



# *Guillaume Bonnefois*

« Approche probabiliste d'adaptation posologique.  
Concrétisation en outil de santé mobile pour l'aide  
à la décision clinique du trouble du déficit d'attention  
avec ou sans hyperactivité»

**Lundi, 5 décembre 2016**

**À 10h00 – Salle S1-125**

**Pavillon Jean-Coutu**

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : Gaëlle Roullin**

**Directrice : Fahima Nekka**

**Codirecteur : Jun Li**

**Membre du jury : Denis deBlois**

**Examineur externe : Nicolas Simon**

**Représentant du doyen de la FESP : Jacques Bélair**

## Résumé

L'atteinte d'un meilleur effet thérapeutique par une posologie effective et adaptée aux besoins spécifiques des patients reste un but ultime de tout praticien. L'utilisation des psychostimulants, largement basée sur des processus essai-erreur, reflète cette situation de façon factuelle chez les enfants diagnostiqués avec le trouble de déficit de l'attention, avec ou sans hyperactivité (TDA/H). Dans ce contexte, les approches pharmacométriques prenant appui sur des nouvelles technologies informatiques et concrétisées en outils de santé mobile, se présentent comme une solution d'avenir à fort potentiel.

Cette thèse porte sur le développement d'une approche d'adaptation posologique des psychostimulants et leurs combinaisons dans le but de sélectionner des régimes d'administration optimaux, tout en considérant les caractéristiques de la population pédiatrique et sa routine quotidienne. Pour cela, nous avons introduit des indicateurs thérapeutiques impliquant le temps ou la concentration et les avons réunis dans l'expression d'une fonction mathématique d'évaluation probabiliste de la performance des régimes d'administration.

En considérant trois niveaux successifs d'adaptation posologique (populationnel, de groupe et individuel) et en tenant compte des propriétés du médicament et du contexte clinique, nous avons développé un algorithme d'optimisation multi-objective par une approche de modélisation et simulation de la pharmacocinétique de population.

Ceci a donné lieu à une sélection *a priori*, au niveau de la population ou du groupe, ou *a posteriori*, au niveau de l'individu, de la dose journalière totale du méthylphénidate et de son fractionnement en matière de doses et de temps d'administration.

Une autre contribution importante de cette thèse se reflète dans l'aspect translationnel des travaux de recherche inclus. En effet, une application mobile a été concrétisée à partir des algorithmes développés, prête à être utilisée dans la prescription quotidienne des psychostimulants afin d'en améliorer l'usage.

Ce parcours de recherche, allant de la conception méthodologique à la valorisation clinique, constitue une preuve de plus du potentiel croissant de la pharmacométrie à l'ère de la santé numérique et mobile.

## Publications

**Bonnefois G**, Barrière O, Li J, Nekka F. *A Probabilistic Strategy for Group-Based Dose Adaptation*. Dans the European Consortium for Mathematics in Industry 2014 proceeding, 2014. (Article publié)

**Bonnefois G**, Barrière O, Nekka F, Li J. *A Computational Strategy for Dose Adaptation at the Population and Group Levels*. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS), 10(3):52 - 63, May- June 2015. (Article publié)

**Bonnefois G**, Robaey P, Barrière O, Li J, Nekka F. *An Evaluation Approach for the Performance of Dosing Regimens in ADHD Treatment*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2016. (Article accepté)

**Bonnefois G**, Robaey P, Li J, Nekka F. *A Minimally Invasive Approach to Guide Methylphenidate Individualization in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. (Manuscrit en preparation)

**Bonnefois G**, Barrière O, Sarem S, Li J, Nekka F. *A Web-Based Application for Limited Sampling Strategy*. J Pharmacokinet/Pharmacodyn Vol 41(1):S96; May, 2014. (Abstract)

**Bonnefois G**, Barrière O, Li J, Nekka F. *A Dose Adaptation Approach of Methylphenidate for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. J Pharmacokinet/Pharmacodyn Vol 40(1):S53; May, 2013. (Abstract)

**Bonnefois G**, Barrière O, Li J, Nekka F. *Population Pharmacokinetics Based Approach for the Selection of Optimal Drug Regimens - the Case Study of Carbamazepine*. Translational Research: From Drug Discovery to Usage- 8th Annual Meeting J Popul Ther Clin Pharmacol Vol 19(2):e187-e216; May 20, 2012 Supplement RQRUM, p10 – 11. (Abstract)