



# *Sarem Sarem*

« Limited Sampling Strategies for Estimation  
of Cyclosporine Exposure in Pediatric Hematopoietic  
Stem Cell Transplant Recipients :  
Methodological Improvement and Introduction  
of Sampling Time Deviation Analysis »

**Lundi, 27 avril 2015  
À 13h00 – Salle S1-125  
Pavillon Jean-Coutu**

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : Gaëlle Roullin**

**Directeur : Fahima Nekka**

**Codirecteur : Catherine Litalien**

**Membre du jury : Grégoire Leclair**

**Examinateur externe : Robert Bies**

**Représentant du doyen de la FESP : À déterminer**

## Résumé

Le suivi thérapeutique est recommandé pour l'ajustement de la dose des agents immunosuppresseurs comme la cyclosporine (CsA). La pertinence de l'utilisation de la surface sous la courbe de concentrations (SSC) comme biomarqueur dans l'exercice du suivi thérapeutique est soutenue par un nombre croissant d'études. Les stratégies d'échantillonnage limitées (LSS), soient basées sur des approches de régression multilinéaire (R-LSS) ou des approches pharmacocinétiques de population, notamment les procédures Bayésiennes empiriques (B-LSS), représentent des méthodes pratiques pour une estimation précise de la SSC. Cependant, pour une application efficace de ces approches, leur conception doit accommoder la réalité clinique, notamment en requérant un nombre minimal de concentrations échelonnées sur une courte durée. Il est aussi important de souligner que l'irrégularité dans le temps de la collecte des échantillons sanguins peut avoir un impact non-négligeable sur la performance prédictive des R-LSS. Or, à ce jour, cet impact n'a fait l'objet d'aucune étude.

Ainsi, cette thèse a d'abord conduit au développement rigoureux d'approches R-LSS et B-LSS. Ces développements ont été réalisés en accordant une attention particulière à leur validation et adéquation cliniques en pédiatrie. Notre méthodologie du développement des LSS se distingue par la considération, d'une façon exhaustive, de toutes les combinaisons possibles d'échantillonnage. Nous avons aussi renversé le dogme issu de la modélisation pharmacocinétique de population, où la qualité du modèle n'est basée que sur le test de validité de l'ajustement, en démontrant que, contrairement aux méthodes courantes, un développement adéquat des modèles pour les B-LSS doit tenir principalement compte de leur utilisation prévue. En outre, une approche de simulation a été utilisée pour analyser l'impact des déviations dans les temps d'échantillonnage sur l'estimation de la SSC. Trois types de scénarios imitant des déviations allant du cas le plus simple avec des écarts de temps constants, à des écarts aléatoires, puis au cas le plus commun où des déviations de nature mixte peuvent se produire. Nos résultats ont prouvé que ces déviations ont un impact important sur la performance des R-LSS. En fait, une considération adéquate de cet impact est essentiel pour à une sélection et une utilisation fiables de ces LSS.

En résumé, cette thèse a pu fournir des améliorations méthodologiques notables, et proposer de nouvelles voies pour l'étude et le développement de stratégies d'échantillonnage limitées afin d'assurer leur bonne utilisation de façon fiable et rationnelle, tout en favorisant leur convenance pour la pratique clinique.

## Publications durant le Ph.D.

**Sarem, S.,** F. Nekka, I. S. Ahmed, C. Litalien and J. Li (2015). "Impact of sampling time deviations on the prediction of the area under the curve using regression limited sampling strategies." **Biopharmaceutics & Drug Disposition**.

**Sarem, S.,** J. Li, O. Barriere, C. Litalien, Y. Theoret, A.-L. Lapeyraque and F. Nekka (2014). "Bayesian approach for the estimation of cyclosporine area under the curve using limited sampling strategies in pediatric hematopoietic stem cell transplantation." **Theoretical Biology and Medical Modelling** 11(39): 1-23.

**Sarem, S.,** F. Nekka, O. Barrière, H. Bittencourt, M. Duval, P. Teira, E. Haddad , Y. Théorêt , A.-L. Lapeyraque and C. Litalien (2014). "Limited Sampling Strategies for Estimating Intravenous and Oral Cyclosporine Area Under the Curve in Paediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation." **Therapeutic Drug Monitoring**.

**Sarem, S.,** F. Nekka, I.S. Ahmed, C. Litalien, J. Li, (2014). Impact of Sampling Time Deviations on the Prediction of AUC Using Limited Sampling Strategies. **J Pharmacokinetic Pharmacodynamic** 41:S69 (Abstract).

**Sarem, S.,** Lapeyraque, A. L., Nekka, F., Theoret, Y., Duval, M., Teira, P. H. Bittencourt, E. Haddad and C. Litalien (2011). "Limited Sampling Strategies for Estimation of Oral Cyclosporine Exposure in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children." **Pediatric Transplantation** Vol. 15: 129-129. Commerce Place, 350 Main St, Malden 02148, Ma Usa: Wiley-Blackwell (Abstract).

**Sarem, S.,** A. Abbassi, O. Barrière, J. Li and F. Nekka . "In-Depth Statistical Analysis of Limited Sampling Strategies and their Implementation in a Computational Tool to Automatize their Evaluation and Selection." (To be submitted)

**Présentations orales ou par affiche aux Conférences Internationales durant le Ph.D.**

**Sarem S.**, et al., Impact of Sampling Time Deviations on Prediction of AUC Using Limited Sampling Strategies, **the fifth American Conference on Pharmacometrics (ACoP 2015)**, 12-15 October, 2014, Las Vegas, NV, US.

Bonnefois G., O. Barrière, **S. Sarem**, J. Li, F. Nekka, A Web-Based Application for Limited Sampling Strategy, **the fifth American Conference on Pharmacometrics (ACoP 2015)**, 12-15 October, 2014, Las Vegas, NV, US.

**Sarem S.**, et al., Limited Sampling Strategies for Estimation of Oral Cyclosporine Exposure in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children, **6<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Transplant Association**, 28 June 2011, Montreal, Quebec, Canada.

**Sarem S.**, et al., Development of Limited Sampling Strategies for Cyclosporine in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, **the third American Conference on Pharmacometrics (ACoP 2011)**, 3-6 April 2011, San Diego, CA, US.