

## 4e Année - Pharmacocinétique



- **Modélisation - Adaptation de posologie** (A. Iliadis) 8 h

<http://pharmapk.pharmacie.univ-mrs.fr/>

- **Interactions des médicaments et pharmacocinétique.**  
**Polymorphisme génétique** (J. Ciccolini) 7 h

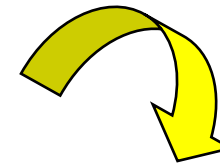
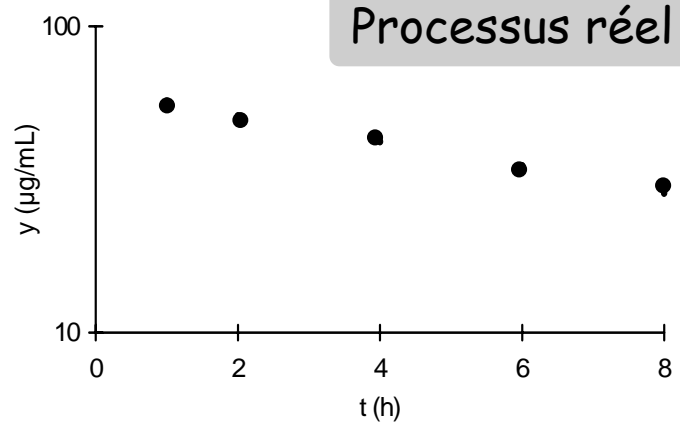
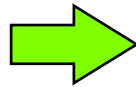
- **Influence de la pharmacocinétique par les facteurs physio-  
pathologiques** (H. Bun) 5 h

# 1e PARTIE : Modélisation et PK

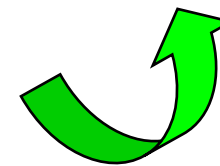
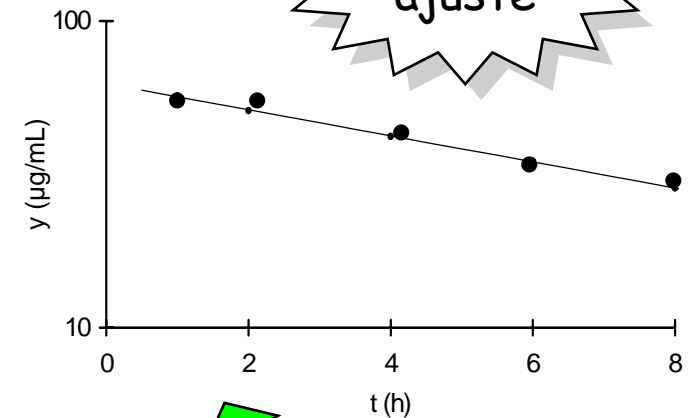


- ❶ Processus PK et modèle mathématique.
- ❷ Identification du processus par la méthode du « modèle » :
  - ★ Caractérisation structurelle et estimation des paramètres.
- ❸ Opérateurs linéaires et non linéaires en PK.
- ❹ Schéma fonctionnel. Le principe de parcimonie.
- ❺ Traitement des données en temps-réel :
  - ★ Estimateur Bayésien. Population et information individuelle.
- ❻ Applications de la modélisation :
  - ★ Simulation, adaptation de posologie.

# Processus réel et modèle mathématique



Modèle ajusté

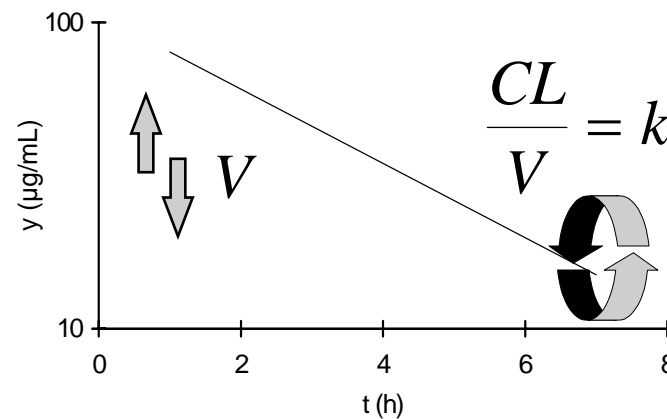


$$\hat{V} = 16 \text{ L}$$

$$\hat{k} = 0.1 \text{ h}^{-1}$$

Modèle mathématique

$$y(t) = \frac{D}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL}{V} \cdot t\right]$$



# Modélisation mathématique



## ● Les modèles sont définis par :

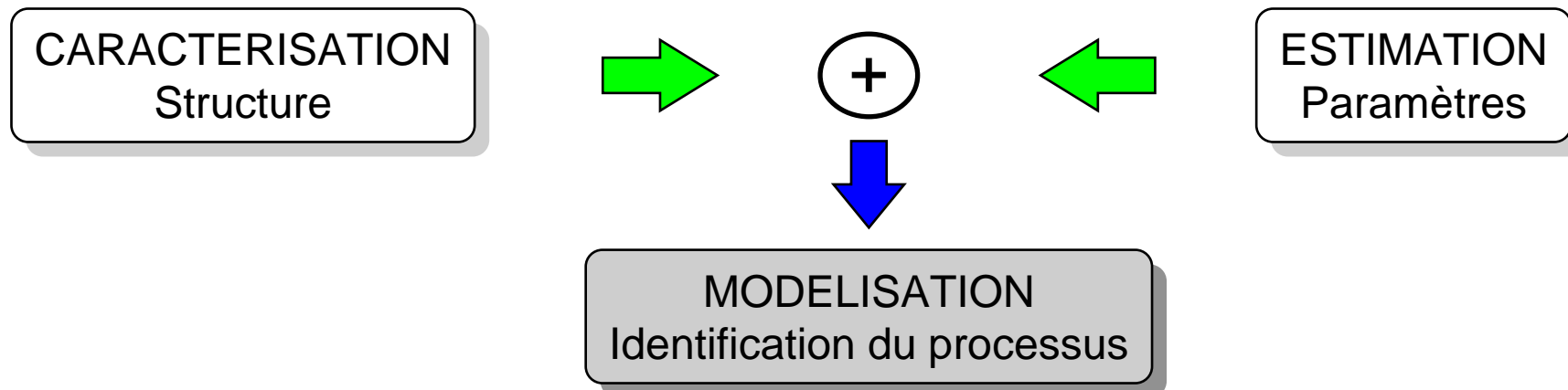
- leur **structure** ( nombre et connectivité des compartiments, etc. ) exprimée par des opérations mathématiques utilisant de paramètres ajustables :

★ **Ex** : 1-cpt,

$$y(t) = \frac{D}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL}{V} \cdot t\right]$$

structure exponentielle, paramètres :  $\underline{x} = [V, CL]$

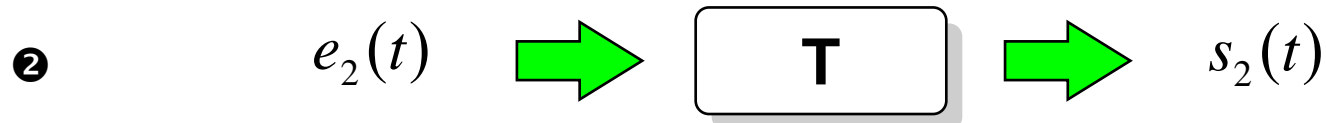
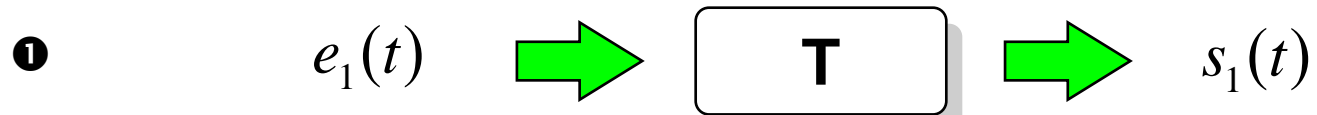
- les **valeurs numériques** des paramètres utilisés :  $[V, CL] = [16 \text{ L}, 1.6 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}]$



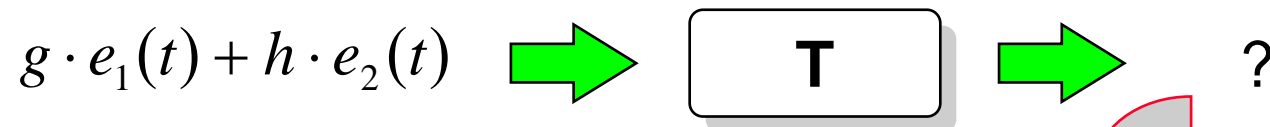
# Opérateurs linéaires



□ Soient :



□ Pour la combinaison des entrées :



➤ L'opérateur T est **linéaire**, si et seulement si :  $= g \cdot s_1(t) + h \cdot s_2(t)$

## Exemple PK (1)



● Pour le modèle mono-cpt :

$$y(t) = \frac{D}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL}{V} \cdot t\right]$$

associer :

- ❶  $y(t)$  à  $s(t)$  et
- ❷  $D$  à  $e(t)$  .

□ Le modèle est un **opérateur linéaire** car quand :

$$D_1 \Rightarrow y_1(t) = \frac{D_1}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL}{V} \cdot t\right] \quad \text{et} \quad D_2 \Rightarrow y_2(t) = \frac{D_2}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL}{V} \cdot t\right]$$

alors

$$g \cdot D_1 + h \cdot D_2 \Rightarrow \frac{g \cdot D_1 + h \cdot D_2}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL}{V} \cdot t\right] \equiv g \cdot y_1(t) + h \cdot y_2(t)$$

Linéarité PK ( proportionnalité )

## Exemple PK (2)



● Pour le modèle mono-cpt :

$$y(t) = \frac{D}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL}{V} \cdot t\right]$$

associer :

- ❶  $y(t)$  à  $s(t)$  et
- ❷  $CL$  à  $e(t)$  .

□ Le modèle est un **opérateur non linéaire** car quand :

$$CL_1 \Rightarrow y_1(t) = \frac{D}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL_1}{V} \cdot t\right] \quad \text{et} \quad CL_2 \Rightarrow y_2(t) = \frac{D}{V} \cdot \exp\left[-\frac{CL_2}{V} \cdot t\right]$$

$$\text{alors } g \cdot CL_1 + h \cdot CL_2 \Rightarrow \frac{D}{V} \cdot \exp\left[-\frac{g \cdot CL_1 + h \cdot CL_2}{V} \cdot t\right] \neq g \cdot y_1(t) + h \cdot y_2(t)$$

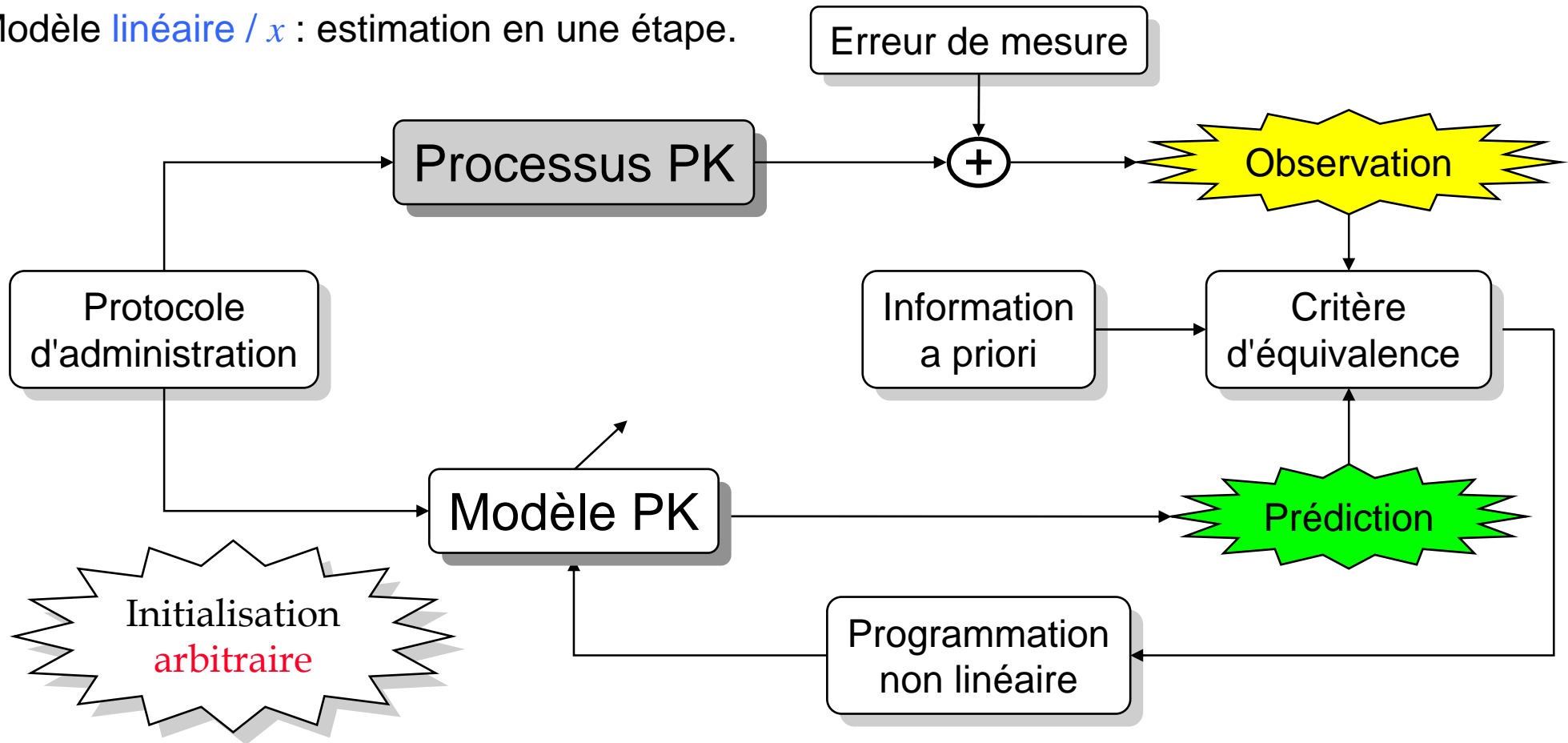
**Non linéarité paramétrique**

# Schéma fonctionnel



Modèle **non linéaire** /  $x$  : itérations jusqu'à la convergence.

Modèle **linéaire** /  $x$  : estimation en une étape.





# Choisir le meilleur modèle



Expr. 1 : Le modèle doit être une description **nécessaire** et **suffisante** du système réel :

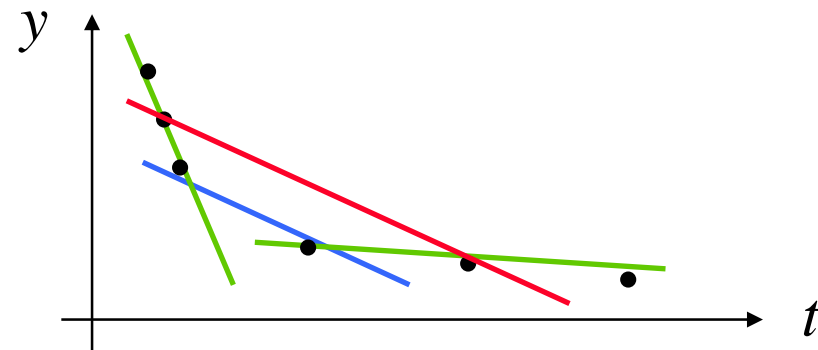
- ★ nécessaire : ajustement satisfaisant sur les données observées.
- ★ suffisante : sans redondance de paramètres dans la structure.

Expr. 2 : La structure du modèle doit être en accord avec le principe de **parcimonie** :

- ★ décrire de manière satisfaisante le processus réel,
- ★ en utilisant le plus petit nombre de paramètres.

□ Ex :


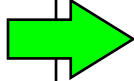

- ★ modèle à 1-cpt **mal spécifié**
- ★ modèle à 3-cpt **redondant**
- ★ le **meilleur** est le modèle à 2-cpt



# Remarques générales (1)



## ● Espace d'observation et espace paramétrique :

	Processus	Modèle	Incertitude
Concentrations			Erreur
Fonctions fond.			Précision

## ● Traitement des données :

- En **temps-différé** : Attendre la dernière observation pour traiter toutes les données.
- En **temps-réel** : Traiter au fur et à mesure que les observations arrivent.

Attention : Au cours des premières étapes, le manque **d'information individuelle** doit être compensé par **l'information a priori** ( études de population ). Cette procédure est appelée **estimation Bayésienne**. Au cours des étapes suivantes, l'information individuelle s'enrichit et l'information a priori doit être progressivement oubliée.

# Estimation Bayésienne (BE)



- BE nécessite peu de prélèvements par individu :
  - Études PK compatibles avec les contraintes éthiques.
  - Coût réduit des études PK.
- BE est recommandée :
  - Pour des analyses efficaces, **mais**
  - Elle requiert :
    - ★ une expérience en collaboration entre plusieurs groupes,
    - ★ opérateurs hautement spécialisés.
- Difficultés :
  - ① Obtenir l'information a priori.
  - ② Équilibrer dynamiquement **l'information individuelle** et **l'information a priori**.

## Remarques générales (2)



- Extensions de la modélisation en PK :

**Administrations répétées** ( systèmes multi-entrée ) et **observations simultanées** sur plusieurs cinétiques ( systèmes multi-sortie ), modélisation de l'erreur de mesure.

- **Validation** : Vérifier si le modèle est "suffisamment bon" pour l'utilisation envisagée :

- tests statistiques, intervalles de confiance, concepts de l'information,
- analyse de sensibilité, analyse des résidus, nouvelles expérimentations.

- Ne pas oublier que :

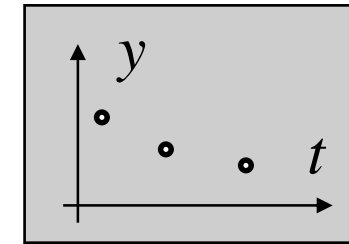
- ❶ Le modèle **n'explique jamais**, mais simplement **décrit** les observations disponibles.
- ❷ Le modèle n'est **jamais une description exacte** de la réalité.
- ❸ La qualité du modèle dépend de la **richesse** de l'information disponible.

# Etablir et utiliser les modèles



Rythme d'administration  
Quantités administrées

Processus PK



Propriétés fonctionnelles

Observations, prédictions, ou contraintes cliniques

Adaptation de posologie

$$\sum_{j=1}^L A_{ij} \cdot \exp(-a_j \cdot t)$$

Simulation