

LENCE
Alex



Introduction

L'informatique est devenue indispensable dans l'étude des phénomènes biologiques. C'est pour quoi l'objectif de ce projet était de modéliser l'action d'un antibiotique sur des colonies bactériennes.

En effet aujourd'hui pour réduire les couts de recherche et développement on modélise l'action d'un médicament sur ordinateur pour estimer plus ou moins précisément l'action dudit médicament sur l'organisme. Bien sur la modélisation informatique n'est pas parfaite, elle s'appuie sur de nombreuses simplifications mais permet néanmoins de donner une assez bonne estimation des phénomènes physiologiques réels.

Pour la réalisation de ce projet nous nous sommes appuyés sur l'article de TAKAYUKI KATSUBE, YOSHITAKA YANO, TOSHIHIRO WAJIMA, YOSHINORI YAMANO, MIKIHISA TAKANO : Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation to Determine Effective Dosage Regimens for Doripenem, dont le but était de doser la prise de doripnem dans un model PK/PD (Pharmacocinétique/Pharmacodynamique).

La pharmacocinétique est l'étude de la variation de quantité d'antibiotique dans l'organisme c'est donc la première étape de modélisation avant de voir son action sur des colonies bactériennes. La pharmacodynamique est quant à elle l'étude de l'action d'un antibiotique sur l'organisme c'est donc l'intégration de la pharmacocinétique sur l'évolution d'une croissance bactérienne.

Pour ce projet il a donc fallu dans un premier temps modéliser l'ingestion du médicament qui est considéré comme une unique dose instantané ainsi que la croissance des colonies bactériennes. La modélisation de ces paramètres est permise par la résolution d'équation différentielle sous matlab.

Grace à ces modélisations on peut a fortiori définir la quantité d'antibiotique nécessaire à l'élimination totale des colonies bactérienne.

Données

Pour l'ensemble des modèles utilisé nous nous appuyons sur des données cliniques qui vont nous permettre d'initialiser nos modèles pour la prédiction de résultats. L'étude porte donc sur 3 patients ayant ingéré une certaine quantité d'antibiotique. Les données présentées sont la variation de la concentration d'antibiotique au cours du temps dans le compartiment centrale. A noter que le compartiment central et le compartiment périphérique n'ont pas de sens réel puisque ne correspondent pas à des grandeurs concrètes (le compartiment central correspond au volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma).

Le premier patient a été soumis à une prise de 1mg d'antibiotique (**fig1** : courbe rouge), le second patient a quant à lui été exposé à une prise de 10mg d'antibiotique (**fig1** : courbe bleu) enfin le troisième patient a été exposé à une prise de 50mg d'antibiotique (**fig1** : courbe verte).

On suit donc la concentration d'antibiotique dans le compartiment centrale de chaque patient au cours du temps sur une période de 24h. On observe comme attendu que le patient soumis à une dose de 50mg possède une concentration en antibiotique bien supérieur aux deux autres patients.

On remarque également que l'antibiotique est éliminé assez rapidement de l'organisme. L'élimination est quasiment totale pour tous les patients au bout de 15h. On en déduit donc que l'élimination de l'antibiotique est proportionnelle à sa concentration tout comme sa vitesse d'entrée dans le compartiment central.

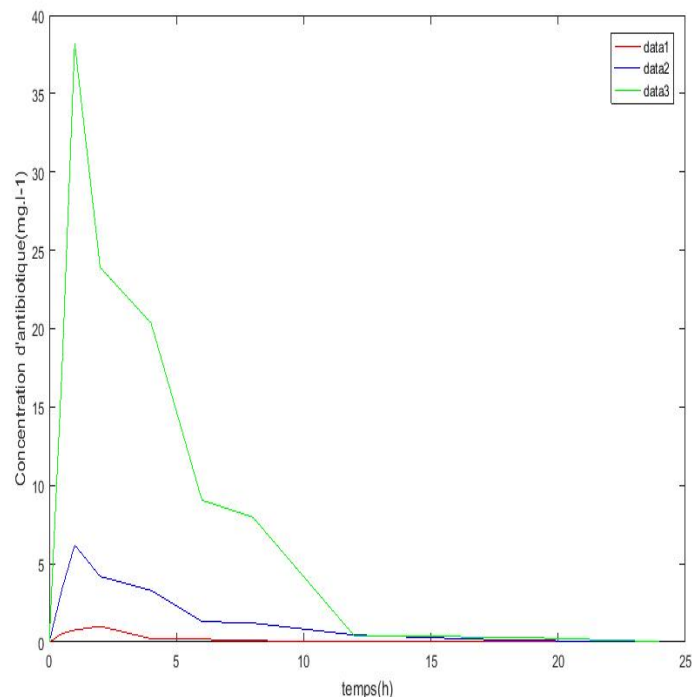


Figure 1 : Variation de la concentration en mg.l^{-1} d'antibiotique dans le compartiment centrale au cours du temps (heure)

A noter que le nombre de patient pour l'expérience est assez faible, il est difficile d'avoir une vision d'ensemble de réaction de prise pour l'antibiotique sur un panel d'uniquement trois patients soumis à des dose d'antibiotiques différentes. Il aurait été préférable de prendre une moyenne de réponse sur un ensemble de patient pour des doses différentes.

Méthodes

Comme dit précédemment on s'appuie sur la méthode PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique). Pour cela on doit mettre au point des équations différentielles pour nous permettre d'estimer et de prédire :

-PK : La cinétique de l'antibiotique c'est-à-dire sa variation de concentration au cours du temps dans l'organisme (on regardera surtout sa concentration dans le compartiment centrale).

-PD : La cinétique de croissance bactérienne. On va dans un premier temps modéliser la croissance bactérienne et ensuite l'intégrer au modèle PK pour simuler l'action de l'antibiotique sur la croissance des colonies bactériennes.

a/ Modèle pharmacocinétique

Dans ce modèle on doit simuler l'ingestion d'une certaine quantité d'antibiotique, son entrée dans le compartiment central avec une vitesse K_a (que l'on devra maximiser par descente de gradient) tout en sachant que le compartiment central a un certain volume (également à maximiser). L'antibiotique peut ensuite passer du compartiment central au compartiment périphérique avec une vitesse K_{cp} ($1.59h^{-1}$). On considère que le compartiment périphérique a un volume de 1L, l'antibiotique pourra repasser dans le compartiment centrale avec une vitesse K_{pc} ($2.26h^{-1}$). Dans le compartiment central l'antibiotique pourra être éliminé avec une vitesse K_e (que l'on devra également maximiser).

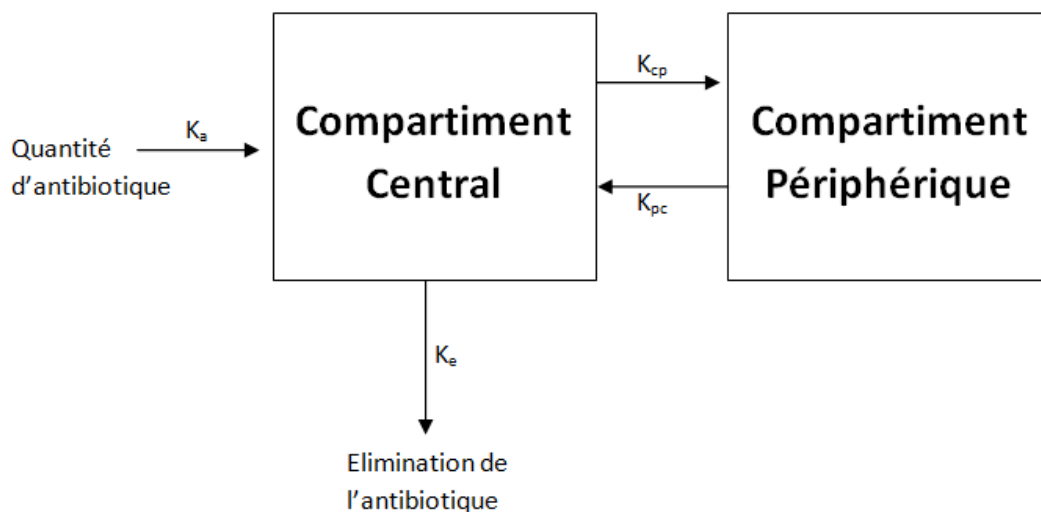


Figure 2 : Schéma de la dynamique de l'antibiotique dans l'organisme. La quantité d'antibiotique ingéré a une vitesse K_a dans le compartiment central. Le passage du compartiment central au compartiment périphérique avec une vitesse K_{cp} ($1.59h^{-1}$) et du compartiment périphérique au centrale avec une vitesse K_{pc} ($2.26h^{-1}$). L'élimination de l'antibiotique se fait avec une vitesse K_e à partir du compartiment central

On en déduit donc les équations suivantes :

$$\frac{dQA}{dt} = -K_a * QA$$

$$\frac{dQA_c}{dt} = K_a * QA + K_{pc} * QA_p - K_{cp} * QA_c - K_e * QA_c$$

$$\frac{dQA_p}{dt} = K_{cp} * QA_c - K_{pc} * QA_p$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{1}{vol} * dQA_c$$

QA : quantité d'antibiotique ingéré (en mg)

QA_c : quantité d'antibiotique dans le compartiment central (en mg)

QA_p : quantité d'antibiotique dans le compartiment périphérique(en mg)

C : concentration de l'antibiotique dans le compartiment central (en mg/l)

$$K_a = K_e = K_{cp} = K_{pc} = h^{-1}$$

$$Vol = L$$

Donc on a :

$$\frac{dQA}{dt} = mg \cdot h^{-1}$$

$$\frac{dQA_c}{dt} = mg \cdot h^{-1}$$

$$\frac{dQA_p}{dt} = mg \cdot h^{-1}$$

$$\frac{dC}{dt} = mg \cdot l^{-1} \cdot h^{-1}$$

Pour ajuster les valeurs de vol , K_a , K_e , on va utiliser la méthode des moindres carrés. On initialise des valeurs d'entrer pour ces 3 variables (on a choisit 10L, 1h⁻¹, 10h⁻¹) ensuite grâce à la fonction `fminsearch` de matlab on peut maximiser des paramètres sur une fonction. Pour notre cas on veut minimiser le Khi2 entre les valeurs de notre modèle et les résultats cliniques. La fonction va donc minimiser le Khi2 par descente de gradient tout en maximisant nos paramètres. Cependant la méthode de descente de gradient nous permet d'avoir qu'un minimum local de la fonction donc selon les paramètres initialisés on ne retrouvera pas toujours les mêmes optimum.

Ensuite une fois les paramètres optimisés on va pouvoir les intégrer au modèle PD. On nous donne la dynamique de croissance des colonies de bactéries.

b/ Modèle pharmacodynamique

Les colonies bactériennes peuvent être dans deux états différents :

-Etat de croissance : les colonies dans cet état peuvent se répliquer avec un facteur de croissance β mais sont sensibles à l'antibiotique.

-Etat de pause : les colonies dans cet état sont incapables de se répliquer mais sont insensibles à l'antibiotique.

Le passage d'un état à l'autre est donné par les constantes K_{pa} (pause à active) et K_{ap} (active à pause). Le passage de l'état actif à l'état de pause est plus lent ($5.59 \cdot 10^{-5} \text{h}^{-1}$) que l'état de pause à l'état actif (0.0297h^{-1}) ce qui explique un nombre plus conséquent de colonies bactériennes en état de croissance.

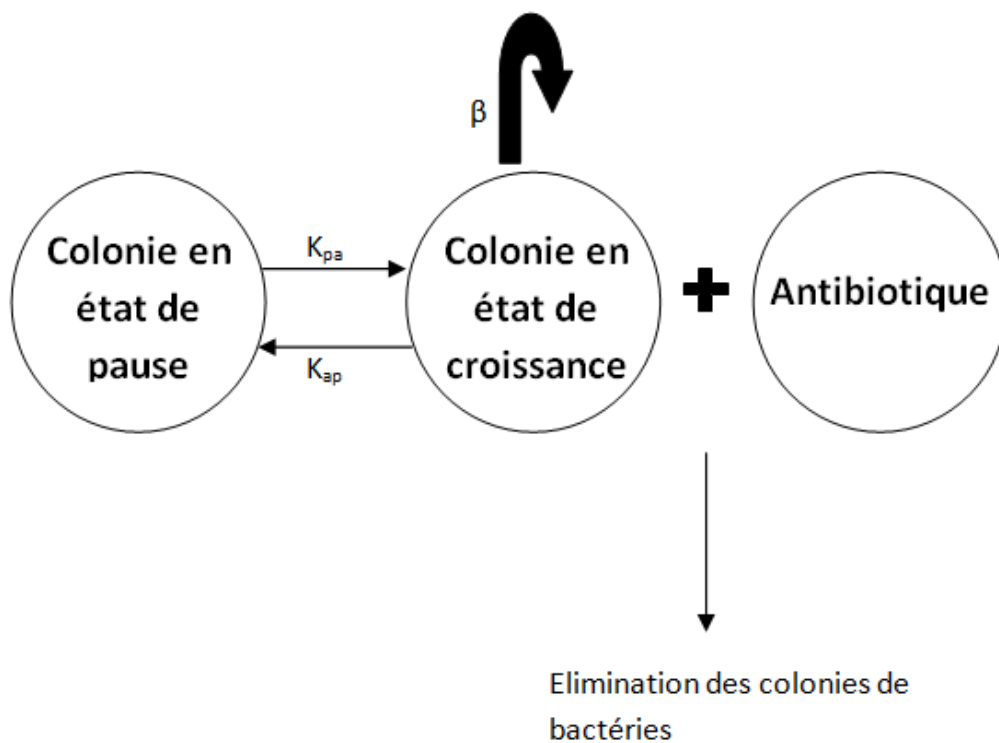


Figure 3 : Schéma de la dynamique des colonies bactériennes dans l'organisme. Le passage de l'état de pause à l'état de croissance se fait à une vitesse $K_{pa}(0.0297 \text{h}^{-1})$ et passer de l'état de croissance à l'état de pause se fait à une vitesse $K_{ao}(5.59 \cdot 10^{-5} \text{h}^{-1})$. L'élimination des colonies active suit une loi de Michaelis-Menten.

On intègre donc les équations de cinétique bactérienne aux équations PK :

$$\frac{dQA}{dt} = -K_d * QA$$

$$\frac{dQA_c}{dt} = K_d * QA + K_{pc} * QA_p - K_{cp} * QA_c - K_e * QA_c$$

$$\frac{dQA_p}{dt} = K_{cp} * QA_c - K_{pc} * QA_p$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{1}{vol} * dQA_c$$

$$\frac{dB_a}{dt} = \beta * B_a + K_{pa} * B_p - \frac{V_m * \frac{dC}{dt}}{K_m + \frac{dC}{dt}} * B_a - B_a * K_{ap}$$

$$\frac{dB_p}{dt} = K_{ap} * B_a - K_{pa} * B_p$$

Comme l'élimination de la bactérie est saturable on utilise un terme de Michaelis Menten.

$$\beta = K_{ap} = K_{pa} = h^{-1}$$

$$\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = CFU.l^{-1}.h^{-1}$$

Résultat

a/ Ajustement des paramètres

On peut soit maximiser les paramètres de chaque patient indépendamment et faire ensuite la moyenne de chaque paramètre optimum (Fig3). On peut également maximiser les paramètres sur les 3 patients en même temps (Fig4).

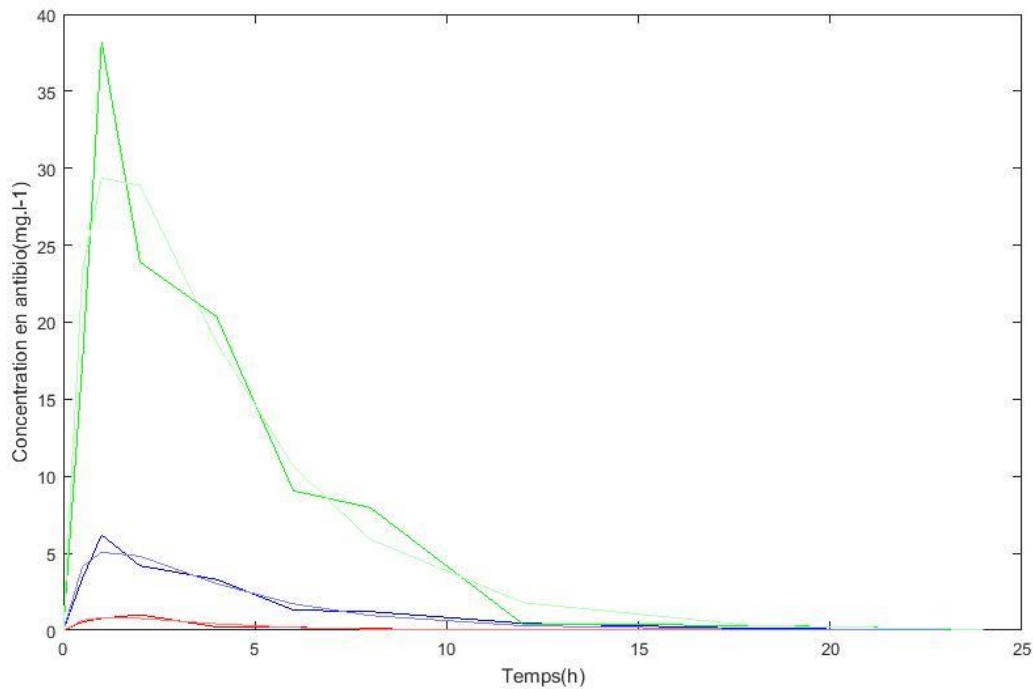


Figure4 : Cinétique de la concentration en antibiotique dans le compartiment central avec un ajustement sur chaque patient. Les courbes les plus foncées sont les résultats cliniques, les courbes claires sont les prédictions grâce aux méthodes données précédemment.
Vert : 50mg
Bleu : 10mg
Rouge : 1mg

Avec ce modèle on obtient en faisant la moyenne de chaque paramètre optimum :

$$K_a = 0.9334h^{-1}$$

$$Vol = 0.5059L$$

$$K_e = 0.7313h^{-1}$$

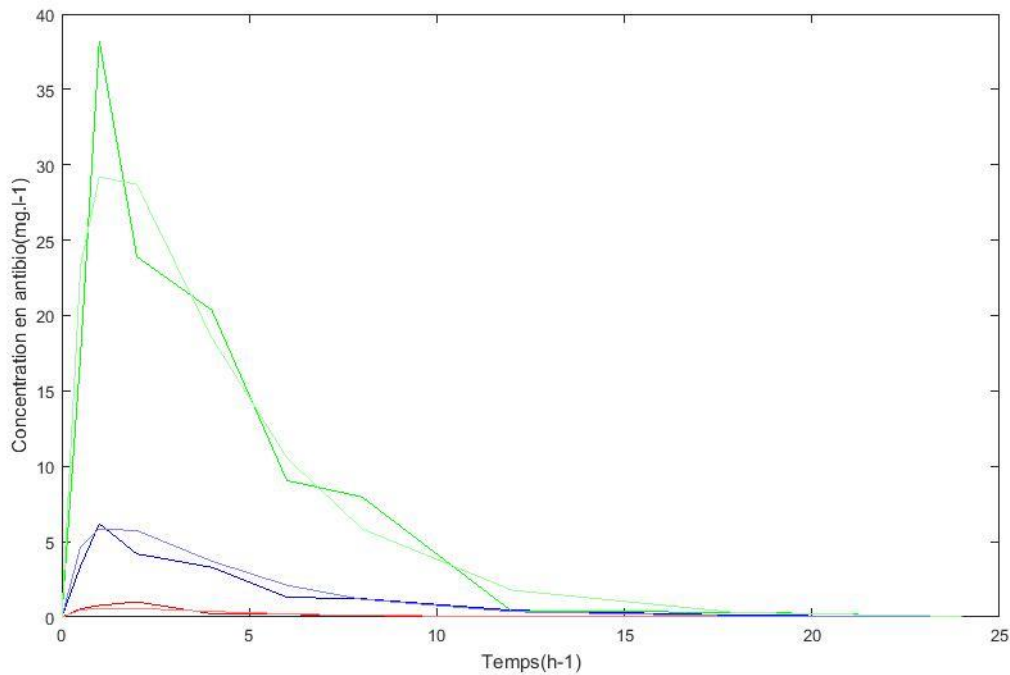


Figure5 : Cinétique de la concentration en antibiotique dans le compartiment centrale en ajustant les paramètres sur les 3 patients à la fois. Les courbes les plus foncées sont les résultats cliniques, les courbes claires sont les prédictions grâce aux méthodes données précédemment.
Vert : 50mg
Bleu : 10mg
Rouge : 1mg

Les paramètres obtenus par cette méthode sont :

$$K_a = 1,0201h^{-1}$$

$$Vol = 0,5718L$$

$$K_e = 0,5400h^{-1}$$

Dans la suite de la modélisation on va prendre ces valeurs pour paramètres. L'avantage de maximiser sur les 3 patients en même temps s'est qu'on minimise l'erreur de descente de gradient. Comme on a dit précédemment la descente de gradient est une méthode qui nous donne un minimum locale et donc en le faisant qu'une fois on minimise l'erreur possible.

On va donc pouvoir intégrer ces résultats au modèle PK.

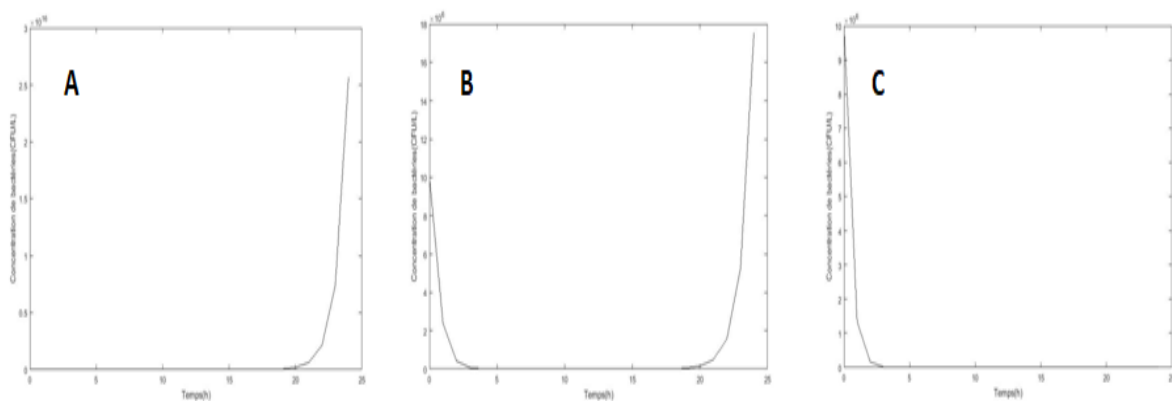


Figure 6 : Cinétique de la croissance bactérienne sur 24h la concentration initiale de bactéries dans l'organisme est de 10^7 CFU/L. **A**/Croissance bactérienne chez un patient soumis à une prise de 1mg d'antibiotique. **B**/Croissance bactérienne pour un patient soumis à un traitement de 10mg d'antibiotique. **C**/Croissance bactérienne pour un patient soumis à un traitement de 50mg d'antibiotique.

On observe sur une période de 24h qu'une prise de 1mg d'antibiotique n'empêche pas la croissance exponentielle des colonies bactériennes. Pour une prise de 10mg on observe bien une élimination des colonies bactériennes sur 20h mais après cela on observe une explosion exponentielle du nombre de colonies bactériennes. Enfin pour une prise de 50mg on observe une élimination de colonies actives de bactérie sur la durée de la simulation.

Si on augmente le temps de simulation pour une prise de 50mg :

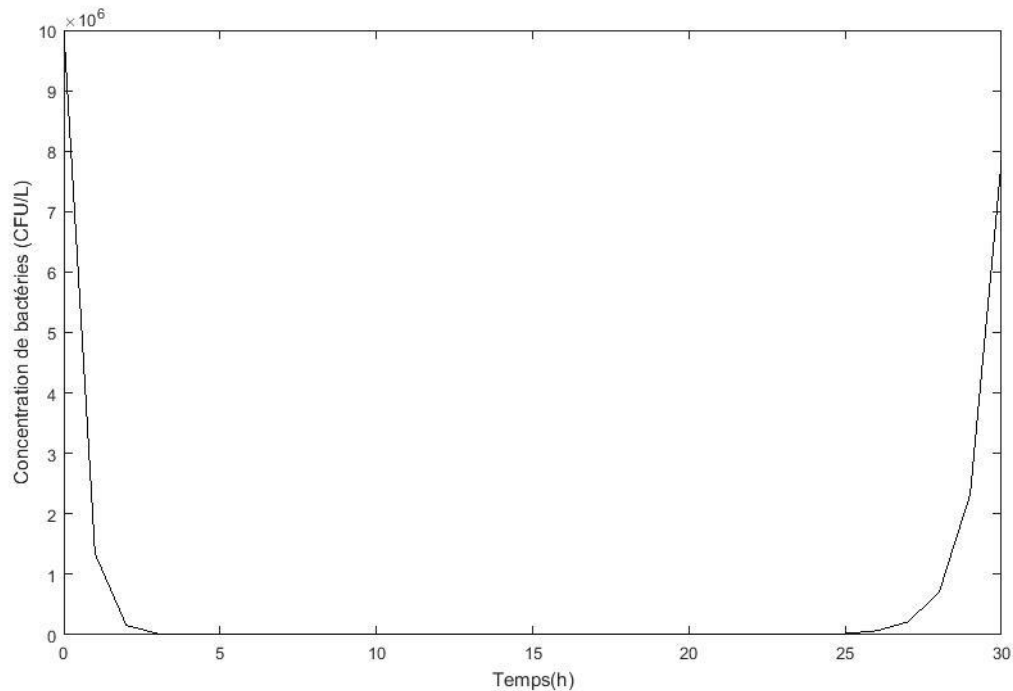


Figure 7 : Cinétique de la croissance bactérienne sur 30h avec une prise de 50mg d'antibiotique la concentration initiale de bactéries dans l'organisme est de 10^7 CFU/L.

On observe donc que même avec une prise de 50 mg d'antibiotique on n'empêche pas la croissance exponentielle du nombre de colonies bactériennes. On peut expliquer ce phénomène par le fait que l'antibiotique est rapidement éliminé par l'organisme et n'a donc pas le temps d'éliminer toutes les colonies. Or même un faible nombre de colonies restant entraine une explosion exponentielle.

On peut donc palier à ce problème de 2 façons :

- Une prise régulière d'antibiotique à chaque fois que l'organisme élimine l'antibiotique le patient doit en reprendre.
- Une prise continu d'antibiotique, une perfusion d'antibiotique.

Etant donné qu'on observe un effet de l'antibiotique à partir de 10mg on va garder cette valeur pour les prochains tests.

Perfusion :

Pour simuler une perfusion il suffit de faire en sorte qu'il n'y est plus de variation de quantité d'antibiotique entrant dans l'organisme on change donc :

$$\frac{dQA}{dt} = 0$$

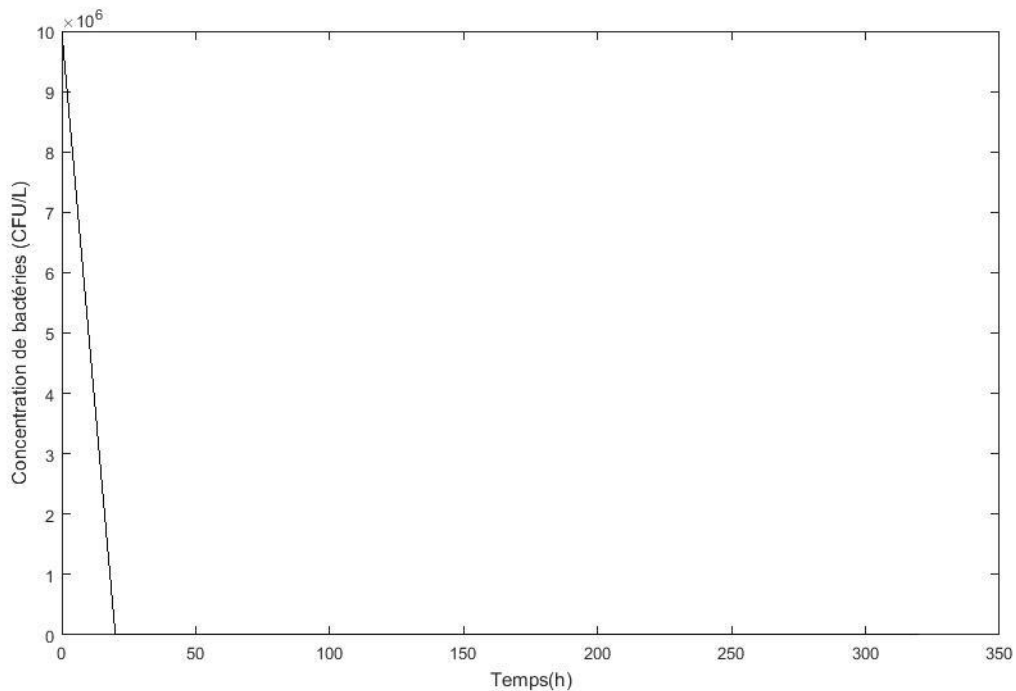


Figure 8 : Cinétique de la croissance bactérienne sur semaine avec une prise de 10mg d'antibiotique la concentration initiale de bactéries dans l'organisme est de 10⁷CFU/L. La prise se fait en continue

On observe donc bien sur une prise continue de 10mg d'antibiotique une diminution de la concentration du nombre de colonie bactérienne active. Cependant si on arrête la perfusion il reste une faible concentration de colonies actives et passives se qui entrainerait à nouveau une explosion exponentielle du nombre de colonies actives.

Dans ce modèle il est donc impossible d'éradiquer complètement les colonies bactériennes. Une façon de palier à ce problème pourrait être de dire que sous une certaine concentration les bactéries ne sont pas suffisamment nombreuses pour continuer de croître et donc meurent. Ou alors d'implémenter un taux de mort des colonies de bactéries.

Prise régulière

Une autre façon de voir le problème serait comme dans la vie de tous les jours envisager une prise régulière d'antibiotique. On pourrait pour cela implémenter une réingestion d'antibiotique quand sa concentration dans le compartiment centrale passe sous un certain seuil.

N'ayant pas réussi à l'implémenter, je peux tout de même parler des effets attendus.

Sur la courbe de la concentration en antibiotique dans le compartiment centrale nous devrions observer un rebond. Il y aura donc des cycles de trois phases d'environ 15h. La première phase serait l'augmentation rapide de la concentration en antibiotique comme sur les graphes précédent, la seconde serait une diminution plus lente par dégradation et élimination, enfin on devrait observer à nouveau une augmentation de la concentration en antibiotique simulant la prise d'un nouvel antibiotique.

Du point de vu de la cinétique du nombre de bactéries, selon la valeur seuil sous laquelle la quantité d'antibiotique doit passer pour induire une réingestion, soit il y aura un petit rebond, c'est-à-dire une diminution rapide du nombre de colonie puis une légère réaugmentation, quand la dose d'antibiotique ne serait plus suffisante et une rediminution après réingestion. Soit une diminution définitive (sur la durée de simulation) ne laissant pas la concentration d'antibiotique descendre sous un taux non significatif pour inhiber l'action des colonies bactériennes.

Dans tous les cas nous resterions confronter au même problème que précédemment, certes sur la durée de simulation le nombre de colonies active avoisinera les 0, cependant il restera toujours des colonies passive insensible à l'antibiotique et capable de se réactivé à n'importe quel moment.

Conclusion

La première chose à dire est que le modèle présente encore des lacunes pour être considéré comme révélateur de la réalité biologique. En effet on a pu observer qu'il était impossible d'éradiquer la menace bactérienne par la simple action de l'antibiotique.

On peut envisager que dans des conditions biologiques ce problème puisse être réglé naturellement, soit par l'action des anticorps qui ne sont pas pris en compte dans le modèle ou par l'anéantissement des colonies sous un certain nombre de colonies critiques.

Cependant malgré ce problème nous avons été en mesure de simuler la cinétique d'un antibiotique dans un organisme, et nous avons pu observer son action sur des colonies bactériennes en intégrant le modèle de cinétique dans le modèle de croissance bactérienne. On a pu déterminer des paramètres optimaux pour notre modèle ainsi qu'une dose minimum requise pour un effet de l'antibiotique sur l'ensemble des colonies bactériennes. On trouve donc que la dose minimum nécessaire d'antibiotique nécessaire est de 10mg.

On a dans un premier temps observé que l'action ponctuel de l'antibiotique pour une quantité de 10mg est suffisante pour avoir une action d'élimination sur 10^7 CFU/L. Cependant elle n'est pas suffisante pour maintenir la concentration de bactérie à 0. L'action de l'antibiotique élimine environ 99% des colonies bactériennes, cependant les 1% restants survivent soit par un état de pause soit par le fait que l'équation est saturable et donc que l'antibiotique ne peut pas éliminer toutes les colonies. Donc même avec un faible taux de bactéries actives, comme leur croissance est exponentielle et que l'antibiotique est éliminé, leur nombre explose rapidement après élimination de l'antibiotique de l'organisme.

On a donc envisagé 2 solutions :

- La perfusion d'antibiotique modélisé par l'absence de variation de quantité d'antibiotique.

- La prise régulière d'antibiotique, à chaque fois que la concentration d'antibiotique descend sous un certain taux, alors on reprend une dose d'antibiotique.

Cependant comme attendu on ne peut pas éliminer toutes les colonies donc on peut juste maintenir un nombre faible de colonies mais on ne peut pas les éradiquer avec ce modèle.

Malgré tout ce modèle nous rend compte assez bien de l'action d'un antibiotique sur des colonies de bactéries et explique pourquoi il faut une prise régulière d'antibiotique pour l'élimination d'une maladie bactérienne.