



Travail réalisé par l'équipe

SBT-09

Constituée de

CASCAIS Raphael

DAMIANI Benoit

ELMZOUDI Taha-Yassine

KLOPOCKI Aurian

De la promotion

P2020

Sujet de l'étude :

Modélisation et développement pharmaceutique : simulation et visualisation de l'effet des médicaments.

Nom de l'entreprise et du partenaire : SERVIER, M. Sylvain Fouliard

Nom du RP : M. Alexandre Richard

Octobre 2017 - Juin 2018

Remerciements

Nous souhaiterions tout d’abord remercier notre partenaire dans ce projet, M. Sylvain Fouliard, pour la proposition de ce sujet qui nous passionné et beaucoup appris, pour ses suggestions et conseils tout au long de l’année, pour ses relectures des différents rapports, et plus généralement pour son temps, son écoute et sa grande disponibilité.

Nous tenons aussi à remercier notre responsable de projet, M. Alexandre Richard, et nos encadrants au sein de l’enjeu Santé et Biotechnologies, Mmes Véronique Le Chevalier, Sarah Lemler et Filipa Lopes, pour leur encadrement, leurs conseils, remarques, suggestions et retours lors des différentes soutenances et leur investissement dans cet enjeu.

Enfin, nous souhaiterions remercier l’école CentraleSupélec pour nous avoir permis de réaliser ce projet, qui nous a bien plus appris que nous le pensions initialement, autant en termes de savoir scientifique que de gestion d’un travail en équipe. Concernant ce dernier point, nous remercions particulièrement MM Emmanuel Odic et Philippe Loiseau pour leur encadrement lors des ADPL.

Résumé

La pharmacocinétique est une branche de la recherche pharmaceutique qui s'intéresse aux interactions entre substances actives et organismes. Elle vise à répondre à la question suivante : quelle dose de médicament convient-il d'administrer à cet individu ? Sachant qu'une trop forte dose peut se révéler néfaste voire toxique, l'enjeu d'une telle réponse est critique. La pharmacologie cherche donc à préciser la marge thérapeutique d'un futur médicament, zone dans laquelle celui-ci possède un ratio bénéfice/risque (ou bien effet recherché/effet secondaire indésirable) acceptable.

L'étude réalisée porte sur un candidat-médicament des laboratoires Servier permettant de réduire le rythme cardiaque. Ce rapport, réalisé dans le cadre du projet enjeu Santé et Biotechnologies à l'Ecole CentraleSupélec, et en partenariat avec M. Sylvain Fouliard, responsable de la plateforme de modélisation transactionnelle chez Servier, présente comment l'implémentation en python d'un modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique classique du corps et de son interaction avec différentes substances actives nous a permis d'obtenir une relation relativement simple reliant l'effet observé sur un patient à la posologie.

La réaction de chaque individu à la même substance est cependant variable, c'est pourquoi nous avons réalisé une étude statistique des résultats en faisant varier différents paramètres. L'utilisation de la méthode des indices de Sobol a permis de faire émerger les paramètres ayant le plus d'influence sur la fréquence cardiaque.

Une étude principalement qualitative a par ailleurs été menée sur le sujet de l'interaction médicamenteuse. La présence d'autres composants actifs dans l'organisme peut en effet réduire l'activité enzymatique liée à notre médicament, ce qui peut avoir des conséquences majeures sur l'effet observé.

Nous avons finalement pu accéder à la marge thérapeutique recherchée en fonction des caractéristiques d'un individu.

Abstract

Pharmacokinetics is a field of pharmaceutical research which focuses on the interactions between various active ingredients and organisms. Its simplified aim is to answer the following question: what drug dose should a precise person be prescribed? The importance of such an answer is crucial, considering that too high a dose could turn out to be harmful or even toxic. Pharmacology therefore studies the therapeutic index of a future drug, the zone in which it is both effective and with sufficiently few side effects.

This study was conducted in the context of a health and biotechnologies project at Ecole CentraleSupélec with the participation of Mr. Sylvain Fouliard, early phase PK/PD modelling team leader at Servier. It focuses on a drug candidate from Laboratoires Servier which reduces a patient's heart rate. Using a Python implementation of a standard pharmacokinetic and

pharmacodynamic model of the human body and its interactions with various active substances, we successfully obtained a fairly simple relation between the observed effect on a patient and the dosage.

However, each person's reaction to the same drug is quite different. Hence, we also carried out a statistical study while tweaking various parameters. Sobol's indexes method allowed for the determination of the parameters influencing the patient's heart rate the most.

We also qualitatively studied drug interaction. Another active substance in the organism could indeed reduce the enzymatic activity linked to our first drug, therefore having major consequences on the observed effect on the patient.

We finally managed to obtain the drug's therapeutic index which depends on the patient's physical characteristic.

Mots clef

Pharmacocinétique, pharmacodynamique, modèle à effets mixtes, Python, métrique, indices de Sobol.

Sommaire

Introduction et contexte du projet	p.6
I) Le modèle PK/PD	p.8
1. Synthèse bibliographique et introduction des principaux concepts.....	p.8
1.1 La pharmacocinétique (PK).....	p.8
1.2 La pharmacodynamique (PD).....	p.9
2. Présentation du modèle.....	p.9
3. L'implémentation du modèle.....	p.11
4. Présentation et analyse des résultats.....	p.12
II) Le modèle à effets mixtes	p.16
1. Introduction et synthèse bibliographique.....	p.16
2. Description détaillée du modèle retenu.....	p.18
3. Présentation et analyse des résultats.....	p.19
3.1 L'évolution de la concentration de médicament et de métabolite.....	p.19
3.2 L'effet global du traitement.....	p.22
4. Un autre modèle : étude de l'interaction médicamenteuse.....	p.26
III) Analyse de sensibilité des paramètres	p.28
1. Motivation.....	p.28
2. Analyse de sensibilité.....	p.28
3. Méthodes d'analyse de sensibilité.....	p.29
3.1 Les méthodes de criblage (screening).....	p.30
3.2 La méthode de décomposition de variance.....	p.30
4. Choix de la méthode d'analyse.....	p.32
5. Implémentation de la méthode d'analyse et résultats.....	p.33
Conclusion	p.38
Méthodologie	p.39
Bibliographie	p.40
Annexes	p.41

Introduction et contexte du projet

Sur une planète regroupant plus de 7 milliard d'êtres humains dont l'espérance de vie ne cesse de globalement augmenter, la médecine moderne, tirée par les financements grandissants dans le recherche et le développement des technologies NBIC notamment, cherche à répondre aux attentes d'humains qui refusent toujours plus de mourir, mais aussi à améliorer les conditions de vie de ceux-ci. [1]

Le développement de l'ordinateur couplé à l'explosion de la puissance de calcul lors des dernières décennies a offert de nouveaux outils de modélisation et simulation à la médecine moderne. Ceux-ci permettent non seulement de tendre vers une médecine plus personnalisée par l'analyse des 10 To de données que comporte l'ADN de chaque humain, mais aussi d'obtenir une médecine prédictive se basant sur les statistiques et bientôt le Big Data. Les simulations numériques permettent d'étudier les interactions entre l'organisme et les différents médicaments, puisque les modèles retenus font généralement appel à des équations différentielles non linéaires que nous ne savons pas résoudre analytiquement. Ainsi, l'avènement du numérique a permis, permet et permettra diverses améliorations des conditions de vie et rallongements de l'espérance de vie humaine, et présente aussi un intérêt plus pragmatique pour les laboratoires pharmaceutiques, car les phases de développement des médicaments peuvent être simplifiées, moins onéreuses et éventuellement raccourcies, puisque les simulations numériques peuvent remplacer certains essais cliniques.

La réalisation de ce projet a été proposée par M. Sylvain FOULIARD (Centrale P2005), responsable de la plateforme de modélisation translationnelle du pôle d'expertise pharmacocinétique des Laboratoires Servier.

Servier est un laboratoire pharmaceutique français indépendant fondé en 1954. Il rassemble 21 600 collaborateurs pour un chiffre d'affaire de 4 milliards d'euros, dont 24% sont réinvestis dans la R&D : Servier investit beaucoup dans la recherche, quand la moyenne du secteur est de 20% environ (d'après *GlobalData Health*). En effet, le progrès par la recherche fait partie des 3 objectifs que le laboratoire s'est fixés, aux côtés de la découverte de médicaments innovants pour mieux soigner et du bien-être de ses employés. Les laboratoires Servier sont spécialisés dans la recherche dans les domaines des neurosciences, de la cancérologie, des pathologies cardiovasculaires, des maladies métaboliques et de la rhumatologie. Il est important de noter que Servier est implanté dans 148 pays répartis sur 5 continents, et réalise 92% de son chiffre d'affaire à l'étranger (ces chiffres sont fournis sur le site officiel de Servier, voir [2]).

Plus spécifiquement, le travail que nous avons réalisé porte sur la pharmacocinétique, branche de la recherche pharmaceutique visant à déterminer la marche thérapeutique pour un médicament donné, est une science relativement récente qui repose sur la modélisation du corps humaine et de ses interactions avec différentes substances actives. Pour déterminer la dose optimale, si elle existe, il est nécessaire de connaître le lien entre celle-ci et l'effet

observé sur l'organisme. Quand il est administré, le médicament est partiellement transformé en d'autres substances actives appelées métabolites. Tout d'abord, la pharmacocinétique (PK) étudie la concentration d'un principe actif dans un lieu d'intérêt en fonction de la dose administrée, de la voie d'administration, de la posologie. Ensuite, la pharmacodynamique (PD) s'intéresse à l'effet en fonction de la concentration. Chacun des principes actifs (médicaments et métabolites) se voit associer un modèle PK/PD. Globalement, c'est donc la simulation de la transformation partielle du médicament combinée à l'utilisation de tous ces modèles qui peut permettre d'affiner les doses de médicament à prescrire.

Le projet a été réalisé dans la continuité d'un travail réalisé lors de l'année 2016-2017. Nous détaillerons au cours de ce document dans quelle mesure et pour quelles raisons nous nous sommes basés puis éloignés de leur travail.

Nous nous sommes intéressés à un médicament permettant de réduire la fréquence cardiaque d'un patient pour combattre l'insuffisance cardiaque par exemple. M. Fouliard nous a fourni un modèle PK/PD du comportement de ce médicament que nous avons dû analyser et implémenter en Python. Nous avons ensuite implémenté un modèle à effets mixtes pour affiner la modélisation choisie. Ceci nous a permis d'effectuer une analyse de sensibilité du modèle aux différents paramètres retenus. Nous sommes finalement en mesure de répondre aux deux principales attentes du partenaire, la première étant la connaissance de l'importance relative de ces paramètres, la seconde étant la capacité de prescrire une posologie spécifique à un patient en fonction de ses différentes caractéristiques.

Le livrable demandé par notre partenaire est d'une part ce rapport du travail réalisé au cours de l'année, et d'autre part les diverses implémentations nécessaires à l'obtention des résultats.

I) Le modèle PK/PD

1. Synthèse bibliographique et introduction des principaux concepts

1.1. La pharmacocinétique (PK)

“Une substance chimique ne peut être un médicament, quel que soit son effet et sa spécificité, si elle n’est pas absorbée convenablement dans le corps, distribuée sur les bons organes, métabolisée d’une façon qui n’annule pas instantanément son effet et finalement éliminée convenablement du corps.” (D’après [3])

La pharmacocinétique (PK) est l’étude de l’évolution temporelle de l’Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l’Excrétion (ADME) d’un médicament ou une entité chimique après son administration. Simplement, et comme nous l’avons brièvement introduit, elle cherche à décrire « ce que le corps fait au médicament » (d’après [4]). Elle tente d’accéder à la concentration des différentes substances actives d’intérêt à leurs lieux d’actions respectifs.

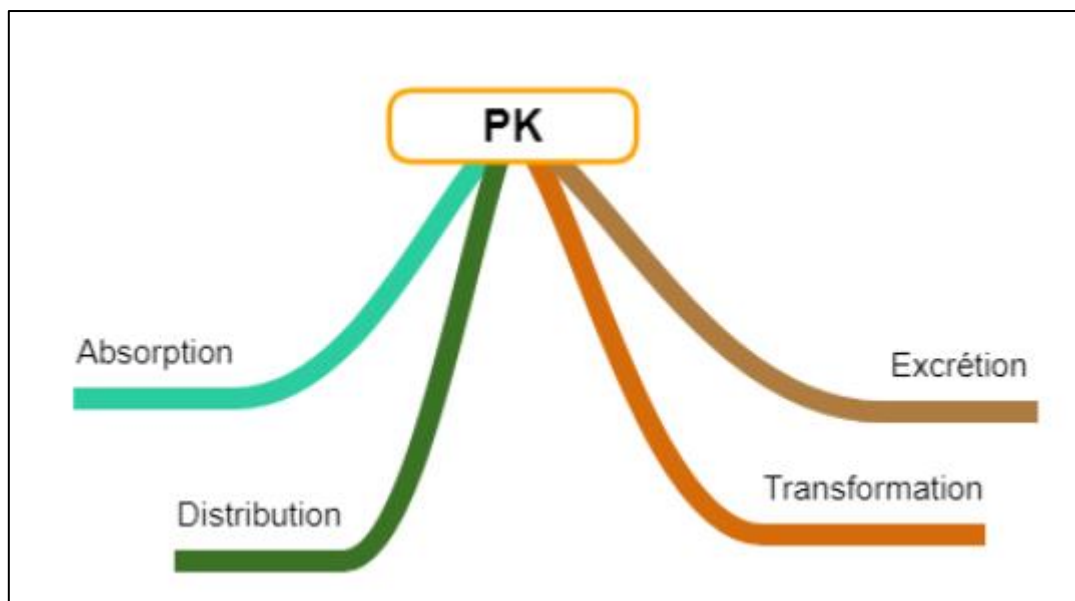


Figure 1. Les différents domaines d’étude de la pharmacocinétique

L’étude des processus ADME dans l’organisme nécessite bien sûr de modéliser celui-ci. La modélisation classique consiste à considérer l’organisme comme un ensemble de compartiments dans lesquels la ou les molécule(s) considérée(s) sont absorbées, échangées, transformées, ou éliminées. L’étude va principalement consister à calculer les différentes

concentrations des substances actives dans les différents compartiments, en fonction du temps.

Les paramètres du modèle les plus utiles pour caractériser la disposition d'un médicament *in vivo* sont :

- La clairance, ou capacité du corps à éliminer une substance (en L/min)
- Le volume de la distribution ou volume apparent du corps (en L)
- La demi-vie, c'est-à-dire Le temps qu'il faut pour que la concentration du médicament atteigne la moitié de sa valeur initiale (en min)
- La biodisponibilité : Le pourcentage du médicament qui atteint la circulation suite à une administration parentérale (sans dimension) (ces paramètres sont tirés de [5]).

Ils sont souvent déterminés à travers un suivi temporel de la concentration du médicament dans le sang ou le plasma.

1.2. La pharmacodynamique (PD)

Comme nous l'avons vu dans la section précédente, la pharmacocinétique permet, par une modélisation du corps en compartiments, d'étudier la concentration d'un médicament au lieu d'action en fonction de la dose prescrite notamment. La pharmacodynamique (PD), complémentaire à la pharmacocinétique, cherche quant à elle à relier concentration et effet sur le patient. De façon schématique, si la pharmacocinétique étudie « ce que le corps fait au médicament », la pharmacodynamique étudie « ce que le médicament fait au corps ».

On distingue deux types de réponses à un médicament : les réponses directes et les réponses indirectes. Dans le premier cas, on dispose d'une relation directe entre effet et concentration. Le second intervient car la réponse n'est pas toujours directe, et on peut concevoir des modèles de réponse indirecte selon le type de médicament. Un exemple de réponse indirecte peut être donné quand l'action d'un médicament sur l'organisme modifie la constante d'une réaction biologique qui synthétise une molécule : l'effet direct du médicament est la variation de concentration de celle-ci, mais l'effet recherché est généralement la conséquence de cette variation (et non la variation elle-même) (la description des types de réponse est explicitée dans [6]).

Indépendamment, pharmacocinétique et pharmacodynamique ne permettent pas d'accéder à la dose à administrer à un patient, d'où la nécessité de recourir à des modèles PK/PD combinant les deux approches.

2. Présentation du modèle

Après cette introduction des concepts importants sur lesquels repose le modèle PK/PD, nous allons présenter précisément le modèle fourni par notre partenaire M. Fouliard.

Comme vu dans la partie dédiée à la pharmacocinétique, on peut modéliser le trajet du médicament dans le corps par une série de compartiments. Le médicament étudié a toutefois une subtilité puisqu'il est en partie transformé par le corps en métabolite, autre substance active qui permettra elle aussi de réduire les battements cardiaques. Le système de compartiments se divise ainsi en une partie médicament (gauche) et une partie métabolite (droite) comme représenté sur la figure 2. Les compartiments 1, 2, 3, 4, 5 et 6 sont respectivement ceux représentés par N_1 , N_2 , N_3 , N_4 , N_s et N_m sur cette figure.

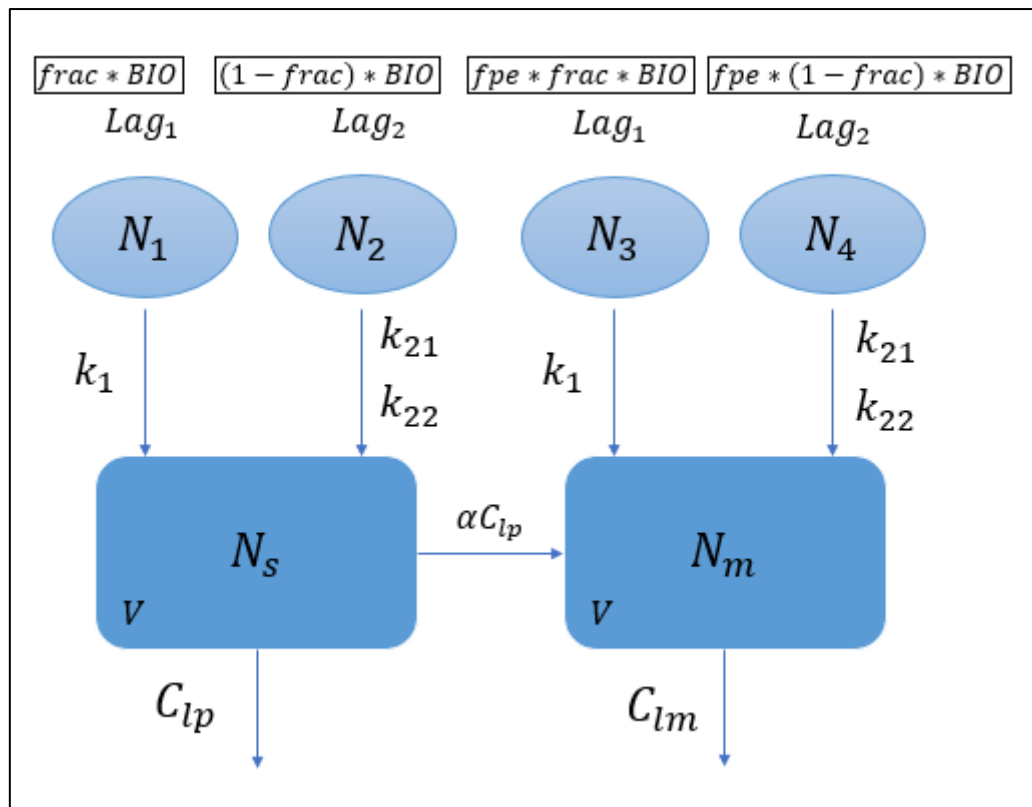


Figure 2. Représentation des différents compartiments de la modélisation

Sur ce schéma :

- $frac$ représente la fraction de la dose de médicament qui atteint les compartiments 1 à 4
- fpe correspond au taux de médicament transformé en métabolite (et donc parvenant aux compartiments 3 et 4)
- BIO est une constante variant selon les individus
- Lag_1 , Lag_2 représentent le temps nécessaire au médicament pour arriver aux compartiments N_1/N_3 et N_2/N_4 ;
- k_1 , k_{21} et k_{22} sont des constantes de réaction. Le passage de N_2 à N_s ou de N_4 à N_m s'effectue d'abord avec la constante de réaction k_{21} puis avec k_{22} au bout d'un temps noté MMI ;

- Cl_p et Cl_m représentent la clairance associée au médicament/métabolite (volume de médicament/métabolite éliminé par heure) ;
- V est un volume fixé dans lequel le médicament et le métabolite sont en solution
- α est un réel positif inférieur à 1.

On peut déduire de ce modèle une série d'équations tirées de la cinétique chimique qui vont nous permettre, par résolution numérique, d'accéder à N_s et N_m , qui à leur tour permettront de déduire l'effet du médicament (i.e. l'évolution des battements de cœur du patient) par les équations de pharmacodynamique :

$$\begin{aligned}
 - \frac{dN_1}{dt} &= -k_1 N_1 \\
 - \frac{dN_2}{dt} &= -k_2(t) N_2 \\
 - \frac{dN_3}{dt} &= -k_1 N_3 \\
 - \frac{dN_4}{dt} &= -k_2(t) N_4 \\
 - \frac{dN_s}{dt} &= -\frac{(1+\alpha)Cl_p}{V} N_s + k_1 N_1 + k_2(t) N_2 \\
 - \frac{dN_m}{dt} &= -\frac{Cl_m}{V} N_m + k_1 N_3 + k_2(t) N_4
 \end{aligned}$$

Le modèle pharmacodynamique correspond à l'occupation des récepteurs du cœur par le médicament ou le métabolite :

$$\begin{aligned}
 - \frac{d\rho_s}{dt} &= Kon_s C_s (1 - (\rho_s + \rho_m)) - Koff_s \rho_s \\
 - \frac{d\rho_m}{dt} &= Kon_m C_m (1 - (\rho_s + \rho_m)) - Koff_m \rho_m \\
 - B(t) &= base(t) (1 - E_{max}(\rho_s + \rho_m))
 \end{aligned}$$

Où l'on note :

- ρ_s et ρ_m la proportion de récepteurs occupés par le médicament/métabolite ;
- $Kon_s/Koff_s$ et $Kon_m/Koff_m$ les constantes d'association/dissociation du médicament/métabolite ;
- E_{max} l'effet maximal observable (en termes de baisse de la fréquence cardiaque) ;
- $base(t)$ la fréquence cardiaque du patient sans traitement ;
- $B(t)$ la fréquence cardiaque du patient pendant le traitement ;

La relation entre fréquence cardiaque et taux de récepteurs occupés est finalement assez simple, mais il est impossible de déterminer ce taux sans passer par la pharmacocinétique, d'où la nécessité de combiner les deux approches.

3. L'implémentation du modèle

L'une des missions données au début du projet était d'expliquer les erreurs de modélisation présentes dans les simulations faites par le groupe de l'année passée. Nous avons suspecté

que la méthode d'Euler, qui avait été utilisée pour résoudre les équations de pharmacocinétique et pharmacodynamique, était la cause de ce problème, cette méthode étant en effet connue pour être assez approximative. Nous avons donc choisi de nous éloigner significativement du travail déjà réalisé et de recoder entièrement le modèle en Python en utilisant cette fois-ci le module de résolution d'équations différentielles *odeint* de *Scipy*, plus performant et générant moins d'erreurs de calcul (le fonctionnement de ce module est expliqué dans la partie Méthodologies). On constate ainsi sur la figure 3 que le problème du « pic » en début de simulation est résolu.

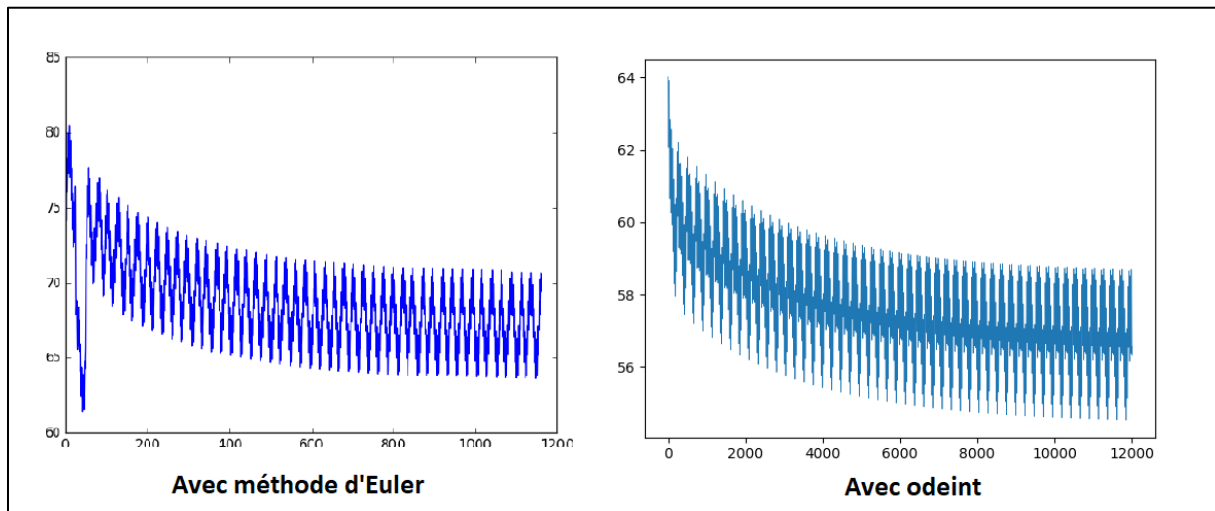


Figure 3. Résolution du problème du « pic » par changement de méthode d'intégration

4. Présentation et analyse des résultats

Le principe des simulations qui seront présentées ici est d'observer la réponse d'un patient moyen à qui l'on administre une dose de 40, 80 ou 120mg de médicament toutes les 24h. On peut commencer par tracer l'allure de la concentration en médicament dans le compartiment (1) au cours du temps (figure 4).

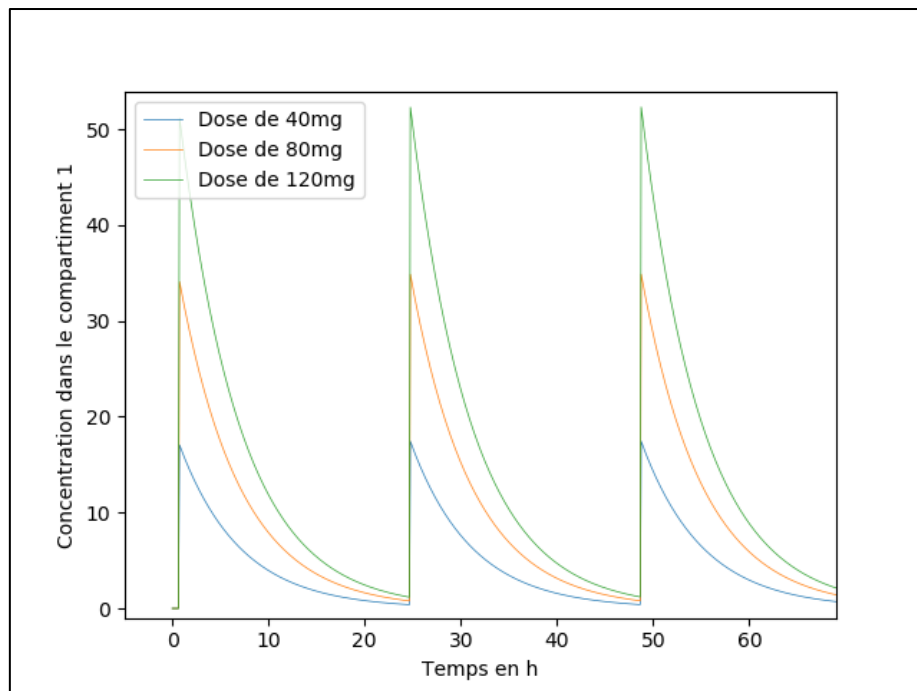


Figure 4. Concentration en médicament dans le compartiment 1 en fonction du temps

Comme on pouvait le prédire à partir des équations différentielles, l'allure de la concentration dans le compartiment 1 est celle d'une exponentielle décroissante. On remarque que l'élimination du médicament dans ce compartiment est presque complète au bout de 24h, ce qui n'est pas le cas du compartiment 2, comme on le voit sur la figure 5.

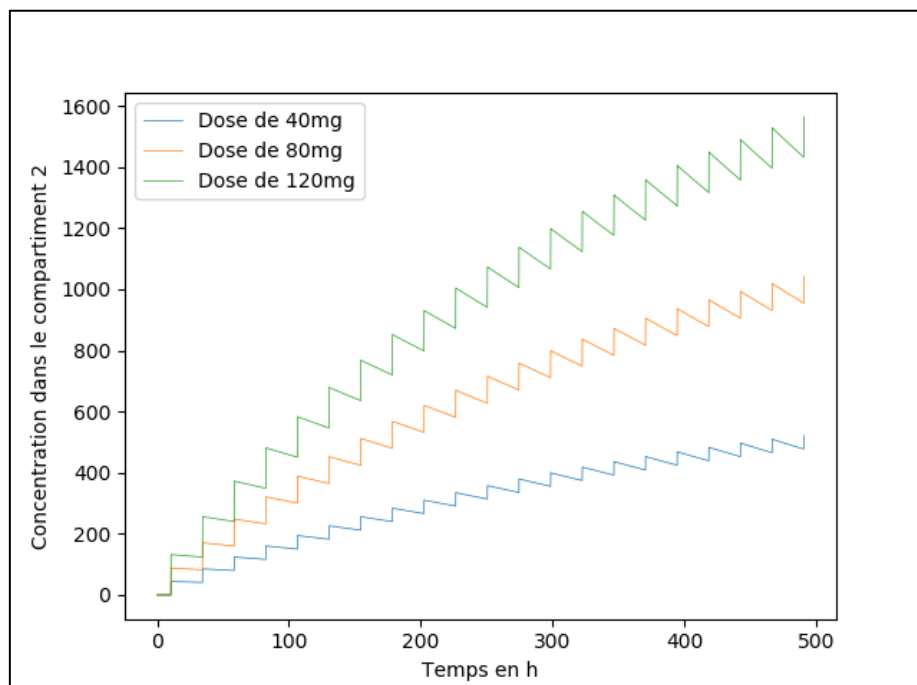


Figure 5. Concentration en médicament dans le compartiment 2 en fonction du temps

Les portions de droite observées ici sont en fait des portions d'exponentielles décroissantes, mais dont le temps caractéristique est bien supérieur à 24h. Le médicament a donc tendance

à s'accumuler dans le compartiment 2. Pour les compartiments 3 et 4, on a exactement les mêmes allures que pour 1 et 2 puisque les équations sont identiques.

Intéressons-nous désormais à la concentration en médicament et en métabolite au lieu d'action (compartiments S et M), représentée sur la figure 6.

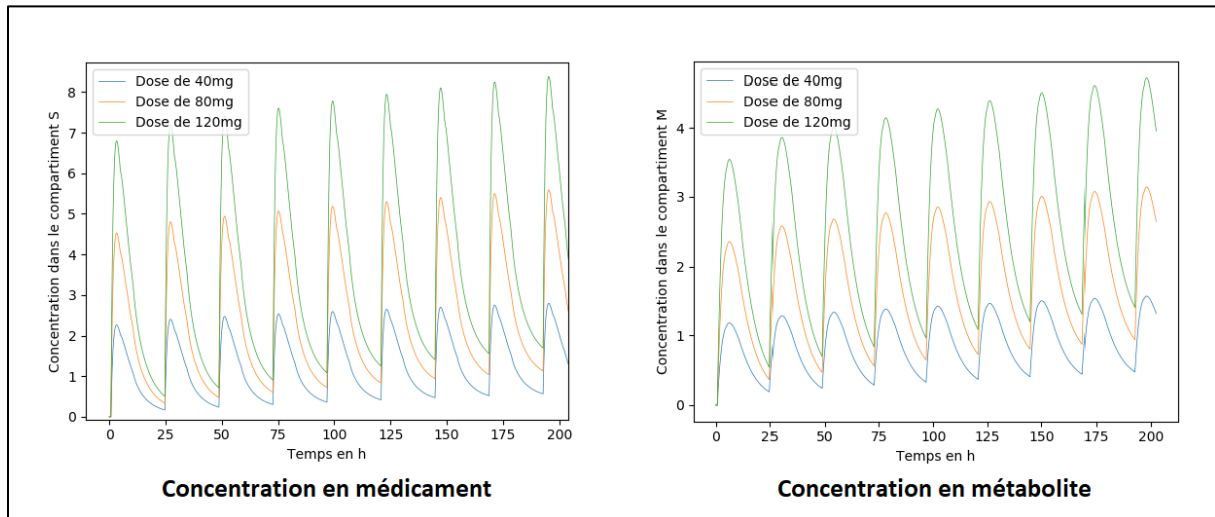


Figure 6. Concentration en médicament et en métabolite dans les compartiments S et M en fonction du temps

Les allures pour le médicament et le métabolite sont similaires, avec tout de même une élimination plus lente pour le métabolite, qui s'explique par une constante d'élimination moins élevée. La concentration moyenne croît lentement jusqu'à atteindre un équilibre.

A partir de ces concentrations, on peut calculer numériquement à partir des équations de pharmacodynamique le taux de récepteurs occupés par le médicament et le métabolite, comme on le voit sur la figure 7.

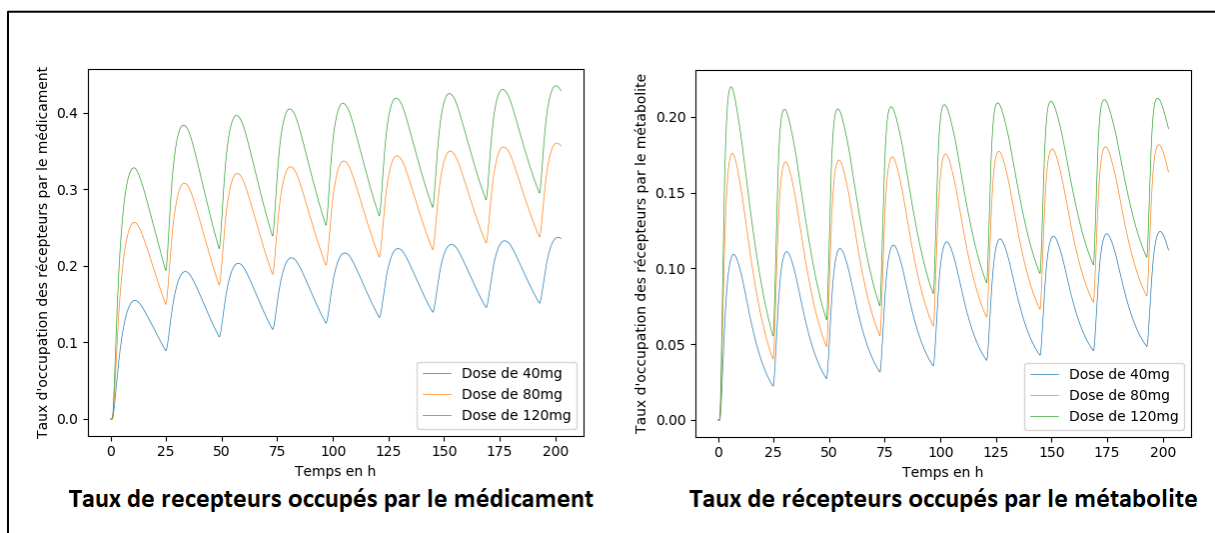


Figure 7. Taux de récepteurs occupés par le médicament et le métabolite

Ici encore les allures sont similaires, mais les variations plus prononcées pour le métabolite en raison de constantes de réaction cette fois-ci plus élevées pour le métabolite. On peut par

ailleurs tracer (figure 8) le taux de récepteurs occupés au total, qui est en lien direct avec l'évolution de la fréquence cardiaque du patient.

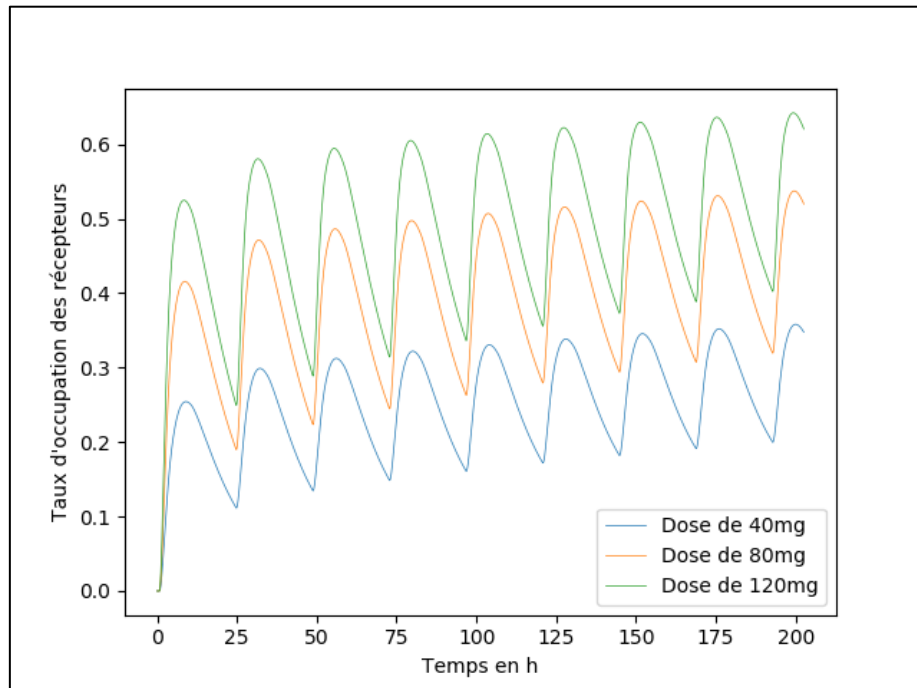


Figure 8. Taux de récepteurs occupés par le médicament et le métabolite

Nous en venons donc au point le plus crucial : l'évolution des battements en fonction de la dose de médicament. La figure 9 présente l'allure obtenue pour les trois doses étudiées.

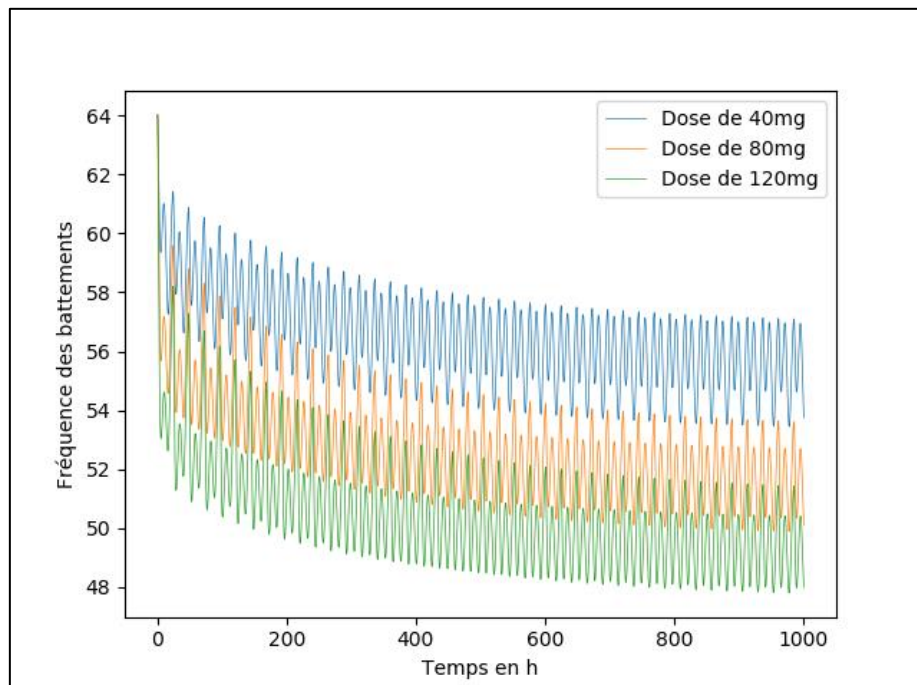


Figure 9. Evolution de la fréquence cardiaque en fonction du temps et pour différentes doses

On constate que la fréquence des battements atteint un bon équilibre en valeur moyenne au bout d'un mois (720h) avec un résultat déjà bien visible au bout de 15 jours. On peut

également conjecturer que l'effet n'est pas linéaire en fonction de la dose, ce que l'on peut mettre en lien avec un modèle classique de pharmacodynamique (dit modèle Emax) :

$$E = E_{max} \frac{D}{D + D_{50}}, \text{ ou encore } \frac{D}{D_{50}} = \frac{E}{E_{max} - E} \quad (*)$$

Où E_{max} est la baisse maximale de fréquence cardiaque possible, D la dose administrée et D_{50} la dose nécessaire pour obtenir la moitié de l'effet maximal. En effet, si l'on trace la fraction précédente contenant l'effet en fonction de la dose, on obtient bien une droite par nos simulations numériques, comme représenté sur la figure 10.

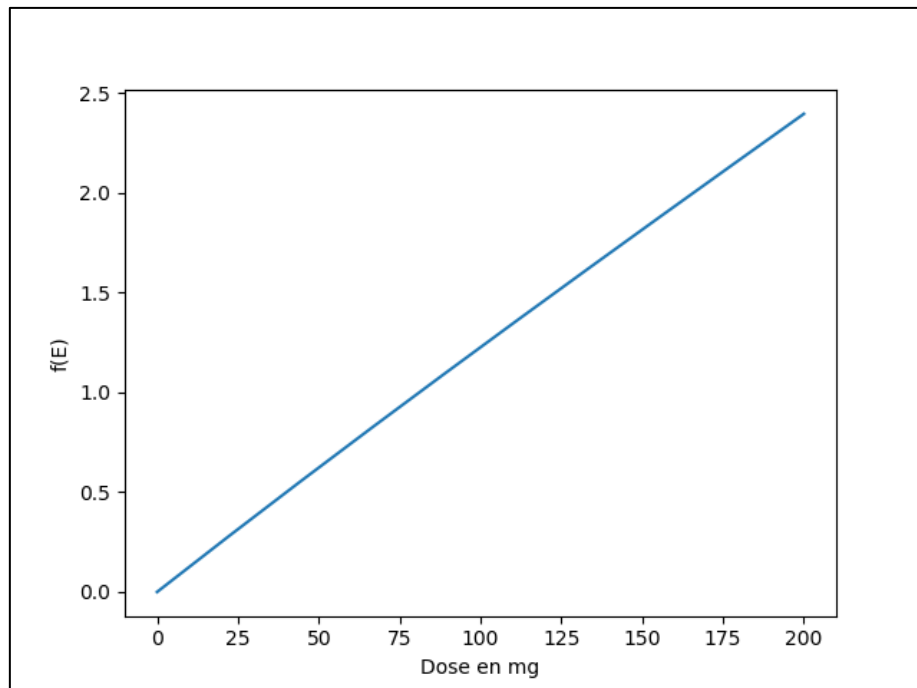


Figure 10. Mise en évidence du modèle Emax

On trouve par régression linéaire un coefficient de corrélation $R^2 = 0.99991$ et une pente nous permettant de remonter à une valeur pour D_{50} : $D_{50} = 84mg$.

En résumé, la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique a permis de simuler entièrement l'évolution de la fréquence cardiaque d'un patient au cours du temps, jusqu'à permettre d'obtenir une relation simple entre dose et effet. Toutefois, ces simulations ont été réalisées avec les valeurs moyennes de chaque constante, qui peuvent varier selon les individus. D'où la nécessité de passer à un modèle à effets mixtes.

II) Le modèle à effets mixtes

1. Introduction et synthèse bibliographique

Les modèles PK/PD ne suffisent toutefois pas à appréhender toute la complexité du problème en jeu. En effet, seuls, ils ne sont capables que de rendre compte d'effets fixes et moyens, que l'on peut alors simplement modéliser par des paramètres fixes, déterminés par des études ou estimés. Ces paramètres fixes simplifient significativement le problème, puisqu'on considère alors qu'une population se restreint à un groupe d'individus identiques en tout temps. C'est toutefois un bon départ d'étude qui permet de donner des résultats pour un individu.

La réalité est bien évidemment différente, et il est absolument nécessaire d'affiner notre modèle. En effet, plusieurs études ont montré qu'il existait deux types de variabilité : IIV (*inter-individual variability*) et IOV (*inter-occasion variability*). L'une rend compte de la variabilité entre individus : chacun possède son propre métabolisme et réagit donc de façon unique à une substance donnée. L'autre rend compte de la variabilité dans le temps : un individu donné peut réagir différemment suivant plusieurs échelles de temps, allant des différents moments de la journée aux différentes saisons de l'année. Ainsi, pour élaborer une modélisation réaliste qui tient compte de la quasi unicité de chaque individu, il devient nécessaire de considérer que les paramètres du modèle PK/PD ne peuvent être considérés comme fixes ou déterminés.

Les modèles mixtes développés dans la théorie des probabilités permettent de donner une réponse satisfaisante à cette nouvelle problématique. Théoriquement, il s'agit de décomposer comme suit un terme connu d'observation en la somme de termes respectivement d'effets fixes, d'effets aléatoires, complétés par un terme d'erreur aléatoire :

$$Y = X\beta + Zu + \epsilon$$

Les ingénieurs qui travaillent sur la modélisation PK/PD utilisent quant à eux des modèles non linéaires qui prennent en considération la variation dans le temps. Bien qu'on puisse estimer les paramètres par une méthode standard de moyennage, il existe une méthode dite de détermination par approche de population. Les paramètres probabilistes sont déterminés par des méthodes implémentées dans des logiciels tels que NONMEM ou plus récemment MONOLIX et qui se basent sur des données de population, comme le précise Xavier Delavenne dans son ouvrage sur l'apport des modèles mixtes sur l'étude des variabilités (voir [7]). Ces logiciels, qui ont fait leur apparition relativement récemment (1970 pour NONMEM) basent leurs algorithmes sur ce principe de modèle mixte non linéaire.

Dans le cas général, il s'agit de considérer que le paramètre $p(i)$ relatif à l'individu i suit une fonction dépendant d'un paramètre P typique et moyen de la population considérée et d'une variable aléatoire δ_i distribuée selon une loi normale $N(0, \omega)$, comme expliqué dans l'ouvrage de référence en la matière, le *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* [2]:

$$P_i = f(P, \delta_i)$$

Cette fonction f est très souvent une exponentielle, comme on peut l'apprendre d'une étude menée sur le Topotecan [3]:

$$P_i = P \times e^{\delta_i}$$

On peut ajouter une seconde variable aléatoire σ_{ij} (suivant une loi normale $N(0,\tau)$) qui rend compte de la variabilité inter-occasion pour un individu i donnée à un moment j . On obtient :

$$P_{ij} = P \times e^{\delta_i + \sigma_{ij}}$$

Il est donc important de retenir qu'avant toute modélisation, les paramètres seront aléatoirement déterminés par des variables aléatoires qui quantifieront la perturbation vis-à-vis de la moyenne dans la population. Comme dans beaucoup de statistiques naturelles (comme la répartition des tailles sur une population), ces variables aléatoires suivent des lois normales réparties autour de la valeur nulle (puisque ce sont des perturbations). En effet, on peut observer que beaucoup de paramètres biologiques se distribuent selon une loi normale. Ceci est dû aux faits que nous exerçons tout de même tous les mêmes fonctions vitales, et que de ce fait la dispersion de valeur de nos paramètres reste limitée (par exemple, les personnes adultes font des tailles relativement similaires quand on regarde de l'ordre de 0,1m). Les variances peuvent être déterminées par les logiciels mentionnés plus haut.

2. Description détaillée du modèle retenu

Pour tenir compte de ces variabilités individuelles et occasionnelles, notre partenaire nous a fourni un modèle complet comprenant les valeurs des paramètres en distinguant les contributions fixes et variables. Ces valeurs sont issues d'estimations de paramètres assez complexes, qui représentent un travail à part entière. De ce fait, nous ne l'avons pas intégré dans notre travail, car les notions en jeu étaient bien à l'écart du développement du modèle, qui est depuis le début notre objectif. Nous nous sommes tout de même penchés sur la question sur les conseils de nos encadrants afin de nous sensibiliser à ce pan du problème qui reste tout de même nécessaire à la réalisation du modèle, puisqu'il permet de trouver toutes les valeurs numériques utilisées.

Nous allons ici présenter un récapitulatif des constantes impliquées dans notre modèle. Il est à noter que certaines constantes ne sont pas sujettes à quelque variabilité : elles sont relatives par exemple à la posologie, et ne change pas d'un individu à l'autre. En ce qui concerne la variabilité inter-occasionnelle, deux échelles de temps ont été considérées : la journée, et la semaine, suivant les constantes. Il s'agit là alors de considérations biologiques. Le tableau 11 regroupe les valeurs numériques fournies par notre partenaire ; une case vide signifie une variabilité supposée nulle.

Tableau 11. Récapitulatif des valeurs numériques des paramètres du modèle.

Constante	Effet fixe	Var. individuelle	Var. occas. Journée (%)	Var. occas. Semaine (%)
CLP (L/h)	160			
V (L)	201	47.1		32.2
α	0.031			
CLM (L/h)	55.6	24.6		18.3
FPE	0.22		33.3	

KA1 (1/h)	0.158			
KA21 (1/h)	0.0073	63.8		66
KA22 (1/h)	0.00271			141
LAG1 (h)	0.754			
LAG2 (h)	4.97			
BIO	1	43.8		
MMI (h)	5.59			
FRAC	0.426			
ADD_P (ng/ml)	0			
PROP_P (%)	24.7			
ADD_M (ng/ml)	0.3			
PROP_M (%)	16.2			

3. Présentation et analyse des résultats

Le modèle à effets mixtes repose donc sur une étude statistique des résultats obtenus pour plusieurs réalisations des variables aléatoires retenues. Cette étude statistique nécessite de réaliser de nombreuses simulations. Il est donc important d'implémenter une méthode permettant d'enregistrer les données produites par ces simulations, pour ne pas avoir à les recalculer à chaque fois. Dans notre cas, il fallait entre une et dix minutes de calcul pour réaliser 1000 simulations en fonction de la durée d'une d'entre elles (soit 22h, soit 25 jours), mais on peut tout à fait imaginer réaliser 100 fois plus de simulations pour obtenir des résultats plus précis.

Les résultats seront divisés en deux parties : la première s'intéresse à diverses concentrations obtenues, tandis que la seconde étudie l'effet en termes de fréquence cardiaque obtenu auprès du patient. A chaque fois, nous présenterons l'allure globale sur 25 jours, puis nous détaillerons les allures sur le 1^{er} jour (régime transitoire) et sur le 15^{ème} jour (régime établi).

Chaque graphe regroupe la moyenne sur toutes les simulations ainsi que les quantiles à 5% et 95%. La médiane n'a pas été représentée pour ne pas alourdir les graphes, et parce qu'elle est systématiquement très proche de la moyenne.

3.1. L'évolution de la concentration de médicaments et de métabolites

Nous présentons ici l'évolution des concentrations de médicament dans le compartiment 5 et de métabolite dans le compartiment 6. On notera que les échelles de concentrations sont logarithmiques. La figure 12 décrit l'allure générale de celles-ci, quand on injecte au patient 121 mg de médicament (cette valeur sera justifiée un peu plus loin) toutes les 24h. Cette posologie sera par la suite désignée par posologie classique.

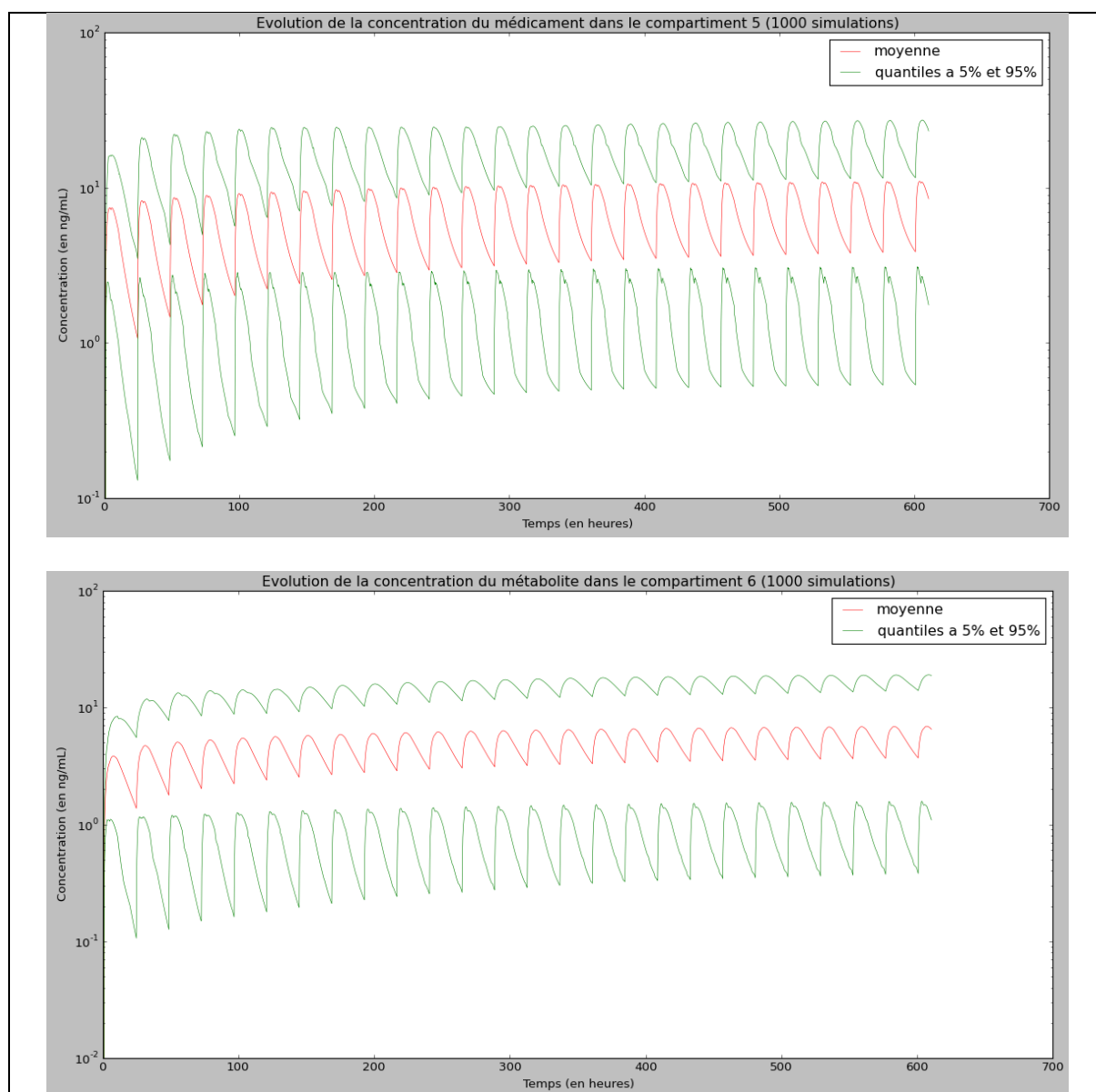


Figure 12. Evolutions des concentrations de médicament et de métabolite dans les compartiments 5 et 6, avec la posologie classique.

Chaque pic correspond à une injection, qui a donc lieu tous les jours.

Les figures 13 et 14 comparent les résultats obtenus par notre implémentation (à gauche) et ceux de notre partenaire (à droite), en détaillant les évolutions durant les 24h suivant la première injection. A droite, la ligne rouge continue correspond à la moyenne tandis que les lignes rouges en pointillés correspondent aux quantiles à 5% et 95%. L'échelle de concentration est la même.

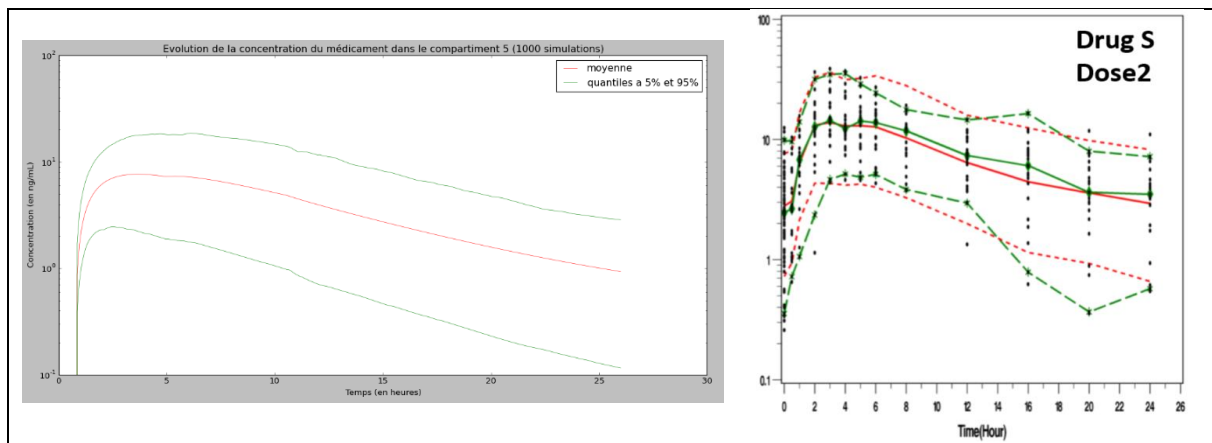


Figure 13. Evolutions comparées des concentrations de médicament dans le compartiment 5, avec la posologie classique. A gauche nos résultats, à droite ceux du partenaire.

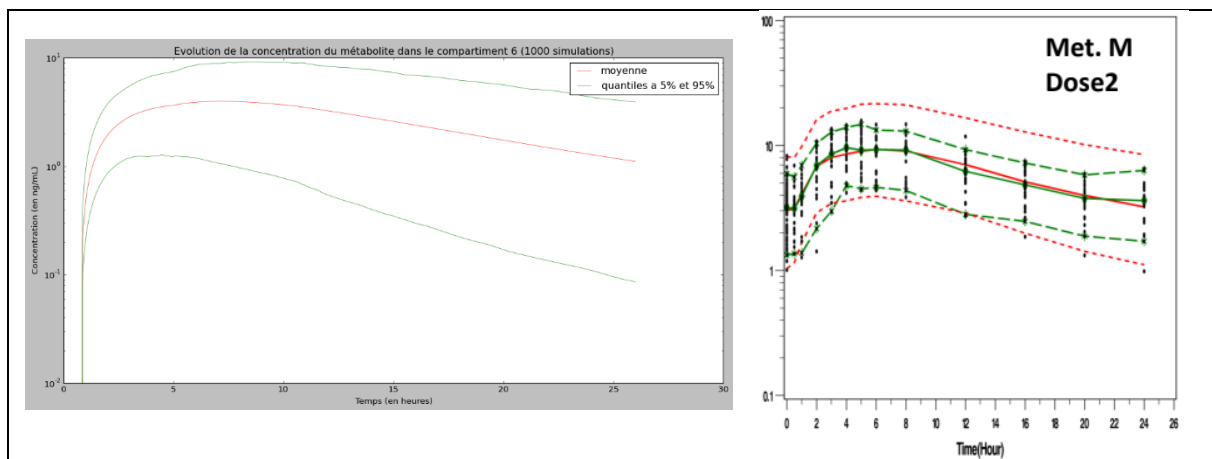


Figure 14. Evolutions comparées des concentrations de métabolite dans le compartiment 6 le 1^{er} jour, avec la posologie classique. A gauche nos résultats, à droite ceux du partenaire.

Les résultats que nous avons obtenus sont très semblables à ceux de notre partenaire, à cela près que nous réalisons notre injection à l'instant $t=1h$ au lieu de l'instant $t=0$, pour des raisons de simplicité d'implémentation. Les courbes obtenues sont a priori cohérentes avec le système d'équation initiales, puisque les décroissances obtenues sont exponentielles avec le temps (linéaires sur une échelle logarithmique).

Enfin, la figure 15 représente l'évolution des concentrations une fois que le régime établi est atteint, soit 15 jours après la première injection.

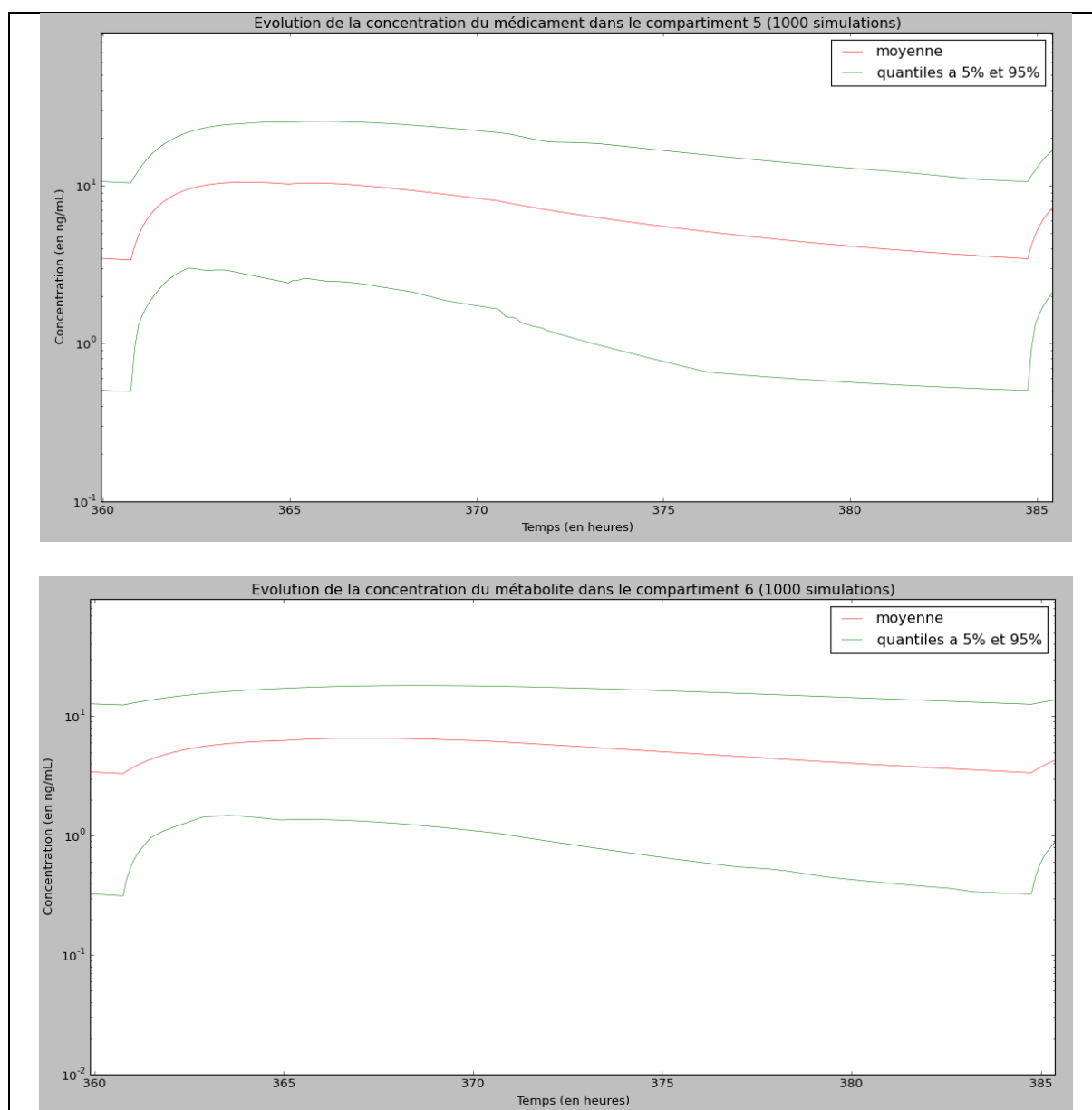


Figure 15. Evolutions des concentrations de médicament et de métabolite dans les compartiments 5 et 6 au 15^{ème} jour, avec la posologie classique.

Comme attendu, en régime établi, les variations observées sont plus faibles qu'au 1^{er} jour, en régime transitoire.

3.2. L'effet global du traitement

Intéressons-nous à présent à l'effet recherché du traitement, à savoir la réduction de la fréquence cardiaque.

Pour fixer la posologie comme nous l'avons fait, et plus précisément la quantité de médicament à injecter à chaque fois, nous avons cherché à atteindre une moyenne de battements cardiaques en régime établi légèrement au-dessus de 50 battements par minute selon les recommandations de notre partenaire. En utilisant la méthode présentée en I.4 (et notée (*)), nous avons conclu que la dose à recommander, dans le cas moyen, est de 121 mg.

La figure 16 représente l'allure des battements sur 25 jours.

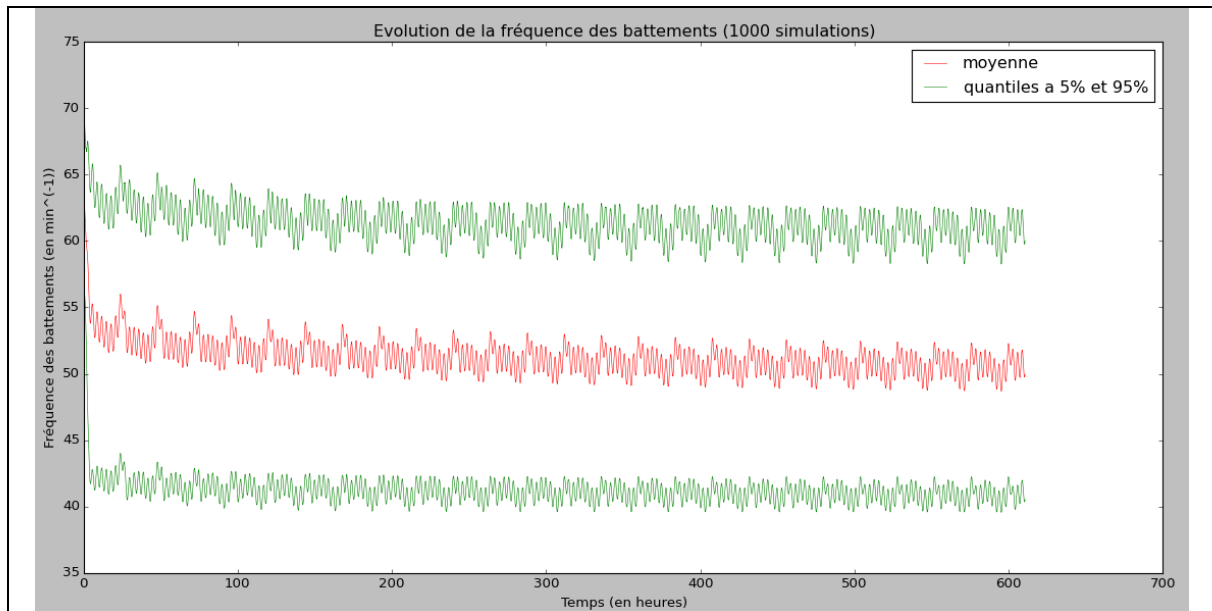


Figure 16. Evolution de la fréquence cardiaque sur 25 jours, avec la posologie classique.

L'allure générale obtenue est assez intuitive. A chaque injection, la fréquence cardiaque a tendance à diminuer, puis après une quinzaine d'heure, l'effet diminue et elle réaugmente.

Chaque jour, la fréquence oscille cependant autour de ce comportement général : il s'agit des variations circadiennes de la fréquence cardiaque, qui font partie du rythme biologique humain. Si leur effet n'est pas négligeable, ces variations ne sont pas ici importantes, mais elles peuvent l'être en pharmacodynamique lors de l'étude d'autres composants actifs.

Les figures 17 et 18 représentent l'effet sur une journée, respectivement en régime transitoire (1^{er} jour) et en régime établi (15^{ème} jour).

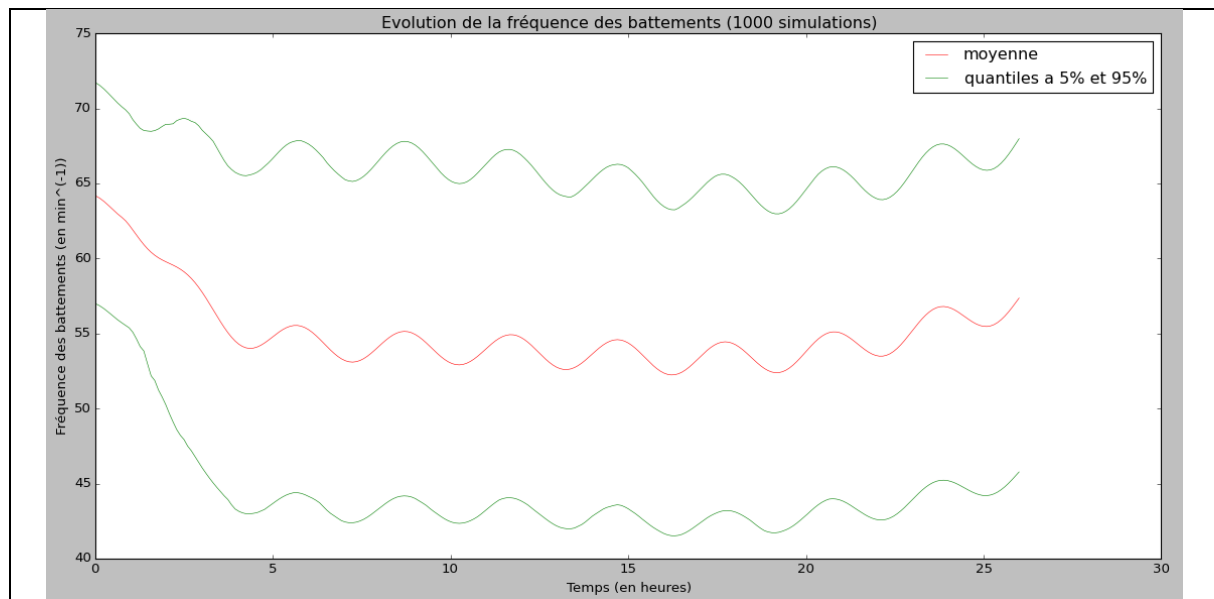


Figure 17. Evolution de la fréquence cardiaque le 1^{er} jour, avec la posologie classique.

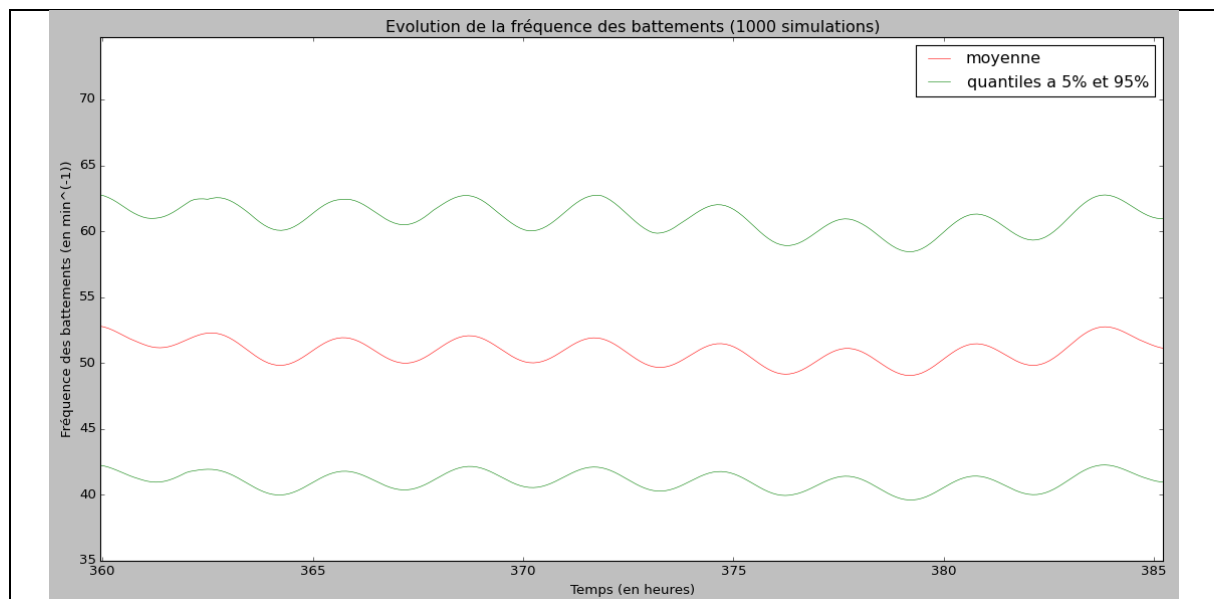


Figure 18. Evolution de la fréquence cardiaque le 25^{ème} jour, avec la posologie classique.

La figure 17 montre que l'effet de la première dose est assez rapide et fort : au bout de 5h, la fréquence cardiaque moyenne a diminué de 10 battements par minute. Cependant, il faut attendre plusieurs jours pour que la fréquence moyenne atteigne la valeur souhaitée, à savoir légèrement plus que 50 battements par minute.

Comme dans le cas des concentrations, les variations en régime transitoire sont bien plus faibles qu'en régime établi. On remarque ici par ailleurs que les variations circadiennes sont

prépondérantes dans les variations de fréquences cardiaques, ce qui tend à valider le médicament étudié, puisque le régime établi est proche d'un comportement sein.

Un dernier aspect est à considérer. Si la moyenne sur 1000 simulations atteint bien la valeur recherchée, il est important de vérifier que les extrêmes ne prennent pas de valeurs trop faibles ou trop élevées. D'après notre partenaire, il faut que la moyenne de la fréquence cardiaque reste en dessous de 60 battements par minute mais ne tombe pas plus bas que 40. La figure 19 représente la distribution de la moyenne de la fréquence cardiaque (sur une journée en régime établi) pour les 1000 simulations réalisées.

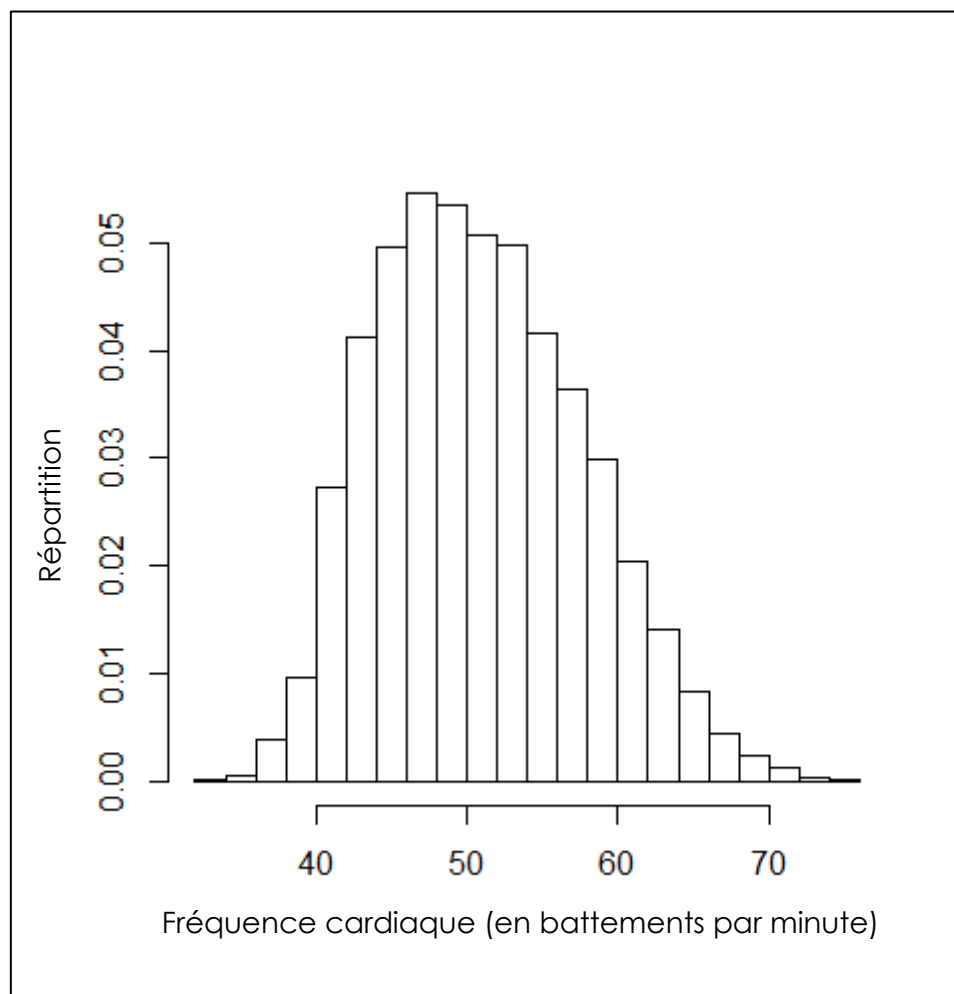


Figure 19. Histogramme des fréquences obtenues en régime établi avec la posologie classique.

Moins de 3% des patients ont une fréquence tombant sous les 40 battements par minute, et un peu moins de 10% restent au-dessus des 60. Nous avons choisi de fixer la moyenne autour de 51 battements par minute car il est a priori plus grave qu'une fréquence soit trop faible

que trop haute. Au total, autour de 87% des patients arrivent dans la fenêtre recherchée. Cette valeur n'est que partiellement satisfaisante, quand on la compare avec les taux d'efficacité classiques des médicaments sur le marché.

4. Un autre modèle : étude de l'interaction médicamenteuse

Pour peaufiner notre modèle et considérer tous les pans d'un problème de conception de médicament avant commercialisation, il est important d'ajouter à notre étude le cas de l'interaction médicamenteuse. Celle-ci intervient dès qu'un individu, au-delà de prise de ce médicament, prend en parallèle d'autres médicaments d'un traitement similaire ou même différent. Il est évident que dans ce cas la réaction du corps ne sera pas la même que dans le cas d'un individu qui prend uniquement ce médicament.

En effet, dans les deux cas, c'est le même individu avec les mêmes capacités qui ingère les médicaments. De ce fait, son aptitude à assimiler et éliminer le médicament va être distribuée entre les médicaments consommés. En conséquence, certaines constantes sont modifiées arbitrairement pour tenir de cette interaction, et prévoir ses effets.

Commençons par le cas classique d'un individu consommant uniquement notre médicament. On obtient le profil de battements du cœur par minute sur plusieurs jours sur la figure 20.

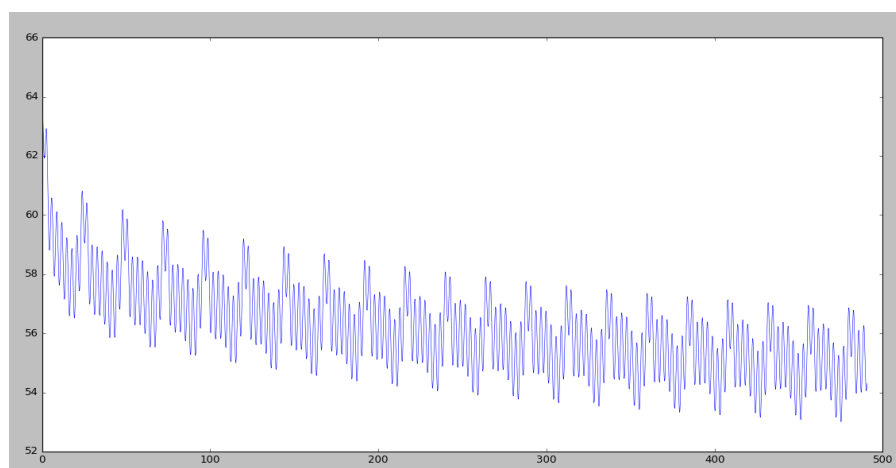


Figure 20. Evolution témoin de la fréquence cardiaque d'un individu ne consommant que notre médicament

Par dichotomie, nous obtenons le résultat suivant : pour converger vers 55 battements par minutes à l'équilibre, l'individu doit prendre 52mg de principe actif par injection.

Passons maintenant au cas d'un individu qui prend d'autres médicaments en plus, de quelque nature que ce soit. Sur conseil de notre partenaire, nous décidons de :

- Diviser BIO par 2, car moins de métabolite et de principe actif seront utilisés par le corps, du fait de la présence d'autres médicaments ;

- Multiplier FPE par 4 ;
- Diviser CLM et CLP par 2, car le principe actif et le métabolite sera moins bien éliminé par le corps, celui-ci ayant plus de molécules à éliminer.

La figure 21 représente la nouvelle allure de la fréquence cardiaque.

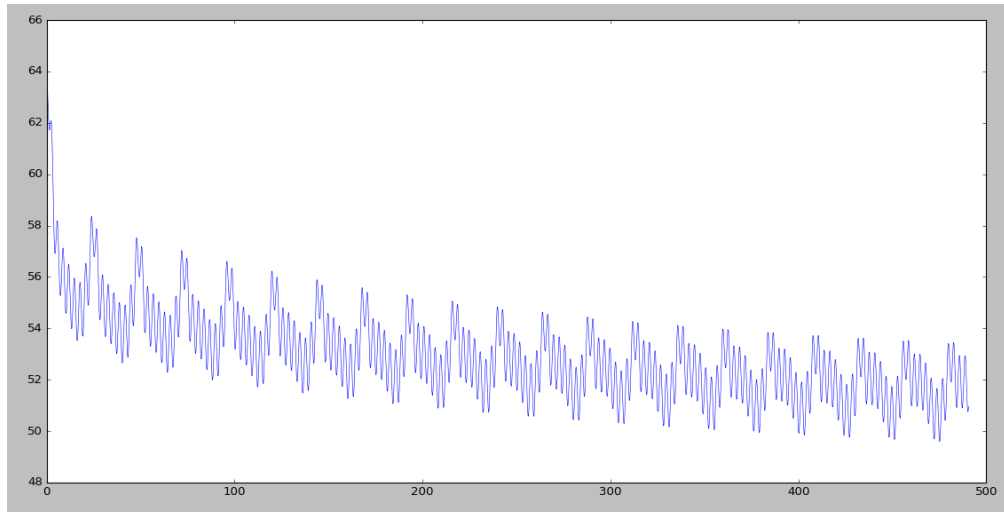


Figure 21. Evolution de la fréquence cardiaque d'un individu consommant d'autres médicaments, avec le nouveau jeu de données

Ici, il suffit de 28,5 mg de principe actif par injection pour converger vers 55 battements par minute. C'est bien moins, quasiment deux fois moins que dans le cas classique.

Il faudra toutefois distinguer deux cas distincts d'interaction. Le premier est le cas de l'interaction « PD » où les deux (ou plus) principes actifs agissent sur la même cible. Ici on aura une conséquence en termes d'efficacité car le médicament ne pourra pas agir pleinement sur une cible initialement libre. L'autre cas, plus important, est celui de l'interaction « PK ». Il s'agit là du cas où les données pharmacocinétiques du patient sont modifiées du fait de la présence d'un autre principe actif. Ces modifications, par exemple sur les enzymes de dégradations, sont à prévoir préalablement car les conséquences peuvent être dangereuses.

Comme mentionné précédemment, du fait de la présence d'autres médicaments dans le corps, celui-ci élimine moins bien le principe actif ainsi que le métabolite. En conséquence, ceux-ci restent plus longtemps dans le corps, et agissent donc plus longtemps, d'où la dose revue à la baisse. Il est très important de considérer cet aspect du problème : ne pas adapter la dose pour un patient qui prend un autre traitement en parallèle pourrait signifier un sur-effet pour cet individu qui pourrait avoir des conséquences très néfastes.

III) Analyse de la sensibilité des paramètres

1. Motivation

Suite à l'introduction du modèle à effets mixtes, on remarque des différences significatives entre l'évolution des battements cardiaque d'un patient à l'autre, comme le montre la figure 22.

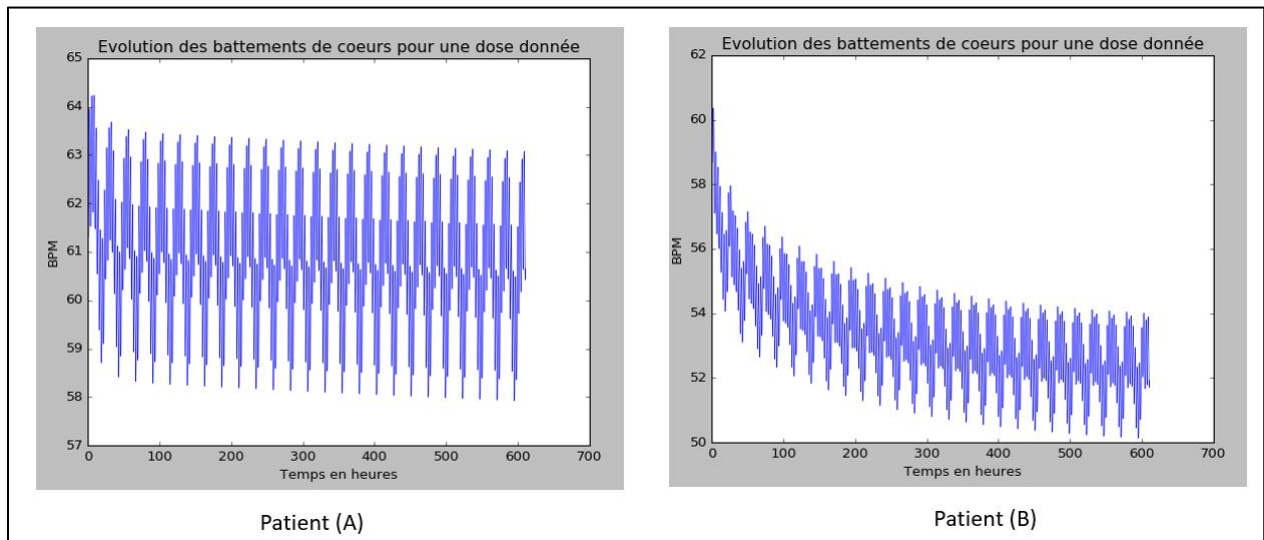


Figure 22. Evolution des battements de cœur pour deux patients différents.

On remarque trois différences notables pour ces deux patients : L'allure de l'évolution des battements de cœur, les valeurs en régime établi et l'amplitude des oscillations.

Il est donc légitime de se demander quels paramètres influencent le plus l'effet du médicament, pour comprendre et prévoir ces différences.

2. L'analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité (*Sensitivity Analysis*) est l'étude de l'influence des entrées d'un système sur sa sortie. Dans le cas de notre projet, cette analyse revêt une grande importance puisqu'elle nous permet :

- D'avoir une meilleure compréhension du modèle, qui est considéré jusque-là comme une « boîte noire » vu sa complexité mathématique et l'absence de solution analytique ;
- De tester la robustesse du modèle vis-à-vis des incertitudes sur les paramètres (notamment dues à l'utilisation du modèle à effets mixtes) ;

- De simplifier éventuellement le modèle en fixant les paramètres qui ont la moindre influence, diminuant ainsi significativement la complexité du problème ;
- D'optimiser l'effet du médicament (au regard de la marge thérapeutique) en identifiant les paramètres les plus influents.

3. Méthodes d'analyse de sensibilité

Il existe deux types de méthodes d'analyse de sensibilité (d'après [10]).

- Les méthodes dites « locales », qui sont basées sur l'évaluation des répercussions de petites perturbations des valeurs des entrées sur les valeurs des sorties. Cette approche déterministe consiste à calculer ou à estimer des indices basés sur les dérivées partielles du modèle en un point précis.
- Les méthodes dites « globales », qui se sont développés avec les simulations numériques et qui s'intéressent à l'ensemble du domaine de variation possible des variables d'entrée et qui vont utiliser des outils statistiques.

Différentes méthodes d'analyse de sensibilité exigent différentes hypothèses (linéarité, monotonie). La figure 21 présente un panorama des différentes méthodes d'analyse de sensibilité (voir [11]).

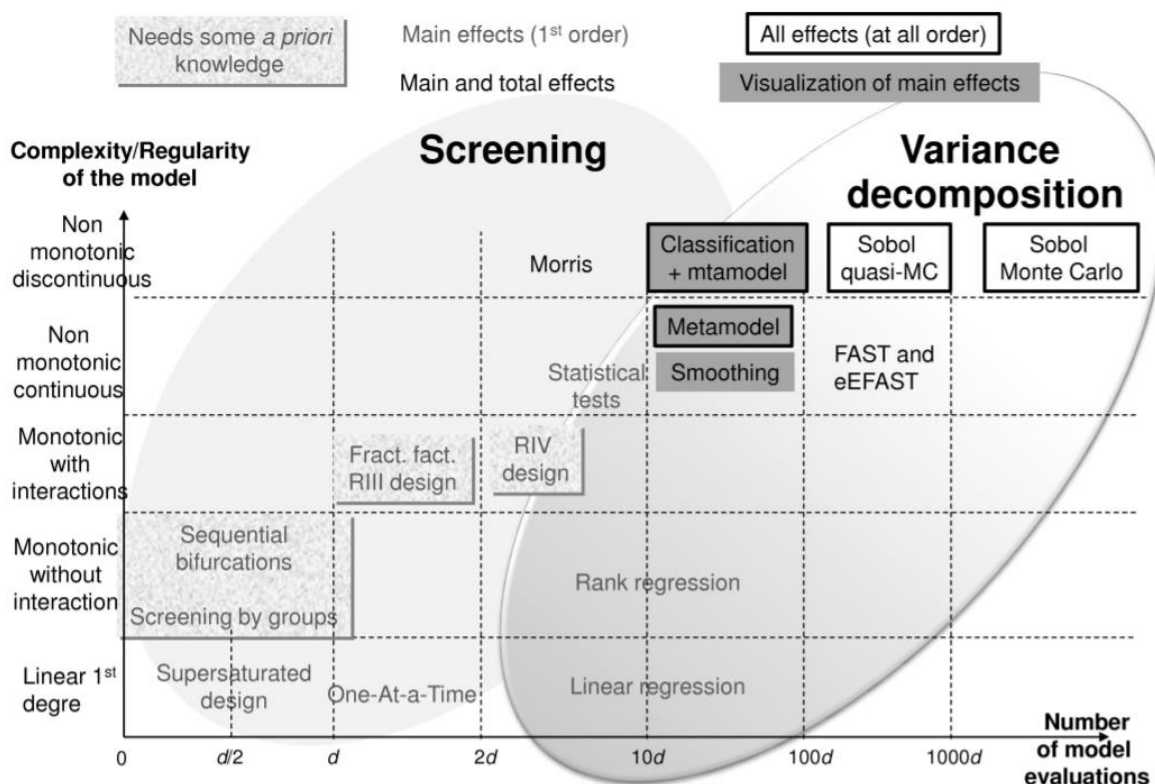


Figure 23. Nombre d'évaluations nécessaires en fonction de la régularité du modèle

Deux grandes classes de méthodes émergent de la figure 23, que nous allons détailler dans les 2 paragraphes suivants.

3.1. Les méthodes de criblage (*screening*)

Les méthodes de "screening" s'appliquent à des modèles de grande dimension pour lesquels on veut distinguer rapidement quelles entrées sont significatives mais sans nécessairement rechercher l'exhaustivité. Il s'agit d'observer l'effet de perturbations élémentaires des entrées sur les sorties. Nous allons détailler la méthode de Morris, qui est l'une des plus connues.

Considérons le modèle $Y = f(X) \in \mathbb{R}$ avec $X = (X_1, X_2, \dots, X_N) \in \mathbb{R}^N$

On introduit la méthode OAT (one at a time) qui consiste à calculer, pour différents i :

$$y_i = \frac{f(X_1, X_2, \dots, X_i + \Delta, \dots, X_N) - f(X_1, X_2, \dots, X_i, \dots, X_N)}{\Delta}$$

Les y_i s'apparentent à des taux d'accroissement ; si $y_i \approx 0$, le paramètre X_i a, a priori, très peu d'influence sur la sortie du modèle Y dans un voisinage δ autour de la valeur X_i .

La méthode de Morris consiste à réaliser un nombre $r \in \mathbb{N}$ d'OAT et à prendre leur moyenne et leur variance.

En notant E_m et V_m respectivement l'espérance et la variance obtenues par la méthode de Morris, nous pouvons séparer les paramètres en 3 catégories :

- Ceux dont les E_m sont petites, qui ont des effets négligeables sur le modèle et peuvent être considérés comme des constantes.
- Ceux dont les E_m sont grandes et les V_m petites, qui influent considérablement sur le modèle et dont l'effet reste constant quand les autres variables d'entrée changent. Ils sont donc influents à comportement quasi-linéaire.
- Ceux dont les E_m sont grandes et les V_m grandes, qui influent sur le modèle et ont un comportement non linéaire.

3.2. La méthode de décomposition de variance

Cette méthode repose sur l'utilisation de la décomposition de la variance de Sobol qui décompose la variance de la sortie du modèle ou du système en fractions qui peuvent être attribuées à des entrées ou à des ensembles d'entrées.

Considérons le modèle $Y = f(X)$ avec $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$.

La décomposition est donnée par :

$$V[Y] = \sum_{i=1}^p V_i + \sum_{0 < i < j < p+1} V_{i,j} + \sum_{0 < i < j < k < p+1} V_{i,j,k} + \sum_{0 < i_1 < \dots < i_{p-1} < p+1} V_{i_1, \dots, i_{p-1}} + V_{1, \dots, p}$$

Avec:

$$V_i = V[E[Y|X_i]]$$

$$V_{i,j} = V[E[Y|X_i, X_j]] - V_i - V_j$$

$$V_{i,j,k} = V[E[Y|X_i, X_j, X_k]] - V_i - V_j - V_k - V_{j,k} - V_{i,j} - V_{i,k}$$

⋮

L'indice de Sobol de premier ordre pour X_i est alors défini par :

$$S_i = \frac{V_i}{V[Y]} = \frac{V[E[Y|X_i]]}{V[Y]}$$

L'expression donnée prend en considération l'influence de X_i sans prendre en compte son interaction avec les autres X_j , d'où l'appellation « premier ordre ».

De la même façon, on définit :

$$S_{i,j} = \frac{V_{i,j}}{V[Y]}$$

Et :

$$S_{i_1, \dots, i_{p-1}} = \frac{V_{i_1, \dots, i_{p-1}}}{V[Y]}$$

Ainsi, nous disposons de $2^p - 1$ indices de Sobol, ce qui peut très vite devenir énorme. C'est pour cette raison que nous définissons les indices totaux S_{T_i} de la variable aléatoire X_i , dont l'estimation est bien plus facile et dont le nombre est plus faible (p indices totaux), par :

$$S_{T_i} = \sum_{k \in \{i\}} S_k$$

On note avec $\{i\}$ l'ensemble des indices qui contiennent i .

Par exemple, pour $X = (X_1, X_2, X_3)$, on a $\{3\} = \{3 ; (1,3) ; (2,3) ; (1,2,3)\}$.

Pour mieux comprendre les indices de Sobol de premier ordre et totaux, considérons le cas suivant :

$$Y = f(A, B, C) = A + B + C + AB + BC + AC + ABC$$

Le paramètre A à un effet propre à travers le terme A et un effet couplé à travers les termes AB, AC, ABC.

L'indice de Sobol de premier ordre représente la contribution de A à Y tandis que l'indice de Sobol total représente la contribution des termes A, AB, AC, ABC, comme on peut voir sur la figure 24 ci-dessous.

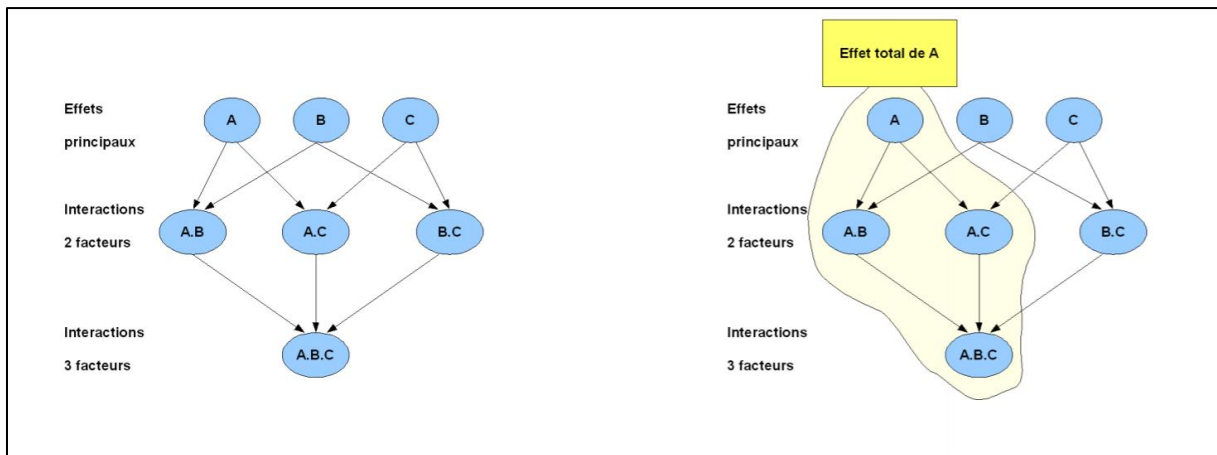


Figure 24. Diagramme représentant les différentes contributions de A, B et C

4. Choix de la méthode d'analyse

Au vu des méthodes disponibles et de notre modèle, quelle méthode d'analyse de sensibilité devrions nous retenir ?

En parcourant le diagramme (figure 25 ci-dessous) pour notre cas d'utilisation, sachant qu'on ne dispose d'aucune hypothèse à priori sur le modèle et que le coût de calcul est relativement faible, on est amenés à utiliser la méthode des indices de Sobol.

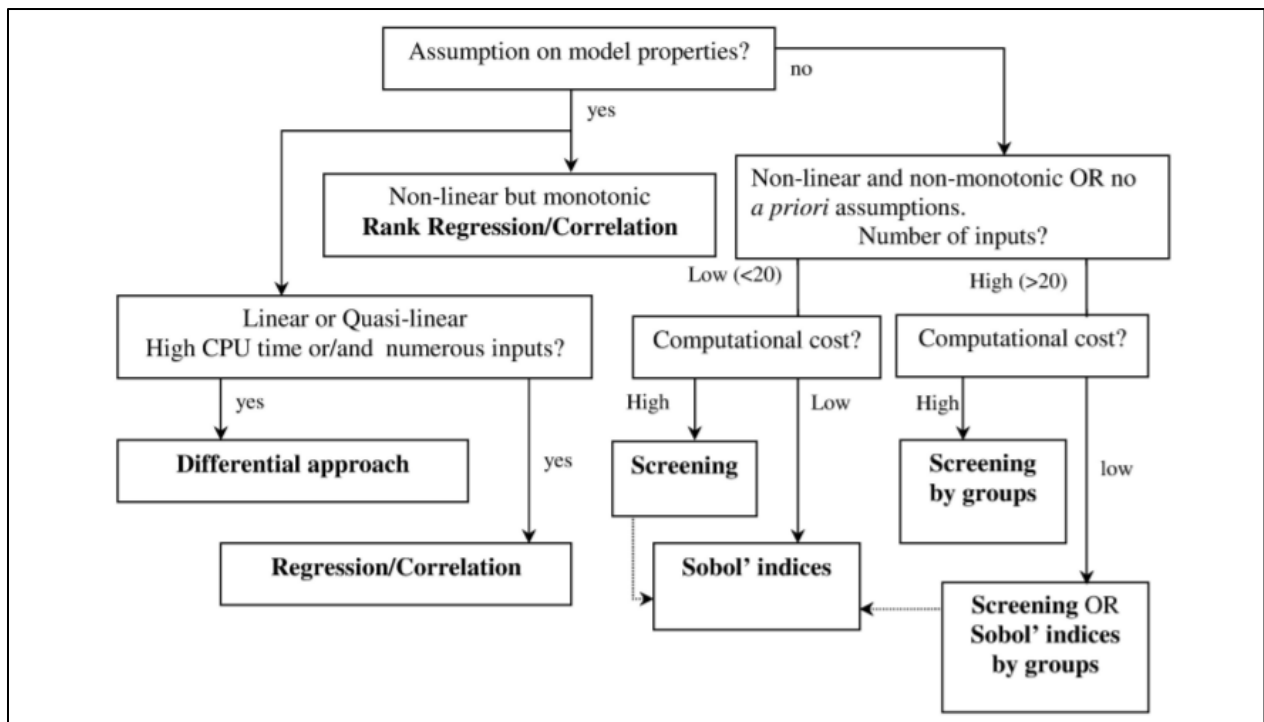


Figure 25. Diagramme de décision sur le choix de la méthode d'analyse de sensibilité (tiré de E. de Rocquigny [12])

5. Implémentation de l'analyse de sensibilité et résultats

Pour implémenter la méthode d'analyse de sensibilité de Sobol en Python, nous avons eu recours à la bibliothèque SALib (*Sensitivity Analysis library*) qui fournit tous les outils nécessaires.

Dans notre modèle, la sortie $Y = f(X)$ est un tableau qui donne l'évolution de la fréquence des battements du cœur. Ce tableau n'est pas directement exploitable pour l'analyse de sensibilité, il faut définir une fonction qu'on appelle métrique qui transforme ce tableau en un nombre sur lequel on peut effectuer l'analyse de sensibilité. La figure 24 décrit les différentes étapes de l'approche adoptée.

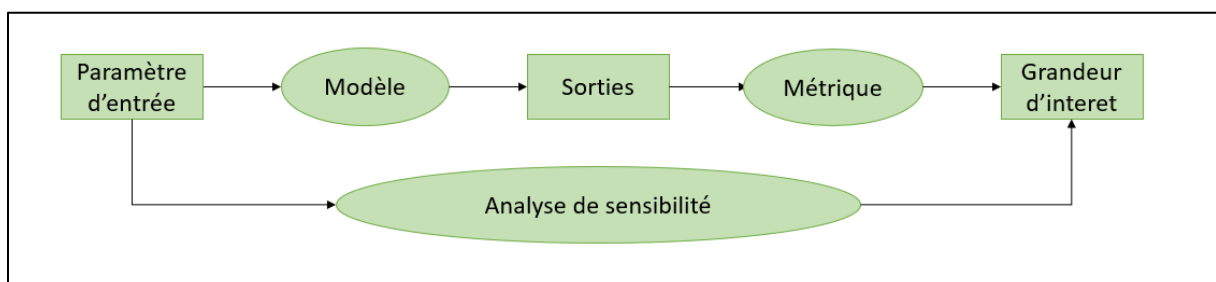


Figure 26. Schéma de l'approche adoptée

La métrique retenue est la moyenne des battements du cœur au-delà de 15 jours, quand l'équilibre est établi. On divisera cette moyenne par la fréquence de battements cardiaque de base.

Les figures 27 et 28 présentent les résultats obtenus.

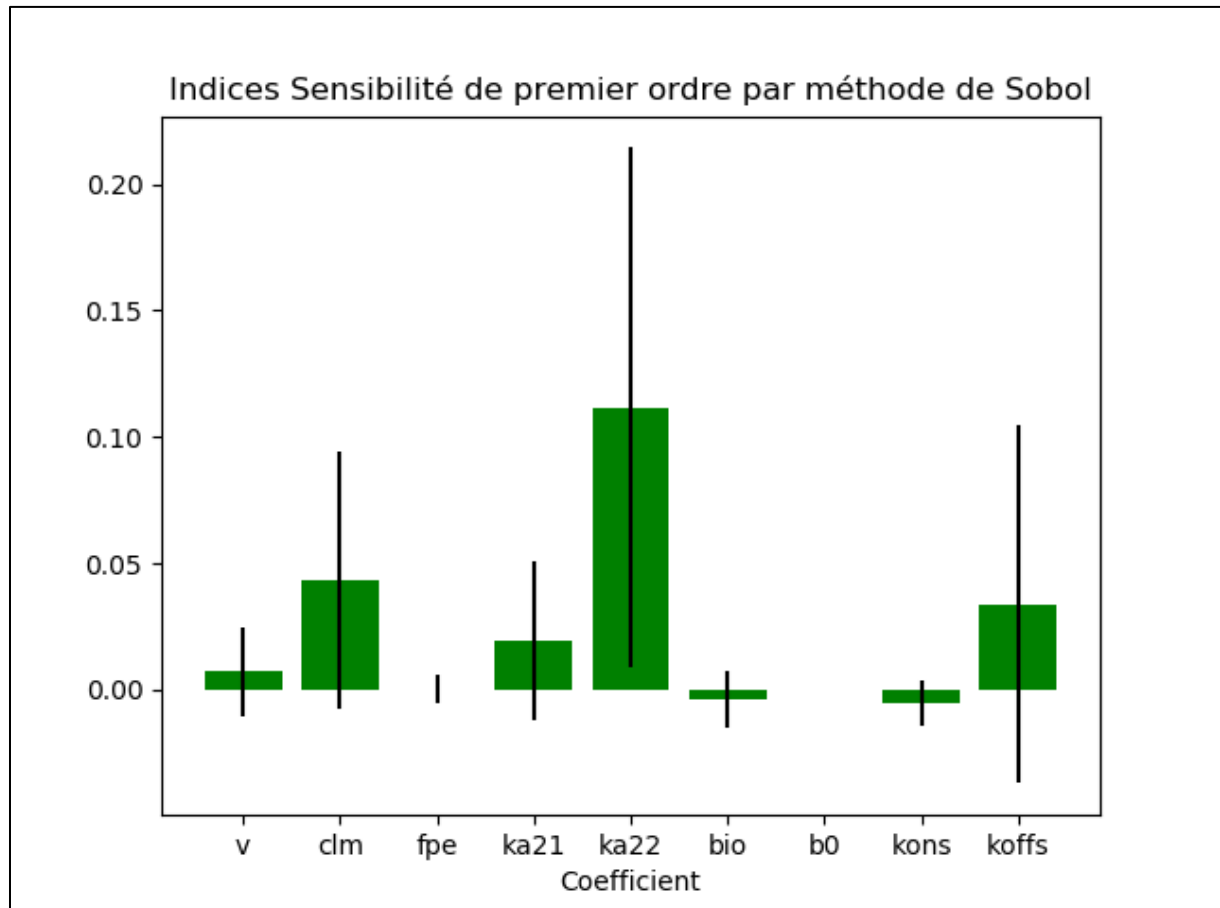


Figure 27. Indices de Sobol de premier ordre

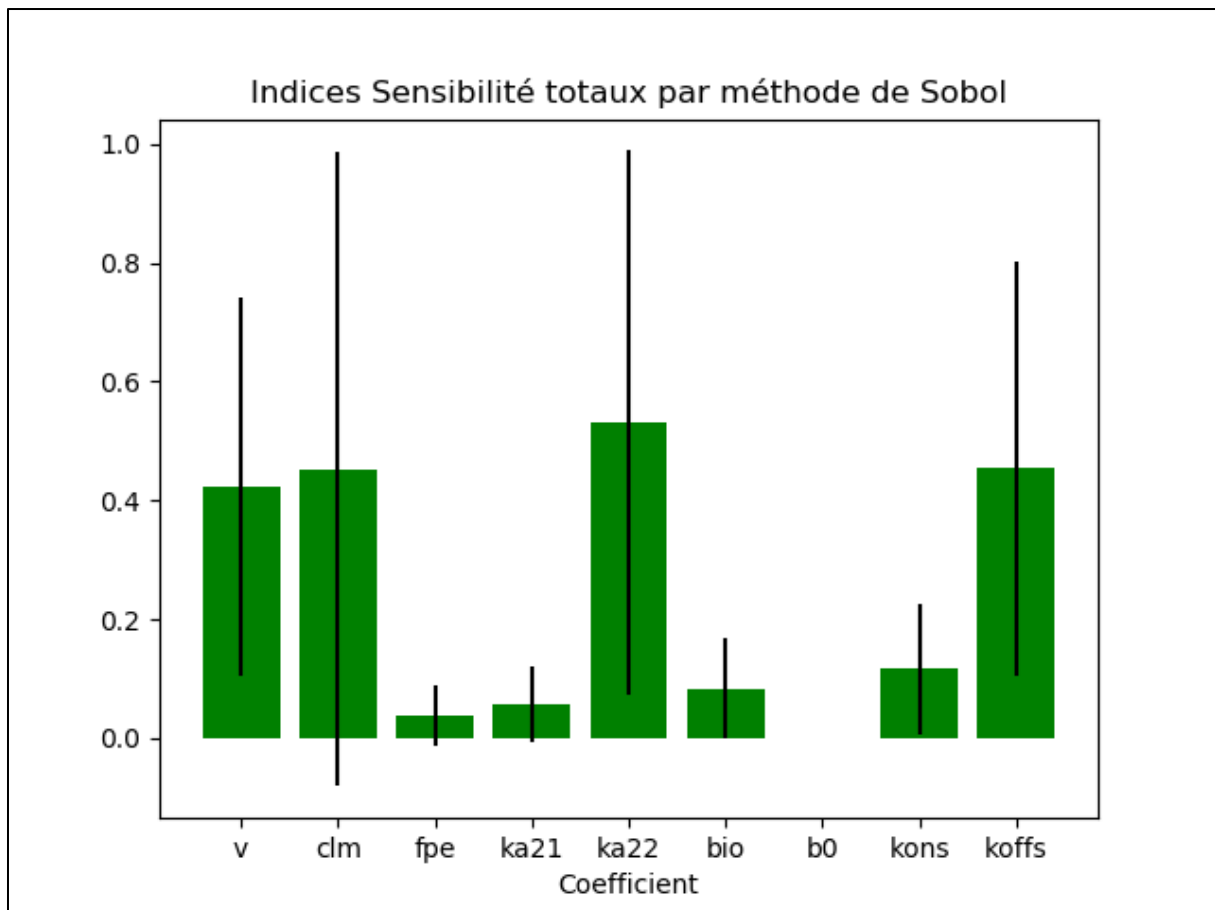


Figure 28. Indices de sensibilité totaux

Sur les deux figures ci-dessus, on remarque que les paramètres FPE, KA21, BIO, KONS ont une relativement faible influence sur la moyenne après 15 jours.

B0 a une influence nulle puisqu'on a divisé la moyenne par B0 et ainsi éliminé sa contribution. Nous avons réalisé cette manipulation puisqu'on connaît (analytiquement) la dépendance des battements en B0.

La contribution de premier ordre de V est très faible (voire nulle) par rapport à sa contribution totale. Cela est compréhensible puisque V n'intervient que dans KA3 et KA4 définies dans le modèle.

La contribution de KA21 est très faible par rapport à KA22 car dans le modèle, KA21 est remplacée par KA22 après un temps MMI : la moyenne étant prise après 15 jours de la première administration de la dose, la constante KA21 n'est presque plus en action.

Le travail effectué par le groupe de l'année dernière a produit les résultats suivants sur l'analyse de sensibilité :

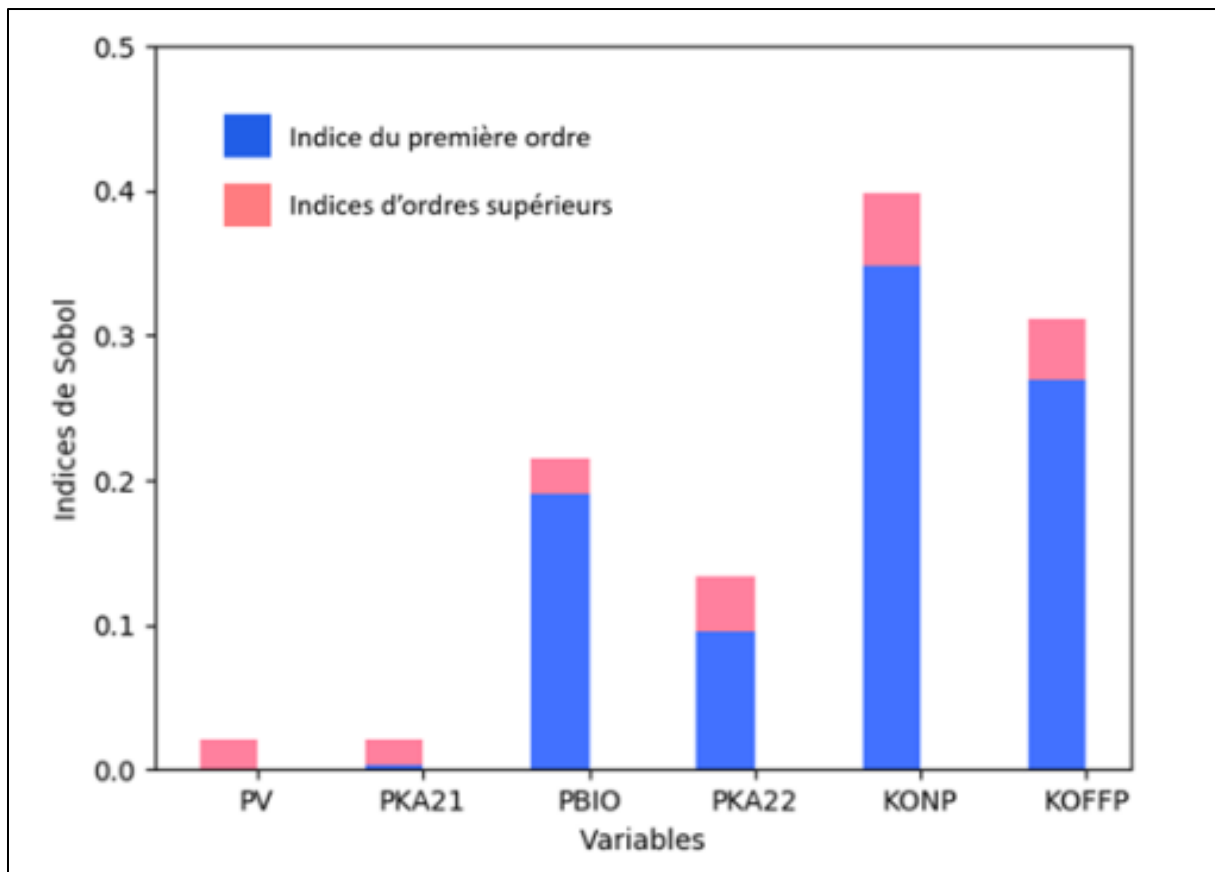


Figure 29. Indices de Sobol (travail du groupe SBT07 P2019 issu de [13])

Leurs résultats sont évidemment différents des nôtres puisqu'ils ont pris comme métrique la moyenne sur toute la durée de la simulation.

Ainsi les variables qui interviennent au moment de l'administration du médicament ont un effet accentué dans leur analyse par rapport à la nôtre, en l'occurrence PBIO (nommé BIO dans notre modèle) qui agit directement sur les conditions initiales (voir figure 2) , et KONP (nommé KONS dans notre modèle) qui caractérise l'occupation des récepteurs du cœur .

L'occupation des récepteurs qui se traduit par la croissance de ρ_s et ρ_m ne se produit que dans les premières heures après l'administration comme en témoignent les figures 30 et 31 .

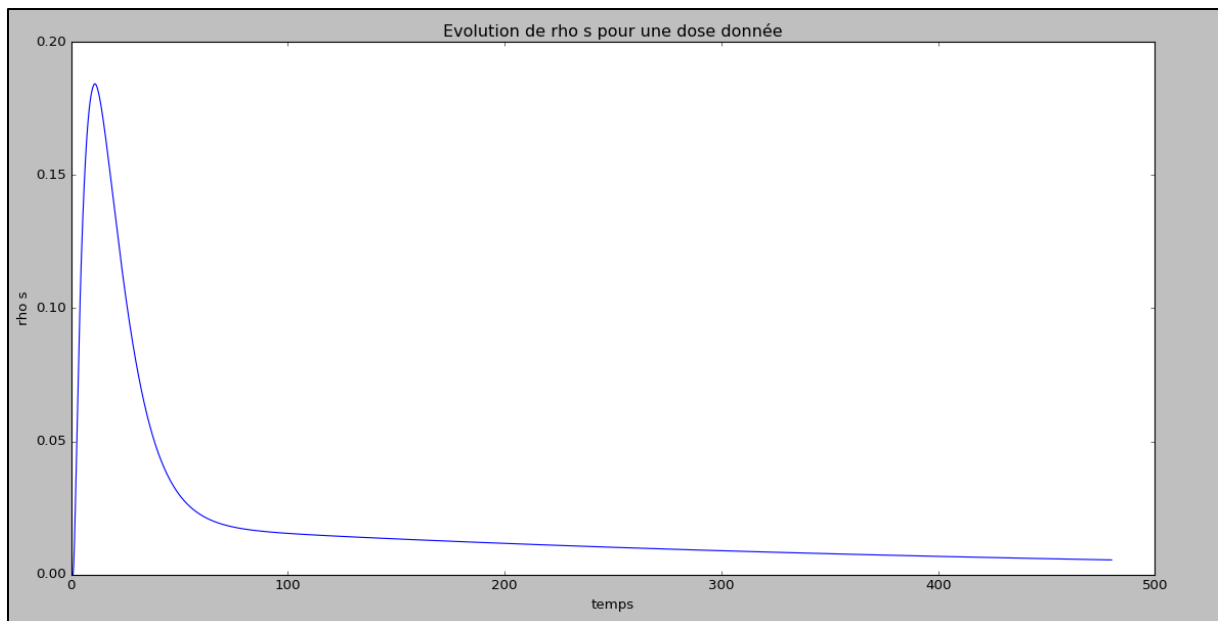


Figure 30. Evolution de ρ_s pour une dose donnée

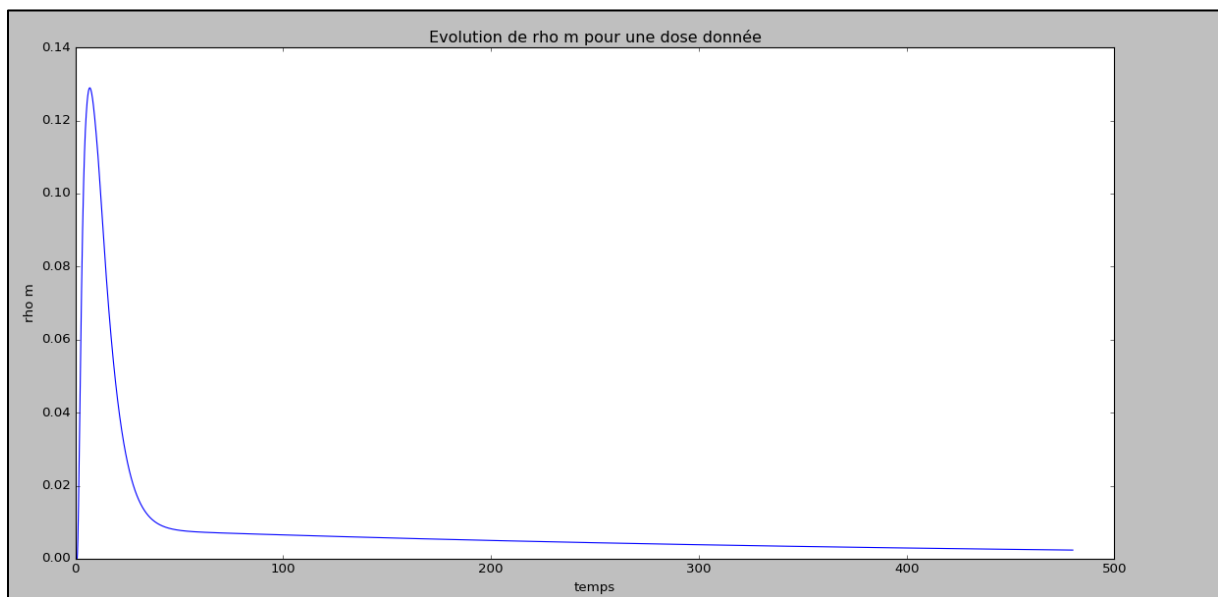


Figure 31. Evolution de ρ_m pour une dose donnée

En comparant nos résultats, on remarque que l'analyse de sensibilité dépend fortement de la métrique choisie d'où l'intérêt du bon choix de cette dernière afin de parvenir aux conclusions utiles et souhaitées sur le modèle.

Conclusion : synthèse, ouverture limites et perspectives pour d'autres recherches

Le travail que nous avons réalisé s'inscrit dans la continuité de celui réalisé l'année dernière. Suite aux recherches bibliographiques que nous avons menées sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique ainsi que la variabilité, nous étions en mesure de nous familiariser avec le code écrit par le groupe précédent.

En premier lieu, un changement de méthode d'intégration sur Python a permis de supprimer une erreur qui nous avait été communiquée par notre partenaire. Ceci étant fait, nous avons pu peaufiner le code en y ajoutant notamment les modèles mixtes qui rendent compte de la variabilité des individus et l'analyse de sensibilité, afin de pouvoir juger mathématiquement de l'importance des paramètres les uns par rapport aux autres.

L'étude sur les effets fixes nous a notamment permis d'obtenir avec précision une relation simple et très pratique liant directement effet et dose. En outre, l'introduction de la variabilité a permis une étude bien plus réaliste de problème. De nombreuses simulations ont été réalisées pour rendre compte d'un effet de population. En effet, au-delà de l'effet moyen, il est important de vérifier qu'aucun patient, vis-à-vis de ses paramètres biologiques différents des autres, ne sera au-dessus ou en-dessous de la fenêtre optimale d'efficacité thérapeutique.

Ce dernier point pourrait notamment faire l'objet d'une ouverture pour une reprise ultérieure de travail. Nous avons notamment vu qu'un certain pourcentage de patients, pour une dose donnée de 121mg par jour, pouvait passer au-delà ou en-deçà de respectivement 60 et 40 battements par minutes. Ceci n'est bien entendu pas souhaitable, puisque cela signifie que notre médicament n'aurait pas une efficacité suffisante pour être introduit sur le marché. Ainsi, une possibilité consisterait à diviser les patients par classes de paramètres similaires. On pourrait alors, pour chaque classe, déterminer une dose ainsi qu'une posologie adaptée, le but étant de satisfaire chaque patient et d'obtenir une efficacité haute.

Enfin une autre possibilité, plus générale, serait de réfléchir aux conséquences du non-respect stricte de la posologie. En effet, en pratique, il est facile de concevoir qu'un patient ne prend pas toujours exactement ses médicaments à intervalles et heures précises. Pire encore, il peut parfois oublier de prendre son médicament. Etant donné que l'effet s'établit sur plusieurs semaines, ceci aurait vraisemblablement quelques conséquences à anticiper.

Méthodologies

Le principal outil que nous avons utilisé pour la réalisation de ce projet est le langage de programmation Python, ainsi que plusieurs de ses modules : *numpy*, *scipy* pour l'intégration numérique et les statistiques, *copy* pour la copie en profondeur de tableaux, *SALib* pour l'analyse de sensibilité (et notamment le calcul des indices de Sobol), *time*, *pickle* pour l'enregistrement de données après calcul, *xlrd* et *xlwt* pour écrire, lire et modifier des fichiers *Excel*.

La méthode d'intégration numérique que nous avons utilisée correspond à la méthode dénommée *odeint*, extraite du module *scipy.integrate*. Le schéma numérique auquel cette méthode fait appel est une combinaison complexe de plusieurs méthodes telles que la méthode d'Adams. Cependant, nous ne sommes pas capables de décrire le comportement précis de cette méthode ; pour des détails plus techniques, on pourra se référer à [14].

Lors de tout le projet, nous avons procédé en comparant nos résultats d'une part à ceux des étudiants de l'année dernière et d'autre part à ceux proposés par M. Fouliard. Nous avons régulièrement envoyé les résultats les plus significatifs à notre partenaire pour obtenir un retour et nous assurer que nous étions sur la bonne voie.

L'organisation du travail dans notre équipe de 4 s'est faite très naturellement. Nous nous sommes fixés un horaire de rendez-vous hebdomadaire ou bi-hebdomadaire de réunions pendant lesquelles nous commençons par faire un bilan du travail réalisé par chacun depuis la dernière réunion, puis nous réalisons un planning des tâches à traiter par chacun.

Grâce à l'investissement de chacun, nous avons eu la chance de ne rencontrer aucun sérieux problème dans la réalisation de ce projet.

Bibliographie

- [1] Dr. Laurent Alexandre, La Guerre des Intelligences, 2017, JC Lattès
- [2] Site web officiel de Servier, url : <https://servier.com/>
- [3] Hodgson J. ADMET—turning chemicals into drugs. *Nat Biotechnol* 2001; 19:722–6.
- [4] Copeland RA. Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery a guide for medicinal chemists and pharmacologists. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2013.
- [5] Benet LZ, Zia-Amirhosseini P. Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicol Pathol* 1995; 23:115–23.
- [6] Comets E. Etude de la réponse aux médicaments par la modélisation des relations dose-concentration-effet. Mémoire à l'université Paris Diderot Paris 7. 2009
- [7] Xavier Delavenne , Apports des modèles non linéaires à effets mixtes dans l'étude de la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments antithrombotiques
- [8] Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling inter-occasion variability in population pharmacokinetic analyses. *J. Pharmacokinet Biopharm.* 1993;21(6):735–50.
- [9] Nieves Vélez de Mendizábal, A Semi-physiological-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model to Describe the Effects of Topotecan on B-Lymphocyte Lineage Cells
- [10] Bertrand Looss. Revue sur l'analyse de sensibilité globale de modèles numériques. *Journal de la Société Française de Statistique, Société Française de Statistique et Société Mathématique de France*, 2011,
- [11] Bertrand looss and Paul Lemaitre, A review on global sensitivity analysis methods
- [12] E. de Rocquigny. La maitrise des incertitudes dans un contexte industriel - 1^{ère} partie : une approche méthodologique globale basée sur des exemples. *Journal de la Société Française de Statistique*, 147(3):33–71, 2006.
- [13] Groupe SBT 07. Modélisation et développement pharmaceutique: Simulation et visualisation de l'effet des médicaments. Promo 2019.
- [14] Serial Fortran Solvers for ODE Initial Value Problems, url : <https://computation.llnl.gov/casc/odepack/>.

Annexes

Glossaire

Pharmacocinétique (PK) : l'étude de l'évolution temporelle de l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Excrétion (ADME) d'un médicament ou une entité chimique après son administration. Ce que l'on résume usuellement par « ce que le corps fait au médicament ».

Pharmacodynamique (PD) : relie concentration de médicament au lieu d'action et effet sur le patient. Peut se comprendre comme « ce que le médicament fait au corps ».

PK/PD : combinaisons des deux approches pharmacocinétique et pharmacodynamique pour relier dose de médicament et effet.

Marge thérapeutique : intervalle de doses efficaces pour le traitement d'une pathologie,

Posologie : indication du dosage et de la fréquence de prise d'un médicament.

Modèle à effets mixtes : modèle statistique qui comporte à la fois des effets fixes et des effets aléatoires.

Métrique : valeur mesurée sur laquelle on effectue l'analyse statistique.