

Modélisation Mathématiques de l'action d'un médicament

ANDRIANARIVO Diary -L3 Maths
OUERFELLI Youssef -L3 Maths
ZDRAVKOVIC Luka -LDD

Plan:

I - Introduction

II - Mise en place du problème

III - Etude et comparaison de l'analyse compartimentale et non compartimentale

IV - Modélisation de l'absorption d'un médicament

V - Modélisation de la dégradation tumorale

VI - Conclusion

VII - Bibliographie

I. Introduction

Le projet de mathématiques que nous entreprenons explore, dans un premier temps, le transit d'un médicament à travers différents compartiments du corps humain, une problématique essentielle en pharmacocinétique. La pharmacocinétique est une branche de la pharmacologie, qui s'intéresse à l'étude des processus auxquels un médicament est soumis dans l'organisme, à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion . Ces processus déterminent la concentration du médicament dans le plasma et les tissus, influençant ainsi son efficacité thérapeutique et son profil de sécurité. Et dans un deuxième temps on va étudier comment le médicament va agir sur l'organisme directement, ceci est dit la pharmacodynamique.

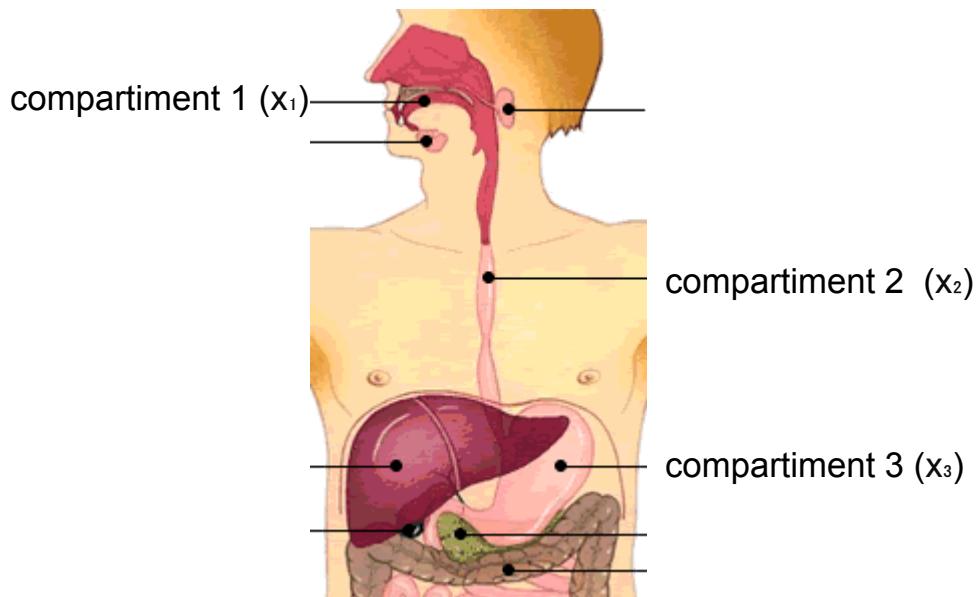
Dans le cadre de notre projet, nous nous focaliserons sur la modélisation mathématique de la distribution d'un médicament entre différents compartiments corporels. Les modèles compartimentaux, qui sont au cœur de notre étude, permettent de simplifier et d'analyser ces mouvements complexes en subdivisant le corps en compartiments interconnectés. Chaque compartiment représente une partie homogène de l'organisme où le médicament se répartit uniformément.

Nous aborderons principalement les modèles à un, deux et plusieurs compartiments, en examinant les équations différentielles qui régissent le transfert de médicament entre ces compartiments. Ces modèles sont fondamentaux pour comprendre comment la concentration du médicament varie dans le temps et pour prédire le comportement du médicament dans des scénarios cliniques divers. Par exemple, un modèle à un compartiment peut être suffisant pour certains médicaments administrés par voie intraveineuse, tandis que des modèles à plusieurs compartiments sont nécessaires pour des substances ayant une distribution plus complexe.

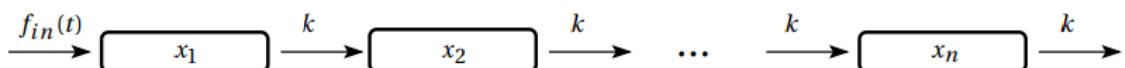
II. Mise en place du problème

Pour pouvoir mieux traiter ce type d'exercice on va commencer par visualiser l'énoncé:

On peut s'imaginer dans le premier cas, où un médicament est avalé, on différencie les compartiments :



Voici le modèle simplifié de compartiments de transit:



Où chaque x_i représente un compartiment différent, et k représente le taux de transit d'un compartiment à l'autre et $f_{in}(t)$ représente le flux de médicament pénétrant dans le premier compartiment.

On peut représenter ce problème de la manière suivante:

$$\left\{ \begin{array}{l} x'_1(t) = f_{in}(t) - kx_1(t), \quad x_1(0) = x_1^0, \\ x'_2(t) = kx_1(t) - kx_2(t), \quad x_2(0) = x_2^0, \\ \vdots \\ x'_n(t) = kx_{n-1}(t) - kx_n(t), \quad x_n(0) = x_n^0, \end{array} \right.$$

III .Etude et comparaison de l'analyse compartimentale et non compartimentale

Analyse compartimentale:

L'analyse compartimentale permet une évolution suivie dans différents secteurs en même temps. De plus, elle permet plus de liberté sur l'établissement du modèle. L'analyse compartimentale peut s'adapter à différents cas, en augmentant ou diminuant le nombre de compartiments établis. Cependant, elle nécessite un modèle initial robuste pour pouvoir rester correcte avec des variabilités supplémentaires. L'analyse compartimentale est associée au système d'équations différentielles.

Analyse non compartimentale:

L'analyse non compartimentale est simple à mettre en place. Elle permet aussi une analyse graphique qui facilite le calcul de constantes. L'analyse non compartimentale s'apparente le plus souvent au modèle d'équation différentielle avec retard. Ce type d'équation différentielle est utilisé pour la stabilité des modèles qu'il propose. En effet, un modèle prenant en compte des paramètres "parfaits" ne convient pas réellement à ce que nous recherchons pour pouvoir être appliqué. L'introduction du retard permet de rendre le modèle plus précis et plus réaliste que ceux sans retard. Ici, nous nous concentrerons sur l'équation différentielle avec retard constant pour le modèle.

IV .Modélisation de l'absorption d'un médicament :

Dans cette partie on s'est intéressé à l'efficacité d'un médicament sur le l'organisme.Dans ce cas de figure, la fonction $f_{in} \equiv 0$ est identiquement nulle. On a fait un code python pour pouvoir changer facilement les paramètres du médicament afin de voir ce que chaque élément de notre équation représente. Notre premier graphique est juste une copie de ce qu'on nous a fourni dans le document. On va l'utiliser comme base pour voir les changements quand on change les valeurs de nos paramètres.

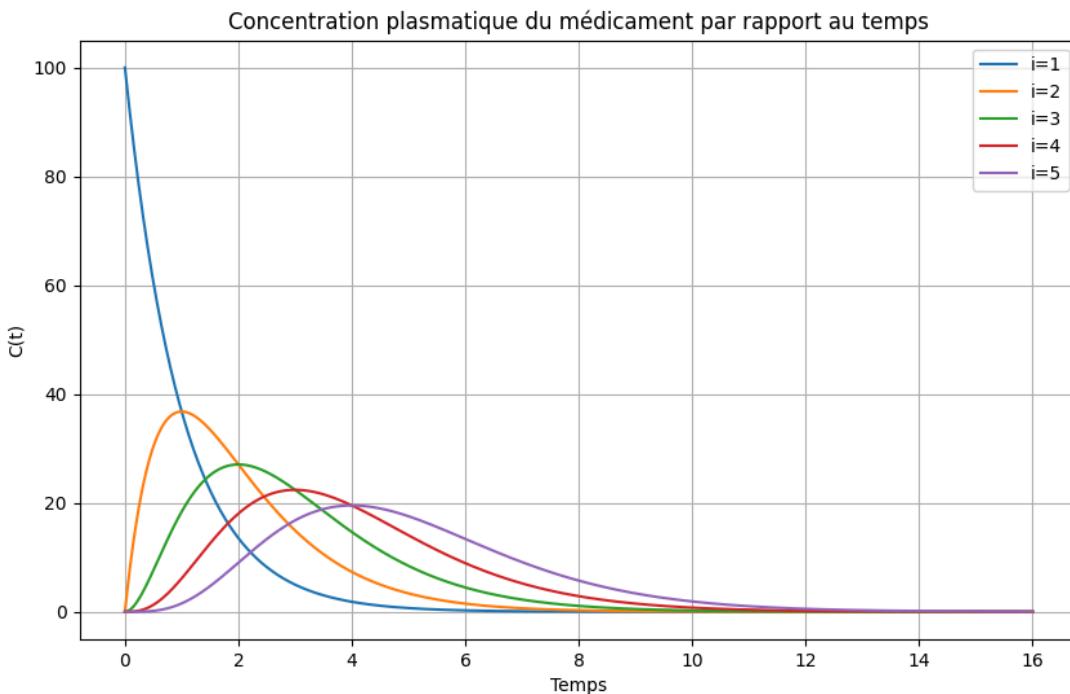
On pose les $x_i(t)$ la concentration du médicament dans le $i^{\text{ème}}$ compartiment avec $i=1\dots n$.

On peut écrire la concentration C en fonction de la concentration dans le dernier compartiment (ici x_n) par l'équation suivante:

$$C'(t) = k \cdot x_n(t) - K_e \cdot C(t)$$

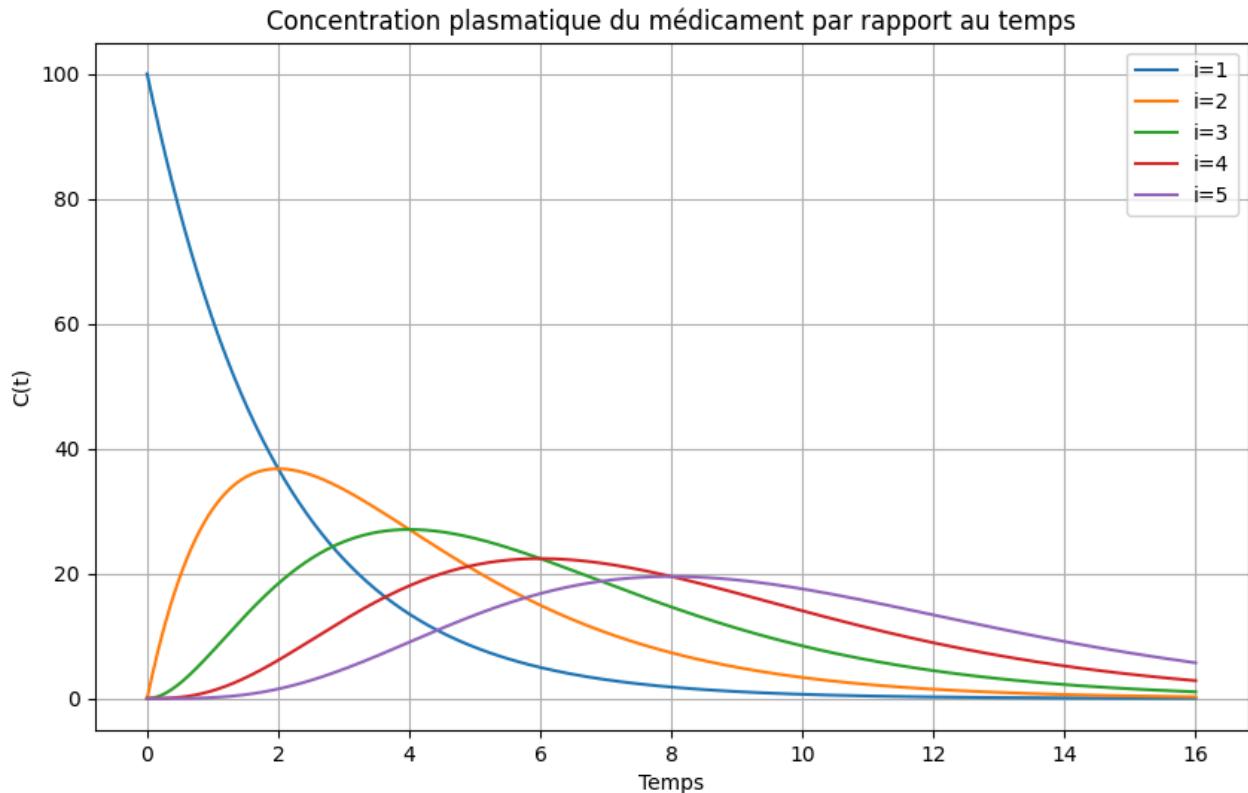
Avec:

- $k_e > 0$ une constante lié à l'absorption du médicament par l'organisme.
- $k > 0$ le taux de transit d'un compartiment à l'autre
- $C(0) = 0$



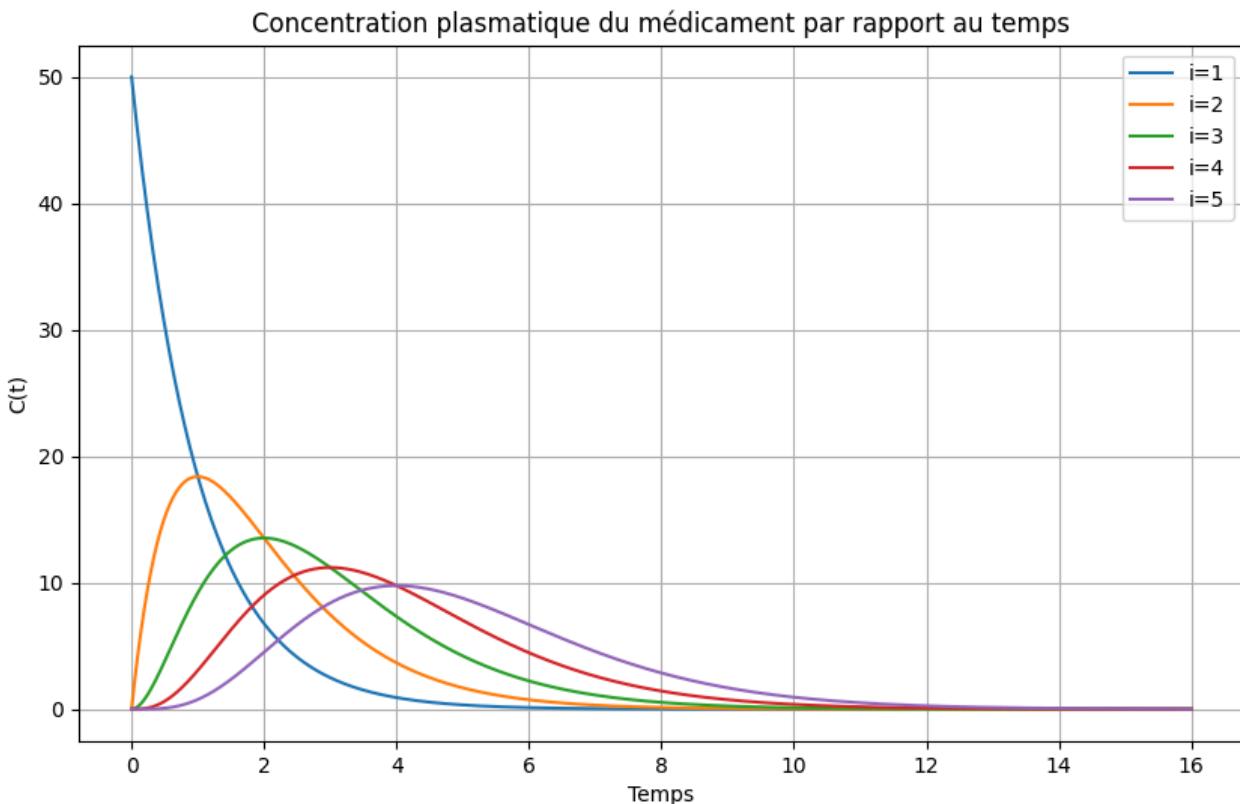
—Modèle d'absorption avec $\kappa_e = 0.66$, $k = 1$, $n = 5$, $D = 100$

Dans ce graphique on est dans le cas avec 5 compartiments. On remarque que plus le médicament avance dans le corps, plus sa concentration diminue pour le compartiment en question. On remarque aussi qu'après 14 secondes, le médicament ne réagit quasiment plus sur les 5 premiers compartiments.



—Modèle d'absorption avec $\kappa_e = 0.66$, $k = 0.5$, $n = 5$, $D = 100$

Le premier paramètre qu'on a changé est k , c'est le taux de transit d'un compartiment à l'autre. On remarque ici, que tous les graphiques sont plus allongés. On constate que le médicament prend plus de temps à atteindre le maximum de concentration de plasma dans le compartiment et que sa durée d'effet est plus longue, on remarque que même après 16 secondes, le médicament a encore de l'effet sur le corps.



—Modèle d'absorption avec $\kappa_e = 0.66$, $k = 1$, $n = 5$, $D = 50$

Le deuxième paramètre qu'on a changé est D , qui est proportionnel à la dose de médicament. On a pris D deux fois plus petit que le D initial. On remarque uniquement que les maximum atteint par chaque partie sont deux fois plus petit, mais que le temps d'effet de médicament reste le même que dans le cas de référence.

On peut donc conclure que chaque élément est très important pour qu'un médicament soit bien réussi, et que chaque petit changement de ce médicament peut avoir des gros impacts sur le corps.

V .Modélisation de la dégradation tumorale

On s'intéresse maintenant au processus de dégradation tumorale.

Pour modéliser la dégradation tumorale, nous allons recourir à deux alternatives et on va en conclure la différence entre les deux méthodes. Une qu'on va approcher avec une équation différentielle sans retard et une autre avec retard.

Équations différentielles sans retard:

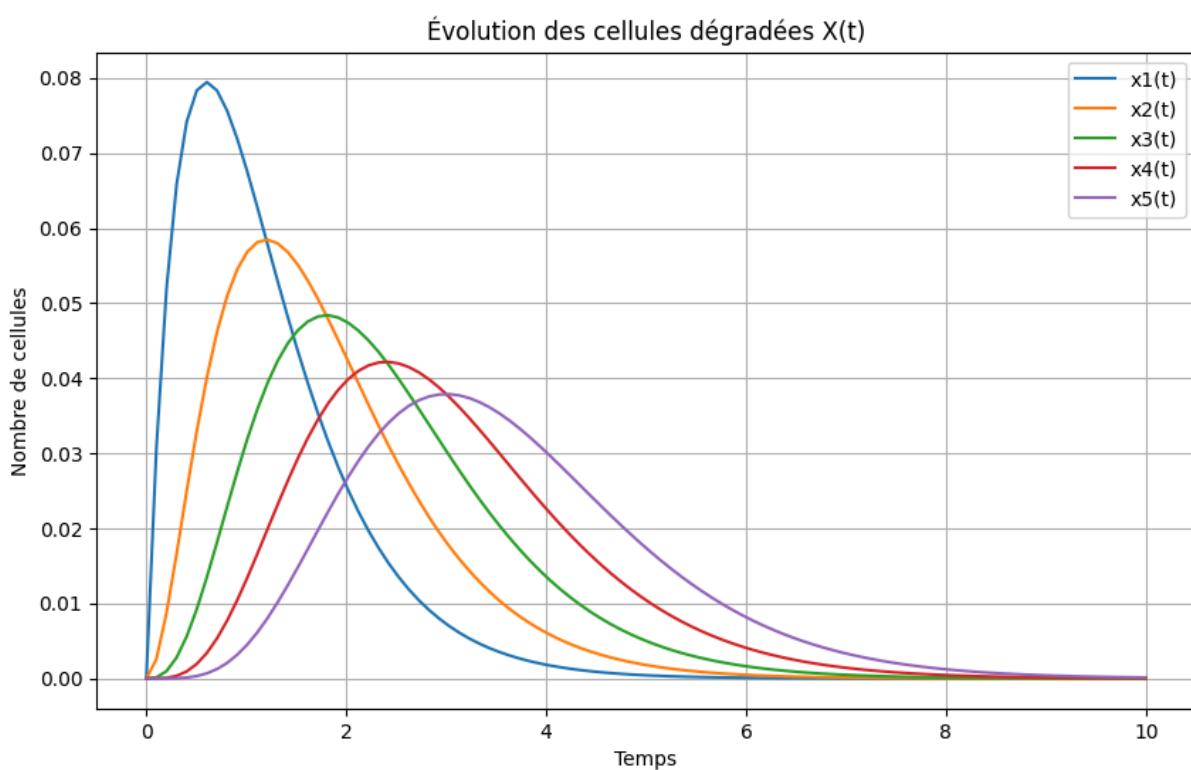
On s'intéresse alors à l'évolution du nombre de cellules tumorales $t \mapsto p(t)$ en prolifération dans une tumeur sous l'action de ce médicament.

Soit $t \mapsto X(t) = (x_1, \dots, x_n)^t$ l'évolution des cellules dégradées peut être décrite par le système suivant:

$$X'(t) = -k(I_d - N)X(t) + b(t), X(0) = (0, 0, \dots, 0)^T$$

Avec $b(t) = (\kappa_e C(t)p(t), 0, \dots, 0)^T$, κ_e est une constante d'efficacité du médicament. $C(t)$ est la concentration du médicament dans le sang à l'instant t .

Avec un code python, On a pu résoudre numériquement cette équation et on obtient le graphique ci-dessous:



- **Description des courbes:**

- Comme $x_1(t)$ est directement influencé par le terme $k_e \cdot C(t) \cdot p(t)$, nous devrions voir une augmentation rapide de $x_1(t)$ dès le début.
- $x_1(t)$ diminue, à long terme, légèrement en fonction de la valeur de k .
- Les autres courbes montrent une transition retardée par rapport à $x_1(t)$. Chaque $x_i(t)$ pour $i > 1$ est influencé par la dégradation du précédent $x_{i-1}(t)$.
- Les courbes ont diminué, à long terme, dues aux valeurs des constantes de dégradation et des paramètres de croissance.
- Un k_e élevé augmenterait le taux initial de $x_1(t)$.
- Une constante de dégradation k élevée accélérerait la diminution des cellules dégradées.
- La concentration du médicament C et $p(t)$ influencerait fortement l'allure initiale et la vitesse de transition.
- On peut voir, qu'à l'instant initial, les cellules tumorales ne sont pas dégradées cela signifie que le médicament induit un flux de dégradation en entrant dans le premier compartiment.

Les résultats peuvent varier en fonction des paramètres choisis, mais cette structure générale permet de comprendre comment les cellules endommagées évoluent sous l'effet du traitement.

Équations différentielles avec retard:

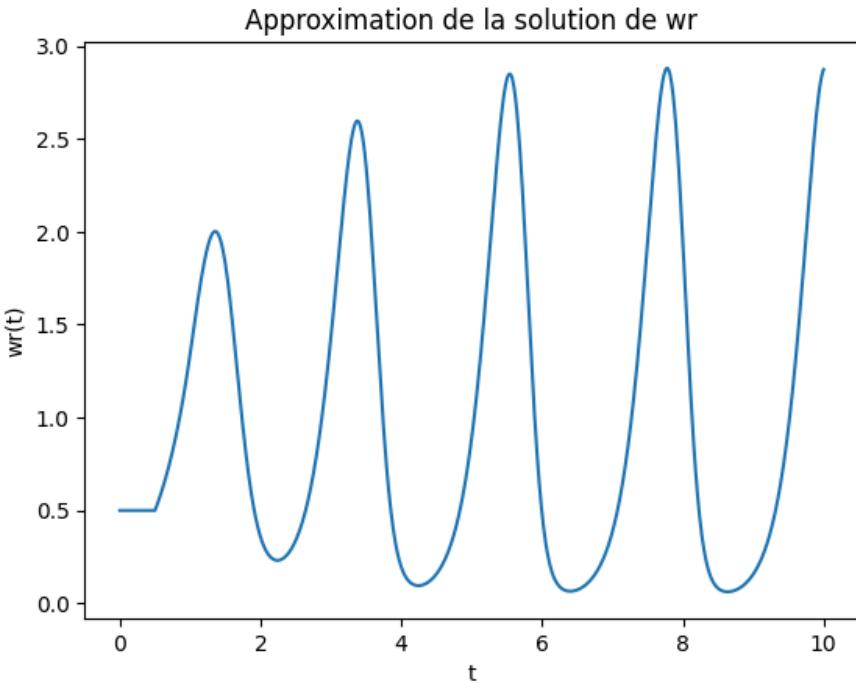
Ici on va utiliser une autre méthode en adoptant une équation différentielle avec retard c'est à dire en fonction de t et en même temps dépendant à un instant $t - \tau$

On a le système suivant:

$$w'_r(t) = r \cdot w_r(t) \cdot (1 - w_r(t - \tau)), \quad \forall t > 0,$$

$$\text{avec } w_r(t) = w^0, \quad \forall -\tau < t \leq 0$$

où w^0 est une constante et τ le retard observé



- **Proposition:**

Le problème de Cauchy admet une unique solution définie pour tout $t \geq 0$.

De plus cette solution est à valeurs strictement positives si $w^0 > 0$.

❖ **Preuve:**

Nous commençons par montrer qu'il existe une solution au problème de Cauchy sur l'intervalle $[0, \tau]$.

Soit $k=0$, la solution constante sur $[-\tau, 0]$ est donnée par $w_r(t)=w^0$ pour $-\tau < t \leq 0$, où $w^0 > 0$. Puisque $w_r(t)=w^0$ est une solution continue, la condition initiale est vérifiée.

Maintenant, considérons t tel que $0 \leq t < \tau$. La condition initiale est satisfaite par la solution constante $w_r(t)=w^0$ pour $-\tau < t \leq 0$. Nous pouvons utiliser cette solution pour calculer $w'_r(t)=r \cdot w_r(t) \cdot (1-w_r(t-\tau))$, ce qui donne $w'_r(t)=0$ pour $0 \leq t < \tau$.

Ainsi, nous avons montré qu'il existe une solution sur l'intervalle $[0, \tau]$.

Soit $w_1(t)$ et $w_2(t)$ deux solutions du problème de Cauchy sur $[0, \tau]$. Posons $z(t)=|w_1(t)-w_2(t)|$. Alors $z(t)$ vérifie l'équation différentielle :

$$\begin{cases} z'(t) = r \cdot z(t+\tau) \cdot \left|1 - \frac{w_2(t)}{w_1(t)}\right|, & \text{si } t < \tau \\ z(t) = |w^0 - w^0| = 0, & \text{si } t = 0 \end{cases}$$

Comme $z(t)$ est continue sur $[0, \tau]$, nous avons $z(t)=0$ pour tout t dans cet intervalle. Donc $w_1(t)=w_2(t)$ pour tout t dans $[0, \tau[$.

Puisque la solution est constante w^0 sur $[-\tau, 0]$ et que $w^0 > 0$, alors la solution est à valeurs strictement positives sur cet intervalle.

Ensuite, en utilisant la formule de récurrence, nous montrons que la solution reste strictement positive sur $[k\tau, (k+1)\tau[$ pour tout $k \in \mathbb{N}$, car la solution ne peut pas devenir négative si elle commence positive et que $r > 0$.

En conclusion, le problème de Cauchy admet une unique solution définie pour tout $t \geq 0$ et cette solution est à valeurs strictement positives si $w^0 > 0$.

- **Proposition:**

Si $r\tau < \pi/2$, alors l'équilibre $w_r = 1$ est stable. Sinon, l'équilibre est instable et si $r\tau > \pi/2$, il existe des solutions périodiques stables.

- ❖ **preuve:**

Pour linéariser cette équation autour de $w_r=1$, nous introduisons une petite perturbation $\epsilon(t)$ telle que $w_r(t)=1+\epsilon(t)$. Ensuite, nous remplaçons $w_r(t)$ dans l'équation différentielle par $1+\epsilon(t)$ et nous ne gardons que les termes du premier ordre en $\epsilon(t)$.

Pour simplifier, notons $f(\epsilon) = r(1 + \epsilon)(1 - (1 + \epsilon - \tau))$. En développant $f(\epsilon)$ au premier ordre en ϵ , nous obtenons : $f(\epsilon) \approx r\epsilon(1 - (1 - \tau)) = r\epsilon\tau$

Ainsi, l'équation différentielle linéarisée devient :

$$\frac{d}{dt}\epsilon(t) = r\tau\epsilon(t)$$

La solution générale de cette équation différentielle linéaire est $\epsilon(t)=C \exp(r\tau t)$, où C est une constante déterminée par les conditions initiales.

Maintenant, analysons les cas :

★ Si $r\tau < \pi/2$:

Dans ce cas, $r\tau$ est négatif, donc $\exp(r\tau t)$ décroît exponentiellement lorsque t augmente. Cela signifie que toute perturbation de $w_r=1$ décroît au fil du temps, ce qui rend l'équilibre $w_r=1$ stable.

★ Si $r\tau > \pi/2$:

Dans ce cas, $r\tau$ est positif, donc $\exp(r\tau t)$ croît exponentiellement lorsque t augmente. Cela signifie que les perturbations de $w_r=1$ augmentent au fil du temps, ce qui rend l'équilibre $w_r=1$ instable. De plus, comme $r\tau > \pi/2$, il existe des solutions périodiques stables, ce qui signifie que le système oscille autour de $w_r=1$.

D'où on peut apercevoir sur le graphique une oscillation qui peuvent devenir périodique pour $r\tau$ assez grand.

VI .Conclusion

Pendant ce travail on a appris beaucoup sur le fonctionnement de la médication sur notre corps. Par exemple, nous avons une meilleure compréhension de la dynamique des cellules tumorales et dégradées dans une tumeur en réponse à un médicament. Mais surtout on a eu l'occasion de comprendre le poids que portent les mathématiques dans la vie de tous les jours, ce qu'on ne voit pas assez durant nos études à l'université. Les maths nous ont permis de voir et comprendre des choses à un niveau supérieur au précédent.

En se ramenant à un modèle d'équation différentielles nous avons pu évaluer l'impact du médicament sur la prolifération des cellules tumorales et sur la dégradation des cellules dans la tumeur. Cela nous a aidé à comprendre l'efficacité du médicament et à savoir comment optimiser les doses ou les stratégies thérapeutiques.

De plus, avec le code python qu'on a coder, on pouvait varier les paramètres du modèle, tels que la constante d'efficacité du médicament ou la concentration du médicament, ceci nous a permis d'étudier la sensibilité du système et identifier les facteurs clés qui influencent l'évolution des cellules tumorales et dégradées. C'était une étape essentielle pour pouvoir bien comprendre ce que chaque paramètre ajoutait au médicament.

Les informations obtenues à partir du modèle peuvent être utilisées pour concevoir de nouvelles thérapies ou pour optimiser les thérapies existantes visant à cibler spécifiquement les cellules tumorales ou à limiter la dégradation des cellules dans la tumeur.

Ce modèle est loin d'être parfait comme on ne prend pas en compte pleins de paramètres qui sont indispensable pour un bon fonctionnement de médicaments, par exemple on ne prend pas en compte; le poid, la taille, le sexe, l'age, de l'humain qui consomme notre medicament. Ceci pourrait être une bonne base de suite de nos recherches sur ce sujet.

VII .Bibliographie

-Agrégation externe de mathématiques, session 2023 Épreuve de modélisation,
option B : Calcul Scientifique