

Université de Montréal

Détermination des paramètres de la cinétique du
chlorpyrifos

par

Andréanne Gougeon

Département de mathématiques et de statistique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en Discipline

Orientation mathématiques appliquées

juillet 2004



QA

3

U54

2004

V.009

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Détermination des paramètres de la cinétique du
chlorpyrifos

présenté par

Andréanne Gougeon

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Anne Bourlioux

(président-rapporteur)

Robert Brunet

(directeur de recherche)

Véronique Hussin

(membre du jury)

Mémoire accepté le:

30 juin 2004

SOMMAIRE

Le but de ce travail de recherche est d'étudier la cinétique du chlorpyrifos, un insecticide hautement toxique. Cette cinétique est décrite par un système d'équations différentielles linéaires représentant la modélisation dynamique à base biologique. La méthode des transformées de Laplace et la méthode des moments permettent de montrer que le modèle est identifiable en théorie, c'est-à-dire que les constantes peuvent, en principe, être déterminées à partir de données sur l'évolution temporelle des quantités de l'insecticide ou ses métabolites. Les constantes de transfert du modèle sont ensuite déterminées avec l'application de ces méthodes à deux études expérimentales. La sensibilité des estimations obtenues pour les constantes de transfert aux variations des données expérimentales est étudiée. Le dernier chapitre est consacré à la comparaison des deux méthodes.

MOTS CLÉS

modèle, cinétique, chlorpyrifos, équations différentielles

ABSTRACT

The aim of this work is to study the kinetics of chlorpyrifos, a highly toxic insecticide. This kinetics is described by a linear differential equation system representing the biologically based dynamic model. The Laplace transform method and the method of moments are used to show that the model is identifiable in theory, in other words, the transfert coefficients can, in principle, be determined from concentration-time profiles of the insecticide or its metabolites. The transfert coefficients are then estimated by application of these methods to two experimental studies. The sensitivity of the transfer coefficients estimates to the variability in experimental data is studied. The last chapter compares the two methods.

KEY WORDS

model, kinetics, chlorpyrifos, differential equations

REMERCIEMENTS

Je voudrais d'abord remercier mon directeur Robert Brunet pour sa disponibilité, sa patience et son aide financière.

Merci à Gaétan Carrier pour m'avoir enseigné les bases de la toxicologie et à Michèle Bouchard pour son aide occasionnelle mais précieuse.

Merci à tous les membres de ma famille pour m'avoir encouragée pendant toute la durée de mes études. Finalement, un merci spécial à mon copain Jean-Philippe pour la lecture du texte et pour m'avoir supportée lors des moments difficiles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	iii
Abstract.....	iv
Remerciements.....	v
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	viii
Introduction.....	1
0.1. Modélisation à base biologique.....	1
0.2. Objectifs du mémoire.....	3
0.3. Présentation des autres chapitres.....	5
Chapitre 1. Problématique du chlorpyrifos.....	6
1.1. À propos du chlorpyrifos (CPF).....	6
1.2. Modélisation du CPF.....	7
1.3. Études expérimentales.....	10
1.3.1. Étude de Drevenkar et al[6].....	10
1.3.2. Étude de Nolan et al[7].....	10
Chapitre 2. Méthode des transformées de Laplace.....	13
2.1. Présentation de la méthode.....	13
2.2. Identifiabilité théorique.....	14

2.2.1.	Exemple d'un modèle non identifiable	14
2.2.2.	Exemple d'un modèle localement identifiable	16
2.2.3.	Identifiabilité du modèle pour le CPF	17
2.2.3.1.	Un seul compartiment observé	21
2.2.3.2.	Deux ou trois compartiments observés	23
2.3.	Identifiabilité a posteriori	23
2.3.1.	Validation de la méthode des transformées de Laplace	23
2.3.2.	Étude de Drevenkar et al[6]	27
2.3.3.	Étude de Nolan et al[7]	29
Chapitre 3.	Méthode des moments	31
3.1.	Présentation de la méthode des moments	31
3.2.	Validation de la méthode des moments	33
3.2.1.	Cas où $x_1(t)$ et $x_3(t)$ sont disponibles	33
3.2.2.	Cas où $x_3(t)$ et $x_4(t)$ sont disponibles	36
3.3.	Applications à l'absorption orale de chlorpyrifos	39
3.3.1.	Étude de Drevenkar et al[6]	39
3.3.2.	Étude de Nolan et al[7]	41
Chapitre 4.	Analyse de sensibilité	45
4.1.	Sensibilité des moments aux constantes de transfert	46
4.1.1.	Compartiments sanguins	46
4.1.2.	Compartiment d'accumulation urinaire	47
4.1.3.	Sensibilité locale	50
4.2.	Sensibilité des constantes de transfert aux moments, cas où $x_1(t)$, $x_3(t)$ et $x_4(t)$ sont disponibles	51
4.3.	Sensibilité des constantes de transfert aux moments, cas où seulement $x_3(t)$ et $x_4(t)$ sont disponibles	54

4.4. Distribution des k_{ij} reconstruits.....	56
Chapitre 5. Discussion	60
5.1. Comparaison des deux méthodes.....	60
5.2. Conclusion.....	62
Bibliographie	63

LISTE DES FIGURES

0.1.1	Modèle à 3 compartiments	2
1.2.1	Modèle à 4 compartiments	8
2.2.1	Modèle à 3 compartiments	15
2.3.1	Compartiment 1	25
2.3.2	Compartiment 3	25
2.3.3	Compartiment 3	26
2.3.4	Compartiment 4	27
2.3.5	Charge de CPF dans le sang	28
2.3.6	Charge de AP dans le sang	28
2.3.7	Charge de TCP dans le sang	29
2.3.8	Charge de TCP dans le sang	30
3.2.1	Compartiment 1	35
3.2.2	Compartiment 3	35
3.2.3	Compartiment 3	38
3.2.4	Compartiment 4	38
3.3.1	Charge de CPF dans le sang	40
3.3.2	Charge de AP dans le sang	40
3.3.3	Excrétion urinaire cumulative de AP	41
3.3.4	Charge de TCP dans le sang	42
3.3.5	Excrétion urinaire cumulative de TCP	42

3.3.6	Charge de TCP dans le sang.....	43
3.3.7	Excrétion urinaire cumulative de TCP.....	44
4.1.1	Sensibilité de $m_0^{x_1}$ au paramètre k_{BM}	47
4.1.2	Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{SB}	48
4.1.3	Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{BS}	49
4.1.4	Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{BM}	49
4.1.5	Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{MU}	50
4.2.1	Sensibilité de k_{BM} au moment $m_0^{x_1}$	52
4.2.2	Sensibilité de k_{SB} au moment $m_0^{x_1}$	53
4.2.3	Sensibilité de k_{BS} au moment $m_0^{x_1}$	53
4.3.1	Sensibilité de k_{BM} au moment $m_0^{x_3}$	55
4.3.2	Sensibilité de k_{BS} au moment $m_0^{x_3}$	55
4.4.1	Variation inter-individus pour le compartiment x_1	57
4.4.2	Variation inter-individus pour le compartiment x_2	57
4.4.3	Variation inter-individus pour le compartiment x_3	58
4.4.4	Variation inter-individus pour le compartiment x_4	58

LISTE DES TABLEAUX

1.3.1	Valeurs expérimentales de Drevenkar et al[6]	11
1.3.2	Valeurs expérimentales moyennes sur les 6 individus de Nolan et al[7]	12

INTRODUCTION

0.1. MODÉLISATION À BASE BIOLOGIQUE

La modélisation dynamique à base biologique (voir [1]) peut être utilisée pour simuler la cinétique de différentes substances xénobiotiques dans un corps vivant. Elle a été appliquée avec succès par l'équipe de recherche *Carrier et Brunet* durant les dernières années pour modéliser la cinétique de diverses substances toxiques : mercure [2], azinphosmethyl [3], malathion [4] et parathion [5]. Dans ces modèles, un compartiment représente la charge en produit toxique d'un organe ou groupe d'organes qui ont un rôle important dans la distribution, la métabolisation ou l'excrétion de la substance étudiée. Un compartiment peut aussi désigner la charge des métabolites (produits de la biotransformation) ou représenter la charge cumulative (externe) recueillie dans une excrétion (urine, fèces, cheveux). Les échanges entre les compartiments sont posés proportionnels aux charges présentes dans chaque compartiment et sont régis par des taux de transfert qu'on appelle constantes de transfert.

Un modèle requiert toujours un compromis entre la précision et la simplicité. Le modèle doit être suffisamment complexe pour représenter tous les échanges importants, toutefois plus le nombre de compartiments et de constantes est grand, plus il est difficile d'estimer la valeur de ces constantes à partir de données expérimentales.

Pour illustrer ces difficultés, considérons la cinétique d'une substance par un modèle à deux compartiments internes et un compartiment externe, ce dernier représentant, par exemple, la charge cumulative mesurée dans l'urine.

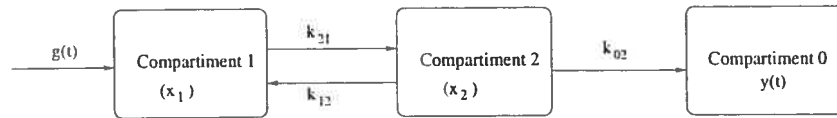


FIG. 0.1.1. Modèle à 3 compartiments

Les flèches k_{ij} représentent le taux de transfert de la substance du compartiment j au compartiment i et $x_i(t)$ est la charge dans le compartiment interne i ; $y(t)$ est la charge cumulative dans un compartiment externe et $g_i(t)$ est le taux d'entrée de la substance dans le compartiment " i ". Une équation différentielle décrit la variation, en fonction du temps, de la quantité de la substance xénobiotique ou de ses métabolites dans un compartiment. La variation par unité de temps de la charge d'un compartiment est égale à la différence entre la quantité qui entre dans ce compartiment et celle qui en sort. Le système d'équations différentielles décrivant le modèle à 3 compartiments ci-haut est :

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -k_{21} \cdot x_1(t) + k_{12} \cdot x_2(t) + g_1(t)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = k_{21} \cdot x_1(t) - k_{12} \cdot x_2(t) - k_{02} \cdot x_2(t)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = k_{02} \cdot x_2(t)$$

D'après ces équations, on peut voir que l'unité de mesure des k_{ij} est temps^{-1} . En supposant $g_1(t)$ donné, on voit qu'il y a 3 constantes $\{k_{12}, k_{21}, k_{02}\}$ à estimer en pratique à partir d'information parcellaire sur l'évolution temporelle des variables d'état $\{x_1(t), x_2(t), y(t)\}$.

Le modèle linéaire général à n compartiments internes et m compartiments externes de la méthode de modélisation dynamique à base biologique est résumé par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -K \cdot X(t) + G(t) \\ \frac{dY}{dt} = E \cdot X(t) \end{cases} \quad (0.1.1)$$

où

$$X(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix} \text{ et } Y(t) = \begin{bmatrix} y_1(t) \\ \vdots \\ y_m(t) \end{bmatrix} .$$

Les $x_i(t)$ sont les variables représentant la charge d'organes internes souvent inaccessibles, alors que les $y_j(t)$ représentent des quantités reçues passivement par le produit de la dynamique interne de l'organisme, par exemple, le cumul dans l'urine, les fécès ou les cheveux. $G(t)$ est la dose absorbée par unité de temps par les divers compartiments internes. Les matrices K et E contiennent les constantes de transfert correspondant à l'intensité des échanges entre les compartiments. K est une matrice $n \times n$ dont les éléments diagonaux sont positifs et les autres sont négatifs ou nuls. E est une matrice $n \times m$ à éléments positifs ou nuls. Les équations du système peuvent être interprétées comme des bilans des charges entrant et sortant de chacun des compartiments par unité de temps. Le transfert d'un compartiment à un autre peut impliquer un transfert physique d'une même substance ou, alternativement, une biotransformation d'une substance à une autre par métabolisme. Lorsqu'il y a biotransformation, ce qui est généralement le cas, la conservation de charge s'accomplit en écrivant toutes les charges en moles. Grâce à cette conservation de charge on peut parfois déduire la charge dans un compartiment non mesuré expérimentalement.

0.2. OBJECTIFS DU MÉMOIRE

Déterminer les constantes de transfert, à partir des profils temporels des charges dans les compartiments accessibles expérimentalement, est une forme de «problème inverse». Déterminer toutes les constantes de transfert d'un modèle permet de l'utiliser pour prédire les concentrations d'une substance ou de ses métabolites dans différents organes ou excrétiens pour différents scénarios d'exposition. Si on connaît la relation entre la concentration de la substance dans les organes ou excrétiens et les effets sur la santé, on peut évaluer les dangers potentiels pour l'humain plus précisément qu'en mesurant simplement la concentration de substance dans l'air par exemple.

Ce mémoire a 3 objectifs principaux. Dans un premier temps, on cherchera à savoir si le modèle proposé pour le pesticide chlorpyrifos (un modèle construit à partir de la modélisation à base biologique) qui sera présenté dans le chapitre 1 est identifiable. En d'autres termes, s'il est possible de trouver la valeur de toutes les constantes de transfert inconnues du modèle à partir de données temporelles des compartiments. Un modèle est théoriquement identifiable s'il est possible, à partir de données parfaites sur les profils temporels des charges dans les compartiments, de déterminer uniquement chacune des constantes de transfert de ce modèle. L'identifiabilité a posteriori s'intéresse plutôt au côté pratique de la question, c'est-à-dire s'il est possible de trouver toutes les constantes de transfert à partir de données expérimentales qui contiennent du bruit.

Si le modèle est identifiable, la prochaine étape est de déterminer les constantes de transfert du modèle. C'est ce qui sera fait en utilisant deux méthodes différentes : d'abord la méthode classique des transformées de Laplace puis la méthode des moments. On peut aussi envisager de résoudre le système 0.1.1 analytiquement et ajuster les solutions explicites à des données expérimentales. Toutefois, ces solutions explicites comportent des valeurs propres et des vecteurs propres du système où les constantes de transfert interviennent de façon compliquée. Il en va de même si on utilise la transformation de Laplace du système. La méthode des moments permet d'atteindre le même but, mais sans résolution explicite du système.

Le dernier objectif est de comparer la méthode des transformées de Laplace et la méthode des moments en énumérant les avantages et inconvénients de chacune.

0.3. PRÉSENTATION DES AUTRES CHAPITRES

Le chapitre 1 donne quelques informations utiles au sujet du chlorpyrifos, décrit le modèle qui sera utilisé tout au long du mémoire et les études expérimentales de Drevenkar et al[6] et de Nolan et al[7]. Ces études serviront à déterminer les constantes de transfert du modèle. Les chapitres 2 et 3 présentent respectivement la méthode des transformées de Laplace et la méthode des moments ainsi qu'une discussion sur l'identifiabilité. Le chapitre 4 étudie le concept de sensibilité et finalement, le chapitre 5 présente une comparaison entre les deux méthodes de reconstruction des constantes de transfert.

Chapitre 1

PROBLÉMATIQUE DU CHLORPYRIFOS

1.1. À PROPOS DU CHLORPYRIFOS (CPF)

Les organophosphorés (OP) sont des substances chimiques utilisées surtout comme insecticides, particulièrement en agriculture et en horticulture. Les travailleurs exposés à des pesticides organophosphorés peuvent l'être par voie cutanée, respiratoire ou orale, la voie cutanée étant la plus courante. Une dose orale de OP est absorbée entièrement et instantanément, tandis que l'absorption est incomplète et plus lente dans le cas de la voie cutanée. Les OP sont presque entièrement éliminés sous forme de métabolites (produits d'une biotransformation). Dans la plupart des cas, les métabolites se retrouvent en très forte proportion dans l'urine.

Les OP affectent principalement le système nerveux et les effets sont fonction de la dose absorbée: Une trop grande charge de OP dans l'organisme peut entraîner de graves conséquences et même causer la mort. Il existe des normes sur les concentrations présentes dans l'air en milieu de travail, mais il est difficile de vérifier si elles sont respectées et donc d'évaluer les risques pour la santé, car la dose absorbée ne dépend pas seulement de la dose d'exposition. Elle dépend aussi par exemple des vêtements portés lors de l'utilisation des OP, de la température et de l'humidité ambiantes.

Dans ce mémoire, l'étude sera restreinte à l'absorption orale d'une de ces substances, le chlorpyrifos (CPF). On retrouve le CPF notamment dans le *Dursban*®

et le *Lorsban*[®], des produits utilisés respectivement dans les maisons et en agriculture pour prévenir les attaques d'insectes nuisibles. La majorité des OP sont métabolisés en alkyl phosphates (AP), la somme de diethyl phosphate (DEP) et de diethyl triphosphate (DETP). En plus des AP, le CPF produit un métabolite spécifique appelé trichloro-2-pyridinol (3,5,6-TCP). Plus précisément, la métabolisation d'une mole de CPF produit une mole de AP et une mole de TCP.

1.2. MODÉLISATION DU CPF

Dans cette section, le modèle utilisé pour décrire la cinétique du CPF (une application de la modélisation à base biologique) sera décrit en détail.

Une dose orale de CPF se retrouve presque instantanément dans le sang, un compartiment sanguin sera donc le point de départ de la distribution du CPF dans l'organisme. La charge présente dans le sang est alors partagée entre deux processus en compétition. Une partie de cette charge est métabolisée et le reste de la substance-mère (le CPF) est temporairement stocké dans les tissus adipeux et relargué plus tard dans le sang. À partir de ces informations, on choisit d'ajouter un compartiment de stockage pour le CPF. Pour chacun des métabolites des compartiments représentant la charge corporelle en AP et en TCP sont issus directement du compartiment de CPF sanguin. Les échanges entre le compartiment de CPF sanguin et le compartiment de stockage du CPF se font dans les deux sens, tandis que la charge déjà métabolisée en AP et en TCP ne peut retourner en CPF. Il y aura donc 2 flèches reliant le compartiment sanguin et le compartiment de stockage et une seule entre le compartiment sanguin et celui des métabolites. On suppose que les métabolites seront ensuite éliminés entièrement par voie urinaire. On prévoit donc un dernier compartiment, pour chacun des métabolites, représentant la charge cumulative de métabolites contenue dans l'urine. Notons que le stockage et la métabolisation sont des processus beaucoup plus rapides que le relargage et l'élimination.

La figure 1.2.1 décrit un modèle utilisé pour la toxicologie des pesticides organophosphorés,

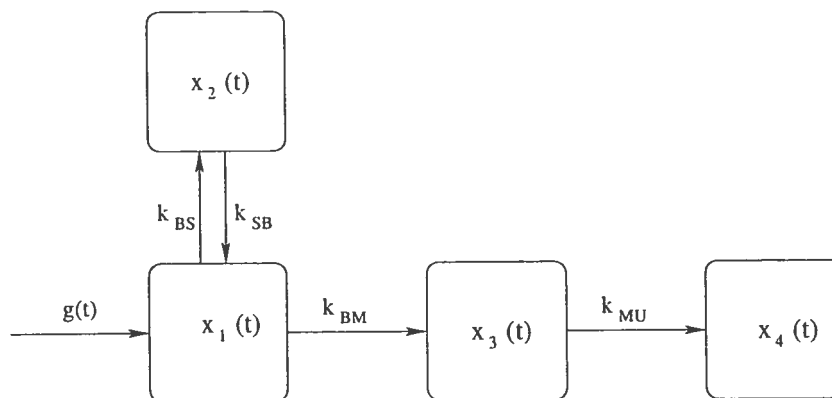


FIG. 1.2.1. Modèle à 4 compartiments

où

- $x_1(t)$ = charge de CPF dans le sang en fonction du temps (en moles),
 $x_2(t)$ = charge de CPF stockée en fonction du temps (en moles),
 $x_3(t)$ = charge d'un métabolite (TCP ou AP) dans le sang en fonction du temps (en moles) et
 $x_4(t)$ = charge cumulative du métabolite (TCP ou AP) dans l'urine (en moles).

Pour une dose absorbée totale jusqu'au temps "t", la conservation (exprimée en moles) s'écrit :

$$x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) + x_4(t) = \int_0^t g(s) ds,$$

ce qui est équivalent à dire qu'à n'importe quel moment, tout le CPF ou ses équivalents en métabolites AP (le tout mesuré en moles) depuis l'absorption est réparti entre les quatre compartiments.

Pour une dose initiale unique (appelé un bolus), en utilisant cette notation, les équations 0.1.1 deviennent :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1(t)}{dt} = -(k_{BS} + k_{BM}) \cdot x_1(t) + k_{SB} \cdot x_2(t) + D_{abs} \delta(t - \epsilon) \quad x_1(0) = 0 \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = k_{BS} \cdot x_1(t) - k_{SB} \cdot x_2(t) \quad x_2(0) = 0 \\ \frac{dx_3(t)}{dt} = k_{BM} \cdot x_1(t) - k_{MU} \cdot x_3(t) \quad x_3(0) = 0 \\ \frac{dx_4(t)}{dt} = k_{MU} \cdot x_3(t) \quad x_4(0) = 0 \end{array} \right. \quad (1.2.1)$$

où D_{abs} est la quantité de CPF absorbée et

$$K = \begin{bmatrix} (k_{BS} + k_{BM}) & -k_{SB} & 0 \\ -k_{BS} & k_{SB} & 0 \\ -k_{BM} & 0 & k_{MU} \end{bmatrix},$$

$$G(t) = \begin{bmatrix} D_{abs} \delta(t - \epsilon) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad E = \begin{bmatrix} 0 & 0 & k_{MU} \end{bmatrix}.$$

Dans la première équation, $\delta(t - \epsilon)$ est le delta de Dirac. Il représente l'absorption instantanée de la substance dans le sang. Dans ce système, k_{MU} représente le taux de passage du métabolite du sang à l'urine. Les autres constantes de transfert sont interprétées de la même façon. Chaque équation du système décrit la variation de la charge d'un compartiment. Par exemple, la troisième équation du système 1.2.1 décrit la variation de la charge du métabolite dans le corps en fonction du temps, celle-ci dépend de la charge transférée du compartiment sanguin suite à la biotransformation de la substance-mère (CPF) présente dans le sang moins celle transférée vers le compartiment d'accumulation (l'urine). À noter que k_{MU} deviendra k_{MU-TCP} ou k_{MU-AP} selon le métabolite mesuré. Comme la métabolisation d'une mole de chlorpyrifos produit une mole de TCP et une mole de AP, le nombre de moles est conservé au total pour chacune des filières substance-mère \rightarrow métabolite; k_{BM} représente le taux de dégradation du CPF, les deux métabolites sont donc produits au même taux.

1.3. ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

Voici une brève description des études expérimentales de Drevenkar et al[6] et de Nolan et al[7]. Leurs résultats seront utilisés lors de la détermination des constantes de transfert du modèle pour le CPF.

1.3.1. Étude de Drevenkar et al[6]

Dans cette étude, trois volontaires ont ingéré une dose orale de CPF. Ils ont été suivis pendant les 15 jours suivant cette absorption. La dose unique absorbée en un instant est évaluée à $731.2 \mu\text{mol}$ et son absorption jusqu'au système sanguin est jugée très rapide. Les quantités mesurées à divers temps après l'ingestion sont les suivantes : la concentration sanguine de CPF, les concentrations sanguines et urinaires de deux alkyl phosphates, le DEP et le DETP. La somme des charges de DEP et de DETP dans un compartiment donne la charge totale d'AP pour ce compartiment. Les résultats sont présentés sous forme de graphiques pour un des individus, un homme de 25 ans. Un agrandissement des graphiques a été nécessaire pour obtenir des données précises.

Pour transformer les données disponibles, qui sont présentées sous forme de concentrations, en charges corporelles, il suffit de les multiplier par le volume de distribution de la substance, qu'on choisit ici égal au volume sanguin. Le volume sanguin moyen des sujets est évalué à 5.6 litres pour cette expérience.

1.3.2. Étude de Nolan et al[7]

Cette étude a été réalisée sur six volontaires, des hommes de 27 à 50 ans pesant en moyenne 83.3 kg. Ces volontaires ont reçu une dose orale de 0.5 mg de CPF par kilogramme de poids corporel. Quatre semaines plus tard, lors d'une autre expérience, ils ont reçu une dose cutanée de 5 mg par kilogramme de poids corporel. La concentration sanguine et le taux d'excrétion urinaire moyen du métabolite TCP de chacun des individus ont été mesurés. Rappelons que le TCP est un autre métabolite du CPF qui, comme la somme des AP, est produit par la biotransformation du CPF selon les proportions : une mole de CPF \rightarrow une

Temps (heures)	concentration sanguine de CPF (nmol/l)	concentration sanguine de AP (nmol/l)	excrétion urinaire cumulative de AP (μ mol)
4	6.5	28.5	166.7
16	0.75	7	316.7
28	0.45	3	416.7
52	0.35	1.5	476.7
76	0.17	1.4	556.7
100	0.075	0.65	556.7
148	0.058	1.15	656.7
196	0.05	0.25	686.7
244	0.04	0.3	703.7
364	0.034	0.08	731.2

TAB. 1.3.1. Valeurs expérimentales de Drevenkar et al[6]

mole de TCP. L'excrétion urinaire cumulative peut être calculée à partir des taux d'excrétion urinaire. Les données du tableau 1.3.2 ont été extraites à partir d'un agrandissement des graphiques présentant des courbes moyennes correspondant aux compartiments x_3 et x_4 du modèle. Les graphiques contiennent aussi des intervalles de confiance pour les données expérimentales moyennes.

En sachant que le poids moléculaire du TCP est 198.44g/mol et que le volume sanguin est évalué à 6.664 litres, on peut ensuite reconstituer les charges en moles de TCP dans chaque compartiment disponible.

Le chapitre 2 présente une première méthode pour déterminer les constantes de transfert du modèle décrivant la cinétique du CPF à partir des données expérimentales consignées aux tableaux 1.3.1 et 1.3.2.

Temps (heures)	concentration sanguine de TCP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Temps (heures)	excrétion urinaire cumulative de TCP (μg)
1	0.02	6	1296
4	0.42	12	3888
6	0.8	24	6960
8	0.85	36	9300
10	0.83	48	11268
12	0.82	60	12804
24	0.66	72	13800
48	0.42	96	15336
72	0.21	120	16104
96	0.128		

TAB. 1.3.2. Valeurs expérimentales moyennes sur les 6 individus de Nolan et al[7]

Chapitre 2

MÉTHODE DES TRANSFORMÉES DE LAPLACE

2.1. PRÉSENTATION DE LA MÉTHODE

La méthode consiste à appliquer la transformée de Laplace à chacune des équations d'un système d'équations différentielles qui représente un modèle linéaire à base biologique. Rappelons que la transformée de Laplace d'une fonction $F(t)$ est définie par $\mathcal{L}(F(t)) = f(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} F(t) dt$. L'utilisation de la propriété

$$\mathcal{L}(f') = s\mathcal{L}(f) - f(0) \quad (2.1.1)$$

donne un système d'équations linéaires en $\mathcal{L}(x_1), \dots, \mathcal{L}(x_n)$ à résoudre, où n est le nombre de compartiments. Résoudre ce système donne des expressions en fonction des k_{ij} , de D_{abs} et de la variable s pour les $\mathcal{L}(x_i)$. Pour passer de l'espace de la variable s à l'espace en t , il faut appliquer la transformée de Laplace inverse. Pour ce faire, il est plus simple de mettre les expressions pour $\mathcal{L}(x_i)$ sous forme de fractions partielles pour pouvoir utiliser la transformée de Laplace inverse $\mathcal{L}^{-1}\left(\frac{c}{s+\alpha}\right) = ce^{-\alpha t}$ où c et α sont des constantes. On obtient alors des expressions explicites pour les $x_i(t)$ en fonction de t , des k_{ij} et de D_{abs} . Ce sont en fait des sommes de termes exponentiels.

On effectue ensuite des fits numériques de ces fonctions $x_i(t)$ sur les données temporelles pour déterminer les paramètres inconnus des $x_i(t)$. Si les équations reliant ces paramètres aux k_{ij} sont en nombre suffisant et sont toutes indépendantes les unes des autres, on peut attribuer des valeurs numériques à chacun

des k_{ij} . Si on peut déterminer la valeur d'une constante de transfert k_{ij} on dit que celle-ci est identifiable. S'il n'existe qu'une seule solution pour chacune des constantes, on dit que le modèle est identifiable ou *uniquement identifiable*. S'il existe plus d'une valeur possible pour au moins une constante, le modèle est *localement identifiable*. Lorsqu'il n'existe aucune solution, le modèle est dit *non identifiable*.

Le but de ce chapitre est de déterminer si notre modèle pour le chlorpyrifos est identifiable compte tenu des données expérimentales disponibles. Une fois ce résultat acquis, on voudra trouver la valeur de ses constantes de transfert par la méthode traditionnelle des transformées de Laplace.

2.2. IDENTIFIABILITÉ THÉORIQUE

Il existe plusieurs méthodes pour tester l'identifiabilité, dont l'approche par les transformées de Laplace. D'autres méthodes sont décrites dans Carson [8]. Des résultats explicites sont aussi disponibles pour plusieurs modèles à 3 compartiments [9]. D'autres modèles à 3, 4 et 6 compartiments ont été étudiés par plusieurs auteurs, dont Cobelli[10] et DiStefano[11], [12].

Des exemples tirés de Godfrey[1] seront présentés dans cette section pour illustrer des problèmes qui peuvent survenir lors de l'analyse de l'identifiabilité d'un modèle.

2.2.1. Exemple d'un modèle non identifiable

Comme premier exemple, examinons le modèle suivant, dans lequel il y a 7 constantes de transfert à déterminer. L'expérience proposée consiste à perturber le compartiment 1 par un input, $u(t)$, et à observer les compartiments 1 et 2.

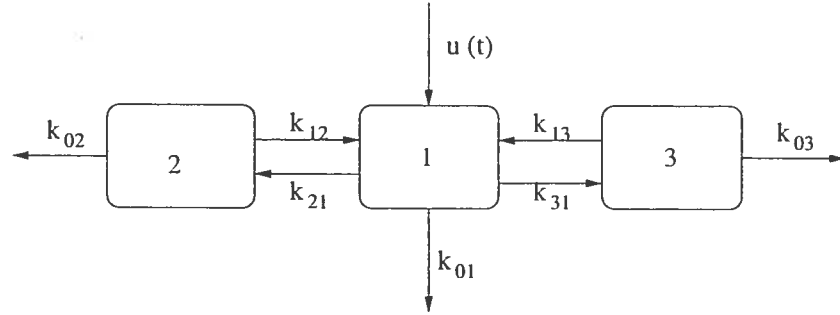


FIG. 2.2.1. Modèle à 3 compartiments

Le système d'équations différentielles associé à ce modèle est

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -(k_{01} + k_{21} + k_{31}) \cdot x_1(t) + k_{12} \cdot x_2(t) + k_{13} \cdot x_3(t) + u(t) & x_1(0) = 0 \\ \frac{dx_2}{dt} = k_{21}x_1(t) - (k_{02} + k_{12}) \cdot x_2(t) & x_2(0) = 0 \\ \frac{dx_3}{dt} = k_{31} \cdot x_1(t) - (k_{03} + k_{13}) \cdot x_3(t) & x_3(0) = 0 \end{cases} \quad (2.2.1)$$

En appliquant la transformée de Laplace à chaque équation, on obtient

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(x_1) &= \frac{s^2 + \alpha s + \beta}{s^3 + \gamma s^2 + \delta s + \epsilon}, \\ \mathcal{L}(x_2) &= \frac{\lambda(s + \zeta)}{s^3 + \gamma s^2 + \delta s + \epsilon} \text{ et} \\ \mathcal{L}(x_3) &= \frac{k_{31}(s - k_{22})}{s^3 + \gamma s^2 + \delta s + \epsilon} \end{aligned}$$

où

$$-(k_{11} + k_{22} + k_{33}) = \gamma \quad (2.2.2)$$

$$k_{11}k_{22} + k_{22}k_{33} + k_{33}k_{11} - k_{12}k_{21} - k_{13}k_{31} = \delta \quad (2.2.3)$$

$$-k_{11}k_{22}k_{33} + k_{33}k_{12}k_{21} + k_{22}k_{13}k_{31} = \epsilon \quad (2.2.4)$$

$$-(k_{22} + k_{33}) = \alpha \quad (2.2.5)$$

$$k_{22}k_{33} = \beta \quad (2.2.6)$$

$$k_{21} = \lambda \quad (2.2.7)$$

$$-k_{33} = \zeta \quad (2.2.8)$$

où les combinaisons suivantes surviennent fréquemment : $k_{11} \equiv -(k_{01} + k_{21} + k_{31})$, $k_{22} \equiv -(k_{02} + k_{12})$ et $k_{33} \equiv -(k_{03} + k_{13})$.

Il est possible, a priori, qu'une solution unique de ce système existe puisqu'il contient autant d'inconnues que d'équations. Malheureusement, ces équations ne sont pas toutes indépendantes entre elles car 2.2.5 et 2.2.8 impliquent $k_{22} = -\alpha + \zeta$ et l'équation 2.2.6 devient $k_{22}k_{33} = \zeta(\alpha - \zeta) = \beta$. Les équations 2.2.2 à 2.2.7 forment en fait un système à 6 équations et 7 inconnues. La redondance dans les équations rend le modèle non identifiable.

Malgré cela, certaines quantités peuvent être déterminées à partir du système d'équations. On peut d'abord trouver la valeur de k_{21} et k_{33} grâce aux équations 2.2.7 et 2.2.8 puis celle de k_{22} à partir de 2.2.5 ou 2.2.6. On utilise l'équation 2.2.2 pour déterminer k_{11} et les équations 2.2.3 et 2.2.4 pour déterminer $k_{12}k_{21}$ et $k_{13}k_{31}$. En substituant la valeur connue de k_{21} dans $k_{12}k_{21}$ on obtient la valeur de k_{12} et la définition de k_{22} fournit la valeur de k_{02} . Finalement, on remarque qu'il est impossible de déterminer les valeurs de k_{13} et de k_{31} . Seul leur produit est connu.

2.2.2. Exemple d'un modèle localement identifiable

On a vu que le modèle de l'exemple précédent était non identifiable. Pour augmenter le nombre de constantes de transfert identifiables, on peut tenter une expérience semblable à celle proposée mais dans laquelle on perturbe ou observe davantage de compartiments ou d'autres compartiments. Si on a plus d'informations sur les propriétés de la substance étudiée, on peut aussi les intégrer au modèle. Par exemple, si l'excrétion se fait seulement à partir du compartiment 3, l'un des compartiments périphériques, on peut poser $k_{01} = k_{02} = 0$. L'excrétion à partir du compartiment 2 seulement donne le même résultat. Grâce à ces modifications, les équations 2.2.2 à 2.2.8 seront remplacées par :

$$k_{12} + (k_{13} + k_{03}) = \alpha \quad (2.2.9)$$

$$k_{12}(k_{13} + k_{03}) = \beta \quad (2.2.10)$$

$$k_{21} + k_{31} + k_{12} + k_{03} + k_{13} = \gamma \quad (2.2.11)$$

$$(k_{21} + k_{31})k_{12} + k_{12}(k_{03} + k_{13}) + (k_{03} + k_{13})(k_{21} + k_{31}) - k_{12}k_{21} - k_{13}k_{31} = \delta \quad (2.2.12)$$

$$(k_{21} + k_{31})k_{12}(k_{03} + k_{13}) - (k_{03} + k_{13})k_{12}k_{21} - k_{12}k_{13}k_{31} = \epsilon. \quad (2.2.13)$$

En examinant les équations 2.2.9 et 2.2.10, on remarque qu'il y a deux valeurs possibles pour k_{12} et deux pour $k_{13} + k_{03}$. Soustraire l'équation 2.2.9 de l'équation 2.2.11 donne

$$k_{21} + k_{31} = \gamma - \alpha. \quad (2.2.14)$$

En substituant dans 2.2.12 et 2.2.13 et en utilisant l'équation 2.2.10 on obtient

$$(\gamma - \alpha)\alpha + \beta - k_{12}k_{21} - k_{13}k_{31} = \delta \quad (2.2.15)$$

et

$$(\gamma - \alpha)\beta - \beta k_{21} - k_{12}k_{13}k_{31} = \epsilon. \quad (2.2.16)$$

Comme k_{12} peut prendre deux valeurs différentes, en résolvant ces deux dernières équations on trouve deux solutions pour k_{21} et deux pour $k_{13}k_{31}$. De l'équation 2.2.14, on déduit qu'il y a deux valeurs possibles pour le paramètre k_{31} et comme on connaît la valeur de $k_{13}k_{31}$, il y a aussi 2 solutions pour k_{13} . Le seul paramètre qui reste à déterminer est k_{03} . On peut le faire à partir de l'équation 2.2.11. Ce paramètre peut également prendre deux valeurs différentes. Il y a deux solutions pour chacune des cinq constantes de transfert non nulles à déterminer pour ce modèle. Le modèle est donc localement identifiable.

Une analyse semblable peut être faite pour le cas où l'excrétion se fait à partir du compartiment central ($k_{02} = k_{03} = 0$). Ce modèle est aussi localement identifiable car le système d'équations admet deux solutions distinctes.

2.2.3. Identifiabilité du modèle pour le CPF

Dans cette section sera testée l'identifiabilité du modèle pour le CPF lorsque 1, 2 ou 3 compartiments seront observés et le seul compartiment perturbé sera le compartiment correspondant au CPF sanguin, $x_1(t)$. À partir de ces résultats, on pourra déterminer si les études expérimentales de Drevnikar et al[6] et de Nolan et al[7] sont identifiables.

Appliquer la transformée de Laplace aux équations du modèle 1.2.1 donne le système d'équations linéaires suivant.

$$\left\{ \begin{array}{l} (s + k_{BS} + k_{BM})\mathcal{L}(x_1) = k_{SB}\mathcal{L}(x_2) + D_{abs} \\ (s + k_{SB})\mathcal{L}(x_2) = k_{BS}\mathcal{L}(x_1) \\ (s + k_{MU})\mathcal{L}(x_3) = k_{BM}\mathcal{L}(x_1) \\ s\mathcal{L}(x_4) = k_{MU}\mathcal{L}(x_3) \end{array} \right. \quad (2.2.17)$$

Résoudre ce système donne

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(x_1) &= \frac{D_{abs}(s + k_{SB})}{(s + k_{BS} + k_{BM})(s + k_{SB}) - k_{SB}k_{BS}}, \\ \mathcal{L}(x_2) &= \frac{D_{abs}k_{BS}}{(s + k_{BS} + k_{BM})(s + k_{SB}) - k_{SB}k_{BS}}, \\ \mathcal{L}(x_3) &= \frac{k_{BM}}{(s + k_{MU})} \frac{D_{abs}(s + k_{SB})}{((s + k_{BS} + k_{BM})(s + k_{SB}) - k_{SB}k_{BS})} \text{ et} \\ \mathcal{L}(x_4) &= \frac{k_{MU}}{s} \frac{k_{BM}}{(s + k_{MU})} \frac{D_{abs}(s + k_{SB})}{((s + k_{BS} + k_{BM})(s + k_{SB}) - k_{SB}k_{BS})}. \end{aligned}$$

Pour exprimer x_1 , x_2 , x_3 et x_4 en fonction de t , on doit mettre ces dernières expressions sous forme de fractions partielles. Pour x_1 , on a

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(x_1) &= \frac{D_{abs}(s + k_{SB})}{(s + \frac{k_{SB} + k_{BS} + k_{BM} - \sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}}{2})(s + \frac{k_{SB} + k_{BS} + k_{BM} + \sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}}{2})} \\ &= \frac{D_{abs} \left(\frac{k_{SB} - k_{BS} - k_{BM} + \sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}}{2\sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}} \right)}{s + \frac{k_{SB} + k_{BS} + k_{BM} - \sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}}{2}} \\ &\quad + \frac{D_{abs} \left(\frac{-k_{SB} + k_{BS} + k_{BM} + \sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}}{2\sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}} \right)}{s + \frac{k_{SB} + k_{BS} + k_{BM} + \sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}}}{2}}. \end{aligned}$$

Les solutions du système 2.2.17 sont données ci-dessous. La solution pour le compartiment CPF sanguin est de la forme $x_1(t) = n_{11}e^{-\alpha_1 t} + n_{21}e^{-\beta_1 t}$.

De même, les solutions pour les autres compartiments sont :

$$x_2(t) = n_{12}e^{-\alpha_2 t} + n_{22}e^{-\beta_2 t}$$

$$x_3(t) = n_{13}e^{-\alpha_3 t} + n_{23}e^{-\beta_3 t} + n_{33}e^{-\delta_3 t} \text{ et}$$

$$x_4(t) = n_{14}e^{-\alpha_4 t} + n_{24}e^{-\beta_4 t} + n_{34}e^{-\delta_4 t} + n_{44}e^{-\gamma_4 t}.$$

où, en définissant $S = k_{SB} + k_{BS} + k_{BM}$ et $R = \sqrt{S^2 - 4k_{BM}k_{SB}}$,

$$n_{11} = D_{abs} \left(\frac{k_{SB} - k_{BS} - k_{BM} + R}{2R} \right), \quad (2.2.18)$$

$$n_{21} = D_{abs} \left(\frac{-k_{SB} + k_{BS} + k_{BM} + R}{2R} \right), \quad (2.2.19)$$

$$\alpha_1 = \frac{S - R}{2}, \quad (2.2.20)$$

$$\beta_1 = \frac{S + R}{2}, \quad (2.2.21)$$

$$n_{12} = \frac{D_{abs}k_{BS}}{R}, \quad (2.2.22)$$

$$n_{22} = \frac{-D_{abs}k_{BS}}{R}, \quad (2.2.23)$$

$$\alpha_2 = \alpha_1, \quad (2.2.24)$$

$$\beta_2 = \beta_1, \quad (2.2.25)$$

$$n_{13} = \frac{D_{abs}k_{BM}(k_{MU} - k_{SB})}{-(k_{MU})^2 - k_{BM}k_{SB} + k_{MU}S}, \quad (2.2.26)$$

$$n_{23} = \frac{D_{abs}k_{BM}(-2k_{BM}k_{SB} + k_{MU}(S - R) - k_{SB}(-S + 2k_{MU} - R))}{2R(-(k_{MU})^2 - k_{BM}k_{SB} + k_{MU}S)}, \quad (2.2.27)$$

$$n_{33} = \frac{D_{abs}k_{BM}(2k_{BM}k_{SB} - k_{MU}(S + R) + k_{SB}(-S + 2k_{MU} + R))}{2R(-(k_{MU})^2 - k_{BM}k_{SB} + k_{MU}S)}, \quad (2.2.28)$$

$$\alpha_3 = k_{MU}, \quad (2.2.29)$$

$$\beta_3 = \alpha_1, \quad (2.2.30)$$

$$\delta_3 = \beta_1, \quad (2.2.31)$$

$$n_{14} = D_{abs}, \quad (2.2.32)$$

$$n_{34} = \frac{4RD_{abs}k_{MU}(k_{MU}(S - k_{MU}) - k_{BM}k_{SB})}{2R(k_{MU}(S - k_{MU}) - k_{BM}k_{SB})(S - 2k_{MU} - R)}$$

$$\frac{-D_{abs}k_{MU}(S - 2k_{MU} + R)((k_{SB} + k_{BS})(S - 2k_{MU} - R) - 2k_{BM}k_{SB} + k_{MU}(S + R))}{2R(k_{MU}(S - k_{MU}) - k_{BM}k_{SB})(S - 2k_{MU} - R)}, \quad (2.2.33)$$

$$n_{44} = \frac{D_{abs}k_{MU}((k_{SB} + k_{BS})(S - 2k_{MU} - R) - 2k_{BM}k_{SB} + k_{MU}(S + R))}{2R(k_{MU}(S - k_{MU}) - k_{BM}k_{SB})}, \quad (2.2.34)$$

$$n_{24} = -D_{abs} - n_{34} - n_{44}, \quad (2.2.35)$$

$$\alpha_4 = 0, \quad (2.2.36)$$

$$\beta_4 = k_{MU}, \quad (2.2.37)$$

$$\delta_4 = \alpha_1 \text{ et} \quad (2.2.38)$$

$$\gamma_4 = \beta_1. \quad (2.2.39)$$

En théorie, la forme de certaines courbes temporelles $x_i(t)$ est connue par des expériences. On peut concevoir que par des régressions non-linéaires sur les points expérimentaux des compartiments disponibles, on pourra déterminer la valeur des inconnues n_{ij} , α_i , β_i , δ_i et γ_i . Les valeurs des n_{ij} , α_i , β_i , δ_i et γ_i qui minimisent la somme des écarts au carré entre les données expérimentales et les courbes correspondant aux sommes d'exponentielles sont cherchées à l'aide de la fonction *fminsearch* de Matlab, qui minimise des fonctions de plusieurs variables.

S'il est possible de trouver des solutions uniques pour les constantes k_{ij} à partir des équations 2.2.18 à 2.2.39, le modèle est alors dit identifiable à partir des $x_i(t)$

disponibles. On examine maintenant les différentes expériences possibles à partir du modèle lorsque seul le compartiment du CPF sanguin $x_1(t)$ est perturbé par un input.

2.2.3.1. Un seul compartiment observé

Si un seul compartiment est observé et quel que soit le compartiment, α_1 et β_1 peuvent, en principe, être évalués. En additionnant et en soustrayant ces quantités, on obtient de nouvelles quantités :

$$S \equiv k_{SB} + k_{BS} + k_{BM} \quad (2.2.40)$$

et

$$R \equiv \sqrt{(k_{SB} + k_{BS} + k_{BM})^2 - 4k_{BM}k_{SB}},$$

à partir desquelles on peut déduire la valeur de

$$k_{BM}k_{SB}. \quad (2.2.41)$$

Selon le compartiment mesuré, d'autres quantités peuvent être déterminées.

a) observation du compartiment du CPF sanguin : $x_1(t)$

À partir de l'équation 2.2.18, on peut aussi déterminer la valeur de

$$k_{SB} - k_{BS} - k_{BM}. \quad (2.2.42)$$

En faisant la somme de 2.2.40 et de 2.2.42 on trouve k_{SB} , puis k_{BM} grâce à 2.2.41. Par 2.2.40, on trouve k_{BS} . Comme aucune des équations 2.2.18 à 2.2.21 ne contient k_{MU} , ce paramètre n'est pas identifiable avec la seule connaissance de $x_1(t)$.

b) observation du compartiment de stockage du CPF : $x_2(t)$

Pour la même raison que pour le compartiment sanguin, le modèle n'est pas identifiable. On peut quand même trouver la valeur de k_{BS} uniquement grâce à

l'équation 2.2.22 et celle de $k_{SB} + k_{BM}$ par l'équation 2.2.40. Comme les quantités $k_{BM}k_{SB}$ et $k_{SB} + k_{BM}$ sont connues, il y a deux solutions possibles pour k_{SB} et deux pour k_{BM} . Ces deux paramètres sont donc seulement localement identifiables lorsque seulement $x_2(t)$ est disponible.

c) *observation du compartiment des métabolites : $x_3(t)$*

Le seul terme non déjà connu dans l'équation 2.2.27, à part k_{MU} donné par 2.2.29, est k_{BM} , alors on peut déterminer sa valeur. On trouve ensuite la valeur de k_{SB} par $k_{BM}k_{SB}$. À partir de l'équation 2.2.40, on détermine k_{BS} . Toutes les constantes de transfert sont alors identifiables à partir de la connaissance de $x_3(t)$.

d) *observation du compartiment urinaire : $x_4(t)$*

Une fois k_{MU} déterminé par 2.2.37, la seule inconnue de l'équation 2.2.34 est $k_{SB} + k_{BS}$. On peut donc déterminer sa valeur après avoir effectué le fit ayant déterminé n_{44} . Comme on connaît la valeur de $k_{SB} + k_{BS} + k_{BM}$, k_{BM} est aussi connu. La valeur de $k_{BM}k_{SB}$ a déjà été déterminée, alors on peut l'utiliser pour trouver celle de k_{SB} . Par 2.2.40, k_{BS} peut aussi être évaluée. Toutes les constantes de transfert peuvent donc être déterminées, en principe, à partir du compartiment de l'excrétion urinaire $x_4(t)$.

Le compartiment de stockage est le compartiment le moins intéressant à observer sur le plan de l'identifiabilité, c'est-à-dire celui qui donne le moins d'information sur la valeur des constantes de transfert et c'est aussi le compartiment le plus difficilement accessible expérimentalement. De plus, comme k_{MU} n'intervient pas dans les équations 2.2.18 à 2.2.25, mesurer les charges de CPF soit dans le sang, soit dans les tissus adipeux, où ils sont stockés, ne permet pas de trouver toutes les constantes de transfert. En résumé, le modèle n'est pas identifiable si

seul le compartiment sanguin ou le compartiment de stockage du CPF est mesuré. Par contre, observer l'un des deux autres compartiments est suffisant, en principe, pour que le modèle soit uniquement identifiable.

2.2.3.2. Deux ou trois compartiments observés

D'après les informations sur l'identifiabilité recueillies précédemment, si seulement les compartiments $x_1(t)$ et $x_2(t)$ sont mesurés, le modèle n'est pas identifiable. L'observation de toute autre combinaison de deux compartiments rend le modèle identifiable. Avec les données de l'étude de Nolan et al [7] ($x_3(t)$, $x_4(t)$) le modèle est donc identifiable uniquement, en théorie.

De la même façon, une étude réalisée à partir du modèle pour le CPF dans laquelle 3 compartiments sont mesurés est identifiable uniquement. On peut conclure qu'en théorie, l'étude de Drevenkar et al[6] est aussi une expérience uniquement identifiable puisqu'elle fournit $x_1(t)$, $x_3(t)$ et $x_4(t)$.

2.3. IDENTIFIABILITÉ A POSTERIORI

On a vu que le modèle pour le CPF est théoriquement identifiable, c'est-à-dire qu'il est identifiable dans le cas où on dispose de données temporelles parfaites sur $x_3(t)$ ou $x_4(t)$. Par contre, l'identifiabilité théorique ne garantit pas qu'en pratique toutes les constantes de transfert peuvent être déterminées à partir de données expérimentales compte tenu du bruit sur les données et le grand nombre de paramètres libres à estimer à partir d'un nombre fini de points expérimentaux sur un intervalle fini.

2.3.1. Validation de la méthode des transformées de Laplace

Avant d'appliquer la méthode des transformées de Laplace aux données expérimentales de Drevenkar et al[6] et de Nolan et al[7], on vérifie qu'elle fonctionne bien pour des données entachées d'erreurs de mesure. À partir de paramètres k_{BS} , k_{BM} , k_{SB} et k_{MU} choisis arbitrairement, on résout numériquement le système d'équations différentielles 1.2.1 pour $D_{abs} = 1$. On engendre des $x_i(t)$ en des points choisis t_1, t_2, \dots, t_n . On ajoute à chacun de ces points un bruit de distribution normale $N(0, \sigma^2)$ où σ correspond à un coefficient de variation locale de

10%. La méthode décrite plus haut est alors appliquée pour tenter de retrouver les valeurs des paramètres choisies initialement.

a) *Cas où $x_1(t)$ et $x_3(t)$ sont disponibles*

On cherche d'abord pour $x_1(t)$ un fit de la forme $x_1(t) = n_{11}e^{-\alpha_1 t} + (1 - n_{11})e^{-\beta_1 t}$ car à $t = 0$ la charge de ce compartiment est de 1 unité. En général on cherchera un fit pour $x_i(t)$ dont la somme des n_{ij} correspond à la charge initiale du compartiment.

Pour les paramètres initiaux $k_{BS} = 2$, $k_{BM} = 1$, $k_{SB} = 0.06$, $k_{MU} = 0.5$ et $D_{abs} = 1$, on obtient le fit de la figure 2.3.1 pour $x_1(t)$. L'équation correspondant à cette courbe est $x_1(t) = 0.01218e^{-0.01701t} + 0.9878e^{-1.9774t}$. Puisque $\beta_3 = \alpha_1$ et $\delta_3 = \beta_1$, on sait maintenant que $x_3(t)$ est de la forme $n_{13}e^{-\alpha t} + n_{23}e^{-0.01701t} + n_{33}e^{-1.9774t}$, où $n_{13} + n_{23} + n_{33} = 0$. Le fit d'une courbe de cette forme sur les points $x_3(t_1), x_3(t_2), \dots, x_3(t_n)$, représenté à la figure 2.3.2, donne $n_{13} = 0.4388$, $n_{23} = 0.02469$, $n_{33} = -0.4635$ et $\alpha = 0.5805$.

D'après l'équation 2.2.29, on peut écrire $\widetilde{k}_{MU} = 0.5805$. En utilisant ensuite les équations 2.2.20, 2.2.21, 2.2.18 et 2.2.26, on trouve $\widetilde{k}_{BS} = 1.1312$, $\widetilde{k}_{BM} = 0.8223$ et $\widetilde{k}_{SB} = 0.0409$, ce qui correspond respectivement à des erreurs relatives de 16%, 32%, 43% et 18% par rapport aux valeurs choisies initialement.

Même si les fits trouvés approximent bien les points expérimentaux, on voit qu'il y a un écart non négligeable entre les valeurs calculées par la méthode et les valeurs initialement choisies. Le choix de l'approximation initiale pour les paramètres inconnus est important, car des approximations initiales différentes peuvent mener à des fits semblables mais à des constantes de transfert très différentes.

Une autre limite de la méthode des transformées de Laplace est liée à la difficulté d'assurer la cohérence des systèmes d'équations utilisés pour calculer les constantes de transfert, par exemple les équations 2.2.18 à 2.2.21 dans le cas du fit pour $x_1(t)$ lorsque $x_1(t)$ et $x_3(t)$ sont connus. Ces systèmes sont surdéterminés,

c'est-à-dire qu'ils comportent plus d'équations que d'inconnues. Il y a donc plusieurs façons de calculer les constantes de transfert qui devraient toutes donner le même résultat, mais ce n'est pas toujours le cas en pratique.

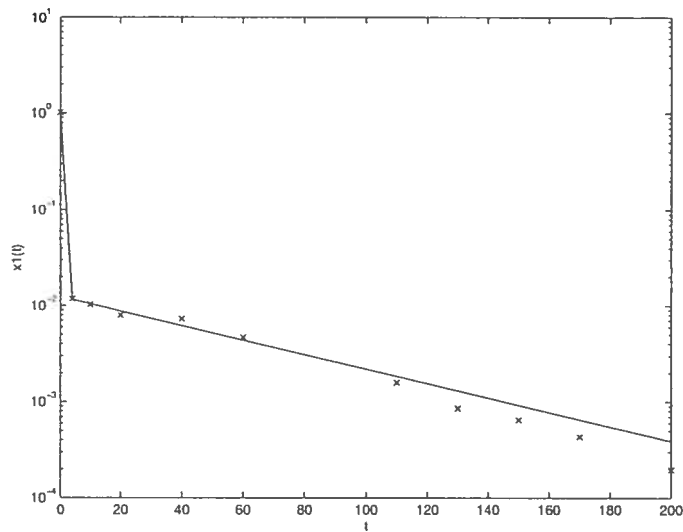


FIG. 2.3.1. Compartiment 1

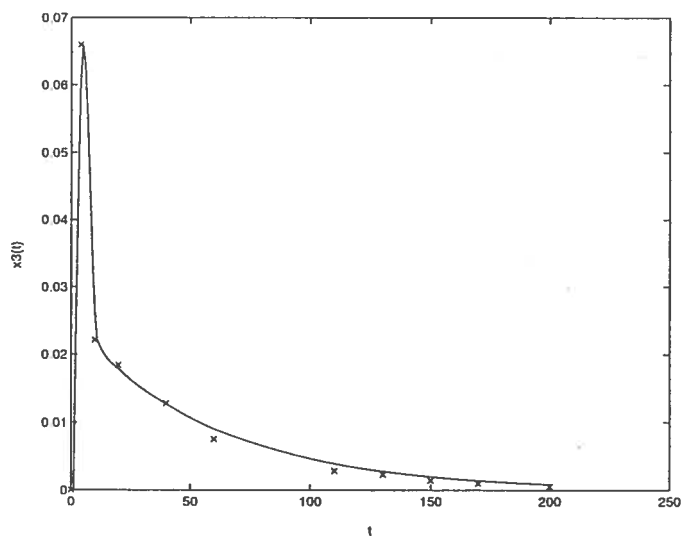


FIG. 2.3.2. Compartiment 3

b) Cas où $x_3(t)$ et $x_4(t)$ sont disponibles

En utilisant les mêmes paramètres initiaux que dans le cas précédent, on obtient le fit suivant pour $x_3(t)$: $x_3(t) = 0.9539e^{-0.7827t} + 0.02693e^{-0.01978t} - 0.9808e^{-1.8273t}$. Grâce à ces nouvelles données on sait que l'expression de la courbe $x_4(t)$ est de la forme $x_4(t) = 1 + n_{24}e^{-0.7827t} + n_{34}e^{-0.01978t} + n_{44}e^{-1.8273t}$. Le fit donne $n_{24} = 0.2737$, $n_{34} = -0.7226$ et $n_{44} = -0.5511$. Les résultats sont montrés aux figures 2.3.3 et 2.3.4. En utilisant les équations 2.2.26 et 2.2.29, on trouve $\widetilde{k}_{BS} = 0.7941$, $\widetilde{k}_{BM} = 1.0175$, $\widetilde{k}_{SB} = 0.03552$ et $\widetilde{k}_{MU} = 0.7827$.

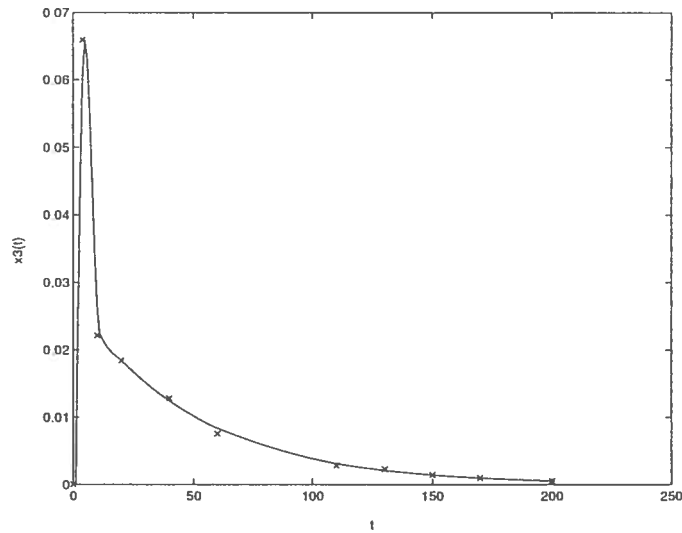


FIG. 2.3.3. Compartiment 3

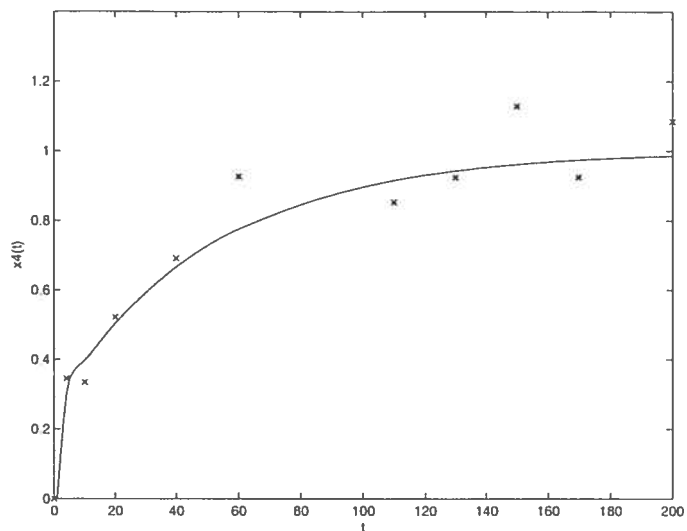


FIG. 2.3.4. Compartiment 4

2.3.2. Étude de Drevenkar et al[6]

On peut suivre une démarche semblable pour de vraies données expérimentales car $x_1(t)$ et $x_3(t)$ sont disponibles dans l'étude de Drevenkar et al[6]. On trouve d'abord par fit $x_1(t) = 5.6749e^{-0.02355t} + 725.4352e^{-0.7870t}$. Aussi, $x_3(t) = 293.75e^{-0.1758t} + 30.951e^{-0.02355t} - 324.701e^{-0.7870t}$. À partir de ces fits on déduit que $k_{BS} = 0.1542 h^{-1}$, $k_{BM} = 0.6267 h^{-1}$, $k_{SB} = 0.02957 h^{-1}$ et $k_{MU-AP} = 0.1758 h^{-1}$. Compte tenu de l'échelle logarithmique du graphique 2.3.5, les fits trouvés approximativement assez bien les données expérimentales, comme on peut le voir sur les graphiques suivants.

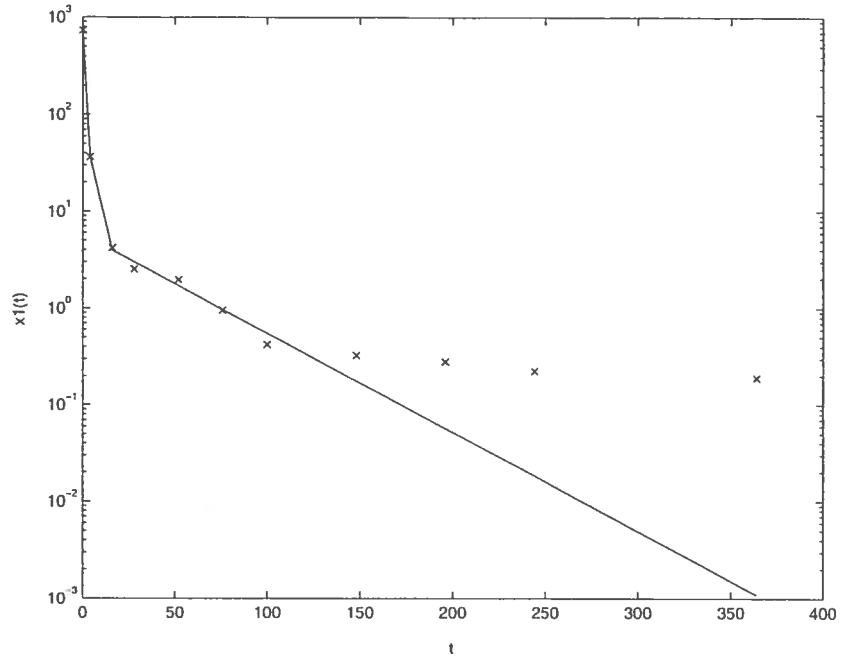


FIG. 2.3.5. Charge de CPF dans le sang

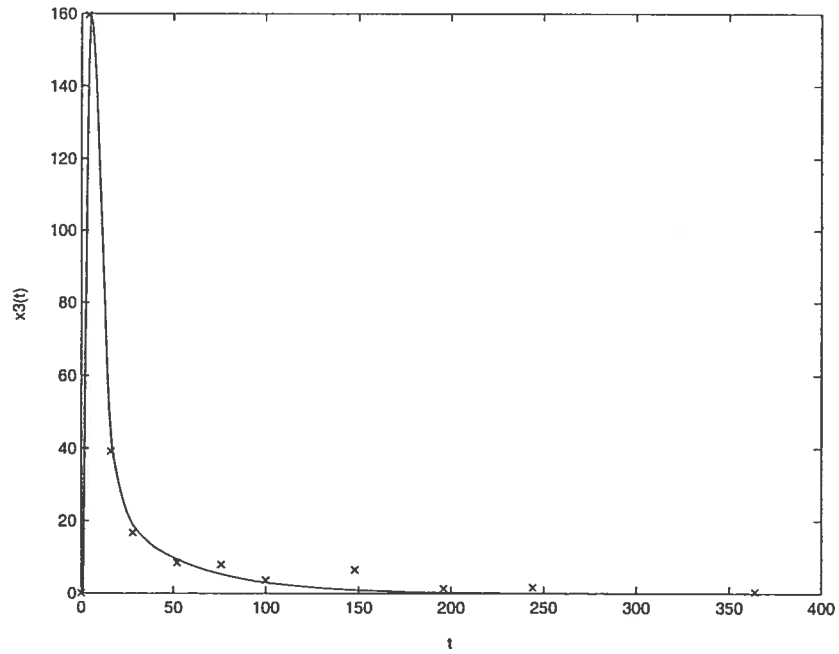


FIG. 2.3.6. Charge de AP dans le sang

2.3.3. Étude de Nolan et al[7]

a) Première méthode

Puisque les valeurs de k_{BS} , k_{BM} et k_{SB} sont les mêmes dans les deux études et grâce aux résultats de l'étude de Drevenkar et al[6], on sait que $x_3(t)$ est de la forme $n_{13}e^{-\alpha_3 t} + n_{23}e^{-0.7870t} + n_{33}e^{-0.02355t}$. Les $(\alpha_3, n_{13}, n_{23}, n_{33})$ ne peuvent être fixés à partir de l'étude de Drevenkar et al[6] car ils font entrer la constante de transfert k_{MU_TCP} qui est différente du k_{MU_AP} de l'étude de Drevenkar et al[6]. Un fit des données pour $x_3(t)$ de l'étude de Nolan et al[7] donne $n_{13} = -81.3322$, $n_{23} = 41.5583$, $n_{33} = 39.7739$ et $\alpha_3 = 0.3373$, ce dernier est égal à k_{MU_TCP} . Le résultat est représenté à la figure 2.3.7. Avec cette étude on trouve les valeurs suivantes pour les constantes de transfert : $k_{BS} = 0.1542 h^{-1}$, $k_{BM} = 0.6267 h^{-1}$, $k_{SB} = 0.02957 h^{-1}$ et $k_{MU_TCP} = 0.3373 h^{-1}$.

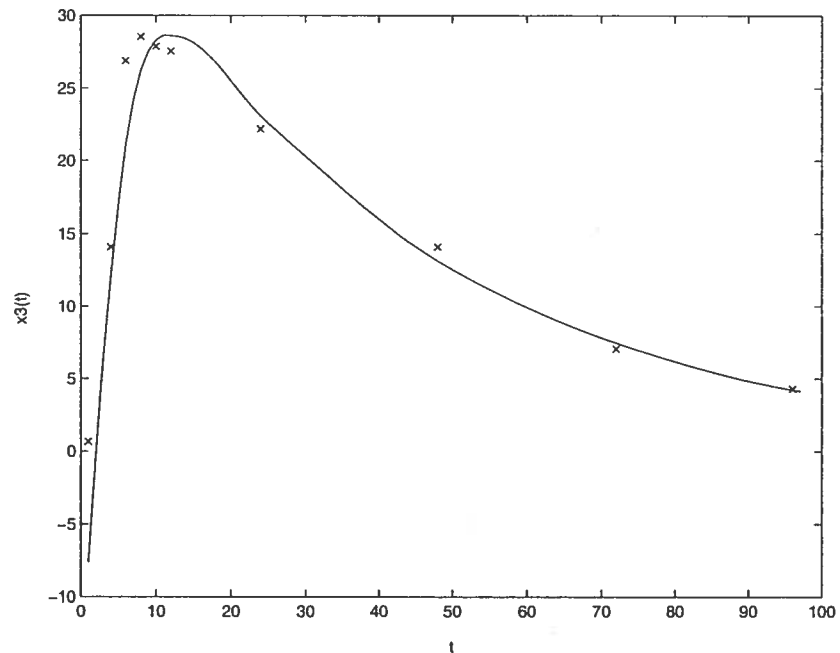


FIG. 2.3.7. Charge de TCP dans le sang

Comme les données temporelles disponibles permettent de déterminer toutes les constantes de transfert, le modèle décrit par 1.2.1 est identifiable aussi en pratique.

b) Deuxième méthode

Si on ne connaît pas déjà les valeurs de k_{BS} , k_{BM} et k_{SB} , il y a cinq paramètres à déterminer en faisant le fit sur $x_3(t)$. Le fit donne $n_{13} = 115.466$, $n_{23} = 27.370$, $n_{33} = -142.836$, $\alpha_3 = 0.08432$, $\beta_3 = 0.01868$ et $\delta_3 = 0.1163$ où $x_3(t)$ est la somme d'exponentielles $x_3(t) = n_{13}e^{-\alpha_3 t} + n_{23}e^{-\beta_3 t} + n_{33}e^{-\delta_3 t}$.

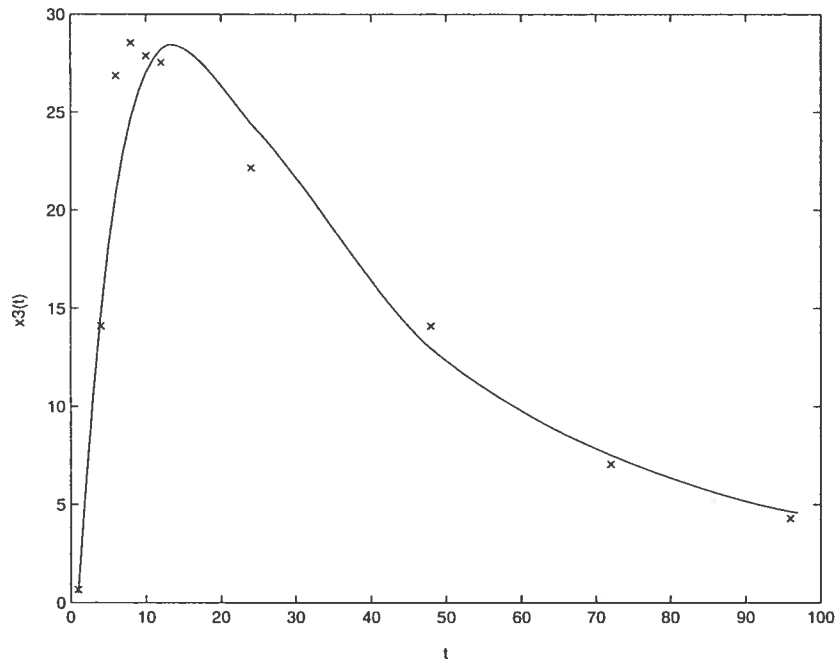


FIG. 2.3.8. Charge de TCP dans le sang

Les constantes de transfert correspondant à ces paramètres sont : $k_{BS} = 0.0401 \text{ h}^{-1}$, $k_{BM} = 0.05613 \text{ h}^{-1}$, $k_{SB} = 0.03875 \text{ h}^{-1}$ et $k_{MU_TCP} = 0.08432 \text{ h}^{-1}$.

Comme on l'a vu avec la première méthode, la connaissance préalable des constantes k_{BS} , k_{BM} et k_{SB} permet une meilleure approximation des points expérimentaux. Une difficulté importante lorsqu'il y a plusieurs paramètres à déterminer avec une seule courbe, ici $x_3(t)$, est liée à l'absence de repère de départ fiable dans l'espace des paramètres pour commencer le processus d'itération menant au meilleur fit. Des points de départ différents mènent à des fits différents.

Au prochain chapitre nous verrons une autre méthode pour trouver les constantes de transfert.

Chapitre 3

MÉTHODE DES MOMENTS

3.1. PRÉSENTATION DE LA MÉTHODE DES MOMENTS

L'objectif de ce chapitre est de déterminer la valeur des constantes pour le chlorpyrifos en se basant sur la méthode des moments et les études expérimentales déjà décrites, Nolan et al[7] et Drevenkar et al[6]. La méthode des moments est développée ici pour le cas où une dose unique est administrée par voie intraveineuse à un organisme exempt de toute charge en $t=0$. On pose $G(t) = D_{abs} \left[\delta(t - \epsilon), 0 \dots 0 \right]^T$.

Le k-moment pour le compartiment z est défini par

$$m_k^z = \frac{1}{k!} \int_0^\infty z(t) \cdot t^k dt. \quad (3.1.1)$$

Pour le calcul des moments à partir des données expérimentales, il faut utiliser des données qui diminuent rapidement avec le temps. Cela est habituellement le cas pour les variables internes lorsqu'elles sont disponibles. Pour les variables externes, on tente de trouver une valeur asymptotique approximative $y_i(\infty)$ et on calcule plutôt les moments de $\Delta_j(t) = y_j(\infty) - y_j(t)$. On pose :

$$M_k^X = \begin{bmatrix} m_k^{x_1} \\ \vdots \\ m_k^{x_n} \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad M_k^\Delta = \begin{bmatrix} m_k^{\Delta_1} \\ \vdots \\ m_k^{\Delta_m} \end{bmatrix}.$$

Avec les conditions initiales $X(0)=Y(0)=0$, en intégrant la première équation de (0.1.1) et en utilisant une définition semblable à (3.1.1) pour $G(t)$, on trouve

$$M_0^G = K M_0^X, \quad \text{où} \quad M_0^G = [D_{abs}, 0, \dots, 0]^T \quad (3.1.2)$$

En multipliant (0.1.1) par t et en intégrant par parties, on obtient $M_0^X + M_1^G = KM_1^X$ et $M_0^\Delta = EM_1^X$. En répétant l'opération avec des k plus élevés, on obtient

$$M_k^X + M_{k+1}^G = KM_{k+1}^X \quad (3.1.3)$$

et

$$M_k^\Delta = EM_{k+1}^X. \quad (3.1.4)$$

On vérifie facilement que, pour la dose bolus en $t=\epsilon$, $M_k^G = 0$ pour $k \geq 1$. En combinant les équations (3.1.2) et (3.1.3), on obtient

$$M_k^X = K^{-(k+1)}M_0^G. \quad (3.1.5)$$

Finalement, en substituant 3.1.5 dans 3.1.4, on a

$$M_k^\Delta = EM_{k+1}^X = EK^{-(k+2)}M_0^G. \quad (3.1.6)$$

Ces deux dernières équations seront utiles pour déterminer différentes expressions qui relient les m_k^z et la dose absorbée aux constantes de transfert. Selon les compartiments pour lesquels des données temporelles sont disponibles, différentes relations tirées de ces équations seront utilisées. Les données expérimentales disponibles, sous forme de profils temporels pour les $x_i(t)$, permettent de calculer approximativement les moments, la résolution des équations algébriques 3.1.5 et 3.1.6 permettront d'obtenir des valeurs approximatives pour les constantes de transfert. Celles-ci peuvent servir à résoudre numériquement le système d'équations différentielles complet 0.1.1 et ainsi générer des profils pour les variables d'état $x_i(t)$ et $y_j(t)$. Ceux-ci constituent une première approximation et sont comparés aux profils expérimentaux.

Les fits sont ensuite raffinés à l'aide de la fonction *fminsearch* de Matlab, qui utilise la méthode du simplexe pour optimiser des fonctions de plusieurs variables. Cette fonction cherche, dans l'espace des paramètres (les constantes de transfert) autour de l'approximation initiale, le vecteur de paramètres qui optimise une fonction donnée. Pour le présent problème, la somme des écarts au carré entre les données expérimentales disponibles et les valeurs correspondantes des solutions numériques du système 0.1.1 avec un nouveau vecteur de paramètres à chaque itération joue le rôle de la fonction d'erreur à minimiser. Le choix de

l'approximation initiale est important, car il permet de réduire de beaucoup le temps nécessaire à la recherche du minimum. D'où l'utilité de la méthode des moments.

3.2. VALIDATION DE LA MÉTHODE DES MOMENTS

Avant d'appliquer la méthode des moments à des données expérimentales, il faut vérifier qu'elle donne de bons résultats dans des conditions où les données sont entachées d'erreurs de mesure. Cette vérification a été faite pour le modèle de la cinétique du chlorpyrifos présenté à la section 1.2. À partir de valeurs choisies arbitrairement pour les paramètres k_{SB} , k_{BS} , k_{BM} et k_{MU} , on peut résoudre numériquement le système d'équations différentielles et engendrer des $x_i(t)$ en des points choisis t_1, t_2, \dots, t_n . On ajoute du bruit sur ces points pour simuler des situations expérimentales. Ici le bruit consiste à ajouter à chaque $x_i(t_n)$ une erreur égale à un nombre aléatoire choisi dans $N(0, \sigma_{in}^2)$ où $\frac{|\sigma_{in}|}{x_i(t_n)} = 10\%$. On applique ensuite la méthode décrite plus haut pour essayer de retrouver les valeurs pour les paramètres choisis initialement.

Deux cas différents seront étudiés pour comparer avec les résultats de la méthode des transformées de Laplace : le cas où x_1 et x_3 sont connus et le cas où x_3 et x_4 sont disponibles.

3.2.1. Cas où $x_1(t)$ et $x_3(t)$ sont disponibles

Pour alléger la notation, on définit d'abord $a = \frac{k_{BS}}{k_{SB}}$, $b = \frac{1}{k_{SB}}$, $c = \frac{1}{k_{BM}}$ et $d = \frac{1}{k_{MU-TCP}}$ ainsi que $R_0 = m_0^{x_1}$, $R_1 = m_1^{x_1}$ et $R_2 = m_2^{x_1}$. D'après l'équation 3.1.5 pour $x_1(t)$ avec $k = 0$, $k = 1$ et $k = 2$, on obtient respectivement

$$R_0 = c$$

$$R_1 = c^2 + ac^2 \text{ et}$$

$$R_2 = (c^2 + ac^2)c + (c^2 + c(ac + b))ac$$

dont la solution en a,b,c est :

$$c = R_0$$

$$a = \frac{R_1 - R_0^2}{R_0^2}$$

$$b = \frac{R_2 R_0 - R_1^2}{(R_1 - R_0^2) R_0}$$

ou

$$k_{BM} = \frac{1}{m_0^{x_1}}$$

$$\frac{k_{BS}}{k_{SB}} = \frac{m_1^{x_1} - (m_0^{x_1})^2}{(m_0^{x_1})^2}$$

$$k_{SB} = (m_1^{x_1} - (m_0^{x_1})^2) m_0^{x_1}.$$

Grâce à l'équation 3.1.5 pour $x_3(t)$ avec $k=0$, on a encore une fois $k_{MU} = \frac{D_{abs}}{m_0^{x_3}}$. Ces résultats montrent immédiatement que le système est identifiable en principe lorsque $x_1(t)$ et $x_3(t)$ sont donnés.

En utilisant le jeu de paramètres de départ $k_{BS} = 2$, $k_{BM} = 1$, $k_{SB} = 0.06$ et $k_{MU} = 0.5$ par application de la méthode et une dose absorbée de 1 unité on obtient les résultats montrés sur les figures 3.2.1 et 3.2.2. Les courbes ont été lissées à l'aide de l'interpolation par polynômes d'Hermite de Matlab à partir des solutions numériques du système en $\{t_1, \dots, t_n\}$. Les "x" représentent les points "expérimentaux" engendrés par l'ajout du bruit aléatoire décrit plus haut.

Les paramètres correspondant aux meilleurs fits sont : $\widetilde{k}_{BS} = 1.99999$, $\widetilde{k}_{BM} = 0.999996$, $\widetilde{k}_{SB} = 0.0599999$ et $\widetilde{k}_{MU} = 0.599999$. Ces valeurs sont très près des valeurs choisies initialement.

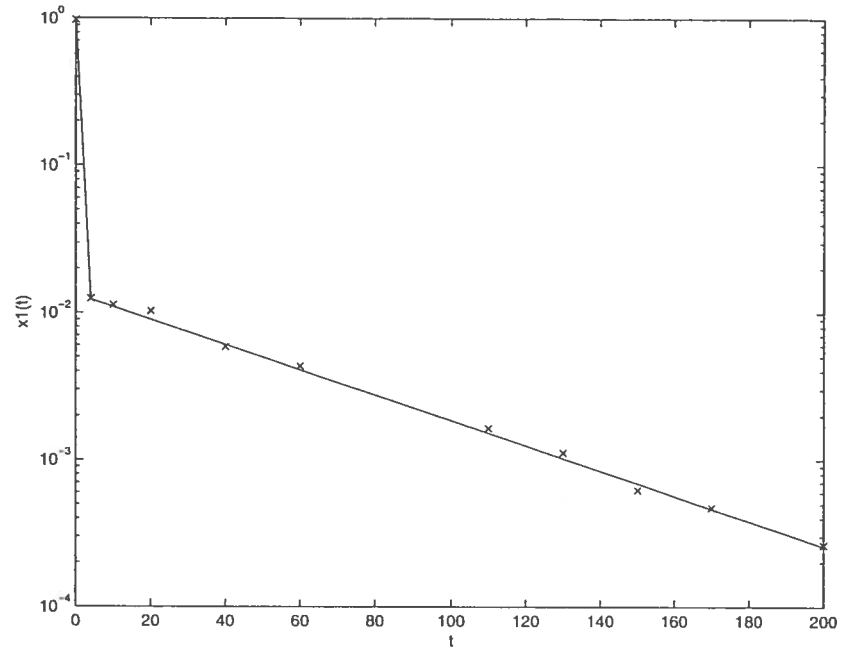


FIG. 3.2.1. Compartment 1

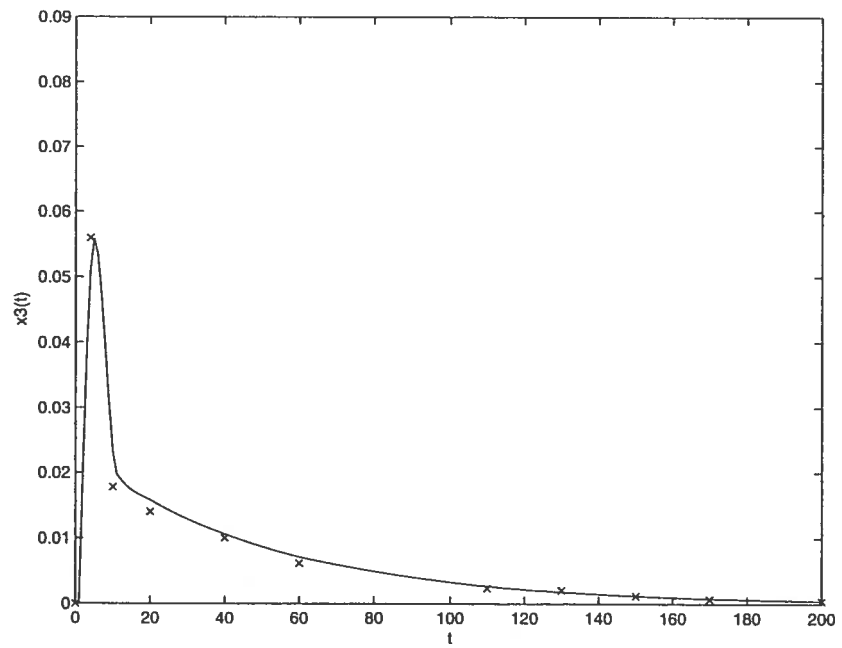


FIG. 3.2.2. Compartment 3

3.2.2. Cas où $x_3(t)$ et $x_4(t)$ sont disponibles

Dans le cas précédent, toute l'information disponible a été utilisée. Il n'est pas toujours possible de déduire la charge du compartiment de stockage $x_2(t)$. Parfois, les seules quantités disponibles dans une étude sont les charges de métabolites dans le sang $x_3(t)$ et dans l'urine $x_4(t)$. On ne pourra pas utiliser les formules utilisées jusqu'ici pour trouver les constantes de transfert car celles-là contiennent des moments calculés à partir du compartiment $x_1(t)$ qui représente la charge sanguine en CPF. Il faudra alors trouver d'autres expressions qui relient les constantes de transfert aux moments de quantités disponibles. C'est le cas par exemple de l'étude de Nolan et al[7] qui ne fournit pas de données sur la charge sanguine en CPF.

L'utilisation des compartiments x_3 et x_4 seulement nécessite la définition de nouvelles quantités : $\Delta = D_{abs} - x_4(t)$, $T_0 = \frac{m_0^{x_3}}{D_{abs}}$, $T_1 = \frac{m_1^{x_3}}{D_{abs}}$, $V_0 = \frac{m_0^\Delta}{D_{abs}}$, $V_1 = \frac{m_1^\Delta}{D_{abs}}$ et $V_2 = \frac{m_2^\Delta}{D_{abs}}$.

Selon l'équation 3.1.5 avec $k = 0$ et $k = 1$,

$$T_0 = d \quad \text{et} \quad (3.2.1)$$

$$T_1 = dc + dac + d^2. \quad (3.2.2)$$

La relation 3.1.6 sur les moments externes donne, en posant $k = 0$ et ensuite $k = 1$,

$$V_0 = c + ac + d \quad \text{et} \quad (3.2.3)$$

$$V_1 = c^2 + 2ac^2 + dc + a^2c^2 + acb + dac + d^2. \quad (3.2.4)$$

Puisque $T_1 = T_0V_0$, les équations 3.2.1 à 3.2.4 ne sont pas indépendantes, il manque de l'information pour résoudre ce système. On doit donc utiliser des moments plus élevés.

Le 2-moment $V_2 = c^3 + 3ac^3 + dc^2 + 3a^2c^3 + 2ac^2b + 2dac^2 + cd^2 + a^3c^3 + 2a^2c^2b + acb^2 + a^2c^2d + acdb + acd^2 + d^3$ fournit une expression qui, combinée aux équations 3.2.1, 3.2.3 et 3.2.4, forme un système dont la solution est :

$$\frac{k_{BS}}{k_{SB}} = \frac{(-V_0^2 + V_0T_0 - T_0^2 + V_1)^2}{V_1V_0T_0 + V_1T_0^2 - V_1^2 - V_0^2T_0^2 + V_0V_2 - T_0V_2} \quad (3.2.5)$$

$$\frac{1}{k_{SB}} = \frac{2V_0V_1 - V_0^3 + V_0^2T_0 - V_0T_0^2 - T_0V_1 + T_0^3 - V_2}{V_0^2 - V_0T_0 + T_0^2 - V_1} \quad (3.2.6)$$

$$\frac{1}{k_{BM}} = \frac{-V_1V_0T_0 - V_1T_0^2 + V_1^2 + V_0^2T_0^2 - V_0V_2 + T_0V_2}{2V_0V_1 - V_0^3 + V_0^2T_0 - V_0T_0^2 - T_0T_0^2 - T_0V_1 + T_0^3 - V_2} \quad (3.2.7)$$

$$\frac{1}{k_{MU_TCP}} = T_0. \quad (3.2.8)$$

Ces expressions des constantes de transfert permettent de déterminer uniquement les constantes de transfert dans le cas où les compartiments $x_3(t)$ et $x_4(t)$ sont les seuls mesurés. L'expérience de Nolan et al[7] est donc uniquement identifiable en principe. Les valeurs numériques uniques obtenues à la section 3.2.1 et celles obtenues dans le prochain paragraphe confirment que le modèle pour le CPF dans lequel on mesure les compartiments $x_1(t)$, $x_3(t)$ et $x_4(t)$ ou $x_3(t)$ et $x_4(t)$ est aussi identifiable en pratique.

On procède à une reconstruction des constantes de transfert à partir de données expérimentales simulées (voir la section 3.2.1 pour $x_1(t)$ et $x_3(t)$). Les paramètres correspondant aux meilleurs fits sont : $\widetilde{k_{BS}} = 1.999995$, $\widetilde{k_{BM}} = 0.999999$, $\widetilde{k_{SB}} = 0.05999992$ et $\widetilde{k_{MU}} = 0.5999992$.

Dans cet exemple, les courbes obtenues en résolvant le système d'équations avec les constantes de transfert choisies et celles obtenues par reconstruction des paramètres se confondent (voir les figures 3.2.3 et 3.2.4). On peut maintenant penser que la méthode fonctionnera bien si elle est appliquée à des études expérimentales.

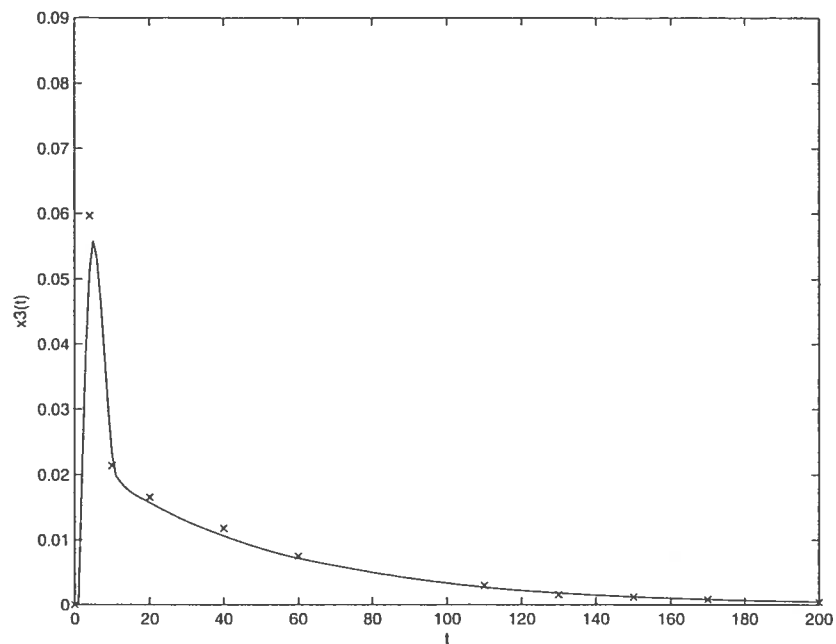


FIG. 3.2.3. Compartment 3

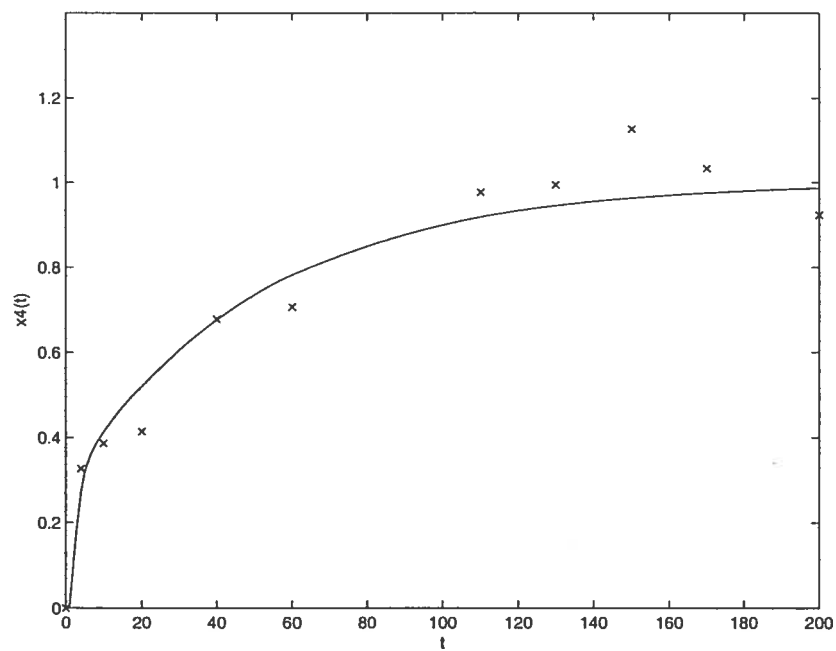


FIG. 3.2.4. Compartment 4

3.3. APPLICATIONS À L'ABSORPTION ORALE DE CHLORPYRIFOS

3.3.1. Étude de Drevenkar et al[6]

Dans l'étude de Drevenkar et al[6], un seul compartiment n'est pas disponible, soit $x_2(t)$, mais on peut déduire la charge de ce compartiment grâce à la conservation des masses et utiliser les formules suivantes pour trouver les constantes de transfert.

D'après l'équation 3.1.5 pour $k = 0$,

$$\begin{bmatrix} m_0^{x_1} \\ m_0^{x_2} \\ m_0^{x_3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (k_{BS} + k_{BM}) & -k_{SB} & 0 \\ -k_{BS} & k_{SB} & 0 \\ -k_{BM} & 0 & k_{MU} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} D_{abs} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{D_{abs}}{k_{BM}} \\ \frac{k_{BS} D_{abs}}{k_{SB} k_{BM}} \\ \frac{D_{abs}}{k_{MU}} \end{bmatrix} \quad (3.3.1)$$

d'où on tire

$$k_{BM} = D_{abs}/m_0^{x_1} \quad (3.3.2)$$

et

$$k_{MU} = D_{abs}/m_0^{x_3}. \quad (3.3.3)$$

En posant $k = 1$ dans l'équation 3.1.5, on trouve

$$k_{SB} = \frac{m_0^{x_2} D_{abs}}{m_1^{x_2} D_{abs} - m_0^{x_2} m_0^{x_1} - (m_0^{x_2})^2} \quad (3.3.4)$$

$$k_{BS} = \left(\frac{m_0^{x_2} D_{abs}}{m_1^{x_2} D_{abs} - m_0^{x_2} m_0^{x_1} - (m_0^{x_2})^2} \right) \left(\frac{m_0^{x_2}}{m_0^{x_1}} \right). \quad (3.3.5)$$

Les constantes de transfert obtenues par la méthode décrite sont $k_{BS} = 1.292 \text{ h}^{-1}$, $k_{BM} = 0.896 \text{ h}^{-1}$, $k_{SB} = 0.028 \text{ h}^{-1}$ et $k_{MU-AP} = 0.205 \text{ h}^{-1}$. Les courbes des figures 3.3.1, 3.3.2 et 3.3.3 sont les solutions du système d'équations différentielles obtenues avec ces paramètres et représentent les meilleurs fits pour l'ensemble des 3 séries temporelles de données. Comme on sait que le stockage et la métabolisation sont des processus beaucoup plus rapides que le relargage et l'élimination, les valeurs obtenues sont plausibles.

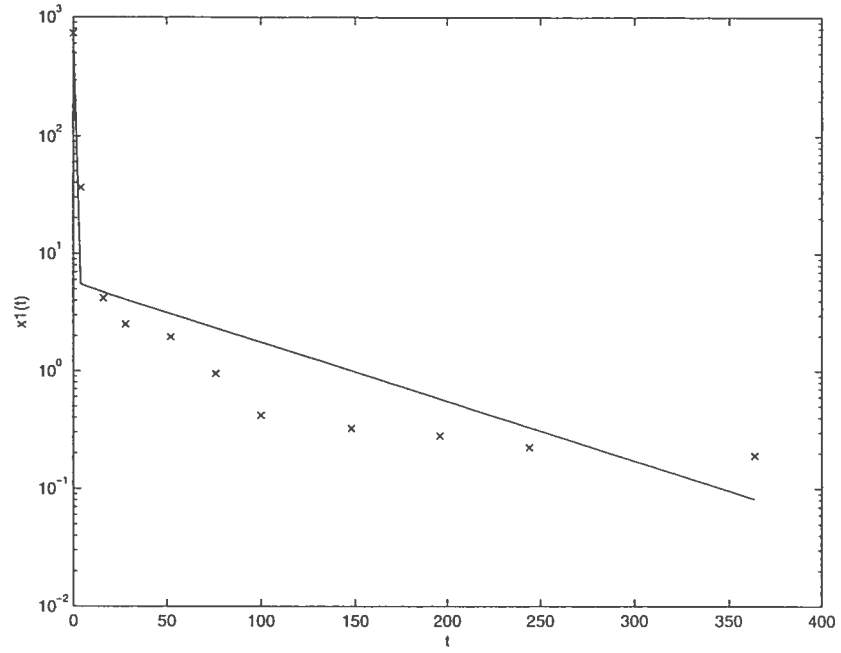


FIG. 3.3.1. Charge de CPF dans le sang

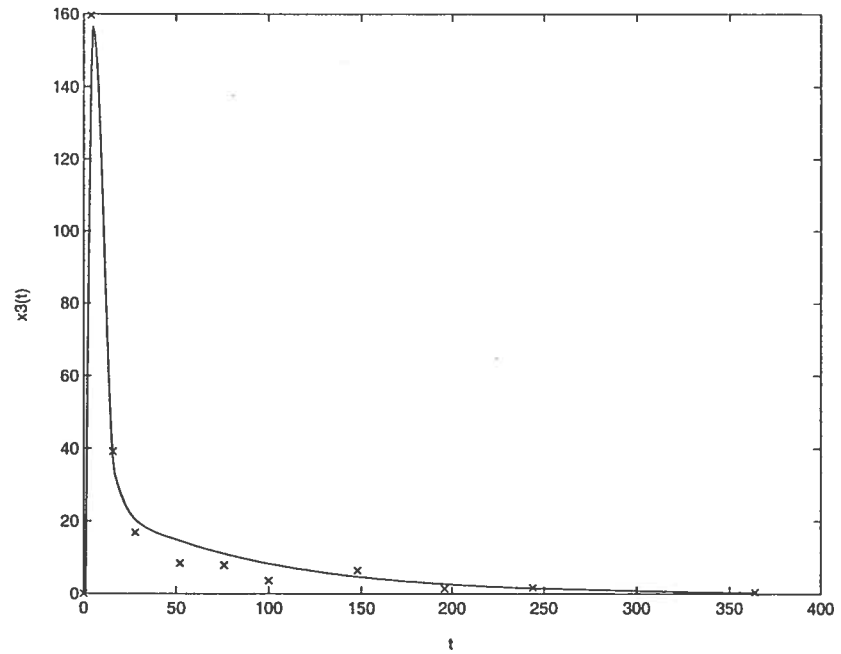


FIG. 3.3.2. Charge de AP dans le sang

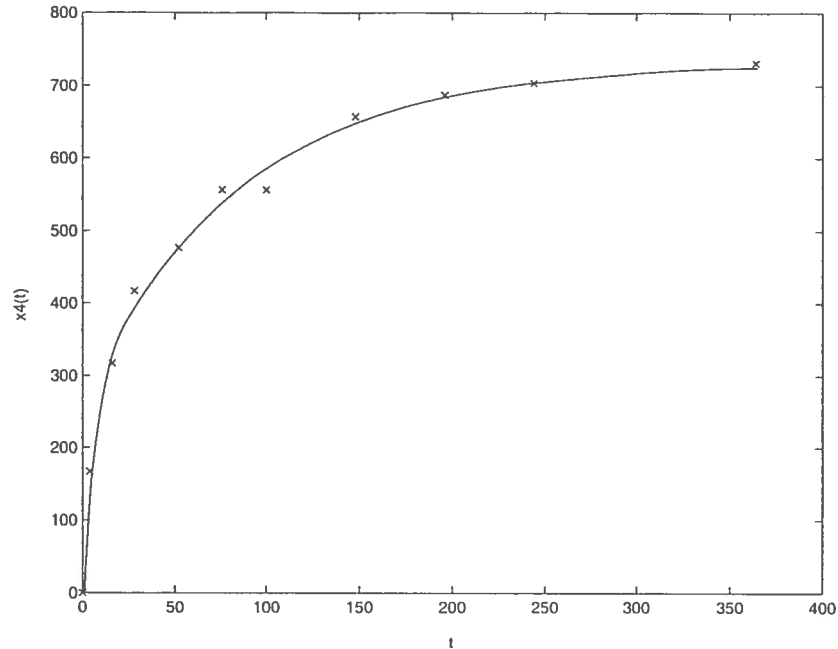


FIG. 3.3.3. Excrétion urinaire cumulative de AP

3.3.2. Étude de Nolan et al[7]

La biotransformation d'une molécule de CPF résultant simultanément en une molécule de AP et une autre de TCP, on sait que la vitesse de biotransformation du CPF en TCP et en AP est la même. Celles du stockage et du relargage de CPF étant, en principe, identiques dans les deux études, la seule constante de transfert qui diffère d'une substance à l'autre est k_{MU} car l'élimination du sang vers l'urine du TCP peut différer sensiblement de celle du AP. Si on impose les valeurs pour k_{BM} , k_{SB} et k_{BS} obtenues à partir de l'étude de Drevenkar et al[6] dans les simulations des données de Nolan et al[7] on cherchera la valeur de k_{MU} qui donne les meilleurs fits. On peut utiliser de nouveau la relation $k_{MU_TCP} = \frac{m_0^{x_3}}{D_{abs}}$ pour trouver une première approximation de la valeur manquante. On obtient les résultats suivants avec la méthode déjà décrite d'optimisation des fits sur les 2 séries temporelles disponibles, celles de $x_3(t)$ et $x_4(t)$.

La meilleure valeur trouvée pour k_{MU_TCP} est $0.0622 \text{ heures}^{-1}$ et les figures 3.3.4 et 3.3.5 décrivent la simulation correspondant aux meilleurs fits sur $x_3(t)$ et $x_4(t)$. Il est évident que l'imposition, pour des raisons de cohérence, des mêmes

valeurs que celles obtenues à partir de l'expérience de Drevenkar et al[6] pour $\{k_{BM}, k_{BS} \text{ et } k_{SB}\}$ empêche un meilleur fit de l'excrétion urinaire.

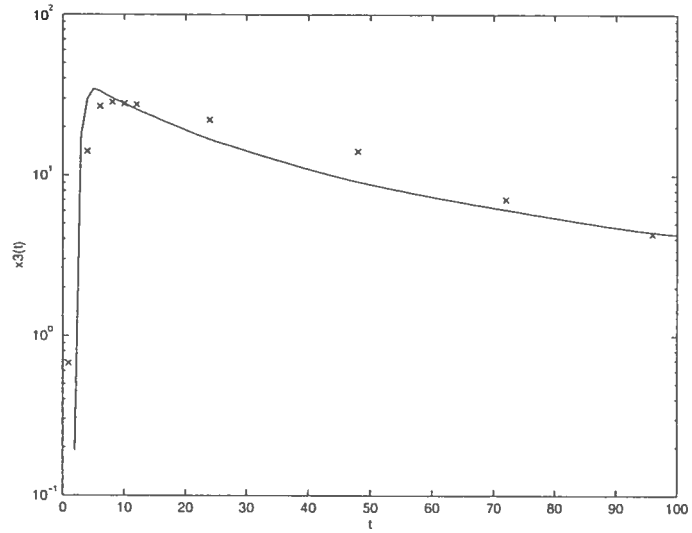


FIG. 3.3.4. Charge de TCP dans le sang

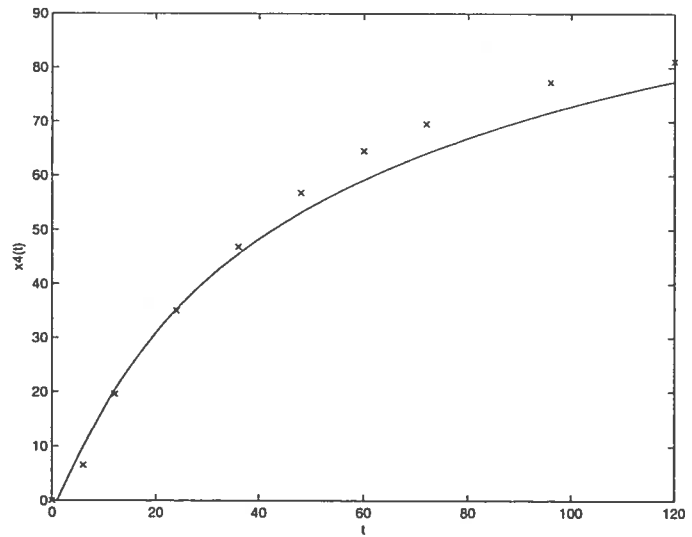


FIG. 3.3.5. Excrétion urinaire cumulative de TCP

Il existe une autre approche pour déterminer les constantes de transfert pour cette étude en utilisant seulement $x_3(t)$ et $x_4(t)$, et $\Delta = D_{abs} - x_4(t)$. À partir des relations 3.2.5 à 3.2.8 et de la méthode déjà décrite, on peut, en principe, déterminer la valeur des quatre constantes de transfert. On obtient $k_{BS} = 0.0881 \text{ h}^{-1}$, $k_{BM} = 0.0907 \text{ h}^{-1}$, $k_{SB} = 0.0323 \text{ h}^{-1}$ et $k_{MU-TCP} = 0.0607 \text{ h}^{-1}$ et les fits correspondant aux figures 3.3.6 et 3.3.7 pour les deux séries temporelles disponibles.

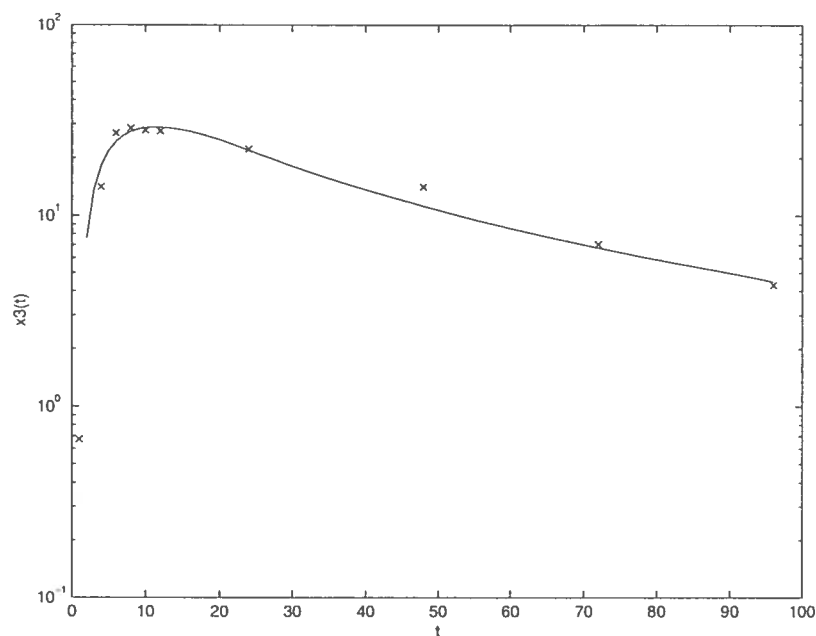


FIG. 3.3.6. Charge de TCP dans le sang

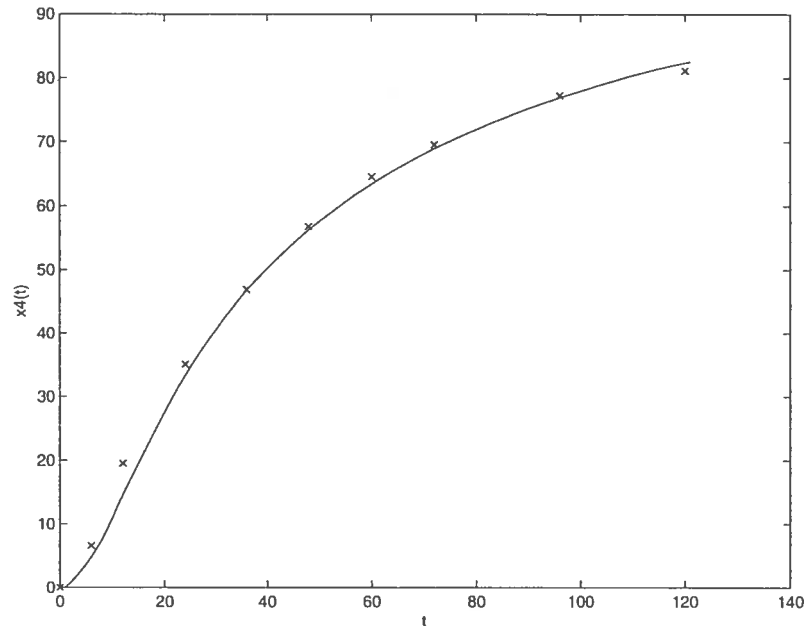


FIG. 3.3.7. Excrétion urinaire cumulative de TCP

Les constantes obtenues sont très différentes de celles obtenues en imposant les valeurs de k_{BS} , k_{BM} et k_{SB} obtenues avec l'expérience de Drevenkar et al[6]. On voit qu'avec seulement $x_3(t)$ et $x_4(t)$ il est difficile de déterminer les constantes de transfert en amont qui gouvernent $x_1(t)$ et $x_2(t)$.

Cela est dû en partie à la difficulté d'évaluer avec précision la valeur des moments, car les dernières mesures expérimentales ont été prises bien avant que l'élimination du TCP ne soit terminée. Les moments calculés peuvent donc être sensiblement plus petits que leur valeur réelle, entraînant des erreurs importantes dans l'estimation des constantes. De plus, les charges de TCP mesurées pour des grands t prennent beaucoup d'importance dans le calcul des 1-moments et 2-moments. Si les données expérimentales sont entachées d'erreurs, ces erreurs sont multipliées par t ou t^2 , ce qui aura une grande influence sur le calcul des constantes de transfert, surtout si celles-ci sont sensibles à de petites variations des moments. Le prochain chapitre contient plus de détails sur le concept de sensibilité.

Chapitre 4

ANALYSE DE SENSIBILITÉ

Dans le premier chapitre, des profils de données temporelles moyennes ont été utilisées, sans tenir compte des différences entre les individus, les constantes de transfert obtenues ont donc un caractère moyen. Pourtant, les vitesses de stockage, relargage, métabolisation et excrétion varient d'une personne à une autre. Dans ce chapitre, on étudiera comment la variabilité inter-individus affecte la détermination des constantes de transfert pour le modèle du CPF. Bien que la variabilité inter-individus affecte simultanément toutes les constantes de transfert, on fera varier un seul paramètre à la fois afin de mieux cerner l'impact des variations.

La sensibilité est une mesure de l'impact d'une variation d'une variable d'entrée (I) sur une variable de sortie (θ). Elle est définie comme suit :

$$S = \frac{\text{var}\theta}{\text{var}I} = \frac{\frac{\theta_{test} - \theta_{ref}}{\theta_{ref}}}{\frac{I_{test} - I_{ref}}{I_{ref}}}, \quad (4.0.6)$$

où $\text{var}I$ et $\text{var}\theta$ sont respectivement les variations relatives de I et θ par rapport à des valeurs fixes de référence des variables d'entrée et de sortie I_{ref} et θ_{ref} . On a donc $I_{test} = (1 + \text{var}I)I_{ref}$. De la même façon, la variable de sortie correspondante, θ_{ref} , peut être écrite sous la forme $\theta_{test} = (1 + \text{var}\theta)\theta_{ref}$. Selon le cas, I désignera une des constantes de transfert ou un moment issu des données temporelles sur $x_i(t)$.

On s'intéressera d'abord à l'impact de la variation d'une constante de transfert sur les moments d'une des variables d'état $\{x_1(t), x_2(t), x_3(t)\}$ et ensuite sur

l'impact de variation des variables d'état sur les valeurs des constantes de transfert reconstruites à partir des variables d'état.

4.1. SENSIBILITÉ DES MOMENTS AUX CONSTANTES DE TRANSFERT

Lorsque le modèle est complètement déterminé, c'est-à-dire quand toutes les valeurs des constantes de transfert sont fixées, il peut être utilisé pour prédire les charges corporelles dans chaque compartiment, à chaque instant.

Pour déterminer la sensibilité des moments aux constantes de transfert, une des constantes de transfert joue le rôle de la variable I pendant que les autres k_{ij} restent fixes. Pour plusieurs valeurs I_{test} , on génère les profils temporels de chaque compartiment et on calcule les valeurs de leurs moments comme variables de sortie correspondantes θ_{test} . À partir de ces θ_{test} on peut tracer le graphique de $var\theta$ en fonction de $varI$. La sensibilité correspond à la pente de ce graphique. Il faudra vérifier que ces résultats concordent avec les résultats attendus en théorie.

4.1.1. Compartiments sanguins

Les moments $m_0^{x_1}$ et $m_0^{x_3}$ ne dépendent que d'une seule constante de transfert chacune car $m_0^{x_1} = \frac{D_{abs}}{k_{BM}}$ et $m_0^{x_3} = \frac{D_{abs}}{k_{MU}}$. Ainsi, $m_0^{x_1}$ ne dépend pas de k_{BS} ni de k_{SB} dont les effets s'annulent mutuellement dans le calcul de la surface sous la courbe $x_1(t)$. De même, $m_0^{x_3}$ ne dépend pas de k_{BM} . Par exemple, pour $I=k_{BM}$ et $\theta = m_0^{x_1}$,

$$\theta_{test} = (1 + var\theta)\theta_{ref} \Leftrightarrow \frac{D_{abs}}{(1 + var k_{BM})k_{BM}} = (1 + var\theta)\frac{D_{abs}}{k_{BM}}.$$

En isolant $var\theta$ on obtient

$$var\theta = \frac{-var k_{BM}}{1 + var k_{BM}}. \quad (4.1.1)$$

Quand on augmente k_{BM} la biotransformation du CPF en métabolites est plus rapide, la charge sanguine de CPF se vide plus rapidement dans le compartiment des métabolites sanguins, la charge maximale de CPF dans le sang diminue et donc $m_0^{x_1}$ diminue. On comprend alors pourquoi la pente du graphique est négative.

Le graphique 4.1.1 illustre l'équation 4.1.1, avec les constantes de transfert de référence $k_{SB} = 1$, $k_{BS} = 2$, $k_{BM} = 1$ et $k_{MU} = 0.8$. Ce résultat coïncide bien avec les résultats des simulations numériques du modèle et les calculs des moments et de leurs variations suite aux variations des constantes de transfert utilisées lors des simulations. Ce sera le cas pour tous les graphiques de cette section.

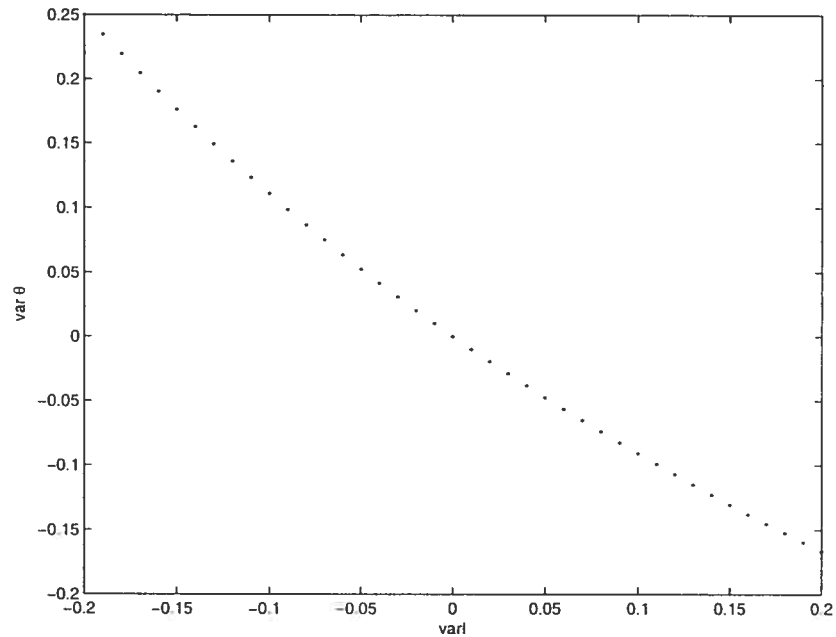


FIG. 4.1.1. Sensibilité de m_0^{x1} au paramètre k_{BM}

Pour plus de détails, voir la section 4.1.3 sur la sensibilité locale.

4.1.2. Compartiment d'accumulation urinaire

Le moment m_0^Δ dépend de toutes les constantes de transfert car

$$m_0^\Delta = D_{abs} \left(\frac{1}{k_{BM}} + \frac{k_{BS}}{k_{SB}k_{BM}} + \frac{1}{k_{MU}} \right).$$

En variant successivement k_{SB} , k_{BS} , k_{BM} et k_{MU} on trouve

$$var \theta = \frac{-(var k_{SB})k_{SB}k_{MU}}{(1 + var k_{SB})(k_{MU}k_{SB} + k_{BS}k_{MU} + k_{BM}k_{SB})},$$

$$var \theta = \frac{(var k_{BS})k_{BS}}{k_{MU}k_{SB} + k_{BS}k_{MU} + k_{BM}k_{SB}},$$

$$\text{var } \theta = \frac{-\text{var } k_{BM}(k_{BS} + k_{SB})}{(1 + \text{var } k_{BM})(k_{MU}k_{SB} + k_{BS}k_{MU} + k_{BM}k_{SB})} \text{ et}$$

$$\text{var } \theta = \frac{-(\text{var } k_{MU})k_{BM}k_{SB}}{(1 + \text{var } k_{MU})(k_{MU}k_{SB} + k_{BS}k_{MU} + k_{BM}k_{SB})}$$

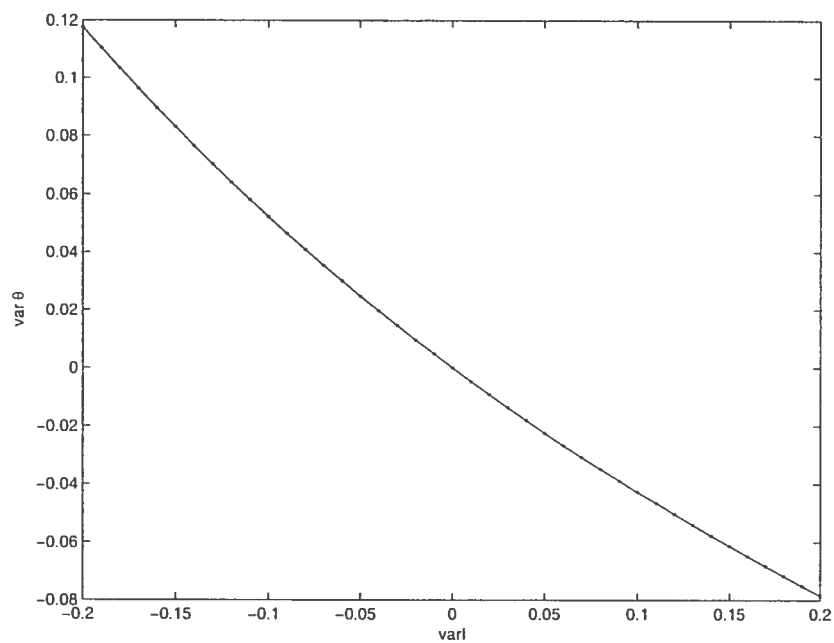
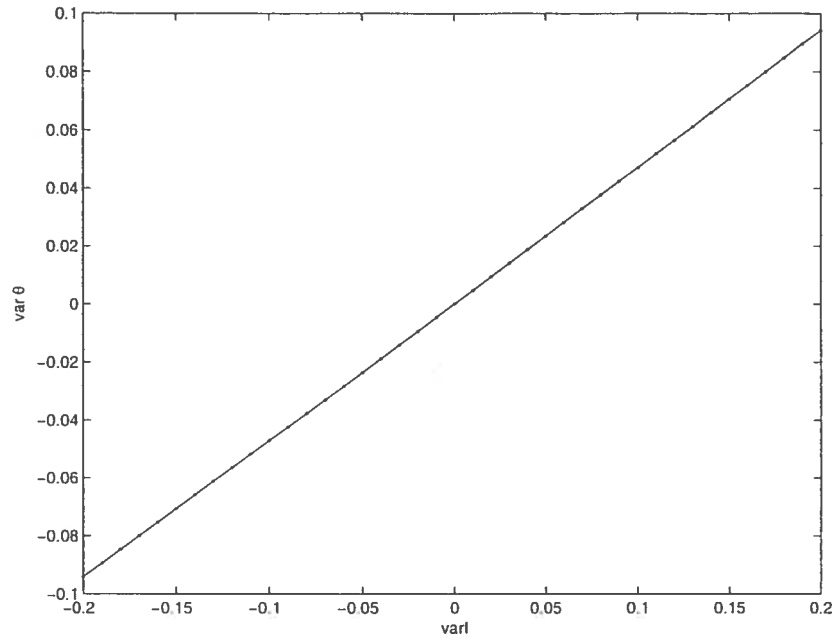
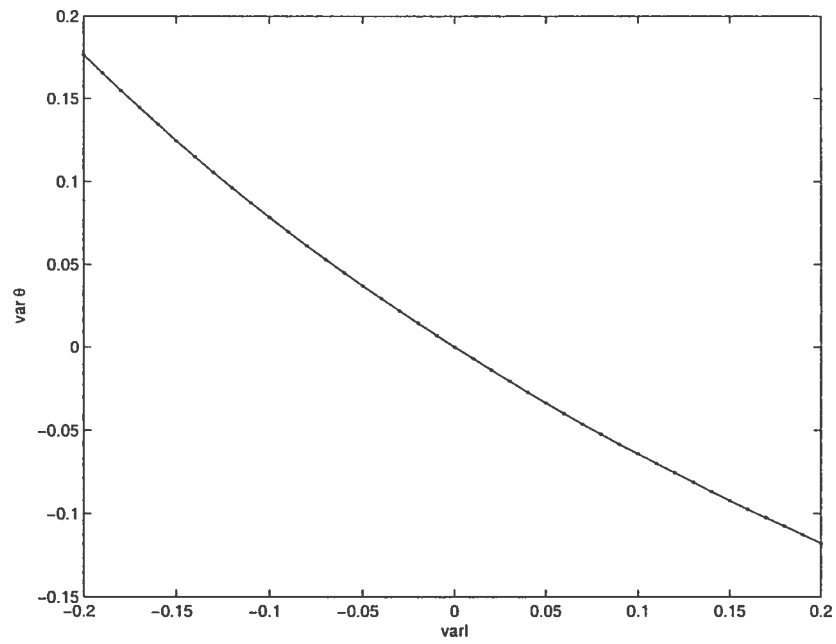


FIG. 4.1.2. Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{SB}

FIG. 4.1.3. Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{BS} FIG. 4.1.4. Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{BM}

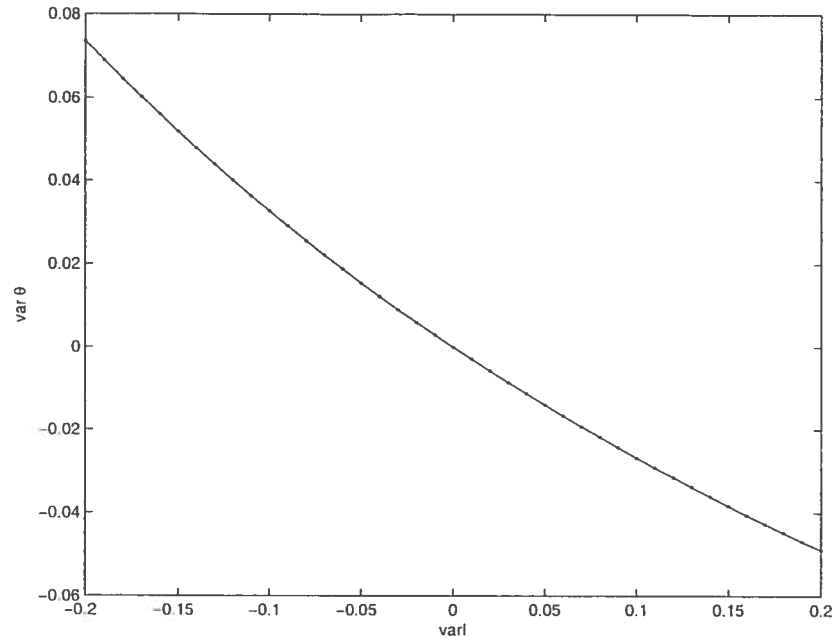


FIG. 4.1.5. Sensibilité de m_0^Δ au paramètre k_{MU}

4.1.3. Sensibilité locale

Lorsqu'on ne dispose pas de relations analytiques entre les moments et les constantes de transfert, on pourrait penser a priori que pour le modèle considéré $m_0^{x_1}$ dépend de k_{SB} et de k_{BS} . Même lorsque la sensibilité d'un moment à une constante de transfert est nulle en théorie, on remarque que lors du calcul numérique du moment, une sensibilité de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-3} se manifeste. On peut alors se demander si le résultat obtenu est dû au choix des constantes de transfert ou si la sensibilité est effectivement nulle. Par exemple pour $\theta = m_0^{x_1}$, $I = k_{BS}$, en théorie, il n'y a pas de lien. En posant les k_{ij} suivants : $k_{SB} = 1$, $k_{BS} = 2$, $k_{BM} = 1$ et $k_{MU} = 0.8$, la $\text{var}\theta$, par calcul explicite des moments calculés numériquement, est de l'ordre de 10^{-5} mais si on remplace k_{SB} par 0.4 elle devient de l'ordre de 10^{-3} .

Pour avoir une meilleure idée de ce qui se passe pour de très petites variations d'une constante de transfert, on peut utiliser la sensibilité locale. À partir de la définition de sensibilité, quand ΔI est petit :

$$S = \frac{\frac{\theta - \theta_{ref}}{\theta_{ref}}}{\frac{I - I_{ref}}{I_{ref}}} = \frac{\frac{\Delta\theta}{\theta} \Big|_{\theta_{ref}}}{\frac{\Delta I}{I} \Big|_{I_{ref}}} \approx \frac{d \ln \theta}{d \ln I}.$$

On peut écrire

$$S_{loc} = \frac{I}{\theta} \frac{d\theta}{dI} \Big|_I.$$

Par exemple, si $I = k_{SB}$ et $\theta = m_0^\Delta$, on a

$$\frac{dm_0^\Delta}{dk_{SB}} = \frac{-D_{abs} k_{BS}}{k_{BM} k_{SB}^2},$$

donc

$$\begin{aligned} S_{loc} &= \frac{k_{SB}}{D_{abs} \left(\frac{1}{k_{BM}} + \frac{k_{BS}}{k_{SB} k_{BM}} + \frac{1}{k_{MU}} \right)} \frac{-D_{abs} k_{BS}}{k_{BM} k_{SB}^2} \\ &= \frac{-k_{BS}}{k_{BM} k_{SB} \left(\frac{1}{k_{BM}} + \frac{k_{BS}}{k_{SB} k_{BM}} + \frac{1}{k_{MU}} \right)}. \end{aligned}$$

Le moment m_0^Δ est peu sensible aux valeurs des k_{ij} pour le choix particulier de constantes indiqué plus haut : une variation inférieure à 5% pour chacune des quatre constantes entraîne une variation de moins de 5% du moment m_0^Δ .

4.2. SENSIBILITÉ DES CONSTANTES DE TRANSFERT AUX MOMENTS, CAS OÙ $x_1(t)$, $x_3(t)$ ET $x_4(t)$ SONT DISPONIBLES

Le but de cette section est de déterminer l'effet des variations inter-individus observées dans les profils temporels des variables d'état sur la reconstruction des k_{ij} . Elle présente un grand intérêt car, en pratique, les profils temporels expérimentaux sont disponibles et on cherche les constantes de transfert qui correspondent le mieux à ces données. Si la sensibilité d'une constante de transfert aux moments est trop grande, l'intervalle de confiance pour ce k_{ij} reconstruit sera grand et notre estimation sera moins précise. Par ailleurs, si la sensibilité est trop faible, cela témoignerait de la difficulté d'estimer efficacement une constante à partir des données sur $x_j(t)$.

Pour estimer la sensibilité, on débute la simulation avec des valeurs de référence pour les constantes de transfert, on génère ainsi des courbes temporelles pour les $x_i(t)$ et on calcule leurs moments. Le moment qu'on choisit de varier devient dans ce cas I et les variables θ représentent les valeurs estimées pour les

constantes de transfert. À l'aide des relations données à la section 3.2, on trouve les valeurs des constantes et on trace le graphique de $var\theta$ en fonction de $varI$. Ces graphiques devraient coïncider avec les résultats théoriques suivants pour les variations du moment $m_0^{x_1}$.

$$var k_{BM} = \frac{var m_0^{x_1}}{1 + var m_0^{x_1}},$$

$$var k_{SB} = \frac{(var m_0^{x_1})m_0^{x_1}m_0^{x_2}}{m_1^{x_2}D_{abs} - m_0^{x_2} - m_0^{x_2}(1 + var m_0^{x_1})m_0^{x_1} - (m_0^{x_2})^2} \text{ et}$$

$$var k_{BS} = -\frac{var m_0^{x_1}(m_1^{x_2}D_{abs} - (m_0^{x_2})^2)}{m_1^{x_2}D_{abs} + m_1^{x_2}D_{abs}var m_0^{x_1} - m_0^{x_2}m_0^{x_1} - (m_0^{x_2})^2 - (m_0^{x_2})^2var m_0^{x_1}}.$$

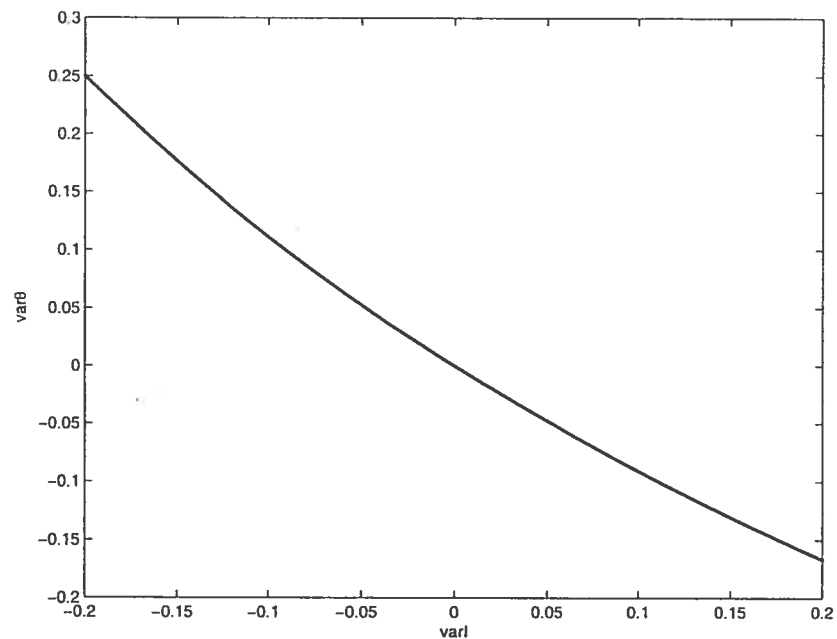


FIG. 4.2.1. Sensibilité de k_{BM} au moment $m_0^{x_1}$

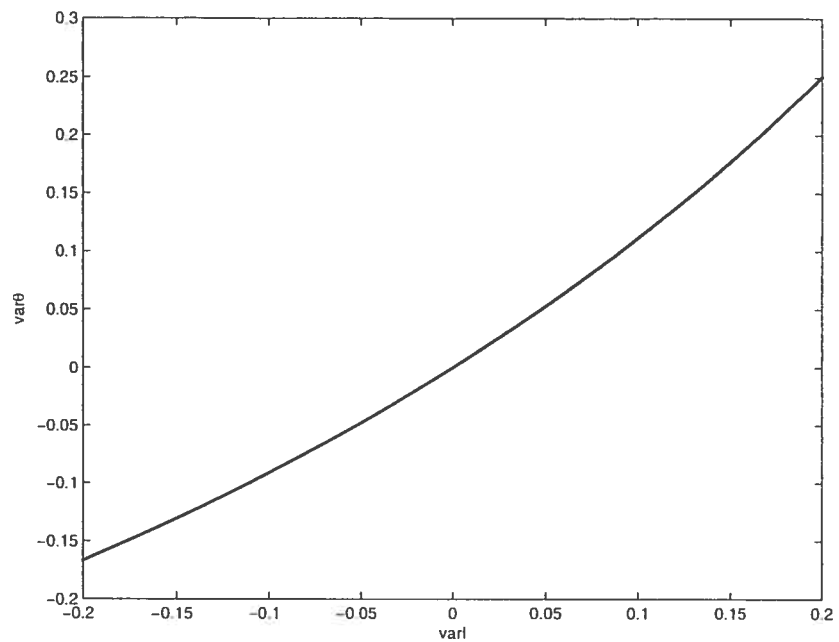


FIG. 4.2.2. Sensibilité de k_{SB} au moment $m_0^{x_1}$

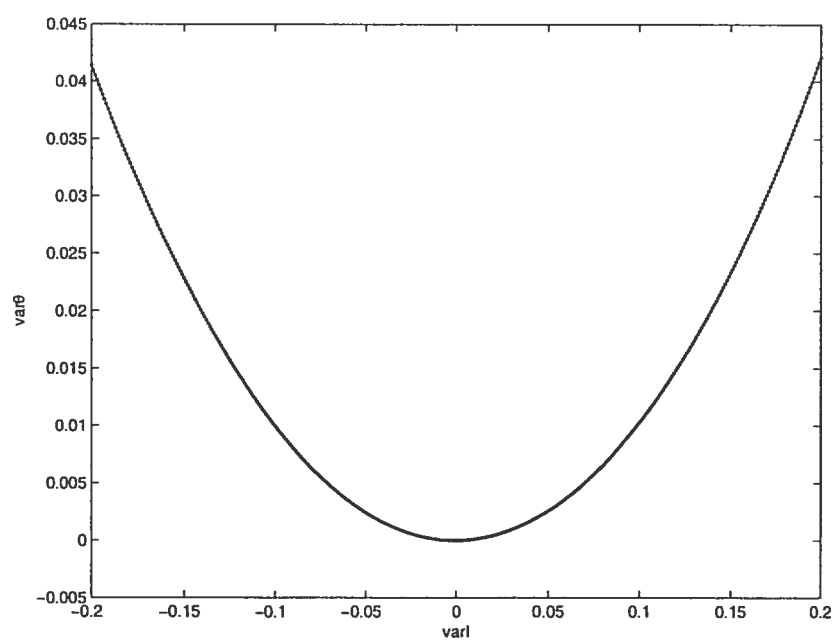


FIG. 4.2.3. Sensibilité de k_{BS} au moment $m_0^{x_1}$

En examinant ces graphiques et après vérification de la sensibilité des constantes aux autres moments disponibles, la reconstruction semble être une opération fiable, car la sensibilité n'est ni trop forte ni trop faible. On peut conclure que les estimations des constantes de transfert obtenues à partir de l'étude de Drevenkar et al[6] sont acceptables.

La prochaine section a le même objectif que celle-ci. Elle reprend la même démarche, mais pour le cas où $x_1(t)$ n'est pas disponible, comme dans l'étude de Nolan et al[7].

4.3. SENSIBILITÉ DES CONSTANTES DE TRANSFERT AUX MOMENTS, CAS OÙ SEULEMENT $x_3(t)$ ET $x_4(t)$ SONT DISPONIBLES

Pour réduire la dépendance par rapport au temps des profils temporels, on a utilisé les moments. Lorsque seulement les compartiments des métabolites, $x_3(t)$ et $x_4(t)$, sont disponibles, les relations entre les moments et les constantes de transfert font intervenir plus d'un moment d'un même compartiment (voir les équations 3.2.5 à 3.2.8). Lorsqu'un moment varie, cela coïncide habituellement avec des variations des autres moments du même compartiment, variation qu'il est impossible d'évaluer sans passer par le détail de la courbe temporelle. Par exemple, si la hauteur de la courbe $\Delta(t)$ augmente surtout pour de petites valeurs de t , cela aura moins d'effet sur m_1^Δ et sur m_2^Δ que si la même variation, est plutôt présente pour de grandes valeurs de t . On devra donc traiter la variation de chacun des moments séparément. Les calculs théoriques de cette section ont été faits avec *Maple*, de la même manière que ceux de la section précédente.

Voici les graphiques de la sensibilité k_{BM} et k_{BS} associés aux constantes de transfert suivantes : $k_{SB} = 1$, $k_{BS} = 2$, $k_{BM} = 1$ et $k_{MU} = 0.8$ pour $I = m_0^{x_3}$. On constate qu'il est difficile de reconstruire k_{BS} à partir de données sur $x_3(t)$ car la sensibilité est grande, c'est-à-dire de faibles variations de $m_0^{x_3}$ engendrent de grandes variations de k_{BS} .

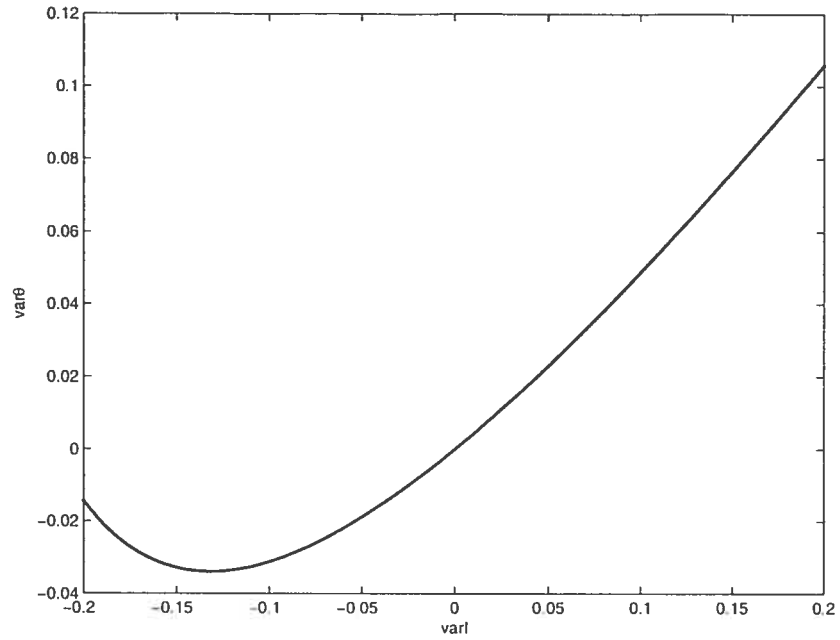


FIG. 4.3.1. Sensibilité de k_{BM} au moment $m_0^{x_3}$

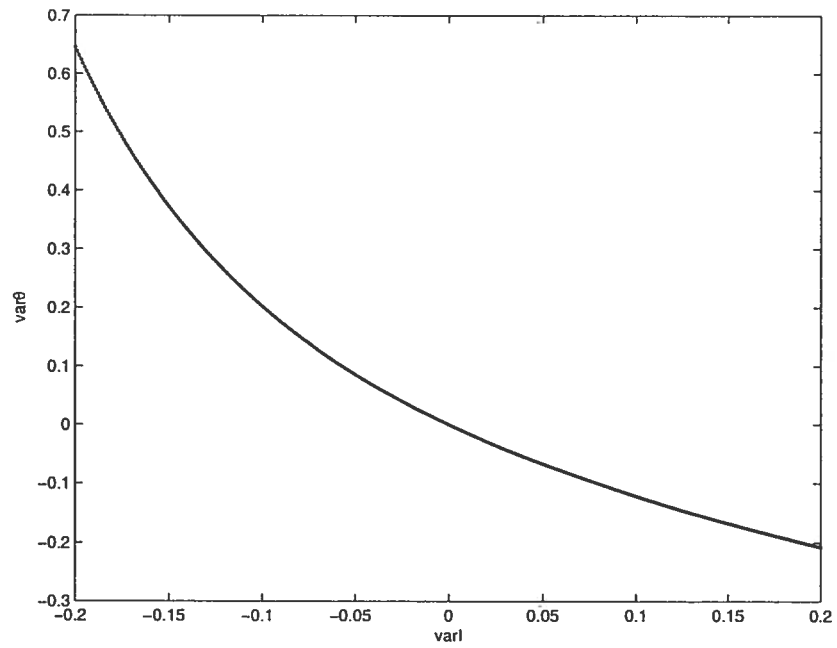


FIG. 4.3.2. Sensibilité de k_{BS} au moment $m_0^{x_3}$

4.4. DISTRIBUTION DES k_{ij} RECONSTRUITS

Le but de cette section est de déterminer si, avec une certaine distribution des constantes de transfert de départ, on retrouve à peu près cette même distribution en utilisant la méthode proposée pour calculer les constantes de transfert reconstruites.

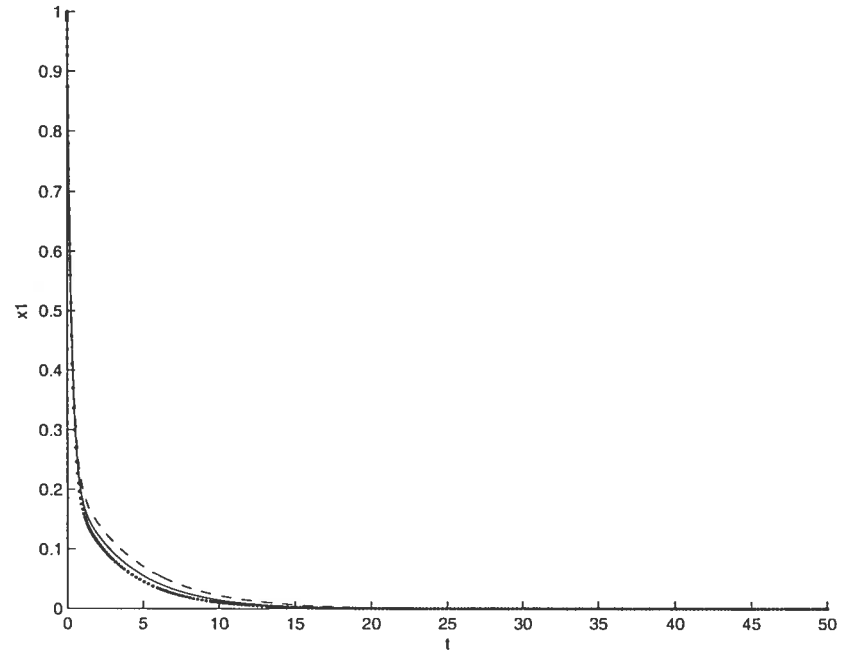
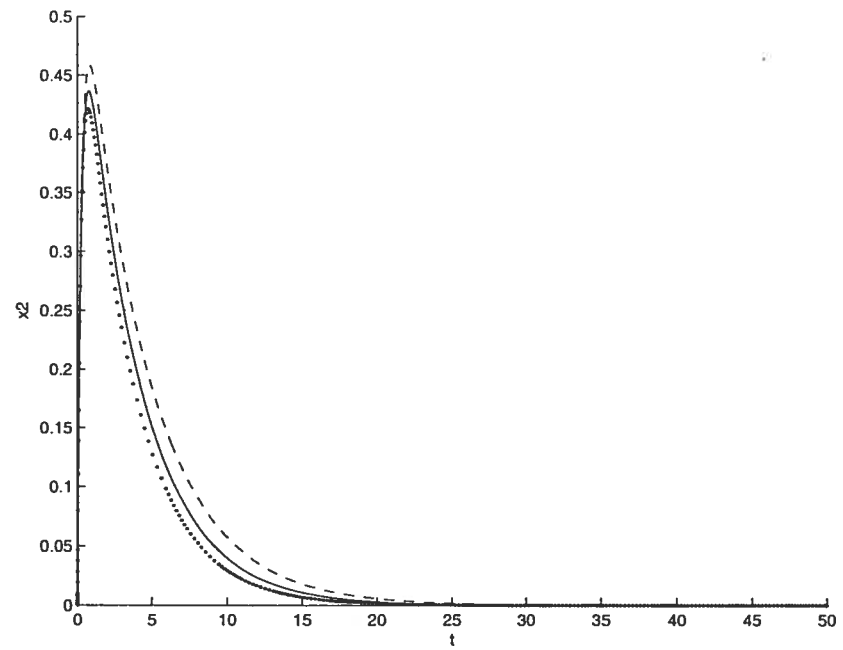
Ici, on choisit un jeu de paramètres k_{BS} , k_{BM} , k_{SB} et k_{MU} de départ. On simule les variations inter-individus en faisant varier le paramètre k_{SB} en tirant 100 nombres d'une distribution normale de moyenne k_{SB} avec un coefficient de variation égal à 10%. Par calcul numérique, on génère les 100 ensembles de 4 courbes temporelles correspondantes et on calcule les moments de ces courbes. Les écarts entre ces courbes simulent la variabilité entre les individus. Ces opérations sont répétées pour les autres k_{ij} . Pour écarter les valeurs extrêmes, les 5 moments les plus grands et les 5 plus petits sont éliminés.

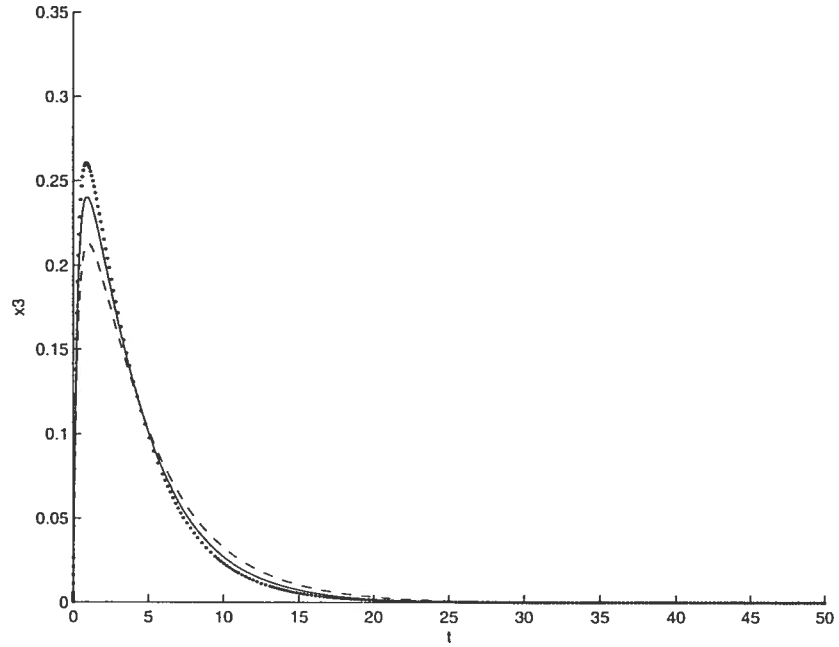
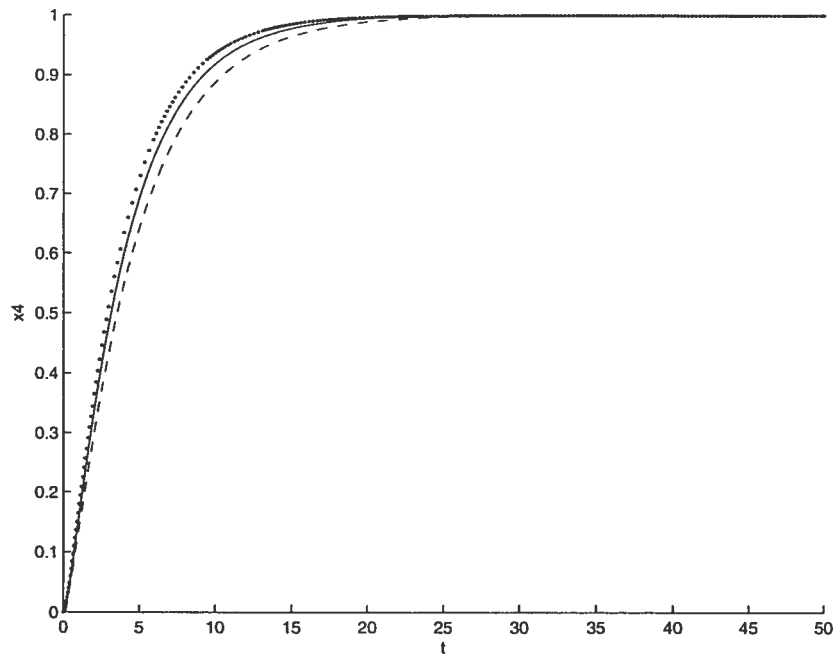
À partir des 90 courbes restantes, on calcule la moyenne des moments, le moment de la courbe inférieure et le moment de la courbe supérieure et on reconstruit les k_{ij} pour chacun de ces trois cas. On veut vérifier si la variation du paramètre reconstruit à partir de ces 3 cas correspond à la variation introduite pour le paramètre au départ.

Par exemple, pour une distribution de départ pour k_{BS} ayant une moyenne de 1.9980 et un coefficient de variation de 9.98%, la valeur reconstruite correspondant à la courbe moyenne est 1.9729 et les bornes de l'intervalle [1.6649, 2.3489] sont les k_{BS} reconstruits à partir des courbes inférieure et supérieure.

Comme la distribution de départ suit une loi normale, l'intervalle $[1.9980 - 1.645\sigma, 1.9980 + 1.645\sigma] = [1.6698, 2.3262]$ devrait contenir 90% des valeurs de k_{BS} , ce qui est approximativement vérifié.

Des essais avec 1000 et 10000 simulations donnent des résultats similaires. Les constantes de transfert utilisées pour les simulations sont $k_{BS} = 2$, $k_{BM} = 1$, $k_{SB} = 1$ et $k_{MU} = 0.8$. Les graphiques correspondant aux simulations sont les figures 4.4.1 à 4.4.4. Ils présentent les formes des courbes 5% (trait -), 95% (trait pointillé) et la courbe moyenne (trait plein).

FIG. 4.4.1. Variation inter-individus pour le compartiment x_1 FIG. 4.4.2. Variation inter-individus pour le compartiment x_2

FIG. 4.4.3. Variation inter-individus pour le compartiment x_3 FIG. 4.4.4. Variation inter-individus pour le compartiment x_4

Tous ces résultats numériques sont obtenus avec l'hypothèse que les courbes $x_1(t)$, $x_3(t)$ et $x_4(t)$ sont disponibles "expérimentalement" et $x_2(t)$ par conservation des masses. Si on dispose seulement de $x_3(t)$ et de $x_4(t)$, la fiabilité des reconstructions de la valeur centrale diminue un peu. Ainsi, la courbe moyenne donne 0.8751 comme valeur reconstruite pour k_{BM} , alors que la moyenne de départ était 0.9922 et le coefficient de variation de 9.64%. Toutefois, l'intervalle obtenu pour le paramètre reconstruit à partir des courbes inférieure et supérieure est [0.8421, 1.1029]. Cet intervalle est entièrement contenu dans l'intervalle théorique [0.8345, 1.1496]. Les résultats pour les constantes k_{SB} et k_{BS} sont semblables.

En général les intervalles reconstruits sont contenus dans l'intervalle théorique ou sont près de l'être, ce qui nous rassure sur le bon fonctionnement de la méthode de reconstruction des constantes.

Chapitre 5

DISCUSSION

5.1. COMPARAISON DES DEUX MÉTHODES

La méthode des transformées de Laplace nécessite beaucoup de manipulations algébriques. Il peut être fastidieux de résoudre le système d'équations linéaires. Aussi, les transformations en fractions partielles peuvent mener à des expressions complexes pour les coefficients n_{ij} et pour les valeurs propres α , β , δ et γ . Les constantes de transfert peuvent alors être difficiles à isoler. Dans la méthode des moments, quelques manipulations algébriques sont aussi nécessaires pour trouver des expressions pour les constantes de transfert en fonction des moments.

La méthode des moments permet d'utiliser plusieurs fois l'information contenue dans un compartiment, pour pallier l'absence d'informations relatives à d'autres compartiments, en exploitant les moments d'ordre supérieur du profil $x_i(t)$ de ce compartiment. Par contre, les erreurs sur les points expérimentaux sont multipliées par t^n où n dépend de l'ordre du moment utilisé, ce qui entraîne des erreurs dans le calcul des moments. Les moments calculés numériquement peuvent aussi sous-estimer les moments réels puisqu'en pratique on calcule l'aire sous la courbe jusqu'à un temps fini seulement. Ce problème prend plus d'importance pour le calcul des moments plus élevés lorsque les points expérimentaux ne décroissent pas exponentiellement. Il est donc préférable d'utiliser le plus possible des moments d'ordre 0. En particulier, si un seul compartiment n'est pas mesuré, en

utilisant la conservation des masses, on peut calculer les charges dans le compartiment inaccessible, calculer ses moments et les utiliser pour la reconstruction des constantes de transfert.

Dans certains cas la sensibilité des constantes de transfert aux valeurs des moments peut être très grande, c'est-à-dire qu'une petite erreur sur les moments calculés numériquement entraîne une grande erreur dans la valeur des constantes de transfert reconstruites. Toutefois, il faut se rappeler que les moments ne servent qu'à situer en première approximation la valeur des paramètres, ensuite les quadratures faites sur les valeurs simulées des $x_i(t)$ sont comparées aux données expérimentales. Par itération on obtient finalement un vecteur de paramètres correspondant au meilleur fit entre valeurs simulées et données expérimentales. L'effet des erreurs que contiennent les points expérimentaux tend à s'amenuiser si ces erreurs sont distribuées symétriquement.

La méthode des transformées de Laplace requiert très peu de calculs numériques. Seuls des fits de sommes d'exponentielles sur les données temporelles doivent être réalisés une seule fois. La méthode des moments demande plus d'efforts de programmation mais le programme peut être réutilisé pour étudier d'autres modèles. Il suffit de modifier le système d'équations différentielles, les relations entre les constantes de transfert et les moments et introduire des nouvelles données expérimentales pour reconstruire les constantes de transfert de d'autres modèles.

Le temps de calcul nécessaire est beaucoup plus long pour la méthode des moments. Les résolutions répétées du système d'équations différentielles et le calcul des moments sont très rapides, mais la fonction de recherche du minimum des écarts entre données et valeurs simulées sur Matlab utilisée dans la méthode des moments allonge le temps de calcul (en moyenne 45 secondes contre 1.3 seconde pour les transformées de Laplace). Il est toutefois possible de réduire le temps de calcul si on dispose de meilleures données expérimentales.

Les résultats respectifs des validations des deux méthodes suggèrent que la méthode des moments est plus fiable que la méthode des transformées de Laplace pour le modèle de la cinétique du CPF. On s'attend donc à ce que les résultats

obtenus par la méthode des moments à partir des études expérimentales soient meilleurs. En général, il est difficile de conclure à propos de l'efficacité relative des deux méthodes pour retrouver les constantes de transfert puisqu'elle dépend de la disponibilité des compartiments et de la précision des données expérimentales.

5.2. CONCLUSION

Les objectifs du mémoire ont été atteints. Nous avons montré que le modèle utilisé pour le chlorpyrifos est identifiable en théorie et aussi a posteriori. Les constantes de transfert du modèle ont été trouvées à l'aide de la méthode des transformées de Laplace et par la méthode des moments. À partir de ces constantes il est possible de prévoir les concentrations de CPF ou de deux de ses métabolites, le AP et le TCP, dans les quatre compartiments étudiés pour différents scénarios d'exposition.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] K. GODFREY, *Compartmental models and their application*, Academic Press, Toronto, 1983.
- [2] G. CARRIER, R.C. BRUNET, M. CAZA AND M. BOUCHARD, A Toxicokinetic Model for Predicting the Tissue Distribution and Elimination of Organic and Inorganic Mercury Following Exposure to Methyl Mercury in Animals and Humans : Development and Validation of the Model Using Experimental Data in Rats, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 171, p.38-49, 2001.
- [3] G. CARRIER AND R.C. BRUNET, A Toxicokinetic Model to Assess the Risk of Azinphosmethyl Exposure in Humans through Measures of Urinary Elimination of Alkylphosphates, *Toxicological Sciences*, 47, p.23-32, 1999.
- [4] M. BOUCHARD, N.H. GOSSELIN, R.C. BRUNET, O. SAMUEL, M.-J. DUMOULIN AND G. CARRIER, A Toxicokinetic Model of Malathion and its Metabolites as a Tool to Assess Human Exposure and Risk Through Measurements of Urinary Biomarkers, *Toxicological Sciences*, 73, p.182-194, 2003.
- [5] N.H. GOSSELIN, M. BOUCHARD, R.C. BRUNET ET G. CARRIER, Toxicokinetic Modeling of Parathion and its Metabolites in Humans for the Determination of Biological Reference Values, à paraître dans *Toxicological Mechanisms and Methods*.
- [6] DREVENKAR ET AL., Chlorpyrifos Metabolites in Serum and Urine of Poisoned Persons, *Chem. Biol. Interactions*, 87, p.315-322, 1984.
- [7] NOLAN ET AL., Chlorpyrifos : Pharmacokinetics in Human Volunteers, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73, p.8-15, 1984
- [8] E.R. CARSON, C. COBELLI AND L. FINKELSTEIN, *Mathematical Modeling of Metabolic and Endocrine Systems*, John Wiley and Sons, New York, 1983.
- [9] J.P. NORTON, An investigation of the sources of non-uniqueness in deterministic identifiability, *Math. Biosci.*, 60, p.89-108, 1982.

- [10] C. COBELLI, R. NOSADINI, G. TOFFOLO, A. MCCULLOCH, A. AVOGARO, A. TIENGO AND K.G.M.M. ALBERTI, Model of the Kinetics of Ketone Bodies in Humans, *Am. J. Physiol*, 243, R7-R17, 1982.
- [11] J.J. DiSTEFANO AND P.H. MAK, On Model and Data Requirements for Determining the Bioavailability of Oral Therapeutic Agents : Application to Gut Absorption of Thyroid Hormones, *Am. J. Physiol*, 236, R137-R141, 1979.
- [12] J.J. DiSTEFANO AND F. MORI, Parameter Identifiability and Experiment Design : Thyroid Hormone Metabolism Parameters, *Am. J. Physiol*, 233, R134-R144, 1977.

