

2m11.2908.11

Université de Montréal

Développement d'un Modèle Stochastique
Pour Décrire les Processus Pharmacocinétiques de la Cyclosporine

Par

Andy Nong

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences
En Sciences pharmaceutiques, option pharmacologie

Juillet, 2001

©Andy Nong, 2001



QV
705
258
2001
N.015

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Développement d'un Modèle Stochastique
Pour Décrire les Processus Pharmacocinétiques de la Cyclosporine

Présenté par:

Andy Nong

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Dr Patrice Hildgen, président du jury

Dr Laurent Claret, directeur de recherche

Dr Athanassios Iliadis, membre du jury

Mémoire accepté le : 2 Octobre, 2001

SOMMAIRE

Objectif

Des modèles pharmacocinétiques et mathématiques ont été développés pour décrire les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme, et d'élimination d'un médicament dans un organisme. La cyclosporine A est un agent immunosuppresseur, prescrit pour prévenir les rejets des greffes d'organes et pour les traitements auto-immuns. La pharmacocinétique de la cyclosporine a souvent été décrite par des modèles compartimentaux déterministes. Malheureusement, aucun de ces modèles ne nous semble suffisamment précis pour calculer les doses optimales à administrer aux patients. Nous pensons que les processus pharmacocinétiques de la cyclosporine A sont non-homogènes et ne peuvent pas être correctement représentés par les modèles compartimentaux classiques. L'objectif de notre travail est d'évaluer les modèles à compartiments stochastiques par rapport aux modèles déterministes pour décrire la pharmacocinétique et prédire les concentrations plasmatiques du médicament.

Méthodes

Dans cette étude, nous introduisons le modèle stochastique pour représenter les données de la cyclosporine. Plusieurs modèles stochastiques ont été développés en faisant des hypothèses sur la nature non-homogène des processus pharmacocinétiques de la cyclosporine et sur un phénomène de retard observé pendant son absorption. À partir de données observées après l'administration orale de la cyclosporine A (*Néoral*®, *Novartis*) sur 10 patients, nous comparons tous les modèles à l'aide de critères exprimant la qualité d'ajustement (la racine de la moyenne de la somme du carré des écarts *RMSE* et le critère d'information d' Akaike *AIC*) et de précision (la matrice de corrélation-covariance).

Résultats

Bien que plus simple (moins de paramètres), le modèle stochastique mono-compartimental avec un mélange non-instantané dans le compartiment d'absorption est le mieux ajusté ($\overline{RMSE}=0.1667$, $\overline{AIC}=114.42$) en comparaison avec le meilleur modèle déterministe avec un temps de retard ($\overline{RMSE}=0.2784$, $\overline{AIC}=126.93$). Le modèle stochastique a aussi une erreur résiduelle plus faible sur les paramètres estimés (5-15%) que les modèles déterministes (10-100%).

Conclusion

Le modèle stochastique à mélange non-instantané représente mieux les processus pharmacocinétiques de la cyclosporine A. L'utilisation des modèles stochastiques permet de représenter correctement la réalité biologique du système.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	i
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES TABLEAUX	v
LISTE DES FIGURES	vi
NOTATION	viii
INTRODUCTION	1
GÉNÉRALITÉS	4
1. La modélisation compartimentale	4
1.1. L'objectif.....	4
1.2. Le compartiment.....	4
1.3. Les paramètres pharmacocinétiques	5
2. La modélisation compartimentale déterministe	8
2.1. La définition	8
2.2. Le modèle mono-compartimental	8
2.2.1 L'obtention des équations analytiques.....	8
2.2.2 Le profil cinétique	10
2.3. Les modèles multi-compartimentaux	11
2.3.1 L'obtention des équations analytiques	11
2.3.2 Le profil cinétique	12
3. La modélisation stochastique	14
3.1. L'objectif.....	14
3.2. L'approche.....	15
3.3. Le modèle à transfert probabiliste	16
3.3.1 Temps de rétention exponentielle.....	16
3.3.2 Temps de rétention non-exponentiel	17
3.3.3 L'obtention des équations analytiques.....	19
3.3.4 Le profil cinétique	21
3.3.5 Les modèles multi-compartimentaux	23

3.4. Le modèle à Vitesse Aléatoire	25
3.4.1 L'obtention des équations analytiques.....	25
3.4.2 Le profil cinétique.....	27
MÉTHODOLOGIE	29
1. L'identification des paramètres pharmacocinétiques.....	29
2. Les données expérimentales.....	31
3. Le recueil des données.....	31
4. L'optimisation du modèle.....	33
5. Les critères de comparaison des modèles.....	36
RESULTAT	37
1. Résultat de l'identification des paramètres.....	37
2. Analyse de la modélisation.....	42
2.1. La comparaison des modèles déterministes.....	42
2.2. La comparaison des modèles à mélange non-instantané.....	48
2.3. La comparaison des modèles à vitesse aléatoire.....	54
2.4. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques.....	56
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE	67
ANNEXE I	x
ANNEXE II	xii
REMERCIEMENTS	xlvi

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Les modèles pharmacocinétiques développés.....	30
Tableau II	Concentrations sanguines du Néoral observées chez 10 patients.....	32
Tableau III	Moyenne des paramètres physiologiques calculés	39
Tableau IV.a	Moyenne des paramètres estimés et des critères d'ajustements chez les 10 patients	40
Tableau IV.b	Moyenne des paramètres estimés et des critères d'ajustements chez les 10 patients	41
Tableau V	Matrice de précision de certains patients avec les modèles déterministes (les fortes corrélations sont en relief)	47
Tableau VI	L'effet de la constante n sur les paramètres estimés moyens	53
Tableau VII	Quelques patients (1,4,6,7) identifiés avec les modèles à vitesse aléatoire.....	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cyclosporine A	2
Figure 2	Système compartimental per Os	6
Figure 3	Courbe temps-concentration d'un modèle à compartiment	10
Figure 4	Courbe temps-concentration du modèle à deux compartiments.....	13
Figure 5	Modèle à temps de rétention Erlang	18
Figure 6	Modèle à mélange non-instantané à un compartiment après administration per Os.....	19
Figure 7	Densité de probabilité Erlang (n vs λ).....	21
Figure 8	Variation de la vitesse $k(a)$ avec l'âge en fonction de n ($\lambda = 1$).....	22
Figure 9	Variation de la concentration $C_1(t)$ en fonction de n ($\lambda = 1$).....	22
Figure 10	Profil cinétique d'un et deux compartiments à mélange non-instantané	24
Figure 11	Modèle à constante de vitesse aléatoire	25
Figure 12	Fonction de ddp Gamma	28
Figure 13	Profil cinétique du modèle à vitesse aléatoire M4	28
Figure 14	Quatre phases de la modélisation (en relief sur la figure).....	29
Figure 15	Concentrations sanguines de Néoral observées chez les 10 patients...	33
Figure 16.a	Profil moyen des modèles chez les 10 patients	38
Figure 16.b	Profil moyen des modèles chez les 10 patients	39
Figure 17.a	Différents patients (1,4,6,7) identifiés avec les modèles déterministes	42
Figure 17.b	Différents patients (1,4,6,7) identifiés avec les modèles déterministes	43
Figure 18	Le critère de RMSE chez les 10 patients des modèles déterministes ..	44
Figure 19	Le critère d'AIC chez les 10 patients des modèles déterministes	44
Figure 20.a	Précisions des paramètres des modèles déterministes chez les 10 patients	46

Figure 20.b	Précisions des paramètres des modèles déterministes chez les 10 patients	47
Figure 21.a	Profils des modèles à mélange non-instantané chez les patients 1, 4, 6, 7	48
Figure 21.b	Profils des modèles à mélange non-instantané chez les patients 1, 4, 6, 7	49
Figure 22	Le critère de RMSE chez les 10 patients avec les modèles à mélange non-instantané.....	50
Figure 23	Le critère d'AIC chez les 10 patients avec les modèles à mélange non-instantané.....	50
Figure 24.a	Précisions des paramètres des modèles à mélange non-instantané chez les 10 patients	51
Figure 24.b	Précisions des paramètres des modèles à mélange non-instantané chez les 10 patients	52
Figure 25	Profils de quelques patients (1,4,6,7) avec le modèle à compartiment hétérogène	54
Figure 26.a	Profil pour le patient 1 avec les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2$	58
Figure 26.b	Profil pour le patient 7 avec les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2$	59
Figure 27	Critères d'ajustement des modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients	60
Figure 28.a	Comparaison des paramètres estimés entre les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients	61
Figure 28.b	Comparaison des paramètres estimés entre les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients	62
Figure 29.a	Comparaison des paramètres physiologiques entre les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients	63
Figure 29.b	Comparaison des paramètres physiologiques entre les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients	64

NOTATION

a	âge de la molécule
A_i, a_i	coefficient et exposant des macroconstantes
AIC	critère d'information d'Akaike
AUMC	aire moyenne sous la courbe
AUC	aire sous la courbe
$C(0)$	concentration initiale du compartiment
$C_i, C_i(t)$	concentration du médicament (instantané au temps t) dans le compartiment i
Cl	clairance au compartiment central
CsA	Cyclosporine A
D	dose administrée
ddp	densité de probabilité
$k, k(a)$	vitesse de transfert ou constante de probabilité de transfert
k_a	vitesse d'absorption
k_e	vitesse d'élimination
k_{ij}	vitesse des molécules qui sortent du compartiment i vers le compartiment j
$f(a)$	densité de probabilité de l'âge a de la molécule
$f(k)$	densité de probabilité d'une constante de transfert k
$f(t)$	densité de probabilité avec le temps t
$f(k; \alpha, \beta)$	fonction de densité Gamma des vitesses de transfert k
$f(t, \lambda, n)$	fonction de densité d'Erlang du temps t
MRT	temps de résidence moyen
N_p	nombre de paramètre du modèle
n_c	nombre de compartiments
n_t	nombre d'observations
$\lambda(a)$	constante de hasard ou coefficient d'intensité de probabilité
$P_i, Prob[]$	probabilité qu'une molécule soit introduit dans le compartiment i

$P(a)$	probabilité d'une molécule quittant un compartiment après l'âge a
p	paramètre du modèle
R	temps de rétention du molécule
RMSE	racine carrée de la moyenne de la somme du carrée des erreurs
σ^2	variance d'une distribution
μ	moyenne d'une distribution
V	volume de distribution du système
$X, X_i, X_i(t)$	quantité de molécule (instantané au temps t) dans le compartiment i

INTRODUCTION

L'évolution de la théorie de la modélisation mathématiques et le développement de logiciels de plus en plus perfectionnés, la modélisation appliquée en pharmacocinétique permet de faire des prédictions de plus en plus précises des concentrations des médicaments. Elle permet ainsi de simuler des expériences pratiquement impossibles à réaliser in vivo pour des raisons éthiques ou économiques. L'intérêt de la modélisation est de synthétiser nos connaissances autan des processus d'administration, de distribution, de métabolisme et d'élimination (ADME) du médicament dans l'organisme. Des modèles mathématiques sont développés pour représenter ces processus en fonction du temps. L'identification du modèle permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques qui décrivent les observations temps-concentrations. Un modèle convenablement ajusté avec des paramètres précis permet d'adapter les posologies de façon optimale, c'est-à-dire obtenir le maximum d'efficacité avec le minimum de toxicité.

Deux formes de modèles peuvent être considérées. Les modèles dits de représentation, tel les modèles compartimentaux, imposent a priori des équations à ajuster aux observations peu importe le mécanisme réel. Ils sont largement utilisés en pharmacocinétique à cause de leur utilisation simple et efficacité de prédiction. À l'opposé, les modèles dits de connaissance, tels les modèles physiologiques, synthétisent l'ensemble des connaissances biologiques disponibles sur un mécanisme précis. Ils nécessitent une grande quantité d'observations et leur utilisation routinière devient difficile mais ils reconnaissent la réalité biologique des systèmes étudiés. Notre rôle est limité par ces deux extrêmes. Idéalement, le modèle recherché doit être à la fois simple et réel en gardant les capacités de prédictions. Ceci devient une tâche difficile lorsque les médicaments présentent une grande variabilité inter- et intra-individuelle comme le cas de la cyclosporine A.

La cyclosporine A (CsA) est un agent immunosuppresseur qui est prescrit pour éviter les rejets des greffes d'organes et pour les traitements immuns (Kahan, 1989). Sa formule chimique est décrit dans la Figure 1. Ce médicament supprime les réponses auto-immunes des cellules T. Plusieurs investigateurs supposent qu'il est responsable de la suppression des signaux de transduction ou encore du mécanisme de transcription du système des cellules. Une suppression trop intense du système immunitaire peut provoquer de graves dommages. En effet, le surdosage est neurotoxique, hépatotoxique et peut entraîner une insuffisance rénale. Quelques fois, d'autres médicaments sont associés à la thérapie pour atténuer les risques de complications. Toutefois, les interactions de ces médicaments réduisent l'efficacité de la CsA. L'utilisation de la CsA nécessite une surveillance des concentrations plasmatiques à cause de sa fenêtre thérapeutique étroite.

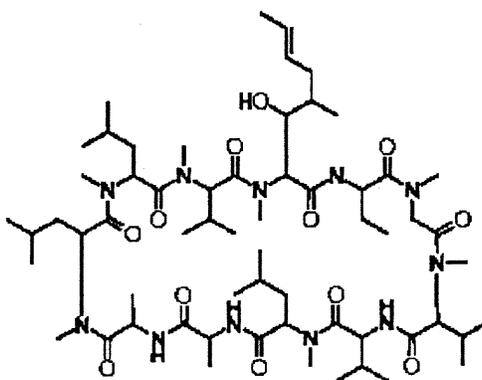


Figure 1 Cyclosporine A
(Wacher et al. 1998)

La pharmacocinétique de la CsA a souvent été décrite par des modèles classiques à un, deux ou trois compartiments (Kahan, Show, et al. 1990; Serre-Debeauvais, Iliadis, et al. 1990). Ces modèles supposent que les transferts du médicament se font entre des compartiments homogènes et bien définis. Cependant, ces systèmes ne semblent pas assez flexibles pour décrire les processus pharmacocinétiques de la Cyclosporine. Aucun de ces modèles ne nous semble suffisamment fiables pour calculer les doses optimales à administrer aux patients.

La variabilité des processus pharmacocinétique de la CsA s'explique, en grande partie, par sa lipophilie. La biodisponibilité de la dernière formulation orale en capsule gélatineuse (Néoral, Novartis) est en moyenne supérieur de 30% et peut varier de 10 à 80%. Son absorption lente se situe au niveau de l'intestin grêle. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'absorption de ce médicament comme la présence d'acides biliaires et d'enzymes pancréatiques, la présence d'aliments à haute teneur lipidique ou la dispersion dans le tube digestif. Plusieurs autres facteurs viennent influencer la distribution et l'élimination de la CsA dans l'organisme comme les fortes liaisons aux lipoprotéines plasmatiques et son élimination essentiellement due aux cytochromes P-450.

Notre hypothèse est que les processus pharmacocinétiques de la CsA sont non-homogènes et ne peuvent pas être correctement représentés par les modèles compartimentaux classiques. L'objectif de notre travail est d'évaluer les modèles stochastiques par rapport des modèles déterministes pour décrire la pharmacocinétique et prédire les concentrations plasmatiques de la CsA.

En introduisant les modèles stochastiques, le Dr. James Matis a développé une approche pour décrire des compartiments non-homogènes (Matis, 1988). Ces modèles représentent les processus ADME des phénomènes aléatoires et non déterministes. Nous proposons de développer plusieurs modèles stochastiques que nous comparerons aux modèles compartimentaux déterministes. Les paramètres seront estimés à partir de données cinétiques de Néoral obtenues chez des patients après administration orale. La comparaison sera faite à l'aide des critères mathématiques comme la racine de la moyenne de la somme des écarts quadratiques, le critère d'information d' Akaike (Akaike, 1973) et la matrice d'information de Fisher (Fisher, 1972). La méthodologie établie en pharmacocinétique permettra de développer un nouveau modèle plus précis pour décrire les processus ADME de la CsA.

GÉNÉRALITÉS

1. La modélisation compartimentale

1.1. L'objectif

La modélisation compartimentale en pharmacocinétique permet de décrire par des paramètres un système observé. Elle représente les échanges de matière entre les différentes parties d'un organisme à l'aide d'un certain nombre de composants macroscopiques et homogènes, appelés compartiments (Sheppard 1948; Jacquez 1996 ; Rescignol, Thakur 1987). Des équations mathématiques décrivant les échanges entre les compartiments définissent le modèle. L'analyse compartimentale vise à calculer les paramètres décrivant le comportement du système. Elle n'est pas seulement utilisée pour les études pharmacocinétiques mais aussi les études du métabolisme et du génome (Jacquez, 1996). Plusieurs autres disciplines scientifiques font appel aussi à cette approche compartimentale comme l'écologie, l'épidémiologie, la toxicologie et même la physique (Matis et Kiffe, 2000).

1.2. Le compartiment

Le compartiment est défini comme *une quantité de matière ayant une cinétique homogène et distincte* (Jacquez 1996). Les premières études physiologiques le considéraient comme un corps biologique, un organe ou un volume physiologique. Peu importe la complexité de ce corps, la matière est définie par un espace physique avec des entrées et sorties distinctes. Le développement des techniques de traçage cinétique a permis de redéfinir le compartiment comme un ensemble de molécules avec un état chimique ou cinétique uniforme. Il n'est plus défini par une barrière biologique mais par son état.

Un compartiment peut être aussi défini, en terme « **stochastique** », comme *un ensemble de particules ayant la probabilité de changer d'un état à un autre* (Rescigno, Segre 1966). Ces sous-ensembles de particules chacune avec leurs propres états distincts forment un super-compartiment. Ce super-compartiment n'est plus homogène ou uniforme comme la définition déterministe précédente. La particularité de cette définition est surtout l'aspect hétérogène du compartiment rapport aux particules qui le traversent.

1.3. Les paramètres pharmacocinétiques

Le système étudié ou l'organisme est représenté par une série de compartiments interconnectés. Le médicament se déplace d'un état ou compartiment à l'autre. Un système est dit ouvert lorsqu'il existe une élimination vers l'extérieur. Le système est mamillaire lorsqu'il y a un compartiment central recevant et éliminant le médicament du système, et d'autres compartiments périphériques s'échangeant le médicament avec le compartiment central. Dans un système mamillaire, on suppose souvent que les observations sont fait dans le compartiment central.

Le comportement des compartiments est décrit par des équations mathématiques différentielles. Les échanges sont définis par la loi de Fick : *la vitesse d'élimination de la quantité dans le compartiment est proportionnelle à la quantité contenue dans ce compartiment*. Nous l'exprimons sous forme d'équations différentielles où la quantité du compartiment i est représentée par X_i .

$$\frac{dX_i}{dt} = -k_i X_i$$

Les constantes de transferts $[k]$ servent à définir la vitesse d'échange des molécules entre les compartiments. Ces échanges sont dits linéaires lorsqu'ils sont d'ordre 1 sinon ces échanges deviennent non-linéaires. Ces équations sont aussi connues comme les

équations Kolmogorov. Ce système d'équations, où chaque équation représente un compartiment, forme le « modèle ».

Des observations se font dans le compartiment central [1] qui symbolise la circulation systémique. Pour un modèle compartimental à administration orale ou per Os, une dose $[D]$ donnée est administré au compartiment d'absorption [0] qui alimente le compartiment central (Figure 2 ; Gibaldi, Perrier 1982).

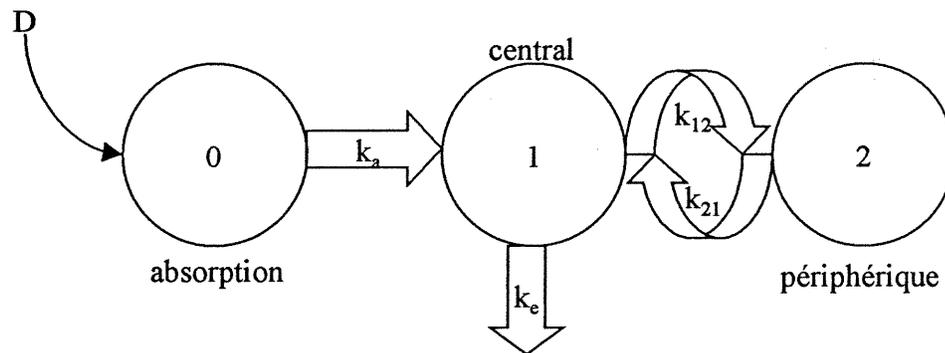


Figure 2 Système compartimental per Os

Les paramètres du modèle sont :

k_a : vitesse d'absorption

k_e : vitesse d'élimination

k_{12} : vitesse des molécules qui sortent du compartiment 1 vers le compartiment 2

k_{21} : vitesse des molécules qui sortent du compartiment 2 vers le compartiment 1

V_1 : volume de distribution du compartiment central

Ces paramètres sont appelés « micro-constantes ». Des constantes physiologiques peuvent être calculées à partir de ces paramètres tel que la clairance $[Cl]$ et le temps de résidence moyen du système $[MRT]$.

$$Cl = k_e V_1$$

$$MRT = \frac{\int t C dt}{\int C dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

où **AUC** représente l'aire sous la courbe et **AUMC** représente l'aire sous la courbe moyenne du profil cinétique de concentration C du médicament et temps t (Beal, 1987). La clairance $[Cl]$ décrit le flux d'élimination du médicament.

Généralement, la résolution du système d'équations différentielles est une équation analytique multi-exponentielle.

$$X_m(t) = \sum_{i=1}^{n_c} A_i e^{-a_i t}$$

Pour n_c compartiments, les paramètres du modèle sont définis par les couples coefficient $[A_i]$ – exposant $[a_i]$, appelés « **macro-constantes** ». Ces dernières sont fonction des **micro-constantes**. Cette équation simple permet de déterminer la quantité du compartiment observé $[X_m]$. Sa simplicité l'impose par rapport à la résolution numérique des équations différentielles dans le problème d'estimation des paramètres du modèle.

2. La modélisation compartimentale déterministe

2.1. La définition

Le modèle compartimental classique suppose que les constantes de transferts $[k]$ entre les compartiments homogènes sont définies par une valeur déterministe (Jacquez, 1996). Toutes les molécules dans un état précis se déplacent invariablement à une vitesse définie vers un autre état.

2.2. Le modèle mono-compartimental

Le modèle mono-compartimental est le plus simple. Il suppose que le principe actif est immédiatement métabolisé ou éliminé de la circulation systémique. Pour une administration par voie orale (per Os), le compartiment d'absorption laisse sous-entendre que le médicament alimente de façon linéaire le compartiment central.

2.2.1 L'obtention des équations analytiques

Les échanges entre les compartiments peuvent être linéaires ou non. Dans le cas de transfert linéaire, la vitesse de transfert est proportionnelle à la quantité X de médicament dans le compartiment.

Le système d'équations différentielles suivant décrit la pharmacocinétique d'un médicament avec une administration per Os.

$$\begin{aligned}\frac{dX_0}{dt} &= -k_a X_0 \\ \frac{dX_1}{dt} &= k_a X_0 - k_e X_1\end{aligned}\quad (2.1)$$

Supposons qu'initialement $X_1(0) = 0$. L'expression de la quantité en fonction du temps dans le compartiment central est obtenue après intégration du système d'équations.

$$X_1(t) = X_0(0) \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad t \geq 0 \quad (2.2)$$

Puisque le médicament est administré au compartiment d'absorption [0], nous pouvons redéfinir la quantité en fonction de la dose administrée [D]. Sachant aussi que la concentration du compartiment [C] est donnée par rapport de sa quantité [X] sur son volume [V], nous pouvons exprimer en terme de concentration l'équation analytique du compartiment 1.

$$X_0(0) = D \quad \text{et} \quad C_i = \frac{X_i}{V_i} \quad (2.3)$$

$$C_1(t) = C_0(0) \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (2.4)$$

$$\mathbf{M1} \quad C_1(t) = \frac{D}{V_1} \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad t \geq 0 \quad (2.5)$$

Pour exprimer une cinétique retardée dans le temps, un temps de retard [τ] peut être introduit dans le modèle M1.

$$\mathbf{M1}^t \quad C(t) = \frac{D}{V} \frac{k}{k - k} (e^{t - \tau} - e^{-k(t - \tau)}) \quad (2.6)$$

Ou même, pour prendre en compte une concentration initiale non nulle [$C(0)$] dans le compartiment central, un terme peut être introduit au modèle M1.

$$\mathbf{M1}' \quad C_t(t) = \frac{D}{V_t} \frac{k}{k - k} (e^{t - \tau} - e^{-k(t - \tau)}) + C(0)e^{-k t} \quad (2.9)$$

2.2.2 Le profil cinétique

Il faut bien noter que cette équation décrit en même temps l'absorption et l'élimination du médicament et pas uniquement chaque processus l'un après l'autre. Graphiquement, nous observons une courbe avec seulement une phase exponentielle d'absorption et une autre phase exponentielle d'élimination (Figure 3).

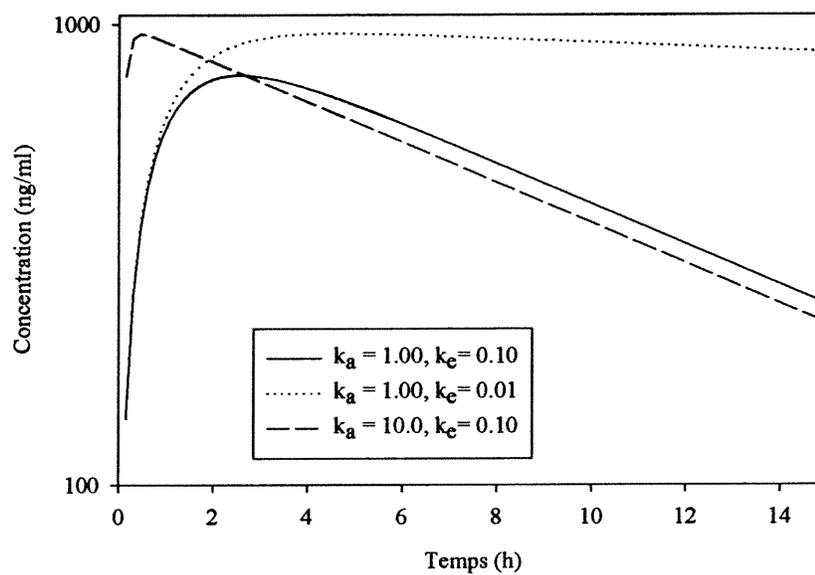


Figure 3 Courbe temps-concentration d'un modèle à compartiment

2.3. Les modèles multi-compartimentaux

Ces modèles permettent de redistribuer la matière dans plusieurs compartiments et d'introduire des phénomènes physico-chimiques comme le métabolisme, la liaison aux protéines, ou même spatiaux comme la recirculation. Ils permettent surtout d'ouvrir le volume du compartiment central vers d'autres compartiments.

2.3.1 L'obtention des équations analytiques

Le système d'équations suivant décrit un modèle à deux compartiments avec une administration per Os. Un compartiment périphérique [2] est lié au compartiment central [1].

$$\begin{aligned}\frac{dX_0}{dt} &= -k_a X_0 \\ \frac{dX_1}{dt} &= k_a X_0 - (k_e + k_{12})X_1 + k_{21}X_2 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{12}X_1 - k_{21}X_2\end{aligned}\quad (2.10)$$

Nous supposons qu'initialement $X_1(0)=0$ et $X_2(0)=0$. Donc, la résolution du système d'équations permet de déterminer la quantité du compartiment central par une équation analytique avec des **macro-constantes** $[a_i]$.

$$X_1(t) = X_0(0)k_a \left(\frac{(k_{21} - a_1)}{(k_a - a_1)(a_2 - a_1)} e^{-a_1 t} + \frac{(k_{21} - a_2)}{(k_a - a_2)(a_1 - a_2)} e^{-a_2 t} + \frac{(k_{21} - k_a)}{(a_1 - k_a)(a_2 - k_a)} e^{-k_a t} \right)$$

$$t \geq 0 \quad (2.11)$$

Les **micro-constantes** (k_e, k_{12}) du système peuvent être calculées à partir des équations suivantes

$$k_e = \frac{a_1 a_2}{k_{21}} \quad \text{et} \quad k_{12} = a_1 + a_2 - k_{21} - k_e \quad (2.12).$$

La concentration peut être exprimée dans les mêmes conditions proposées pour le modèle mono-compartmental.

$$X_o(0) = D \quad \text{et} \quad C_i = \frac{X_i}{V_i}$$

M1''

$$C_1(t) = \frac{D}{V_1} k_a \left(\frac{(k_{21} - a_1)}{(k_a - a_1)(a_2 - a_1)} e^{-a_1 t} + \frac{(k_{21} - a_2)}{(k_a - a_2)(a_1 - a_2)} e^{-a_2 t} + \frac{(k_{21} - k_a)}{(a_1 - k_a)(a_2 - k_a)} e^{-k_a t} \right)$$

$$t \geq 0 \quad (2.13)$$

2.3.2 Le profil cinétique

Ce modèle décrit une courbe temps-concentration avec deux phases d'élimination exponentielles (Figure 4, p. 13). En théorie, nous pouvons ajouter une infinité de compartiments périphériques mais la difficulté et la rareté des observations limitent l'addition de plusieurs compartiments. En pratique, pour éviter des modèles redondants, on se limite aux modèles à trois compartiments.

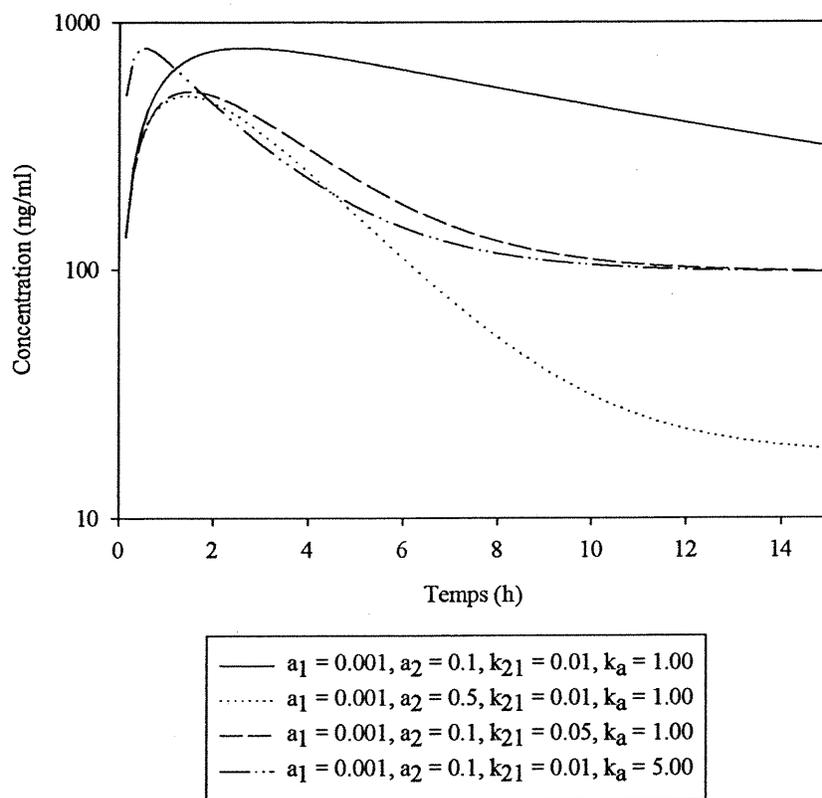


Figure 4 Courbe temps-concentration du modèle à deux compartiments

3. La modélisation stochastique

3.1. L'objectif

Les modèles stochastiques ont été introduits pour décrire des compartiments non homogènes. Ces compartiments sont obtenus en faisant l'hypothèse que cette hétérogénéité est entraînée par un phénomène aléatoire. Cette stochasticité peut se traduire à plusieurs niveaux du système tel que la distribution hétérogène des molécules dans un compartiment ou un mélange non-instantané de molécules dans un compartiment. Nous développerons nos modèles à partir des techniques définies en fonction de la nature du système étudié (Matis, 1988).

Une catégorie de modèle stochastique suppose que le transfert des molécules peut être décrit par des probabilités de passage entre les compartiments. Nous les appelons modèles à **Transfert Probabiliste**. Des hypothèses sont faites sur le temps de passage ou de rétention dans les compartiments. D'autres modèles compartimentaux plus complexes à mélange non-instantané peuvent être développés (Matis, 1972).

Une autre catégorie de modèle vient s'ajouter à la classe précédente. Il est appelé modèle à **Vitesse Aléatoire** (Matis et Tolley, 1979). Il suppose que la vitesse de transfert des molécules d'un compartiment à l'autre est une variable aléatoire définie par une densité de probabilité (**ddp**). Les hypothèses sont faites désormais sur cette **ddp**. Ces modèles décrivent l'aspect non homogène du compartiment considéré.

Ces modèles ont rarement été utilisés en pharmacocinétique. Ils ont été surtout conçus pour des études de population en écologie ou épidémiologie (Matis, 2000). Ils permettent de faire l'hypothèse que l'état d'une population à un autre est aléatoire. Il existe aussi d'autres applications semblables en physiologie et en physique (Weiss et al., 1994; Ohira, 2000). Ces modèles ont surtout la particularité d'être à la fois fonctionnels et représentatifs des observations.

3.2. L'approche

L'établissement du modèle compartimental stochastique est semblable au modèle déterministe. Puisque les compartiments ne sont plus uniformes, ce modèle considère les transferts entre les compartiments à un niveau moléculaire. Nous supposons que les molécules changent indépendamment d'un état à un autre. Les hypothèses sont posées sur les vitesses de transferts qui caractérisent le changement d'états des molécules.

Le compartiment stochastique est ainsi considéré comme un ensemble de molécules ayant une probabilité de changer d'un état à d'autres états possibles. Au lieu d'un compartiment homogène et défini, nous avons un ensemble aléatoire de molécules, chacune ayant son propre comportement distinct. Alors, les compartiments sont dorénavant considérés comme des **super-compartiments** ou **pseudo-compartiments**.

La quantité instantanée de molécule $[X(t)]$ dans un compartiment est fonction d'une probabilité $[P(t)]$ que ces molécules soient dans ce compartiment au temps t . Cette probabilité varie entre 0 et 1. La probabilité qu'une molécule change de compartiment est défini par des équations différentielles semblables aux transferts des modèles déterministes (les équations de Kolmogorov).

La probabilité conditionnelle qu'une molécule présente au temps t quitte à $t+\Delta t$, lorsque Δt est petit, peut être exprimée en fonction du **coefficient d'intensité de probabilité de transfert** $[k]$, et elle est égale à $k\Delta t$. On peut ainsi poser l'équation différentielle pour $P(t)$ étant

$$\frac{dP(t)}{dt} = -kP(t).$$

La solution de cette équation pour une condition initiale $P(0)=1$ est

$$P(t) = e^{-kt}.$$

C'est la loi binomiale qui permet d'étendre la probabilité de transfert d'une molécule à l'ensemble des molécules. $X(0)$ représente le nombre de molécules introduites au temps 0. La moyenne de la quantité de molécules E et la variance V en tout temps t sont définies par

$$E[X(t)] = P(t)X(0) = X(0)e^{-kt} \quad (3.1),$$

$$V[X(t)] = X(0)P(t)[1 - P(t)] \quad (3.2).$$

Si le coefficient de transfert k est déterministe, on retrouve le modèle exponentiel

3.3. Le modèle à Transfert Probabiliste

Ce modèle considère que la durée d'un état d'une molécule ou de passage dans un compartiment, appelé le temps de rétention, est fonction du temps de passage ou de l'âge $[a]$ de la molécule dans un compartiment. Des hypothèses sont faites sur la distribution aléatoire du temps de rétention ou de passage d'une molécule dans un compartiment. Nous pouvons ensuite développer un modèle complexe à mélange non-instantané par cette technique (Matis, 1988).

3.3.1 Temps de rétention exponentielle

Considérons la notation suivante.

- (i) R est le temps de rétention d'une molécule dans un compartiment
- (ii) $F(a)$ est la probabilité qu'une molécule quitte le compartiment avant l'âge a
($Prob = [R \leq a]$)
- (iii) $f(a)$ est la fonction de la densité de probabilité (ddp) de R
($f(a) = dP(a)/da$)
- (iv) $S(a)$ est la probabilité qu'une molécule survive dans le compartiment jusqu'à l'âge a
($S(a) = Prob[R > a] = 1 - P(a)$)

Le coefficient de transfert k représente la probabilité conditionnelle qu'une molécule présente au temps t et quitte au temps $t+\Delta t$. Cette probabilité est aussi égale à la probabilité jointe qu'une molécule soit présente à t et quitte à $t+\Delta t$ et divisé par la probabilité que la molécule soit présente au temps t . C'est-à-dire que

$$k\Delta t = \frac{f(a)\Delta t}{S(a)} \quad \text{d'où} \quad k = \frac{f(a)}{S(a)}$$

Si on suppose un temps de rétention exponentiel,

$$F(a) = 1 - e^{-ha}$$

On en déduit que

$$f(a) = he^{-ha} \quad \text{et} \quad S(a) = e^{-ha}$$

Dans le cas particulier d'une **ddp** exponentielle pour le temps de rétention, la probabilité conditionnelle k est égale au paramètre h de la distribution. La constante de hasard du modèle déterministe est indépendante de l'âge de la molécule. La molécule n'a aucune capacité de mémoire. C'est une caractéristique propre de la distribution exponentielle (Parzen, 1962).

3.3.2 Temps de rétention non-exponentiel

Nous proposons un modèle stochastique avec une vitesse qui augmente de manière monotone en fonction du temps de rétention de la molécule dans le compartiment (Matis, 1972). Cet effet est réalisé en supposant une **ddp Erlang** du temps de rétention des molécules dans le compartiment.

$$f_R(t, \lambda, n) = \frac{\lambda^n t^{n-1} e^{-\lambda t}}{(n-1)!} \quad \text{où} \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (3.3).$$

Dans cette **ddp**, n est la constante de dispersion de la distribution et λ est l'exposant d'intensité de la distribution. La moyenne de la distribution du temps de rétention du compartiment μ et sa variance σ^2 sont

$$\mu_R = \frac{n}{\lambda} \text{ et } \sigma_R^2 = \frac{n}{\lambda^2}$$

La fonction de survie $S(a)$ avec cette **ddp** est donc

$$S(a) = e^{-\lambda a} \sum_{i=0}^n \frac{(\lambda a)^i}{i!} \quad (3.4),$$

et le coefficient de transfert est

$$k(a) = \frac{\left[\frac{\lambda^n a^{n-1}}{(n-1)!} \right]}{\left[\sum_{i=0}^{n-1} \frac{(\lambda a)^i}{i!} \right]} \quad (3.5).$$

Le coefficient de transfert est désormais fonction de l'âge $[a]$ de la molécule dans le compartiment.

Ce schéma aux temps de rétention peut être représentée par une chaîne de n processus indépendants avec une constante moyenne de transfert λ (Figure 5 ;Kendall, 1948; Matis, 1972; Matis et Wehrly, 1990).

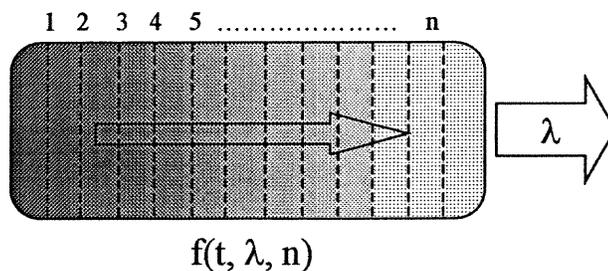


Figure 5 Modèle à temps de rétention Erlang

Cette chaîne de processus est reconnue comme des pseudo-compartiments. Ce dernier n 'a aucune interprétation physique ou mécanique mais représente simplement une technique mathématique pour générer l'effet désiré du temps de rétention (Matis, 2000). En terme stochastique, n ne représente pas le nombre de sous-compartiments

mais une constante de rétention. Alors qu'en terme déterministe, c'est l'interprétation contraire (Yu et Amidon, 1996; Bertault-Pérès et al., 1985).

D'autres modèles stochastiques peuvent être développés par cette technique. Il existe des modèles de passage avec une rétention Gamma (Weiss, 1983) et Weibull (Matis et Wehrly, 1979).

3.3.3 L'obtention des équations analytiques

Pour un modèle à administration per Os à un compartiment, nous supposons un mélange non-instantané du médicament au compartiment de d'absorption (Figure 6). Les hypothèses sont faites sur l'absorption du médicament.

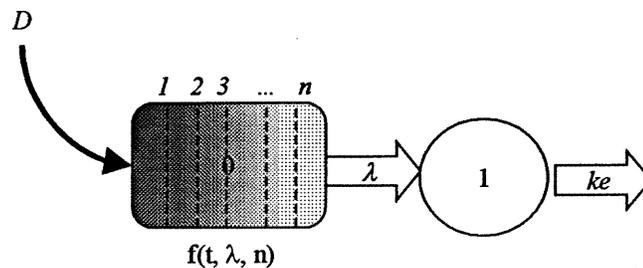


Figure 6 Modèle à mélange non-instantané à un compartiment après administration per Os

Nous supposons que le temps de rétention au compartiment d'absorption [0] est distribué par une ddp Erlang. La constante d'absorption est donc fonction des paramètres d'une ddp Erlang. Nous obtenons les équations différentielles de probabilité suivantes.

$$\begin{aligned} \frac{dP_0(t)}{dt} &= -k(a)P_0(t) \\ \frac{dP_1(t)}{dt} &= k(a)P_0(t) - k_e P_1(t) \end{aligned} \quad (3.6)$$

Sachant que $P_0(0) = 1$ et $P_1(0) = 0$, la résolution de ces équations permet de calculer la probabilité de retenir une molécule au temps t d'une molécule au compartiment central [1] (Matis, 1972). Pour $t \geq 0$, $\lambda > 0$ et n soit une valeur entière $[1, 2, 3, 4, \dots]$, on aura

$$P_1(t) = \delta^n e^{-k_e t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \quad \text{où } \delta = \frac{\lambda}{\lambda - k_e} \quad (3.7).$$

En utilisant l'équation 3.1, nous pouvons calculer la quantité instantanée de médicament au compartiment central.

$$X_1(t) = X_0 \left(\delta^n e^{-k_e t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) \quad \text{où } \delta = \frac{\lambda}{\lambda - k_e} \quad (3.8)$$

Pour une dose $[D]$ administrée au compartiment de d'absorption, nous pouvons aussi exprimer la concentration $[C]$ du compartiment central en fonction du volume du système $[V]$.

$$X_0(0) = D \quad \text{et} \quad C_i = \frac{X_i}{V_i}$$

Alors, nous obtenons l'équation du modèle

$$\mathbf{M2} \quad C_1(t) = \frac{D}{V_1} \left(\delta^n e^{-k_e t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) \quad \text{où } \delta = \frac{\lambda}{\lambda - k_e} \quad (3.9)$$

Nous pouvons aussi considérer une concentration initiale non nulle $[C(0)]$ dans le compartiment central et modifier en conséquence les équations précédentes.

$$\mathbf{M2}' \quad C_1(t) = \frac{D}{V_1} \left(\delta^n e^{-k_e t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) + C(0) e^{-k_e t} \quad \text{où } \delta = \frac{\lambda}{\lambda - k_e} \quad (3.10)$$

3.3.4 Le profil cinétique

Ce modèle décrit trois aspects importants d'un mélange non-instantané (Matis et Wehrly, 1990). Au départ, la vitesse initiale d'une molécule est nulle. Ensuite, elle augmente de manière monotone et à la fin, elle converge vers λ . Ces trois conditions sont accomplies à l'aide de la fonction de **ddp Erlang**.

Nous pouvons observer sur la Figure 7 la variation de la **ddp Erlang** en fonction des constantes n et λ . L'effet diminutif de la constante n est très apparent sur la **ddp** du temps de rétention.

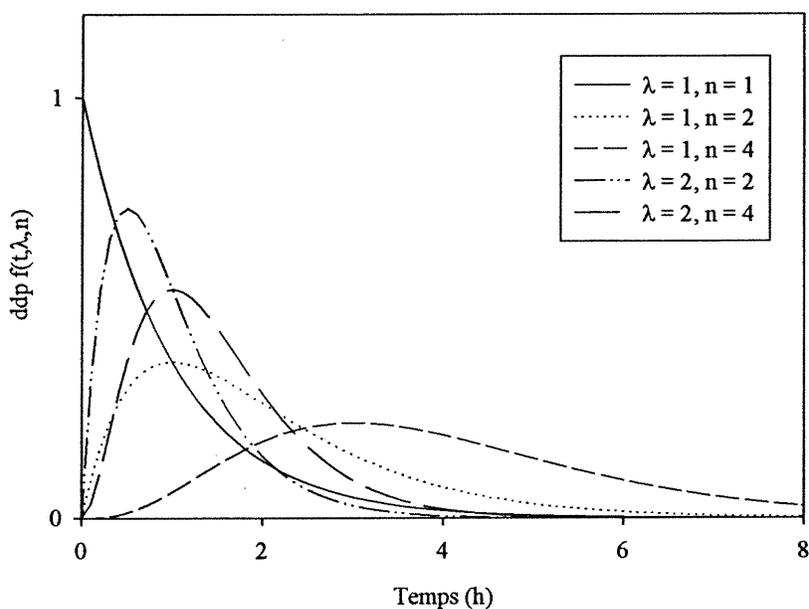


Figure 7 Densité de probabilité Erlang (n vs λ)

Nous pouvons aussi observer l'effet du retard sur l'absorption du médicament en fonction de la constante n dans les Figures 8 et 9 (p.22).

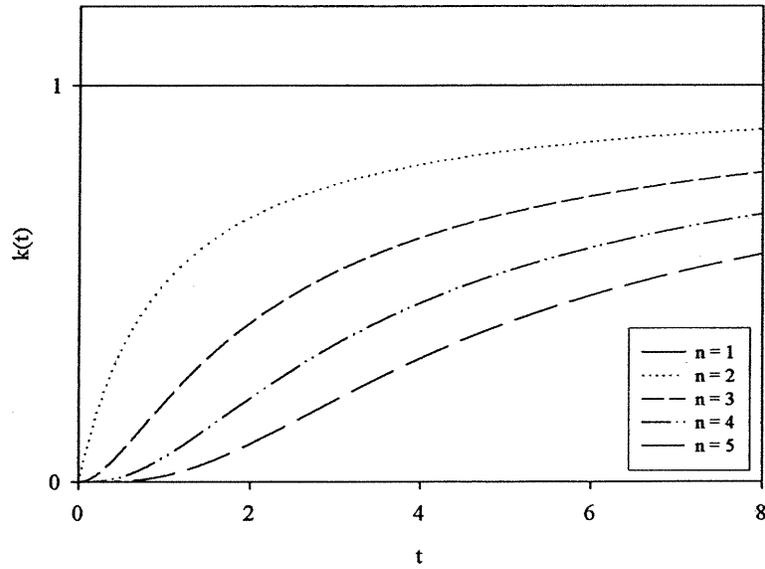


Figure 8 Variation de la vitesse $k(a)$ avec l'âge en fonction de n ($\lambda = 1$)

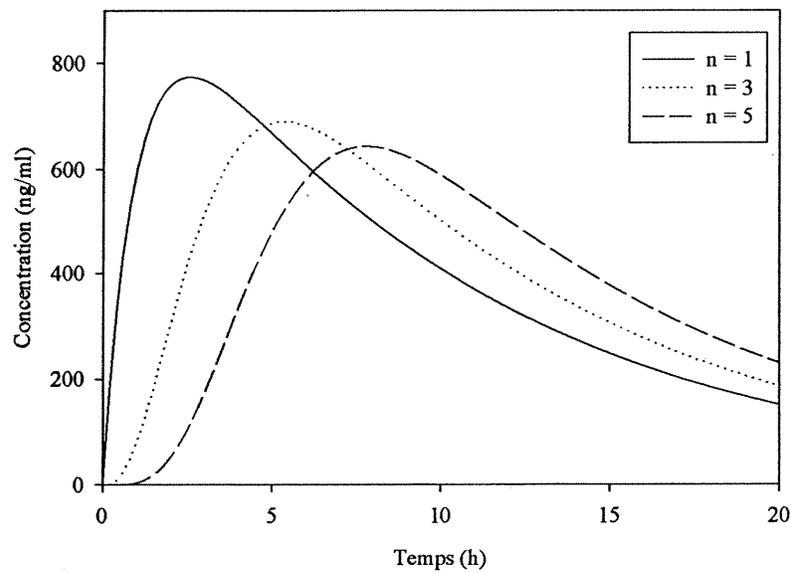


Figure 9 Variation de la concentration $C_1(t)$ en fonction de n ($\lambda = 1$)

Ce modèle s'applique bien à plusieurs modèles physiologiques avec une distribution de passage aléatoire (Matis et Wehrly, 1985; Matis et al, 1989; Roberts, Donaldson et Rowland, 1988; France et al., 1985; Sheppard, 1962). L'intérêt de ce modèle n'est pas seulement l'aspect fonctionnel mais aussi sur la forme caractéristique d'une distribution du temps de rétention d'un mélange non-instantané.

3.3.5 Les modèles multi-compartimentaux

Cette même technique s'applique à tous les modèles multi-compartimentaux. Le modèle avec un compartiment périphérique [2] est défini par ce système d'équations différentielles de probabilité.

$$\begin{aligned}\frac{dP_0(t)}{dt} &= -k(a)P_0(t) \\ \frac{dP_1(t)}{dt} &= k(a)P_0(t) - k_e P_1(t) - k_{12}P_1(t) + k_{21}P_2(t) \\ \frac{dP_2(t)}{dt} &= k_{12}P_1(t) - k_{21}P_2(t)\end{aligned}\quad (3.11)$$

La résolution de ce système permet d'obtenir l'équation analytique de la probabilité de retrouver au temps t une molécule dans le compartiment central [1]. Pour $t \geq 0$, $\lambda > 0$ et n soit une valeur entière [1,2,3,4,...], on aura

$$\begin{aligned}X_1(t) &= A_1 \left(\delta_1^n e^{-a_1 t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_1^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) + A_2 \left(\delta_2^n e^{-a_2 t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_2^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) \\ \delta_j &= \frac{\lambda}{\lambda - a_j}\end{aligned}\quad (3.12).$$

Des macro-constantes [A_j , a_j] servent à exprimer les vitesses d'échanges entre les compartiments.

Avec les mêmes conditions définies précédemment, nous obtenons l'équation pour calculer la concentration du compartiment central.

M3

$$C_1(t) = \frac{D}{V_1} \left(A_1 \left(\delta^n e^{-a_1 t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) + A_2 \left(\delta^n e^{-a_2 t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) \right)$$

$$\delta = \frac{\lambda}{\lambda - a_j} \quad (3.13).$$

Le profil cinétique de ce modèle décrit deux phases d'élimination et permet de répartir le volume à un deuxième compartiment (Figure 10).

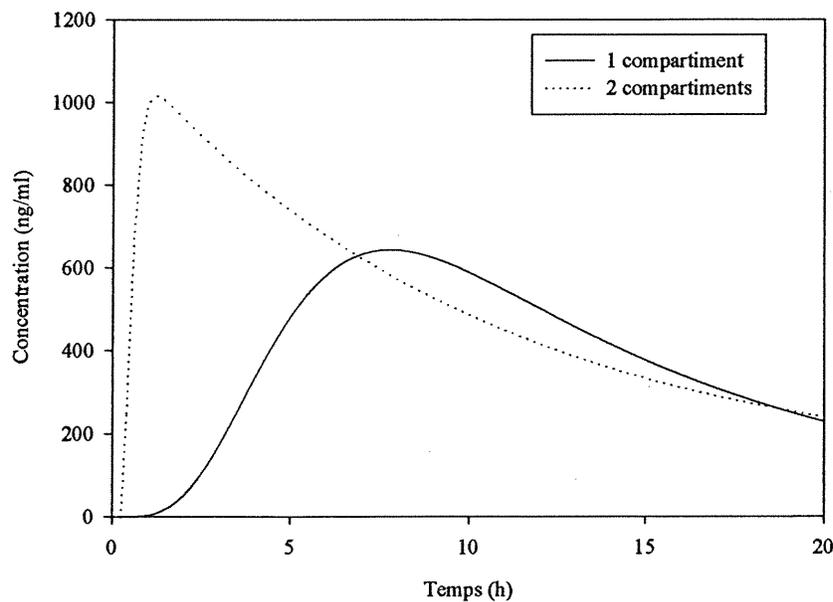


Figure 10 Profil cinétique d'un et deux compartiments à mélange non-instantané

3.4. Le modèle à Vitesse Aléatoire

Le modèle à vitesse aléatoire décrit l'hétérogénéité moléculaire dans un compartiment. Il suppose que les molécules à un état défini ont chacun leur propre vitesse de transfert déterministe vers un autre état. Nous avons un super-compartiment de sous-ensembles de molécules. Les sous-ensembles ont tout le même état et ne communiquent pas entre eux. Nous observons à la fin une vitesse moyenne de transfert de tous les sous-ensembles de molécules de cet état (Figure 11). Cette stochasticité vient de la variabilité inhérente aux caractéristiques des molécules comme la masse, la grandeur, ou même la conformation chimique (Matis et al., 1989).

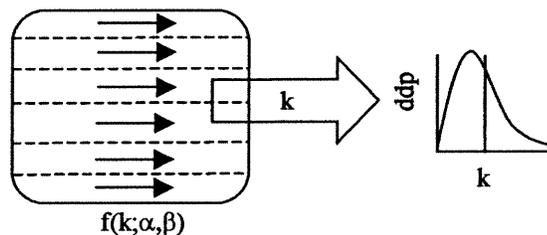


Figure 11 Modèle à constante de vitesse aléatoire

3.4.1 L'obtention des équations analytiques

Nous supposons que la probabilité de passage varie entre les molécules. La vitesse du transfert des molécules d'un compartiment à l'autre ne varie plus dans le temps mais est une variable aléatoire. Cette variable aléatoire suit une densité de probabilité (ddp). Les hypothèses sont faites désormais sur cette ddp .

Soit $P_i(t, k)$ la probabilité de retenir au temps t une molécule à constante de transfert k dans le compartiment i . Si les constantes de transfert sont distribuées selon un ddp $f(k)$, la probabilité de retenir au temps t une quelconque molécule dans le compartiment i sera donnée par

$$P_i(t) = \int_k P_i(t, k) f(k) dk$$

Nous proposons un modèle stochastique avec une vitesse à distribution **Gamma** (Matis, Wehrly, Ellis 1989). Elle est définie comme

$$f(k; \alpha, \beta) = \frac{k^{\alpha-1} e^{-k/\beta}}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)} \quad \text{où } \alpha > 1, \quad \beta > 0, \quad k > 0 \quad (3.14),$$

avec une espérance et variance étant

$$\mu_k = \frac{\alpha}{\beta} \quad \text{et} \quad \sigma_k^2 = \frac{\alpha}{\beta^2}.$$

Pour un modèle à un compartiment associé à une administration per Os et $t \geq 0$, nous obtenons les équations de probabilité suivantes, sachant que $P_0(0) = 1$ et $P_1(0) = 0$,

$$\begin{aligned} P_0(t, k) &= e^{-kt} \\ P_1(t, k) &= \frac{k}{k - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-kt}) \end{aligned} \quad (3.15).$$

Nous supposons le compartiment d'absorption [0] hétérogène et un compartiment central [1] homogène. L'hétérogénéité du compartiment d'absorption sera exprimée par une **ddp** associée à la constante d'absorption k figurant dans les expressions précédentes. Plus précisément, nous postulons une **ddp Gamma** ($f(k; \alpha, \beta)$), et nous obtenons la probabilité pour qu'une molécule soit dans le compartiment central au temps t

$$P_k(t) = \int \frac{k}{k - k_e} (e^{k_e t} - e^{kt}) f(k; \alpha, \beta) dk \quad (3.16).$$

L'intégration (pour les développements complets voir Annexe I, p.x) conduit à

$$P_k(t) = e^{k_e t} \left(\frac{k_k}{\beta(\alpha - 1)} - \frac{k_k}{\beta(\alpha - 1)} (1 + \beta t)^{k_k} - (1 + \beta t)^{k_k} + 1 \right) \quad (3.17).$$

Pour la concentration dans le compartiment central, nous pouvons écrire

$$\mathbf{M4} \quad C_1(t) = \frac{De^{-k_e t}}{V_1} \left(\frac{k_e}{\beta(\alpha-1)} - \frac{k_e}{\beta(\alpha-1)} (1+\beta t)^{1-\alpha} - (1+\beta t)^{-\alpha} + 1 \right) \quad (3.18).$$

Et avec une concentration initial non nulle $[C(0)]$, l'équation devient

M4'

$$C_1(t) = \frac{De^{-k_e t}}{V_1} \left(\frac{k_e}{\beta(\alpha-1)} - \frac{k_e}{\beta(\alpha-1)} (1+\beta t)^{1-\alpha} - (1+\beta t)^{-\alpha} + 1 \right) + C(0)e^{-k_e t} \quad (3.19)$$

3.4.2 Le profil cinétique

Le paramètre α de la **ddp Gamma** est défini comme la constante d'intensité moyenne de la distribution. La constante β varie la dispersion de la distribution **Gamma**. Ces paramètres du modèle permettent de décrire une vitesse moyenne μ , que nous observons, en fonction de sa variation σ^2 (Figure 12, p. 28). Ces modèles ont été appliqués in vitro pour des études de dégradation chimique (Mahlooji et al., 1984) et des études de digestions chez l'animal (Matis et al., 1989). Comme les fonctions à série de puissances, ces modèles permettent de décrire des données à allure linéaire dans un repère log-log (Figure 13, p. 28 ;Matis et Tolley, 1979).

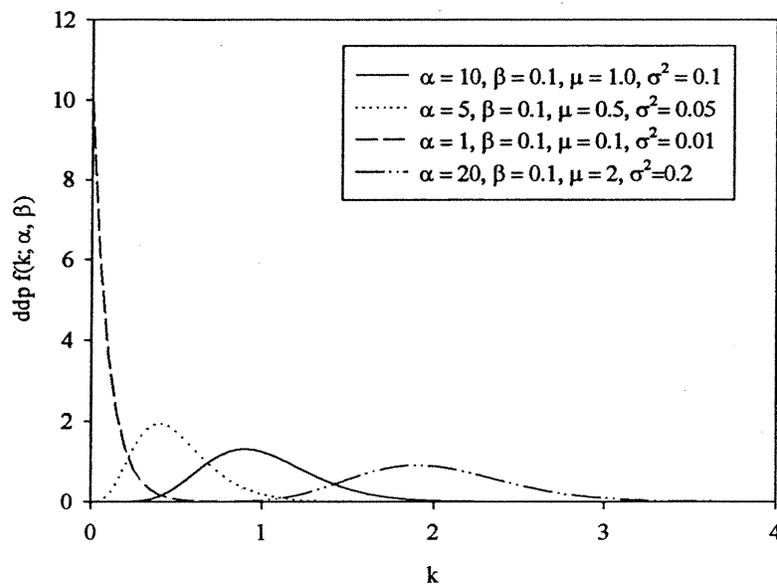


Figure 12 Fonction de ddp Gamma

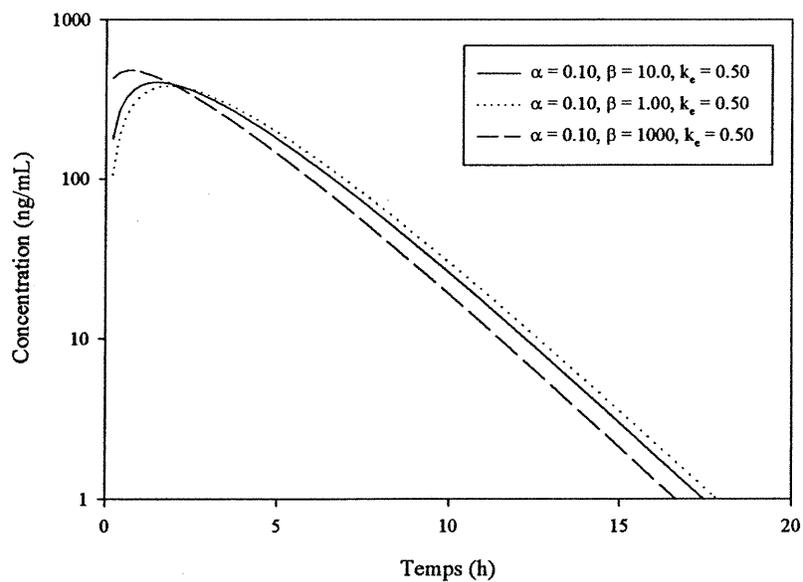


Figure 13 Profil cinétique du modèle à vitesse aléatoire M4

MÉTHODOLOGIE

1. L'identification des paramètres pharmacocinétiques

Le modèle mathématique est un outil important pour obtenir ou **identifier** les paramètres pharmacocinétiques d'un individu. Après avoir formulé certaines hypothèses sur la structure du modèle et en considérant les entrées (l'administration), on cherchera à retrouver les sorties (prédictions) les plus proches du système réel (observations). Le schéma fonctionnel de la modélisation représenté ci-dessous (Figure 14) regroupe les étapes du recueil des données, de la construction du modèles mathématique, et des choix de la fonction critère et de l'optimiseur.

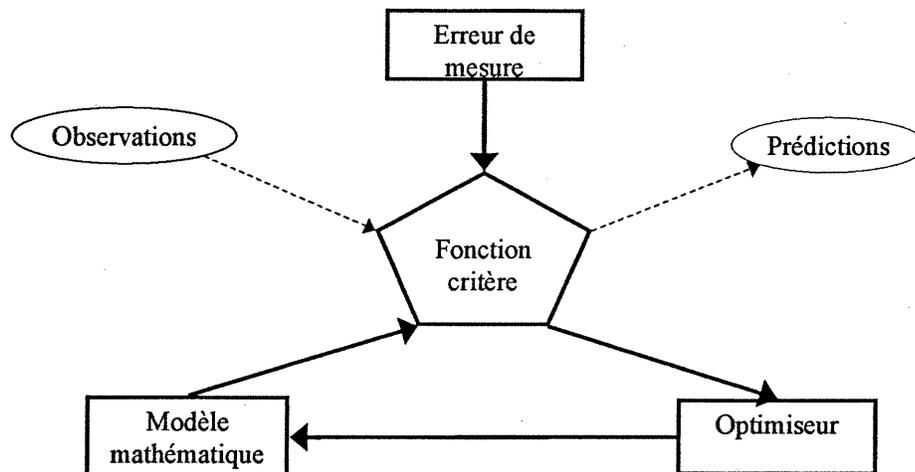


Figure 14 Quatre phases de la modélisation (en relief sur la figure)

Tous les modèles définis dans le Tableau I (p. 30) ont été développés et programmés dans le logiciel MATLAB (MathWorks). Nous appliquerons et comparerons ces modèles sur les données de la CsA. La comparaison de l'ajustement des modèles est faite à l'aide du critère de la racine carrée de la moyenne de la somme des carrés des écarts quadratiques (RMSE), du critère d'information Akaike (AIC), et de la matrice de covariance-correlation ou matrice de précision.

Les modèles déterministes	
M1	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$ (2.7)
M1^t	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e(t-r)} - e^{-k_a(t-r)})$ (2.8)
M1'	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) + C(0)e^{-k_e t}$ (2.9)
M1''	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} k_a \left(\frac{(k_{21} - a_1)}{(k_a - a_1)(a_2 - a_1)} e^{-a_1 t} + \frac{(k_{21} - a_2)}{(k_a - a_2)(a_1 - a_2)} e^{-a_2 t} + \frac{(k_{21} - k_a)}{(a_1 - k_a)(a_2 - k_a)} e^{-k_a t} \right)$ (2.18)
Les modèles à mélange non-instantané	
M2	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} \left(\delta^n e^{-k_e t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) \delta = \frac{\lambda}{\lambda - k_e}$ (3.17)
M2'	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} \left(\delta^n e^{-k_e t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) + C(0)e^{-k_e t}$ (3.18)
M3	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} \left(A_1 \left(\delta^n e^{-a_1 t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) + A_2 \left(\delta^n e^{-a_2 t} - e^{-\lambda t} \sum_{i=1}^n \frac{\delta^i (\lambda t)^{n-i}}{(n-i)!} \right) \right)$ (3.23)
Les modèles à compartiments hétérogènes	
M4	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} e^{-k_e t} \left(\frac{k_e}{\beta(\alpha - 1)} - \frac{k_e}{\beta(\alpha - 1)} (1 + \beta t)^{1-\alpha} - (1 + \beta t)^{-\alpha} + 1 \right)$ (3.31)
M4'	$C_1(t) = \frac{D}{V_1} e^{-k_e t} \left(\frac{k_e}{\beta(\alpha - 1)} - \frac{k_e}{\beta(\alpha - 1)} (1 + \beta t)^{1-\alpha} - (1 + \beta t)^{-\alpha} + 1 \right) + C(0)e^{-k_e t}$ (3.32)

Tableau I Les modèles pharmacocinétiques développés

2. Les données expérimentales

Les observations de la CsA proviennent d'une étude clinique de l'Hôpital Archet II (Nice, France), et font partie d'une étude sur l'effet de l'acide ursodéoxycholique (UDC) sur sa cinétique (Caroli et al, 2000). Dans la première phase de l'étude, le Néoral est administré seul. La deuxième phase de l'étude, le Néoral est administré avec l'UDC.

La thérapie a débuté par l'administration de l'ancienne formulation de la Cyclosporine en forme orale (Sandimmune®, Novartis). Six mois avant le cumul des données, des capsules gélatineuses de Néoral (2.1 - 4.5 mg / kg / jour) ont remplacé la thérapie de Sandimmune. Néoral est administré à toutes les 12 heures. Les concentrations des prélèvements sont mesurées avant l'administration et à 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 2.5, 3, 6, 7, 11 et 12 heures après l'administration (Tableau II, p32 ; Figure 15; p 33).

3. Le recueil des données

Durant le recueil des données, l'échantillonnage discret de la cinétique provoque une perte d'information parce que la concentration évolue de façon continue dans le temps. Il est important de prélever à des temps représentatifs de la cinétique dans son ensemble. Par contre, le coût élevé de l'analyse et la gêne entraînée chez l'individu limitent l'étendue du protocole d'échantillonnage. Chaque observation est associée à une incertitude résultant par le cumul de petites erreurs expérimentales tel que l'erreur de mesure. En faisant appel au théorème de la limite centrale, nous supposons que l'erreur totale est distribuée selon une loi gaussienne, nous pouvons proposer un modèle d'erreur avec une moyenne nulle et une variance σ^2 .

$$\sigma_j = mC_j^\varepsilon$$

Nous supposons que l'écart type $[\sigma_j]$ de l'échantillon j est fonction à sa concentration $[C_j]$, avec des constantes m et ε .

Temps (h)	Numéro du patient				
	1	2	3	4	6
0	61.8	170.3	110.9	143.8	84.3
0.25	38.7	172.1	84.5	147.8	74.0
0.5	66.9	239.7	165.7	217.3	127.2
0.75	173.8	488.0	513.8	881.4	340.5
1	314.8	678.8	691.0	1245.6	445.0
2	469.9	632.0	564.8	992.4	331.8
2.5	408.2	554.2	502.6	795.6	299.2
3	301.3	483.6	401.2	693.2	223.8
6	131.3	305.9	186.5	273.7	145.0
7	98.7	247.7	161.4	221.5	98.9
11	42.9	166.1	117.8	137.8	64.3
12	33.2	141.6	90.1	121.9	59.0
Dose (mg)	75	100	100	175	75

Temps (h)	Numéro du patient				
	7	8	10	12	13
0	236.0	127.1	42.1	115.3	150.5
0.25	274.6	98.9	52.4	122.4	179.9
0.5	624.8	114.0	82.1	149.5	248.6
0.75	1128.2	190.6	164.4	338.8	590.0
1	1448.8	326.6	296.4	606.2	667.6
2	860.6	598.2	316.8	631.4	902.4
2.5	719.2	492.2	340.8	455.6	651.4
3	568.8	376.3	368.2	353.4	483.5
6	288.7	185.1	153.3	213.4	233.3
7	260.5	147.4	129.8	160.4	193.1
11	182.1	105.9	42.3	116.9	129.7
12	181.1	86.5	49.3	116.9	128.6
Dose (mg)	125	100	100	100	100

Tableau II Concentrations sanguines du Néoral observées chez 10 patients

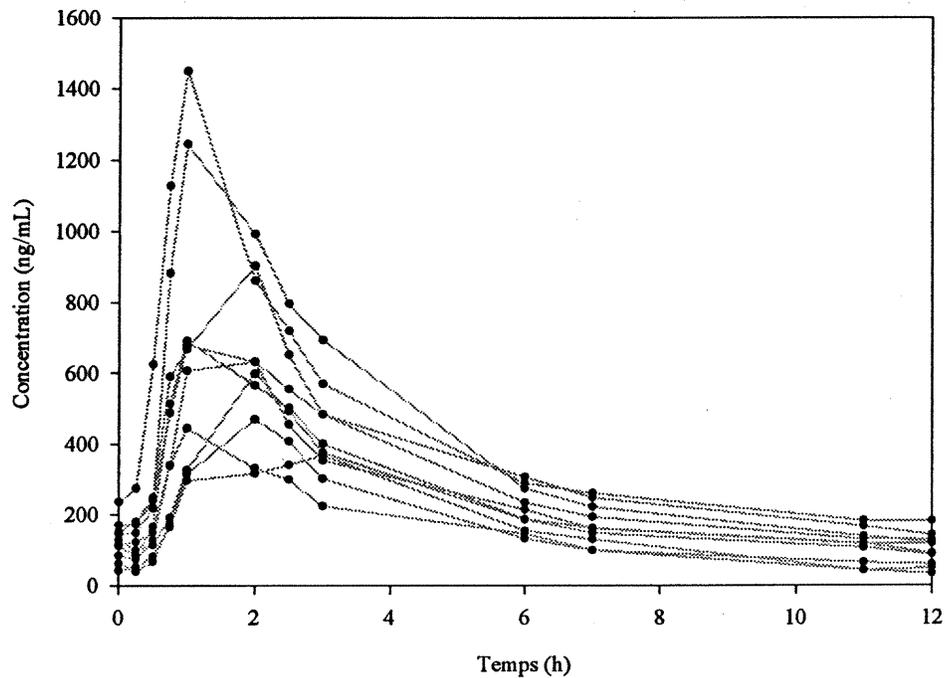


Figure 15 Concentrations sanguines de Néoral observées chez les 10 patients

4. L'optimisation du modèle

Après la réalisation du modèle mathématique, nous avons besoin d'une **fonction critère** pour mesurer l'adéquation entre les observations et les prédictions du modèle.

L'adéquation ou l'erreur de sortie est définie par

$$e_j(t_j, \mathbf{p}) = C_j - C_m(t_j, \mathbf{p})$$

Nous mesurons l'erreur à chaque observation C_j au temps t_j avec la prédiction du modèle à paramètre \mathbf{p} . Parmi toutes les valeurs numériques possibles de \mathbf{p} , celles qui assurent la meilleure adéquation, elles minimisent l'erreur de sortie. La recherche de ces valeurs se fait par la minimisation de ce critère.

Pour les données riches en quantité, nous choisissons le **critère de maximum de vraisemblance [MLE]** (Fisher, 1912). Il recherche \mathbf{p}_{mv} , la valeur de \mathbf{p} qui attribue à l'observation particulière C la plus grande probabilité π_C de réalisation

$$\mathbf{p}_{mv} = \arg \max \pi_C(C / \mathbf{p}).$$

Si \mathbf{p} était connue, π_C serait la densité de probabilité du vecteur aléatoire C associé à un modèle de paramètres \mathbf{p} . Toutefois, les rôles sont inversés dans le problème d'estimation. Nous définissons ainsi la **fonction de vraisemblance** lorsque C est connue et \mathbf{p} est recherché.

On exprime la fonction de vraisemblance en faisant des hypothèses sur la nature de l'erreur de mesure. Nous pouvons exprimer l'écart type de la mesure comme auparavant.

$$\sigma_j = m C_j^\varepsilon(t_j, \mathbf{p}),$$

où m est une constante de proportionnalité et ε est un exposant permettant de choisir la structure du modèle d'erreur la plus adaptée aux conditions expérimentales. L'erreur est absolue si $\varepsilon = 0$, et l'erreur est relative si $\varepsilon = 1$. Nous devons noter que l'erreur du modèle stochastique qui représente la variation de la probabilité d'une molécule est considérée négligeable par rapport aux erreurs de mesure (Rescigno et Matis, 1981).

Après les caractéristiques de la méthode analytique, nous posons a priori un modèle d'erreur en choisissant une valeur pour l'exposant ε . Les valeurs optimales des paramètres sont obtenues en minimisant la fonction de vraisemblance

$$j_{mv}(\mathbf{p}) = n_t \ln \left\{ \frac{1}{n_t} \sum_{j=1}^{n_t} \frac{[C(t_j) - C_m(t_j, \mathbf{p})]^2}{C_m^{2\varepsilon}(t_j, \mathbf{p})} \right\} + 2\varepsilon \sum_{j=1}^{n_t} \ln C_m(t_j, \mathbf{p}).$$

Le choix du modèle d'erreur peut être vérifié a posteriori par l'étude des résidus dans l'espace des observations (D'Agostino et Stephens, 1986). Lorsque les valeurs optimales des paramètres \mathbf{p}_{mv} ont été déterminées, la constante \mathbf{m} est calculée par

$$m_{mv}^2(\mathbf{p}_{mv}, \varepsilon) = \frac{1}{n_t} \sum_{j=1}^{n_t} \frac{[C_j - C_m(t_j, \mathbf{p}_{mv})]^2}{C_m^{2\varepsilon}(t_j, \mathbf{p}_{mv})}$$

Si l'erreur provient principalement de la mesure, la comparaison de cette constante calculée avec la valeur fournie par la méthode de dosage permet d'avoir une évaluation de notre modélisation.

Le critère de maximum de vraisemblance fournit les valeurs optimales pour les paramètres estimés ainsi que leur précision respective. On définit la précision des estimations par la **matrice de covariance-corrélation**. Elle est reconnue aussi comme la **matrice de précision**.

	P ₁	P ₂	...	P _n
P ₁	σ_{p1}^2	ρ_{p1p2}	...	ρ_{p1pn}
P ₂	σ_{p1p2}	σ_{p2}^2	...	ρ_{p2pn}
...
P _n	σ_{p1pn}	σ_{p2pn}	...	σ_{pn}^2

σ_{pn}^2 est la variance du paramètre estimé p_n et σ_{p1pn}^2 est la covariance des paramètres estimés p_1 et p_n . La corrélation des paramètres estimés est définie par

$$\rho_{p_1 p_2} = \frac{\sigma_{p_1 p_2}^2}{\sigma_{p_1} \sigma_{p_2}}$$

L'**optimiseur** permet de trouver les paramètres optimaux de la fonction critère.

L'algorithme du **Quasi-Gauss-Newton** est développé pour calculer les paramètres

optimaux du modèle en minimisant la fonction critère (Goldfarb, 1970). Aussi appelé algorithme à métrique variable, il nécessite le calcul des dérivées du critère par rapport aux paramètres. La convergence vers le minimum est très rapide. D'autres algorithmes sont aussi robustes et n'ont pas besoin de contraintes, mais ils nécessitent plus de calculs. Par exemple, l'algorithme du **simplex** recherche les paramètres optimaux d'une fonction par des convergences géométriques et évite le calcul des dérivées.

5. Les critères de comparaison des modèles

Ces critères mesurent l'écart entre les valeurs prédites et observées. La différence entre ces critères se pose sur la pondération des écarts. La racine carrée de la moyenne de la somme du carré des écarts (**RMSE**) estime l'écart en pondérant les prédictions.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n_t - N_p} \sum_{i=1}^{n_c} \frac{(C_i - C_{Mi})^2}{\sigma_j^2}}$$

Le critère d'information d'Akaike (**AIC**) mesure statistiquement l'ajustement en considérant le nombre de paramètres du modèle. Ce dernier est très utilisé comme mesure du rendement des différentes structures mathématiques (Yamaoka et al., 1978; Ludden et al., 1994).

$$AIC = n_t \ln \left(\sum_{i=1}^N \frac{(C_i - C_{Mi})^2}{\sigma_j^2} \right) + 2N_p$$

RESULTAT

1. Résultat de l'identification des paramètres

Les paramètres des modèles sont estimés pour chaque patient. Seulement la dose est fixée durant la modélisation. La concentration initiale est estimée avec des bornes d'estimation se trouvant de 20 à 50% de la première observation. Le volume estimé des modèles suppose que la biodisponibilité du médicament est complète pour tous les patients, c'est-à-dire que $F = 1.00$.

$$V_1 = \frac{V_1^*}{F},$$

où V_1^* est le volume apparent du compartiment 1 à une biodisponibilité connue.

Les résultats individuels sont décrits dans l'Annexe II (p. xii) et on peut observer les profils moyens des dix patients pour chaque modèle dans les graphiques ci-dessous (Figure 16, p.38,39). Le Tableau IV (p. 40,41) décrit l'ajustement moyen avec l'erreur résiduelle sur les estimations et la variabilité inter-individuelle des estimations [%CV] pour chaque modèle.

$$\%CV = \frac{\sigma}{\mu} 100$$

Les paramètres physiologiques sont calculés à partir des estimations. Les aires sous la courbe (AUC, AUMC) sont calculés numériquement (Yamaoka et al., 1978; Matis et al., 1983). Ces résultats moyens sont présentes dans le Tableau III (p. 39).

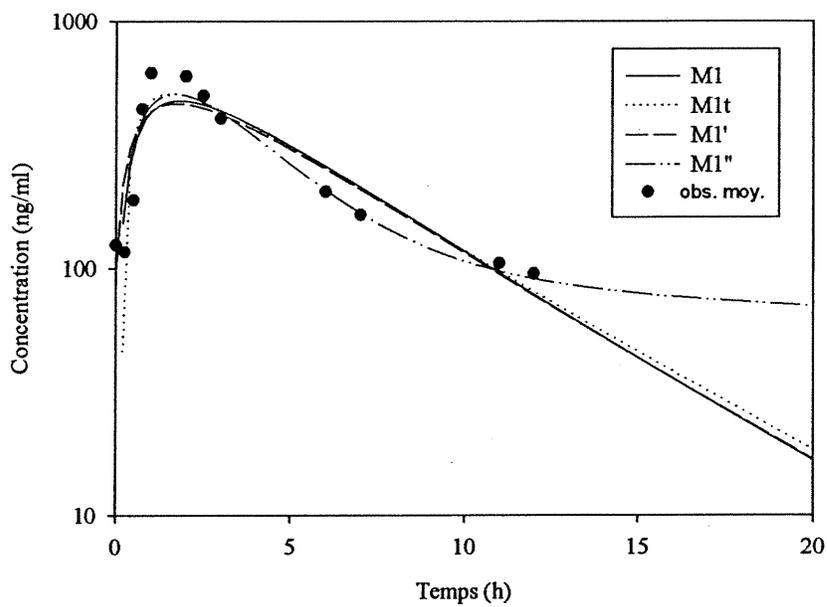
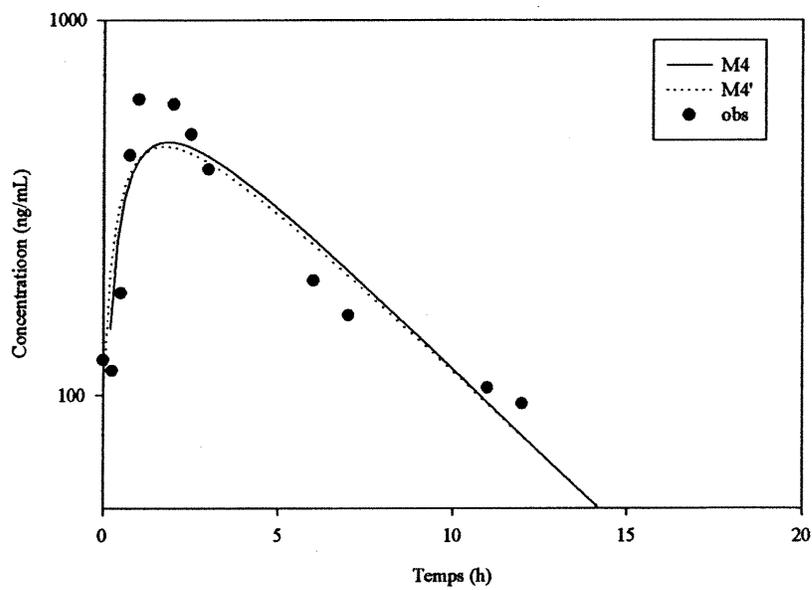


Figure 16.a Profil moyen des modèles chez les 10 patients

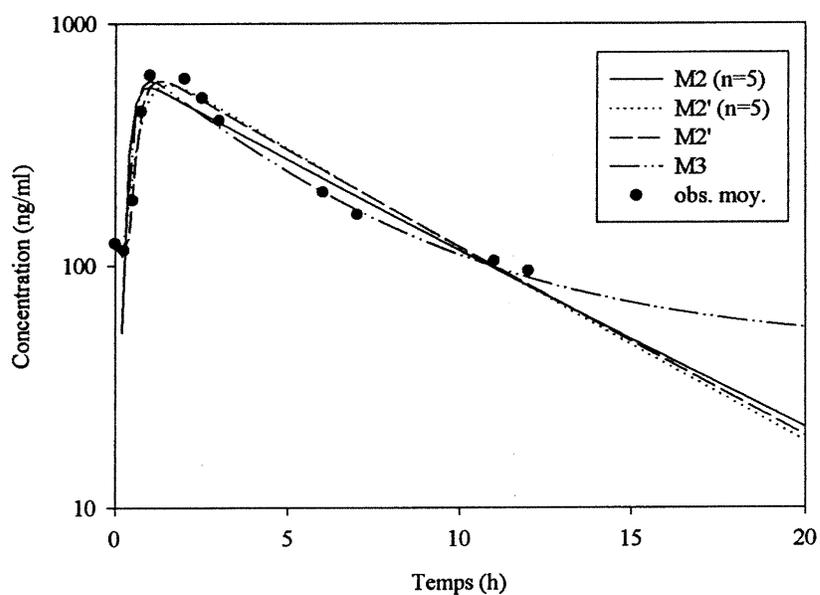


Figure 16.b Profil moyen des modèles chez les 10 patients

Modèles	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)
M1	30.35	3641	19921	5.44
M1t	29.77	3697	20268	5.45
M1'	35.15	3606	17533	4.89
M1''	5.54	3763	23895	6.26
M2 (n=5)	30.33	3618	19930	5.47
M2' (n=5)	33.61	3791	18297	4.83
M2'	34.27	3791	18297	4.83
M3 (n=5)	N/D	3700	22440	5.93
M4	30.20	3658	19949	5.42
M4'	34.85	3612	17630	4.91

Tableau III Moyenne des paramètres physiologiques calculés

Modèles	Paramètres estimés					RMSE	AIC	
M1	ka	ke	V₁			0.330	130.34	
	1.204	0.219	140.33					
% err	41.7	25.5	27.5					
%CV	47.3	28.7	17.4					
M1^t	ka	ke	V₁	t		0.278	126.93	
	2.024	0.200	148.57	0.154				
% err	40.2	13.9	15.3	30.9				
%CV	57.4	20.4	17.4	27.4				
M1'	ka	ke	V₁	C(0)		0.390	135.35	
	1.174	0.216	166.40	104.21				
% err	91.4	37.7	48.0	191.9				
%CV	48.1	26.1	16.3	51.0				
M1''	ka	a	b	k21	V₁	0.329	130.83	
	0.618	0.015	0.618	0.062	80.853			
% err	3.E+06	1.E+08	3.E+06	9.E+03	3.E+06			
%CV	24.5	161.6	24.5	85.9	27.6			
M2 (n=5)	λ	ke	V₁			0.312	129.21	
	11.177	0.179	169.27					
% err	9.5	11.9	12.5					
%CV	13.7	17.0	23.0					
M2' (n=5)	λ	ke	V₁	C0		0.213	120.33	
	6.405	0.196	171.85	110.51				
% err	11.5	8.5	11.5	23.6				
%CV	24.3	16.8	18.1	48.8				
M2'	λ	ke	V₁	C0	n	0.167	114.41	
	24.073	0.191	180.20	125.18	17			
% err	5.3	6.4	8.9	12.3				
%CV	58.3	16.6	18.2	51.6	42.5			
M3 (n=5)	λ	a1	a2	A1	A2	V₁	0.369	133.22
	10.758	0.237	0.103	1.567	0.287	278.94		
% err	11.3	5.E+08	3.E+08	1.E+08	1.E+08	1.E+08		

Tableau IV.a Moyenne des paramètres estimés et des critères d'ajustements chez les 10 patients

M4	α	β	ke	V_1		0.354	132.43
	321.735	0.003	0.245	129.74			
% err	4.4E+11	4.0E+11	6.E+06	6.E+06			
%CV	73.5	55.4	39.2	23.2			
M4'	α	β	ke	V_1	C(0)	0.354	132.43
	399.216	0.002	0.233	157.082	104.210		
% err	9.3E+11	7.5E+11	3.E+07	3.E+07	307		
%CV	52.0	76.3	34.4	22.1	53.7		

% erreur residuelle sur l'estimation

% CV inter-individuelle des paramètres estimés

ka (h^{-1}), ke (h^{-1}), a (h^{-1}), A (), $\lambda(h^{-1})$, n (), $V_1(L)$, C0 (ng/mL), $\tau(h)$

RMSE (erreur moyenne au carré), AIC (critère d'information Akaike)

Tableau IV.b Moyenne des paramètres estimés et des critères d'ajustements chez les 10 patients

2. Analyse de la modélisation

2.1. La comparaison des modèles déterministes

Le modèle déterministe à un compartiment avec un temps de retard ($M1^t$) est le mieux ajusté des modèles déterministes classiques. En plus d'obtenir des critères d'ajustement les plus inférieurs dans cette catégorie (RMSE moyenne de 0.278; AIC moyenne de 126.93), il possède des erreurs résiduelles comprises entre 13.9 et 40.2%. Par comparaison, les graphiques de la Figure 17 présentent les ajustements de divers modèles déterministes de certains patients.

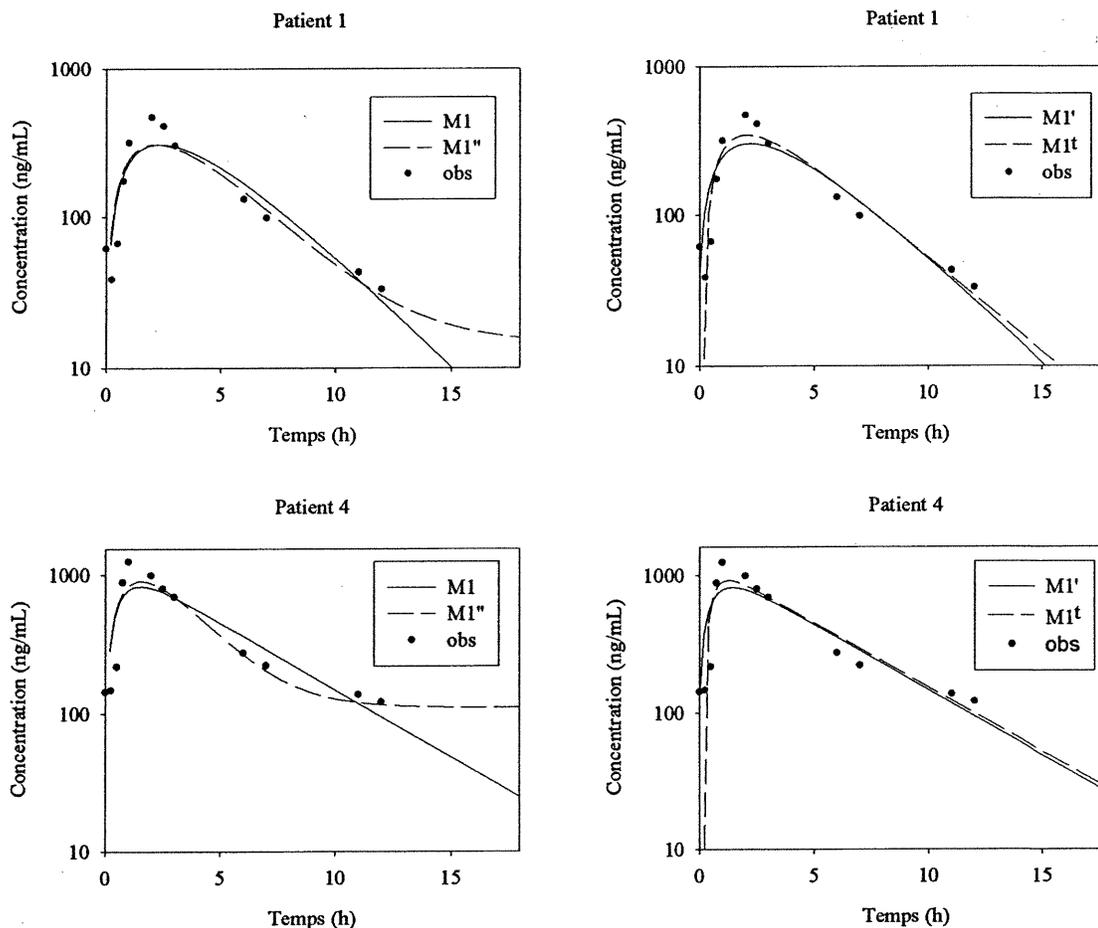


Figure 17.a Différents patients (1,4,6,7) identifiés avec les modèles déterministes

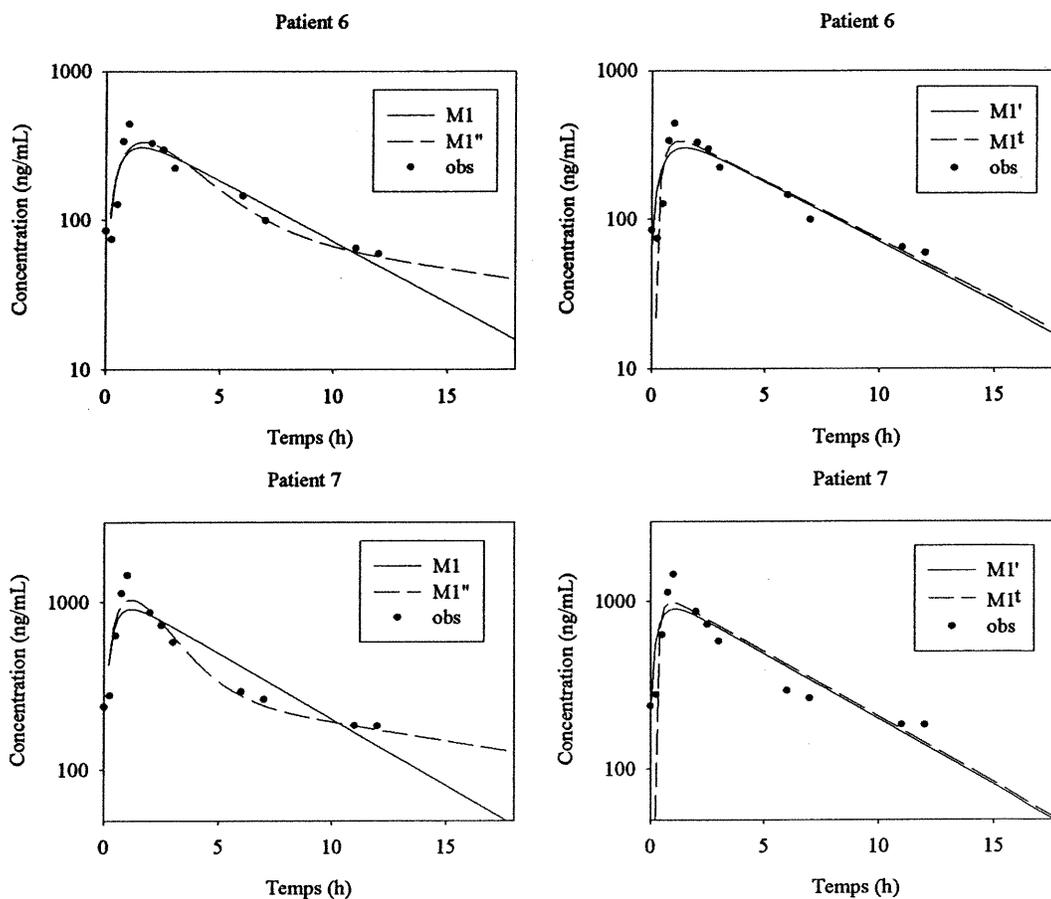


Figure 17.b Différents patients (1,4,6,7) identifiés avec les modèles déterministes

Dans la Figure 18 (p. 44), on observe que les critères de **RMSE** du modèle $M1^t$, pour la plupart des patients, sont de 5 à 30 % plus faibles par rapport aux autres modèles (**RMSE** [$M1^t$]: 0.179 – 0.334). Seulement les patients 7 et 13 ont des critères de **RMSE** favorisant le modèle multi-compartimentaux $M1''$. Dans la Figure 19 (p.44), on observe ces mêmes conditions pour les critères d'**AIC** . Les critères d'**AIC** pour le modèle $M1^t$ sont de 1 à 9 % de moins que les autres modèles (**AIC** [$M1^t$]: 110 - 143).

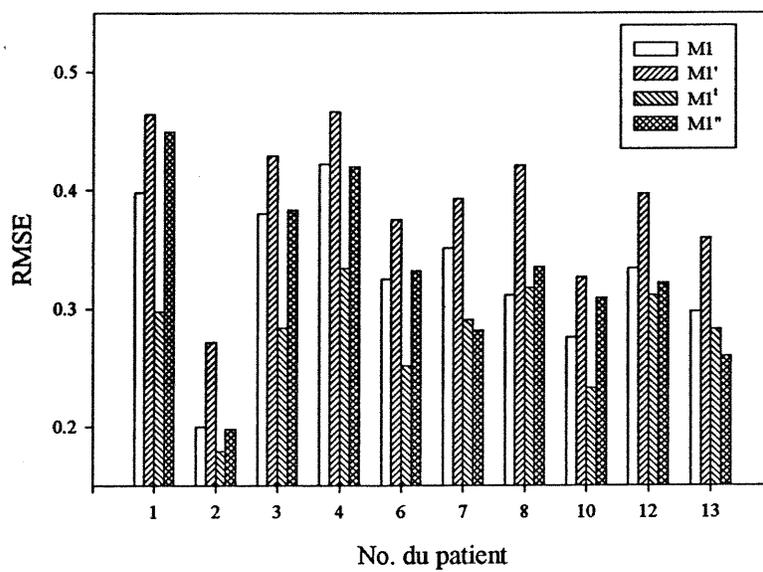


Figure 18 Le critère de RMSE chez les 10 patients des modèles déterministes

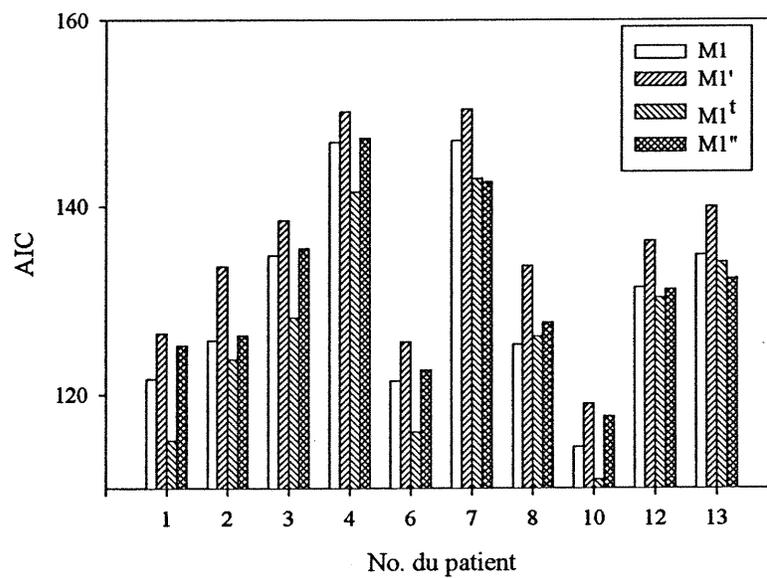


Figure 19 Le critère d'AIC chez les 10 patients des modèles déterministes

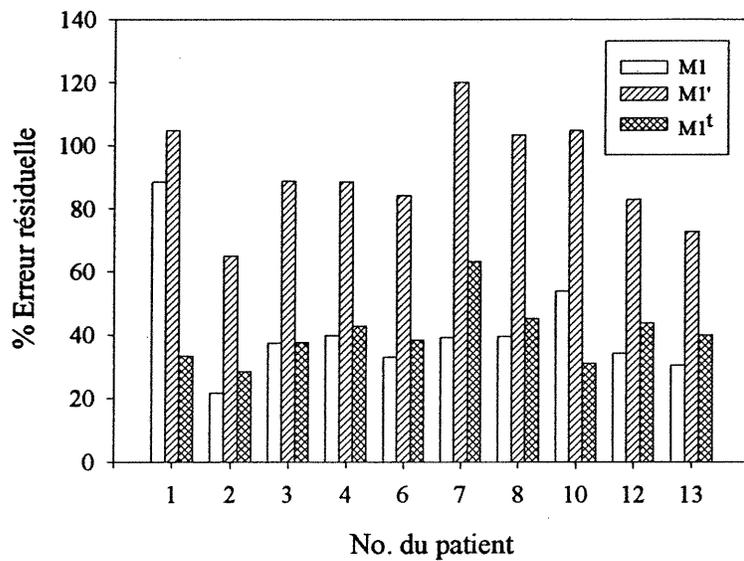
En plus de bons critères d'ajustement, le modèle $M1^t$ a les paramètres les plus précis (10 à 60 % erreurs résiduelles sur les paramètres), alors que les autres modèles fournissent des paramètres avec moins de précision (10 à 5×10^8 % erreurs résiduelles). Dans les graphiques du Figure 20 (p. 46,47), on peut observer la précision des paramètres (k_a, k_e, V_1) du modèle $M1^t$ sur les autres modèles.

La constante de vitesse d'absorption k_a est un paramètre particulier, en ce sens qu'elle est estimée avec un intervalle de confiance très large. Elle est estimée par le modèle $M1^t$ avec plus de 30% erreur résiduelle pour chaque patient. Ces modèles supposant une constante d'absorption d'ordre 1 ne sont pas assez flexibles pour décrire cette phase.

Lorsqu'on augmente le nombre de compartiments des modèles déterministes, les erreurs d'estimation deviennent énormes. Certains paramètres sont estimés sur les bornes, et de nombreuses redondances des paramètres estimés se manifestent par de fortes corrélations observables dans la matrice de précision individuelle (Tableau V, p. 47). Ce phénomène ne s'applique pas seulement à ces quatre individus, mais il est observé sur le groupe au complet (Annexe II, p.xii).

Enfin, on a observé que le modèle $M1^t$ a le meilleur ajustement aux données et les paramètres les plus fiables de tous les modèles déterministes. Par contre, les données ayant été obtenues en régime stationnaire, le modèle à concentration initiale non nulle $M1^p$ est plus réaliste. C'est-à-dire, puisque le protocole d'administration concerne un état stationnaire, la concentration initiale $C(0)$ devrait être estimée dans tous les modèles.

Comparaison des erreurs résiduelles de la vitesse d'absorption k_a
sur tous les patients entre les modèles déterministes



Comparaison des erreurs résiduelles de la vitesse d'élimination k_e
sur tous les patients entre les modèles déterministes

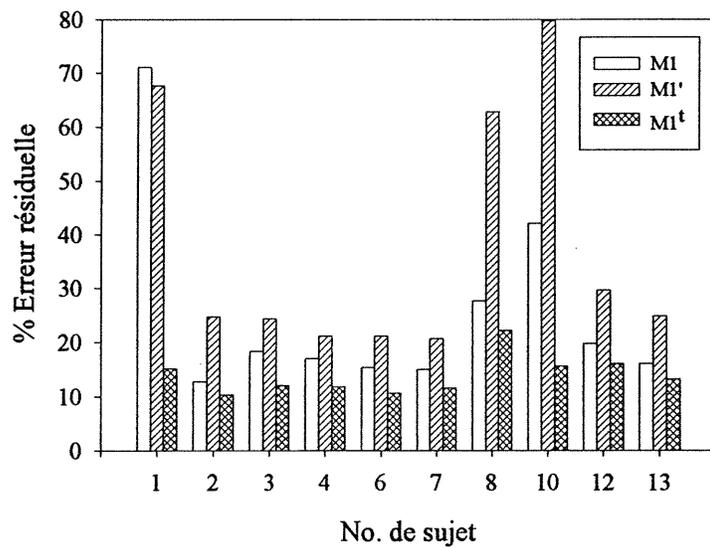


Figure 20.a Précisions des paramètres des modèles déterministes chez les 10 patients

Comparaison des erreurs résiduelles de le volume du compartiment central V_1
sur tous les patients entre les modèles déterministes

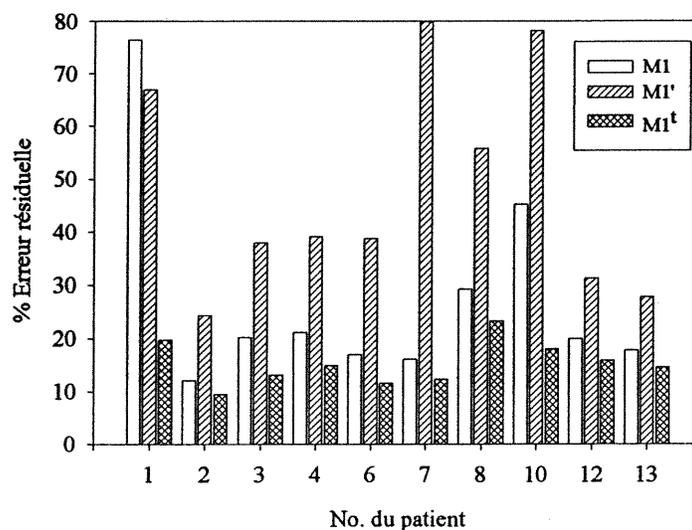


Figure 20.b Précisions des paramètres des modèles déterministes chez les 10 patients

Sujets		a	b	k21	ka	V_1
1	a	3.12E+00	3.05E-01	1.00E+00	-3.05E-01	-3.05E-01
	b	3.19E+03	3.53E+07	3.04E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	3.36E+00	3.44E+03	3.62E+00	-3.04E-01	-3.04E-01
	ka	-3.19E+03	-3.53E+07	-3.44E+03	3.53E+07	1.00E+00
	V_1	-6.16E+05	-6.80E+09	-6.63E+05	6.80E+09	1.31E+12
4	a	4.90E-01	-9.35E-01	1.00E+00	9.35E-01	9.35E-01
	b	-5.67E+03	7.53E+07	-9.38E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	6.66E-01	-7.75E+03	9.06E-01	9.38E-01	9.38E-01
	ka	5.67E+03	-7.52E+07	7.74E+03	7.52E+07	1.00E+00
	V_1	6.23E+05	-8.26E+09	8.50E+05	8.26E+09	9.06E+11
6	a	3.09E-01	-9.62E-01	9.99E-01	9.62E-01	9.62E-01
	b	-3.59E+03	4.51E+07	-9.68E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	6.14E-01	-7.20E+03	1.22E+00	9.68E-01	9.68E-01
	ka	3.59E+03	-4.51E+07	7.20E+03	4.51E+07	1.00E+00
	V_1	4.62E+05	-5.80E+09	9.25E+05	5.80E+09	7.46E+11

Tableau V Matrice de précision de certains patients avec les modèles déterministes
(les fortes corrélations sont en relief)

2.2. La comparaison des modèles à mélange non-instantané

Le modèle avec un temps de rétention distribué à densité Erlang au compartiment d'absorption et avec une concentration initiale fixée ($M2'$) s'adapte le mieux aux données étudiées. Il présente les meilleurs critères d'ajustements (RMSE moyenne de 0.167 et AIC moyenne de 114.41) et les erreurs résiduelles les plus basses (5.3-12.3% erreurs résiduelles moyennes). Ce modèle ne présente aucune redondance de paramètres dans les matrices de précisions des individus. Par comparaison, les graphiques de la Figure 21 présentent les ajustements de divers modèles à mélange non-instantané avec quelques patients.

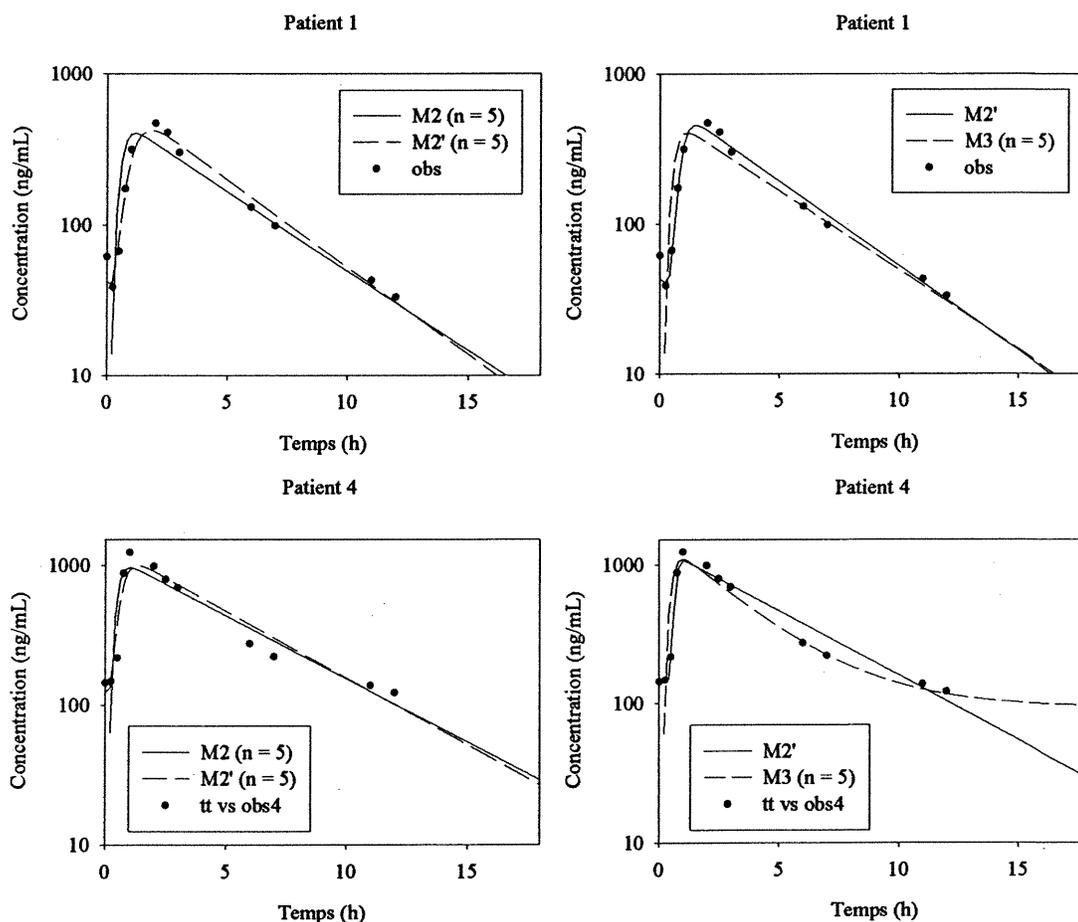


Figure 21.a Profils des modèles à mélange non-instantané chez les patients 1, 4, 6, 7

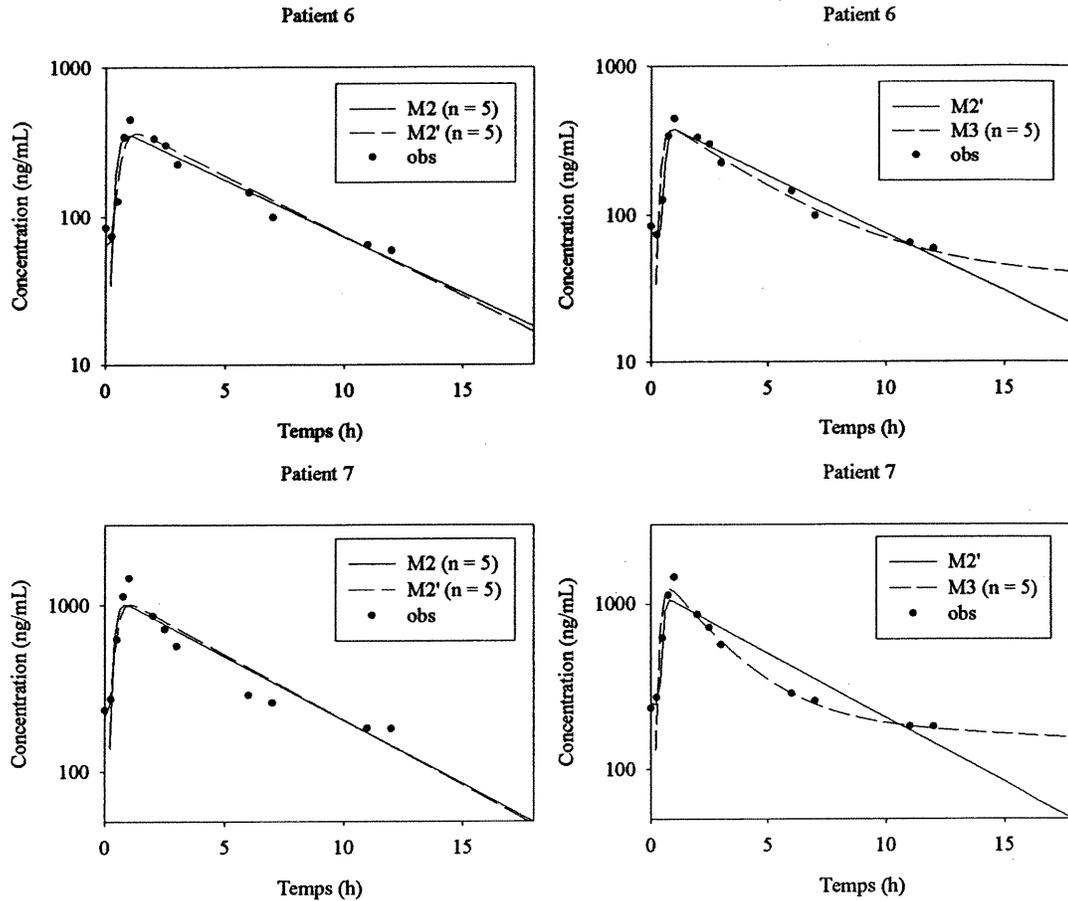


Figure 21.b Profils des modèles à mélange non-instantané chez les patients 1, 4, 6, 7

Dans les Figures 22 et 23 (p. 50), on trouve des critères d'ajustement et de précision plus faibles par rapport aux modèles déterministes. Pour la majorité des patients, sauf patient 7, les critères de RMSE pour le modèle M2' sont de 3 à 70 % de moins de celles des autres modèles (RMSE [M2']: 0.08 – 0.261). On observe des critères d'AIC favorisant le modèle M2' de 3 à 30% plus faibles des autres modèles non-instantanés (AIC [M2']: 92.1 – 140.8). En plus de bons ajustements, les paramètres du modèle M2' ont les plus bas pourcentage d'erreur résiduelle (3 à 20% erreur résiduelle). Dans les graphiques de la Figure 24 (p. 51), la précision des paramètres est plus grande pour la majorité des patients avec le modèle M2'.

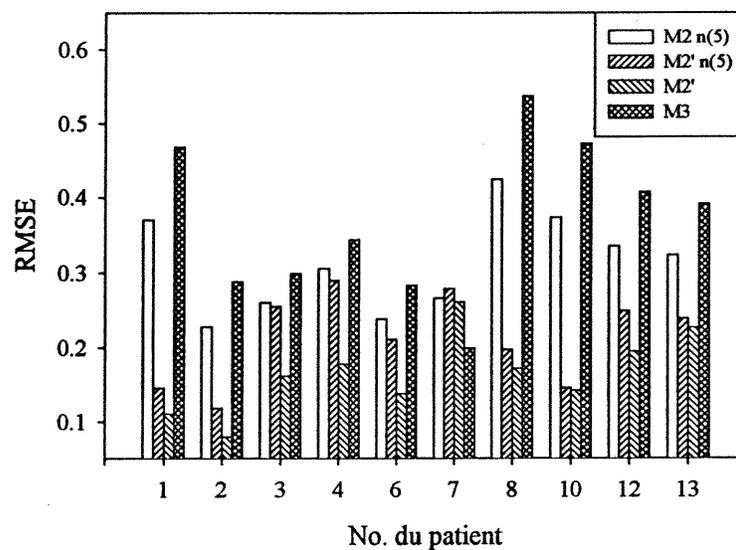


Figure 22 Le critère de RMSE chez les 10 patients avec les modèles à mélange non-instantané

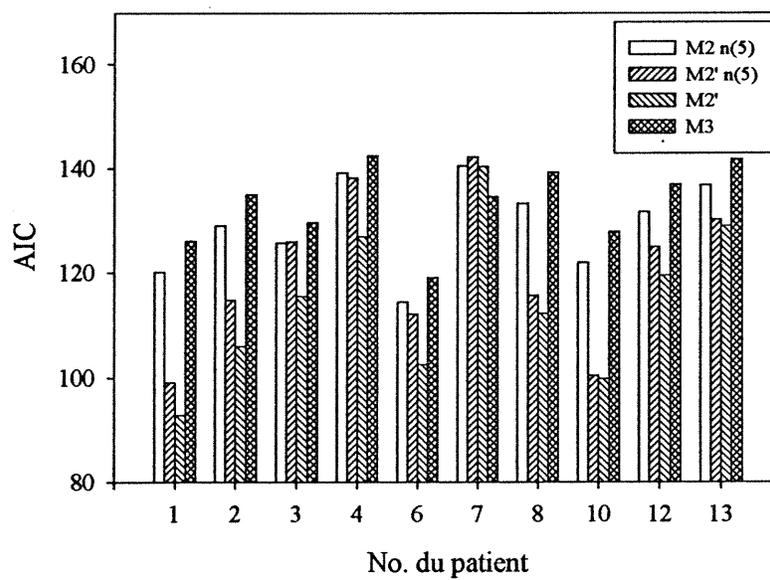
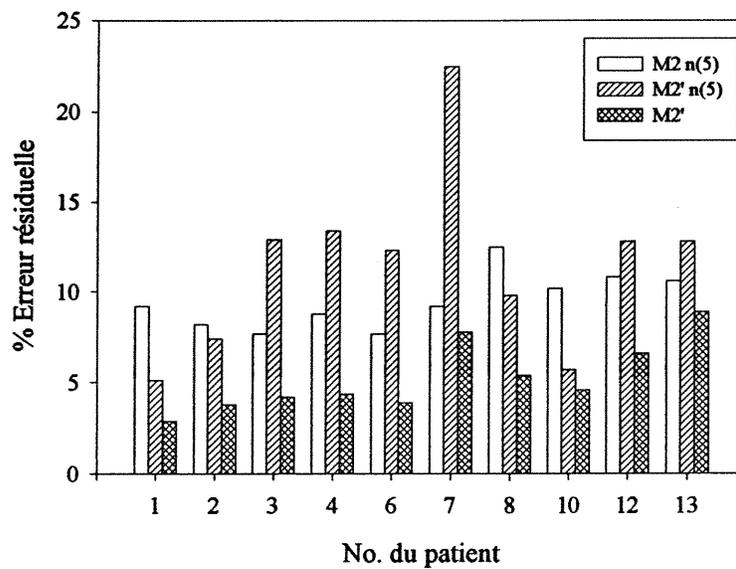


Figure 23 Le critère d'AIC chez les 10 patients avec les modèles à mélange non-instantané

Comparaison des erreurs résiduelles de la constante d'absorption λ
sur tous les patients entre les modèles à mélange non-instantané



Comparaison des erreurs résiduelles de la vitesse d'élimination k_e
sur tous les patients entre les modèles à mélange non-instantané

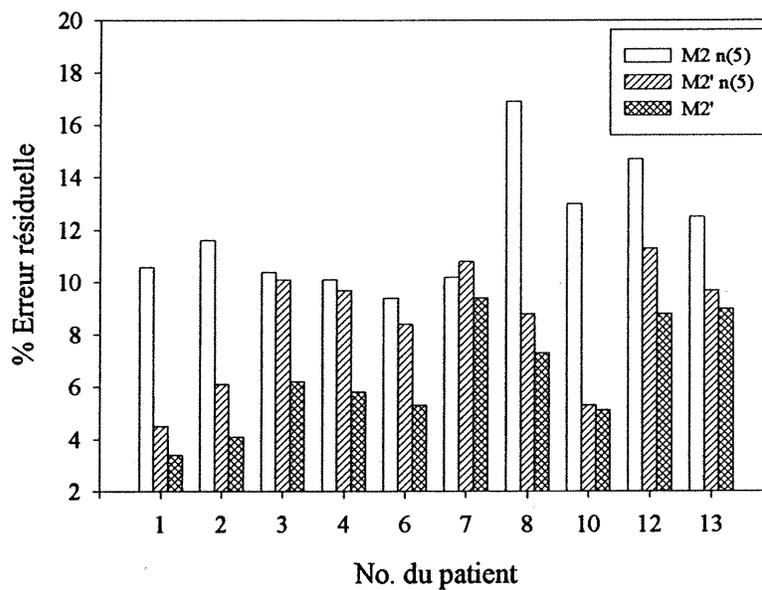
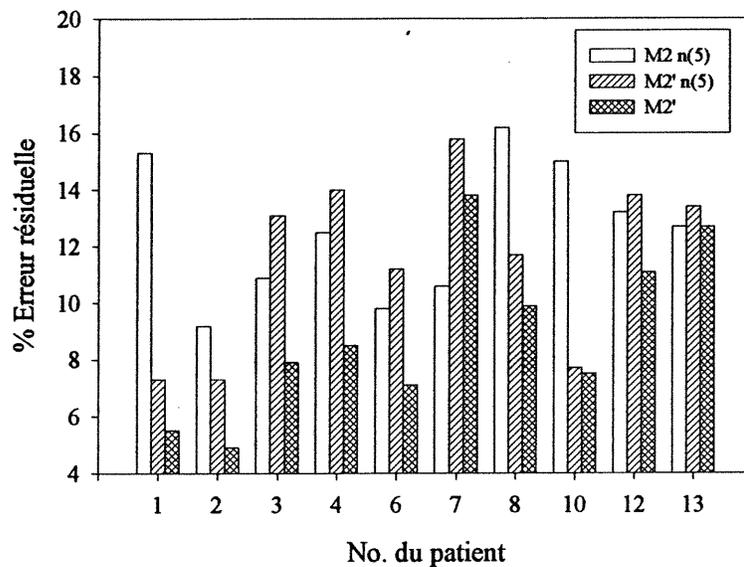


Figure 24.a Précisions des paramètres des modèles à mélange non-instantané chez les
10 patients

Comparaison des erreurs résiduelles du volume du compartiment central V_I sur tous les patients entre les modèles à mélange non-instantané



Comparaison des erreurs résiduelles de la concentration initiale $C(0)$ sur tous les patients entre les modèles à mélange non-instantané

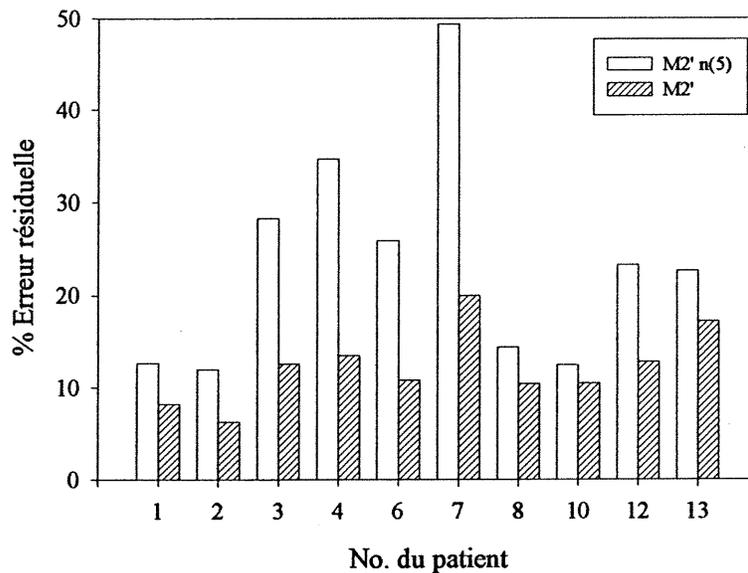


Figure 24.b Précisions des paramètres des modèles à mélange non-instantané chez les 10 patients

n	Estimations			Critères	
	λ	k_e	V_1	RMSE	AIC
1	1.204	0.219	140.33	0.330	130.34
2	2.862	0.197	150.45	0.258	124.51
3	5.255	0.187	159.26	0.269	125.66
4	8.101	0.182	165.47	0.293	127.70
5	11.177	0.179	169.27	0.312	129.21

% erreur résiduelle moyenne				%CV inter-individuelle			
n	λ	k_e	V_1	n	λ	k_e	V_1
1	41.7	25.5	27.5	1	47.3	28.7	17.4
2	14.0	11.1	12.6	2	25.5	19.1	20.2
3	11.1	11.0	12.0	3	19.1	17.6	22.0
4	10.2	11.5	12.3	4	15.8	17.2	22.7
5	9.5	11.9	12.5	5	13.7	17.0	23.0

Tableau VI L'effet de la constante n sur les paramètres estimés moyens

Dans le Tableau VI, nous présentons l'influence de n sur l'ajustement et la précision des paramètres; il existe une valeur optimale de n qui varie de 10 à 25. On peut aussi constater dans les Figure 22, 23 et 24 que les meilleurs ajustements et précisions des paramètres sont obtenus lorsque n est libre de s'adapter pour chaque individu.

Le modèle multi-compartimental avec le temps de rétention distribué par une fonction d'Erlang au compartiment d'absorption ne s'ajuste pas à tous les patients. En dehors des énormes erreurs résiduelles, nous observons une redondance sur l'estimation entre le volume V_1 et la macro-constante A_2 . Ce problème est exprimé dans les matrices de précision individuelle de l'Annexe II (p. xii).

Les données de l'absorption de la CsA sont décrites par une vitesse d'absorption augmentant de manière monotone en fonction du temps. En faisant l'hypothèse d'une absorption non-instantanée du médicament, nous rendons le modèle plus flexible pour décrire ce processus.

2.3. La comparaison des modèles à vitesse aléatoire

Pour les modèles à compartiment non-homogène, nous n'avons pas d'amélioration sur les ajustements. On constate dans le Tableau VII (p.44) des paramètres estimés associés à d'énormes erreurs résiduelles (de plus de 100%) et sont parfois estimés sur les bornes. On peut aussi voir dans l'Annexe II (p. xii) qu'ils sont souvent redondants. L'hypothèse des compartiments à molécules hétérogènes, distribuées Gamma, ne convient pas à ces données. Par comparaison, on observe dans la Figure 25 quelques patients avec ce modèle.

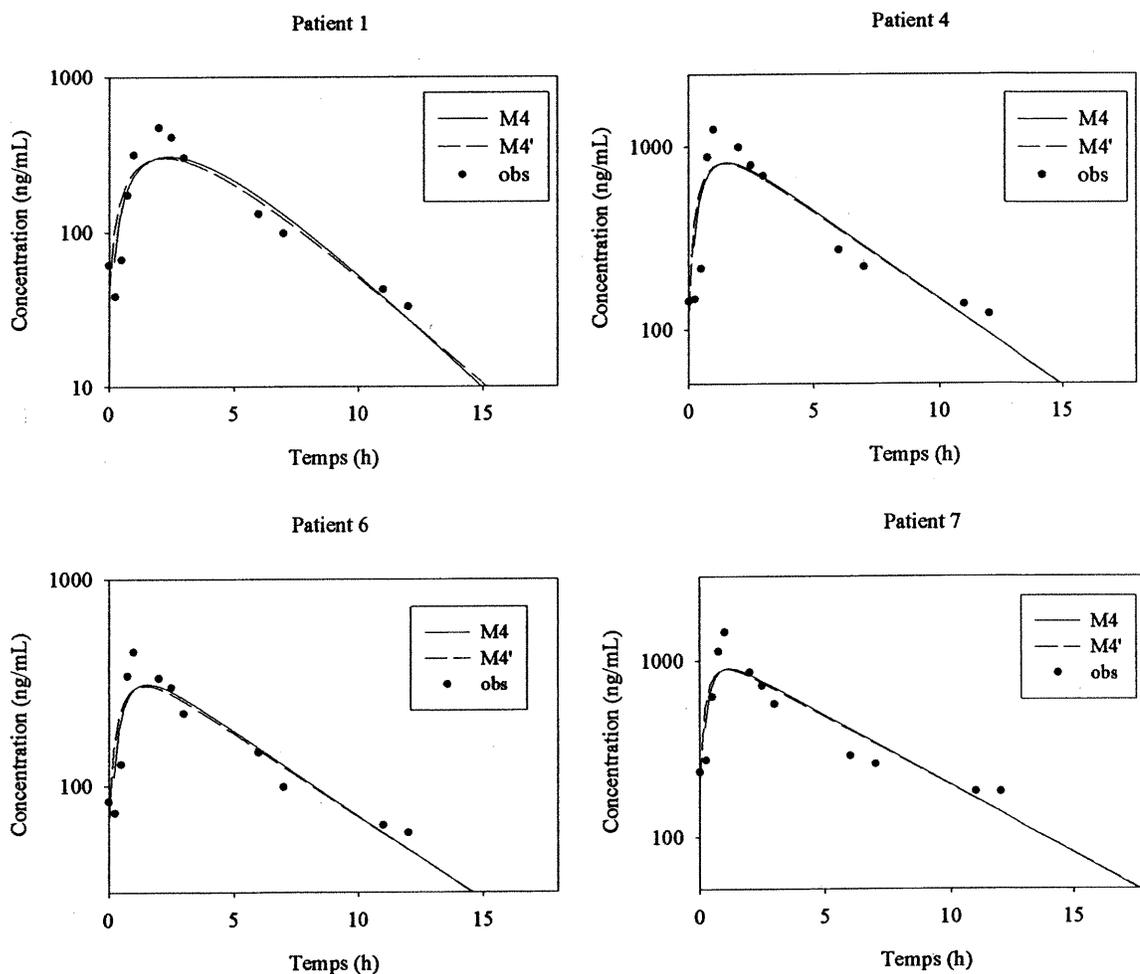


Figure 25 Profils de quelques patients (1,4,6,7) avec le modèle à compartiment hétérogène

		Sujets				
		1	4	6	7	
M4	α	2.672 (36979243)	500.000 (75995)	500.000 (61414)	500.000 (62821)	
	β	0.003 (26079878)	0.00245 (76009)	0.00274 (61430)	0.00440 (62863)	
	ke	0.415 (107511)	0.222 (25.8)	0.190 (22.3)	0.181 (17.9)	
	V	90.82 (107503)	151.45 (28.7)	180.06 (23.0)	111.83 (18.8)	
	RMSE	0.426	0.451	0.347	0.375	
	AIC	123.66	148.84	123.51	148.99	
	M4'	α	481.321 (1021420)	500.000 (143067)	500.000 (136589)	500.000 (212276)
		β	4.397E-04 (1019657)	2.525E-03 (143213)	2.761E-03 (136743)	4.498E-03 (212700)
	ke	0.333 (470)	0.219 (29.3)	0.186 (27.4)	0.178 (20.7)	
	V	123.26 (503)	172.87 (81.4)	219.44 (84.1)	141.61 (218)	
	C(0)	41.80 (215)	123.80 (512)	64.30 (357)	216.00 (858)	
	RMSE	0.501	0.503	0.405	0.425	
	AIC	128.48	152.03	127.64	152.33	

% erreur résiduelle entre parenthèse
estimation sur les bornes en foncé

Tableau VII Quelques patients (1,4,6,7) identifiés avec les modèles à vitesse aléatoire

2.4. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques

Nous baserons dorénavant nos comparaisons sur les modèles: déterministe avec un temps de retard ($M1^t$), déterministe avec une concentration initiale non nulle ($M1'$) et stochastique de temps de rétention à distribution d'Erlang avec une concentration initiale non nulle ($M2'$). Les modèles déterministes supposent que les molécules partent à une vitesse linéaire k_a vers le compartiment central. Le modèle $M1^t$ suppose que ces molécules partent brusquement après le temps τ . Le modèle stochastique $M2'$ suppose que les molécules se déplacent à une vitesse variable convergeante vers λ . Par comparaison, on a illustré quelques patients (1,7) avec les trois modèles dans la Figure 26 (p.58,59). On observe que seul les courbes de cinétique du modèle $M2'$ traversent, notamment à la phase d'absorption, le plus points d'observations.

On a constaté que le modèle $M2'$ a les paramètres les plus précis (moins de 20% d'erreur résiduelle) et les meilleurs critères d'ajustements (Figure 27, p. 60). Dans les graphiques de la Figure 28 (p. 61,62), on n'observe rien de significatif entre les paramètres estimés à part pour la vitesse d'absorption k_a et la constante de transfert λ . Sauf pour les patients 1,8 et 10, les vitesses d'élimination sont semblables entre les modèles. Pour chaque patient, le volume de distribution pour le modèle $M1^t$ est plus bas que les autres modèles à l'exception pour les patients 1 et 10. Toutefois, les modèles déterministes ont quelques paramètres estimés avec de fortes corrélations dans la matrice de précision, alors que le modèle stochastique n'en a aucune (Annexe II, p. xii).

En comparant les paramètres physiologiques des modèles dans la Figure 29 (p. 63,64), on aperçoit que la clairance de chacun des patients du modèle $M1^t$ est plus faible que les autres modèles puisque les volumes de distribution du modèle $M1^t$ sont plus bas. Les AUC de chaque patient varient de peu entre les modèles et le temps de résidence moyen (MRT) de chaque patient est un peu long pour le modèle $M1^t$. Puisqu'il y a très peu de différence entre les AUC et les MRT des modèles, on suppose que le modèle $M2'$ redistribue l'AUC sur le processus d'absorption du modèle déterministe sans modifier la quantité totale de médicament dans la cinétique. En observant de plus près

près les courbes de la Figure 26 (p. 58,59), on aperçoit que le modèle **M2'** déplace une partie de la surface sous courbe à la phase d'absorption vers les observations à hautes concentrations afin de mieux simuler la cinétique.

En bref, le modèle à temps de retard **M1^t** est bien ajusté mais ne considère pas les processus continus d'un corps biologique. Le modèle à concentration initiale non nulle **M1'** ne prend en compte seulement de l'état stationnaire et ne simule pas fidèlement les observations. Seulement, le modèle stochastique **M2'** considère l'absorption retardé (non-instantané) du médicament, l'état stationnaire du protocole d'administration, et la réalité biologique du fonctionnement des processus. Le modèle à mélange non-instantané redistribue la quantité intégrale de médicament au niveau de l'absorption afin de simuler les concentrations avec plus de précision.

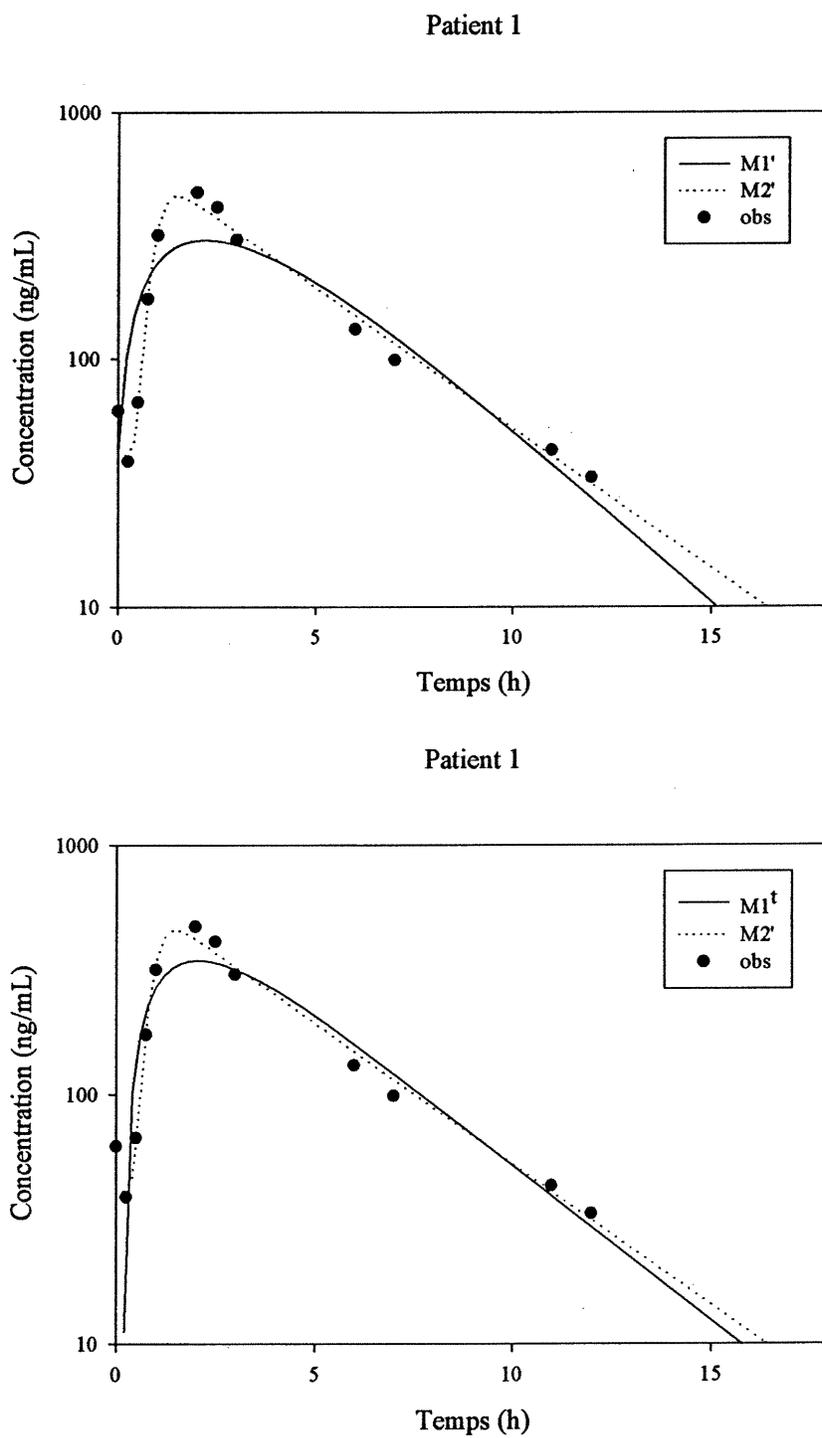
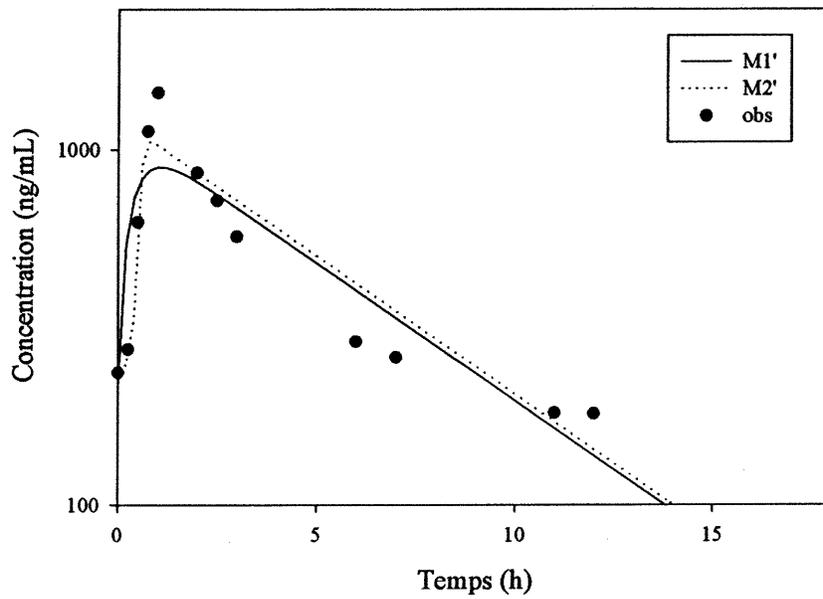


Figure 26.a Profil pour le patient 1 avec les modèles M1', M1^t, M2

Patient 7



Patient 7

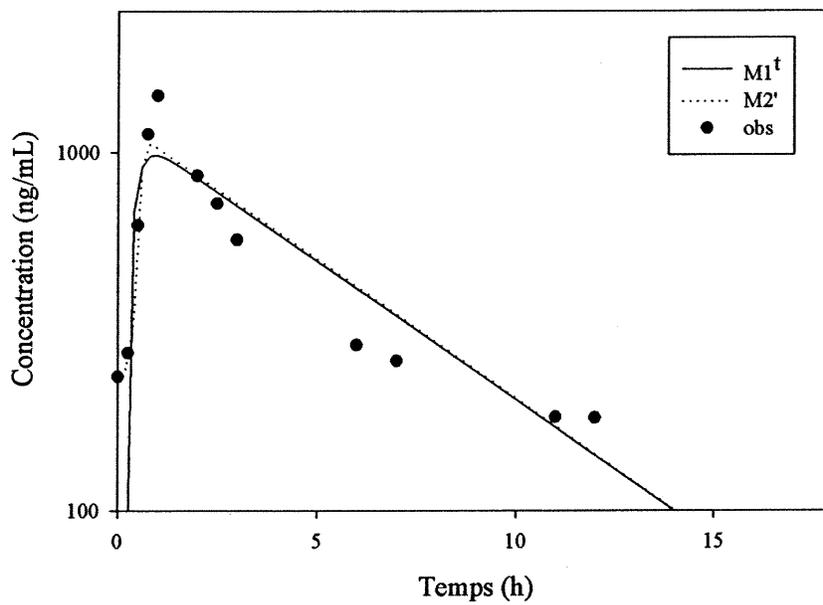


Figure 26.b Profil pour le patient 7 avec les modèles M1', M1^t, M2

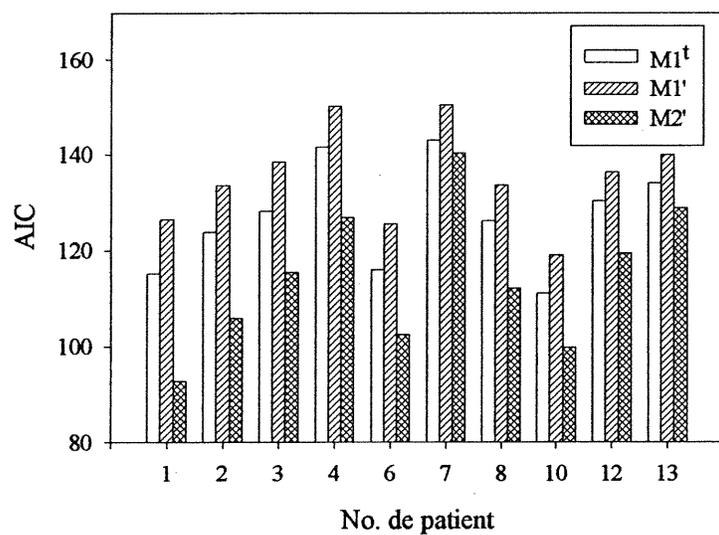
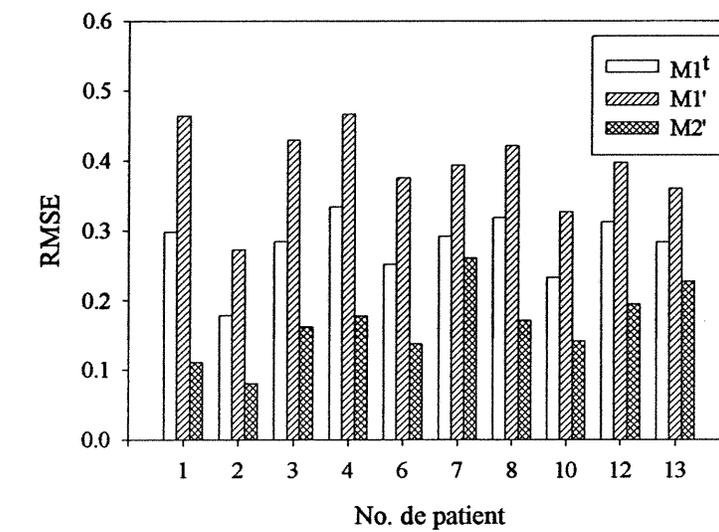


Figure 27 Critères d'ajustement des modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients

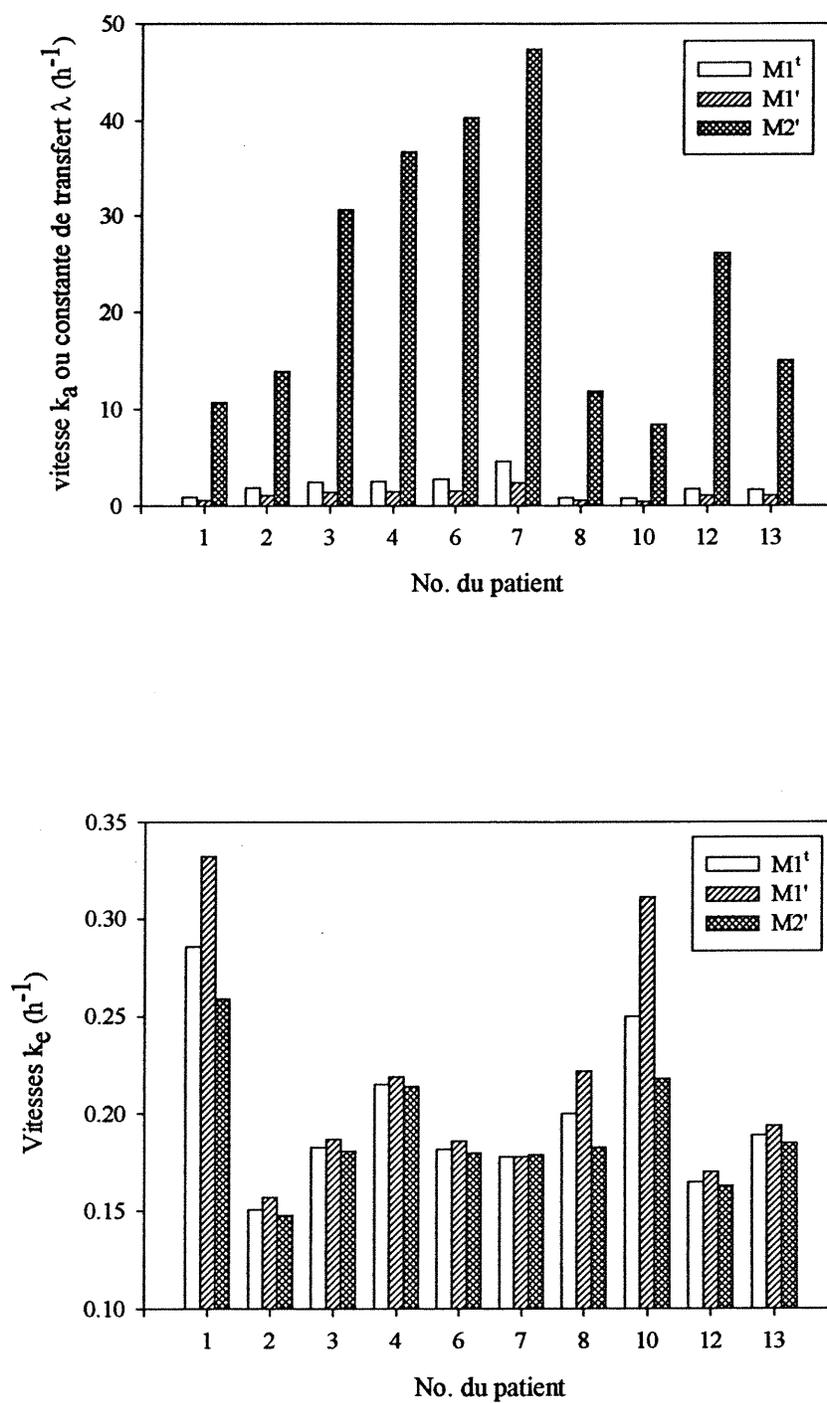


Figure 28.a Comparaison des paramètres estimés entre les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients

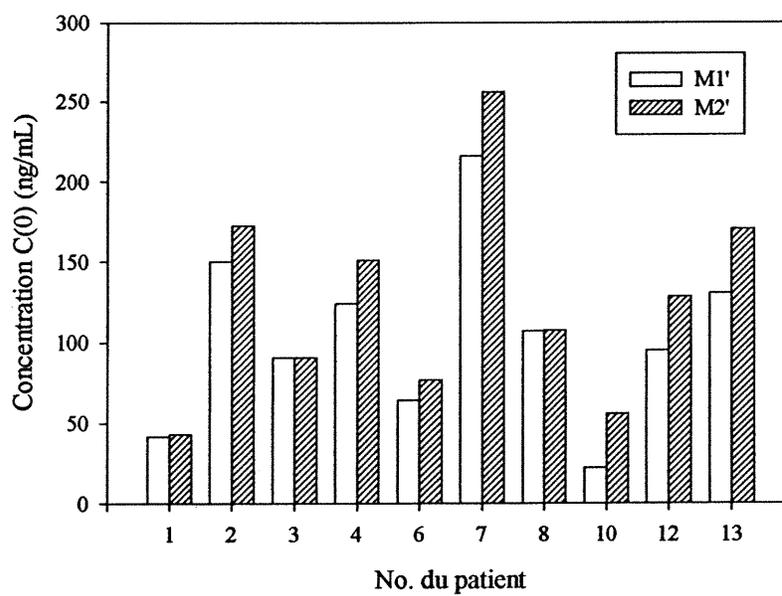
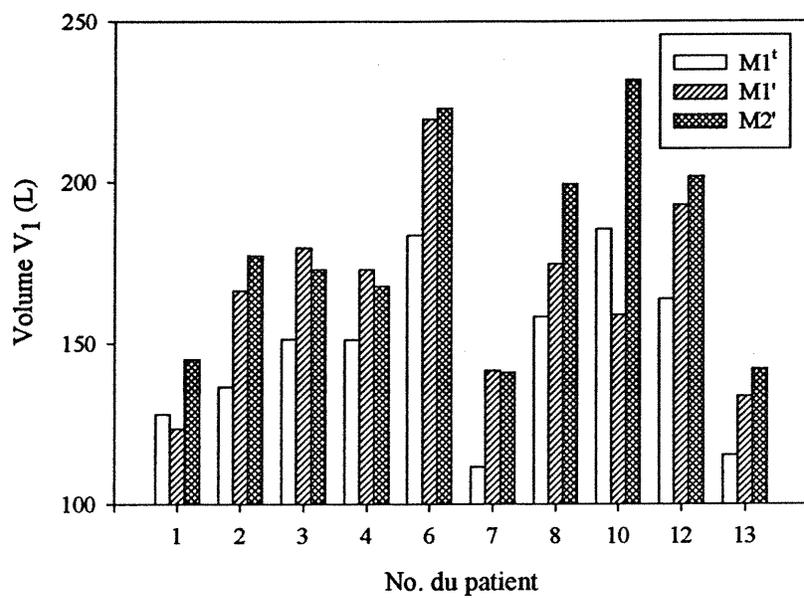


Figure 28.b Comparaison des paramètres estimés entre les modèles $M1'$, $M1^t$, $M2'$ chez les 10 patients

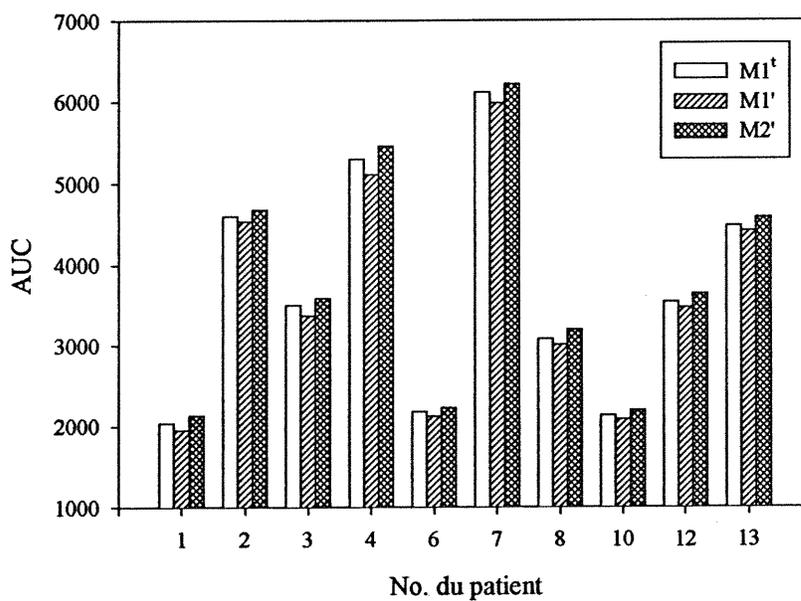
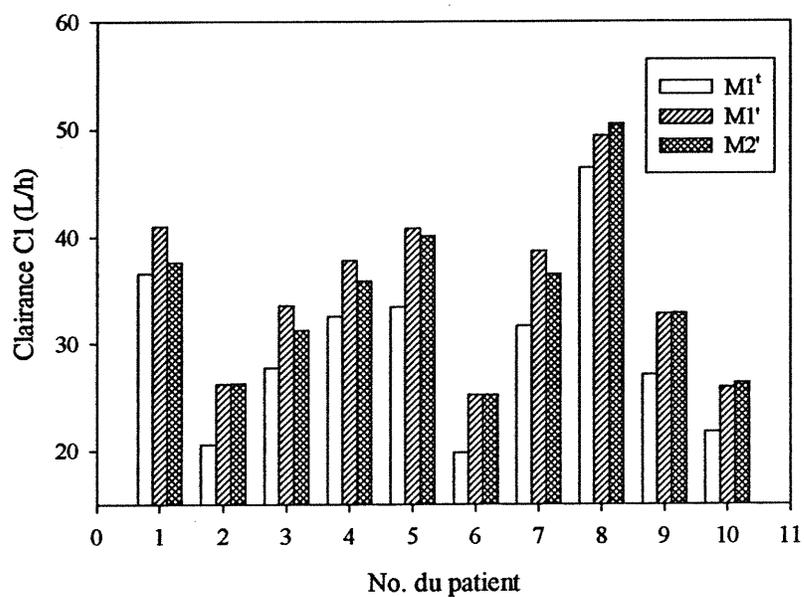


Figure 29.a Comparaison des paramètres physiologiques entre les modèles M1', M1^t, M2' chez les 10 patients

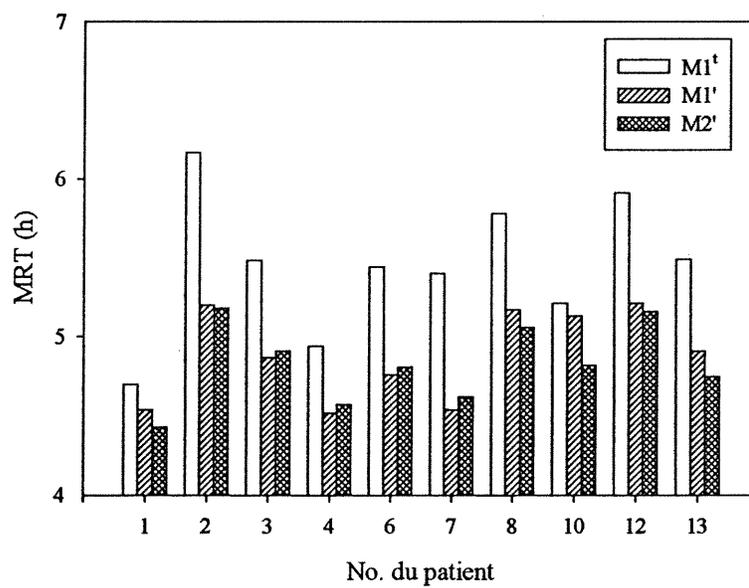
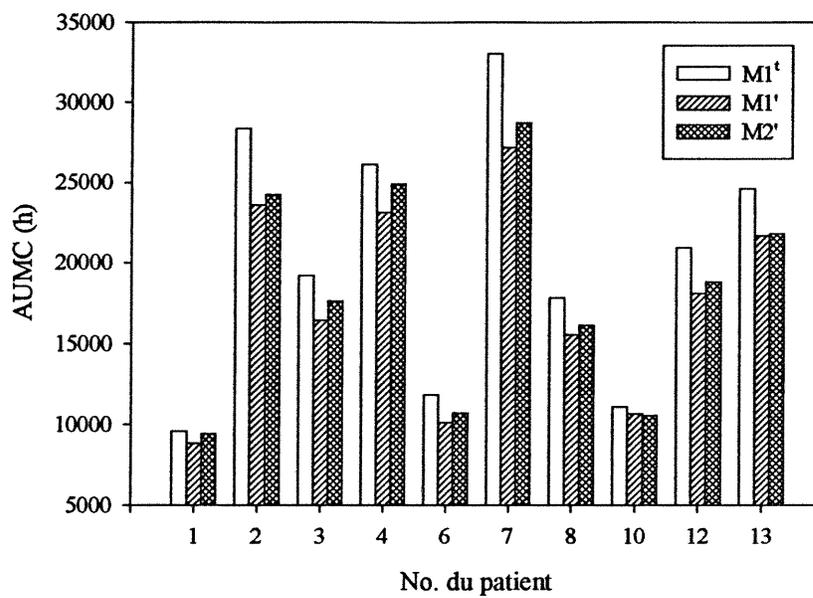


Figure 29.b Comparaison des paramètres physiologiques entre les modèles M1', M1^t, M2' chez les 10 patients

CONCLUSION

En résumé, le modèle stochastique à absorption non-instantanée avec une concentration initiale est le plus vraisemblable des modèles présentés dans cette étude. Il a le meilleur ajustement aux données et ses paramètres sont estimés avec une bonne précision. Ce modèle est suffisamment flexible pour identifier le processus d'absorption variable de la CsA. En faisant l'approximation de la réalité biologique du système par des phénomènes stochastiques, on obtient un outil plus rigoureux tout en garantissant la simplicité et la capacité prédictive. Le modèle stochastique regroupe toutes les caractéristiques du modèle compartimental et physiologique.

Nous supposons que l'absorption non-instantanée de la CsA s'explique en grande partie par ses caractéristiques chimiques. Sa lipophilie et ses fortes liaisons protéiques permettent une lente distribution du principe actif partout dans le corps créant une rétention (Bernareggi et Rowland, 1991). D'autres études supposent qu'une saturation du métabolisme présystémique peut influencer l'étendue et la forme cinétique de l'absorption (Lindberg-Freij et Karlsson, 1994). Elle peut être pathologique au niveau de l'intestin ou biochimique comme des transporteurs. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier en fonction de la concentration ou du temps (Reymond, Steimer et Niederberger, 1988). Une étude suggère que la variabilité de l'absorption est surtout influencée par les transporteurs P-glycoprotéines (P-gp) et les cytochromes P450 (CYP3A4) au niveau de l'intestin (Wacher et al., 1998). Nous pensons qu'un métabolisme présystémique est possible et peut influencer l'état non-instantané de la CsA.

Plusieurs études confirment que le processus d'absorption de la CsA n'est pas simplement du premier ordre. Les modèles déterministes supposent que le temps de retard est décrit par une chaîne de processus. Ce dernier peut être linéaire (Bertault-Pérès et al., 1985) ou d'ordre zéro (Lindberg-Freij et Karlsson, 1994; Reymond, Steimer et Niederberger, 1988). La différence entre ces modèles multi-compartimentaux

et le modèle stochastique est que les paramètres de la chaîne déterministe sont forcément égaux comme une fonction de puissance temps. Notre modèle à absorption non-instantané peut être représenté par une chaîne de processus, mais c'est seulement la vitesse moyenne qui est observée à la fin de cette série. Les vitesses de transfert entre ces sous-compartiments sont distribuées par une densité aléatoire. En réalité, il décrit un processus stochastique qui définit d'une manière discrète le transfert d'une molécule en fonction de son âge dans un état.

Des modèles physiologiques ont aussi été développés pour décrire les processus de la CsA (Bernareggi et Rowland, 1991; Yu et al., 1996). Toutefois, ces modèles nécessitent beaucoup de données physiologiques en plus d'une grande quantité d'observations biologiques. Leur intérêt n'est pas comparable aux modèles stochastiques puisqu'ils peuvent seulement prédire dans l'étendue du temps d'observation.

La modélisation stochastique permet de décrire les processus pharmacocinétiques variables avec plus de fiabilité. L'utilisation de ces modèles réduit le nombre de paramètres pour représenter un système biologique réel plus complexe. Ils permettront surtout d'adapter de façon plus précises les posologies des médicaments possédant une fenêtre thérapeutique étroite.

Finalement, cette approche stochastique peut s'étendre à plusieurs applications en pharmacologie. Nous pouvons faire les mêmes hypothèses pour décrire la variabilité de l'effet du médicament dans les études pharmacodynamiques (**PK/PD**). Plusieurs autres modèles stochastiques peuvent aussi être utilisés pour décrire la variabilité intra- ou inter-individuelle en pharmacocinétique de population. Les perspectives de cette approche sont très prometteuses et méritent plus de considération.

BIBLIOGRAPHIE

- Akaike, H. A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. **19**, 716-723 (1973).
- Beal, SL. Some clarification regarding moments of residence times with pharmacokinetics models. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **15**:75-92 (1987).
- Berareggi, A., Rowland, M. Physiologic modeling of cyclosporin kinetics in rat and man. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **19**:29-50 (1991).
- Bertault-Peres, P., Maraninchi, D., Carcassonne, Y., Cano, JP., Barbet, J. Clinical pharmacokinetics of ciclosporin A in bone marrow transplantation patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. **15**:76-81 (1985).
- Caroli-Bosc, F. Iliadis, A. Salmon, L. et al. Ursodeoxycholic Acid Modulates Cyclosporin A Oral Absorption in Liver Transplant Recipients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. **14**:601-9 (2000).
- D'Agostino RB., Stephens MA., *Goodness of Fit Techniques*. Marcel Dekker, New York, 560 p. (1986).
- Fisher, RA. On an Absolute Criterion for Fitting Frequency Curves. *Mathematics*. **41**, 155 (1912).
- France, J., Thornley, JHM., Dhanoa, MS., Siddons, RC. On the mathematics of digestia flow kinetics. *Journal of Theoretical Biology*. **113**:743-758 (1985).
- Gibaldi, M., Perrier, D. *Pharmacokinetics*. 2^{ème} édition M. Dekker Inc., New York. (1982).

Goldfarb, D. A family of variable metric methods derived by variational means. *Mathematics of Computation*. **24**:23-26. (1970).

Jacquez, JA. *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*. 3^{ème} édition. Biomedware, Ann Arbor. (1996).

Kahan, BD. Cyclosporine. *The New England Journal of Medicine*. **321**,1725-1738 (1989).

Kahan, BD., Show, LM., et al. Consensus Document: Hawk's Kay Meeting on Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporin. *Clinical Medicine*. **36**: 1510-1506 (1990).

Kendall, DG. On the role of variable generation times in the development of a stochastic birth process. *Biometrika*. **35**:316-330 (1948).

Lindberg-Freijs, A., Karlsson, MO. Dose-dependent absorption and linear disposition of cyclosporin A in rat. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. **15**:75-85 (1994).

Ludden, TM., Beal, ST., Sheiner, LB. Comparaison of the Akaike Information Criterionm the Schwartz Criterion and the F Test as Guides to Model Selection. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **22**:431-445 (1994).

Mahlooji, M., Ellis, WC., Matis, JH., Pond, KR. Rumen Microbial digestion of fiber as a stochastic process. *Canadian Journal of Animal Science*. **64** (Suppl.): 114-115 (1984).

Matis, JH. Gamma Time-Dependency in Blaxter's Compartmental Model. *Biometrics* **28**, 597-602 (1972).

Matis, JH. An introduction to stochastic compartmental models in pharmacokinetics. *Pharmacokinetics: Mathematical and Statistical Approach in Metabolism and Distribution of Chemical and Drugs*. Eds. Pecile, A. Rescigno, A. New York, Plenum Press: 113-128 (1988).

Matis, JH., Kiffe, TR. *Stochastic Population Models : A Compartmental Perspective*. Springer, New York, 202 p. (2000).

Matis, JH., Tolley, DH. Compartmental models with multiple source of stochastic variability: the one-compartment, time invariant, hazard rate case. *Bulletin of Mathematical Biology*. **41**:491-515 (1979).

Matis, JH., Wehrly, TE. Stochastic models of compartmental systems. *Biometrics*. **30**:199-200 (1979).

Matis, JH., Wehrly, TE. On the use of residence time moments in the statistical analysis of age-dependent stochastic compartmental systems. *Mathematics in Biology and Medicine*. Capasso, V. Grosso, E. Springer-Verlag, New York: 386-398 (1985).

Matis, JH., Wehrly, TE. Generalized stochastic compartmental models with Erlang transit times. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **18**:589-607 (1990).

Matis, JH., Wehrly, TE., Ellis, WC. Some Generalized Stochastic Compartment Models for Digestia Flow. *Biometrics* **45**, 703-720 (1989).

Matis, JH., Wehrly, TE., Metzler, CM. On some stochastic formulation and related statistical moments of pharmacokinetic models. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **11**:77-92 (1983).

Ohira, T. Delayed stochastic systems. *Physical Review E: Statistical Physics*. **61**: 1247-1257 (2000).

- Parzen, E. *Stochastic Processes*. Holden-Day, San Francisco, 324 p. (1962).
- Patchinsky, RJ., Venkataramanan, R., Buckart, GJ. The clinical pharmacokinetics of Cyclosporine. *Clinical Pharmacokinetics*. 11:107-132 (1986).
- Rescigno, A., Matis, JH. On the relevance of stochastic compartmental models to pharmacokinetic systems. *Bulletin of Mathematical Biology*. 43:245-247 (1981).
- Rescigno, A., Thakur, AK. Development of compartmental concepts. *Pharmacokinetics: Mathematical and Statistical Approach in Metabolism and Distribution of Chemical and Drugs*. Eds. Pecile, A. Rescigno, A. New York, Plenum Press: 19-26 (1987).
- Rescigno, A., Segre, G.. *La Cinetica Dei Farmaci E Dei Traccianti Radioattivi*. Boringhieri, Torino (1962).
- Reymond, JP., Steimer, JL., Niederberger, W. On the dose dependancy of cyclosporin A absorption and disposition in healthy volunteers. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 16:331-353. (1988).
- Roberts, MS., Donaldson, JD., Rowland, M. Models of hepatic elimination: comparaisn of stochastic models to describe residence time distributions and to predict the influence of drug distribution. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 16: 41-83 (1988).
- Serre-Debeauvais, F., Illiadis, A., Tranchard, B., Michallet, M., Benzerki, S., Ardiet, C., Cano, JP., Hollard, M., Gavend, M. Bayesian Estimation of Cyclosporin Clearance in Bone Marrow Graft. *Therapeutic Drug Monitoring*. 12: 16-22 (1990).

Parzen, E. *Stochastic Processes*. Holden-Day, San Francisco, 324 p. (1962).

Patchinsky, R.J., Venkataramanan, R., Buckart, GJ. The clinical pharmacokinetics of Cyclosporine. *Clinical Pharmacokinetics*. **11**:107-132 (1986).

Rescigno, A., Matis, JH. On the relevance of stochastic compartmental models to pharmacokinetic systems. *Bulletin of Mathematical Biology*. **43**:245-247 (1981).

Rescigno, A., Thakur, AK. Development of compartmental concepts. *Pharmacokinetics: Mathematical and Statistical Approach in Metabolism and Distribution of Chemical and Drugs*. Eds. Pecile, A. Rescigno, A. New York, Plenum Press: 19-26 (1987).

Rescigno, A., Segre, G.. *La Cinetica Dei Farmaci E Dei Traccianti Radioattivi*. Boringhieri, Torino (1962).

Reymond, JP., Steimer, JL., Niederberger, W. On the dose dependancy of cyclosporin A absorption and disposition in healthy volunteers. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **16**:331-353. (1988).

Roberts, MS., Donaldson, JD., Rowland, M. Models of hepatic elimination: comparaisn of stochastic models to describe residence time distributions and to predict the influence of drug distribution. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **16**: 41-83 (1988).

Serre-Debeauvais, F., Illiadis, A., Tranchard, B., Michallet, M., Benzerki, S., Ardiet, C., Cano, JP., Hollard, M., Gavend, M. Bayesian Estimation of Cyclosporin Clearance in Bone Marrow Graft. *Therapeutic Drug Monitoring*. **12**: 16-22 (1990).

- Sheppard, CW. The Theory of The Study of Transfers Within a Multi-Compartment System Using Isotopic Tracers. *Journal of Applied Physics*. 19: 70-76 (1948).
- Sheppard, CW. *Basic Principles Of The Tracer Method*. Wiley, New York, 282 p. (1962).
- Steimer, JL., Mallet, A., Mentré, F. Estimating Interindividual Pharmacokinetic Variability. *Variability in Drug Therapy: Description, Estimation, and Control*. Eds. Rowland, M., Beal, LB., Steimer, JL. Raven Press, New York, 246 p. (1985).
- Wacher, VJ., Silverman, JA., Zhang, Y., Benet, LZ. Role of P-Glycoprotein and Cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 87: 1322-1330 (1998).
- Weiss, GH., Goans, RE., Glitterman, M., Abrams, SA., Vieira, NE., Yergey, AL., A non-Makovian model for calcium kinetics. *Journal of Pharmackinetics and Biopharmaceutics*. 22:367-369 (1994).
- Weiss M. Use of gamma distributed residence times in pharmacokinetics. *European journal of Clinical Pharamcology*. 25:695-705 (1983).
- Yamaoka, K., Nakagawa, T., Uno T. Application of Akaike Information Criterion (AIC) in the Evaluation of Linear Pharmacokinetic Equations. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 6:165-175 (1978).
- Yamaoka, K., Nakagawa, T., Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 6:547-558 (1978).
- Yu, LX. Crison, JR. Amidon, GL. Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans. *International Journal of Pharmaceutics*. 140: 111-118 (1996).

ANNEXE I

Derivation des équations du modèle à compartiment d'absorption non homogène
[k_a est défini par $f(k; \alpha, \beta)$]

Dans ce modèle à un compartiment après administration per Os, la **ddp** du temps de résidence du compartiment central est décrite par

$$P_1(t) = \int \frac{k}{k - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-kt}) f(k; \alpha, \beta) dk,$$

soit les changements de variables suivants

$$r = k_e \text{ et } s = k - k_e$$

si on suppose que s soit distribué Gamma $f(s; \alpha, \beta)$, et que r et s sont indépendantes, on a

$$P_1(t) = \int \frac{r + s}{s} (e^{-rt} - e^{-(r+s)t}) f(s; \alpha, \beta) ds$$

$$P_1(t) = \int e^{-rt} \left(\frac{r}{s} + 1 - \frac{r}{s} e^{-st} - e^{-st} \right) f(s; \alpha, \beta) ds$$

sachant que la fonction Gamma est défini comme

$$f(s; \alpha, \beta) = \frac{s^{\alpha-1} e^{-s/\beta}}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)}$$

puisque $\Gamma(\alpha)$ à comme propriété

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^{\infty} x^{\alpha-1} e^{-x} dx, \quad \Gamma(\alpha+1) = \alpha\Gamma(\alpha) \text{ et } \Gamma(\alpha) = \alpha!$$

Nous obtenons

$$P_1(t) = e^{-rt} \left(\int \frac{rs^{\alpha-2} e^{-s/\beta}}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)} ds - \int \frac{rs^{\alpha-2} e^{-s((1+\beta)/\beta)}}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)} ds - \int \frac{rs^{\alpha-1} e^{-s((1+\beta)/\beta)}}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)} ds + 1 \right)$$

$$P_1(t) = e^{-rt} \left(\frac{r}{\beta(\alpha-1)} - \frac{r}{\beta(\alpha-1)} (1+\beta)^{1-\alpha} - (1+\beta)^{-\alpha} + 1 \right)$$

$$P_1(t) = e^{-k_e t} \left(\frac{k_e}{\beta(\alpha-1)} (1 - (1+\beta)^{1-\alpha}) - (1+\beta)^{-\alpha} + 1 \right)$$

ANNEXE II

M1 Modèle déterministe à un compartiment

ka (h⁻¹), ke (h⁻¹), V₁ (L)

sujet	Estimations			Critères	
	ka	ke	V ₁	RMSE	AIC
1	0.502	0.358	105.76	0.398	121.65
2	1.274	0.158	131.06	0.200	125.75
3	1.402	0.191	150.54	0.380	134.74
4	1.447	0.222	151.50	0.422	146.83
6	1.559	0.190	180.11	0.325	121.50
7	2.377	0.181	111.85	0.351	146.98
8	0.642	0.218	145.24	0.312	125.32
10	0.499	0.300	157.45	0.276	114.42
12	1.168	0.173	158.16	0.334	131.39
13	1.169	0.196	111.67	0.298	134.83

sujet	% Erreur Résiduelle		
	ka	ke	V ₁
1	88.4	71.1	76.5
2	21.5	12.8	12.1
3	37.3	18.3	20.2
4	39.7	17.0	21.2
6	32.9	15.4	17.0
7	39.0	15.0	16.1
8	39.5	27.7	29.2
10	53.9	42.2	45.2
12	34.2	19.8	20.0
13	30.4	16.1	17.8

paramètres d'optimisation

valeurs initiales: [1e-3 1 10]

borne minimale: [1e-6 1e-6 1e-6]

borne maximale: [1 100 1000]

sujet	Paramètres Physiologiques			
	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)
1	37.89	1974.1	9351.9	4.74
2	20.74	4588.8	28132.0	6.13
3	28.70	3395.7	18517.0	5.45
4	33.64	5130.4	25255.0	4.92
6	34.13	2140.7	11575.0	5.41
7	20.19	6008.9	32264.0	5.37
8	31.73	3090.8	17845.0	5.77
10	47.27	2102.5	10986.0	5.23
12	27.40	3516.0	20742.0	5.90
13	21.85	4466.2	24542.0	5.50

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

		ka	ke	V₁
1	ka	1.9641E-01	-9.9000E-01	9.86E-01
	ke	-1.1174E-01	6.4866E-02	-9.92E-01
	V₁	3.5372E+01	-2.0463E+01	6.55E+03
2	ka	7.4998E-02	-7.6478E-01	8.27E-01
	ke	-4.2543E-03	4.1261E-04	-8.80E-01
	V₁	3.5990E+00	-2.8410E-01	2.53E+02
3	ka	2.7396E-01	-7.4809E-01	7.98E-01
	ke	-1.3666E-02	1.2181E-03	-8.70E-01
	V₁	1.2692E+01	-9.2359E-01	9.24E+02
4	ka	3.3033E-01	-7.4597E-01	7.80E-01
	ke	-1.6209E-02	1.4294E-03	-8.67E-01
	V₁	1.4398E+01	-1.0524E+00	1.03E+03
6	ka	2.6261E-01	-7.2330E-01	7.76E-01
	ke	-1.0786E-02	8.4677E-04	-8.60E-01
	V₁	1.2151E+01	-7.6434E-01	9.33E+02
7	ka	8.5815E-01	-6.3445E-01	6.98E-01
	ke	-1.5967E-02	7.3803E-04	-8.27E-01
	V₁	1.1647E+01	-4.0470E-01	3.25E+02

8

ka	6.4466E-02	-9.2634E-01	9.37E-01
ke	-1.4227E-02	3.6589E-03	-9.57E-01
V ₁	1.0092E+01	-2.4559E+00	1.80E+03

10

ka	7.2207E-02	-9.8114E-01	9.79E-01
ke	-3.3370E-02	1.6021E-02	-9.88E-01
V ₁	1.8712E+01	-8.8944E+00	5.06E+03

12

ka	1.5935E-01	-7.8784E-01	8.39E-01
ke	-1.0790E-02	1.1771E-03	-8.89E-01
V ₁	1.0596E+01	-9.6521E-01	1.00E+03

13

ka	1.2674E-01	-7.9200E-01	8.33E-01
ke	-8.8620E-03	9.8781E-04	-8.90E-01
V ₁	5.8908E+00	-5.5571E-01	3.95E+02

MI' Modèle déterministe à un compartiment avec concentration initiale
 k_a (h^{-1}), k_e (h^{-1}), V_1 (L), $C(0)$ (ng/mL)

sujet	Estimations				Critères	
	k_a	k_e	V_1	$C(0)$	RMSE	AIC
1	0.546	0.332	123.46	41.80	0.464	126.48
2	1.087	0.157	166.51	150.30	0.272	133.62
3	1.429	0.187	179.69	90.90	0.429	138.48
4	1.481	0.219	172.92	123.80	0.466	150.03
6	1.566	0.186	219.51	64.30	0.375	125.63
7	2.424	0.178	141.63	216.00	0.393	150.32
8	0.550	0.222	174.67	107.10	0.421	133.63
10	0.462	0.311	159.07	22.10	0.327	119.06
12	1.118	0.170	192.90	95.30	0.397	136.31
13	1.077	0.194	133.67	130.50	0.360	139.96

sujet	% Erreur Résiduelle			
	k_a	k_e	V_1	$C(0)$
1	104.7	67.7	66.9	155.1
2	65.0	24.7	24.3	89.1
3	88.7	24.3	37.9	238.3
4	88.4	21.2	39.1	327.9
6	84.0	21.2	38.7	216.2
7	120.1	20.7	79.9	350.1
8	103.3	62.9	55.8	77.8
10	104.7	79.7	78.2	170.7
12	82.8	29.7	31.3	154.6
13	72.8	24.8	27.8	139.4

paramètres d'optimisation

valeurs initiales: [1e-3 1 10 C0]

borne minimale: [1e-6 1e-6 1e-6 C0-20]

borne maximale: [1 100 1000 C0+20]

sujet	Paramètres Physiologiques			
	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)
1	41.01	1948.3	8842.8	4.54
2	26.22	4536.5	23606.0	5.20
3	33.55	3373.6	16445.0	4.87
4	37.86	5112.7	23121.0	4.52
6	40.80	2124.9	10113.0	4.76
7	25.21	5985.0	27180.0	4.54
8	38.72	3008.9	15569.0	5.17
10	49.43	2082.1	10679.0	5.13
12	32.79	3471.6	18103.0	5.21
13	25.93	4417.5	21670.0	4.91

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

1		ka	ke	V ₁	C(0)
	ka	3.26E-01	-9.78E-01	9.25E-01	-6.69E-01
	ke	-1.26E-01	5.06E-02	-9.69E-01	5.67E-01
	V ₁	4.37E+01	-1.80E+01	6.83E+03	-3.98E-01
	C(0)	-2.48E+01	8.27E+00	-2.13E+03	4.20E+03
2					
	ka	4.99E-01	-7.70E-01	1.05E-03	-7.99E-01
	ke	-2.11E-02	1.51E-03	-4.71E-01	4.28E-01
	V ₁	3.01E-02	-7.42E-01	1.64E+03	5.22E-01
	C(0)	-7.56E+01	2.23E+00	2.83E+03	1.79E+04
3					
	ka	1.61E+00	-6.96E-01	-3.65E-01	-8.31E-01
	ke	-4.01E-02	2.06E-03	-2.19E-01	3.86E-01
	V ₁	-3.15E+01	-6.77E-01	4.63E+03	7.67E-01
	C(0)	-2.28E+02	3.80E+00	1.13E+04	4.69E+04
4					
	ka	1.71E+00	-6.94E-01	-4.02E-01	-8.34E-01
	ke	-4.22E-02	2.16E-03	-1.88E-01	3.86E-01
	V ₁	-3.56E+01	-5.90E-01	4.56E+03	7.87E-01
	C(0)	-4.43E+02	7.28E+00	2.16E+04	1.65E+05
6					
	ka	1.73E+00	-6.67E-01	-4.78E-01	-8.40E-01
	ke	-3.46E-02	1.56E-03	-1.36E-01	3.69E-01
	V ₁	-5.34E+01	-4.55E-01	7.21E+03	8.33E-01
	C(0)	-1.54E+02	2.02E+00	9.83E+03	1.93E+04

7

ka	8.48E+00	-5.58E-01	-7.79E-01	-8.88E-01
ke	-5.99E-02	1.36E-03	1.14E-01	3.27E-01
V₁	-2.57E+02	4.74E-01	1.28E+04	9.66E-01
C(0)	-1.95E+03	9.12E+00	8.27E+04	5.72E+05

8

ka	3.22E-01	-9.50E-01	8.54E-01	-6.90E-01
ke	-7.51E-02	1.94E-02	-9.44E-01	5.32E-01
V₁	4.73E+01	-1.28E+01	9.51E+03	-2.90E-01
C(0)	-3.26E+01	6.17E+00	-2.36E+03	6.93E+03

10

ka	2.34E-01	-9.89E-01	9.73E-01	-6.58E-01
ke	-1.19E-01	6.14E-02	-9.90E-01	5.86E-01
V₁	5.86E+01	-3.05E+01	1.55E+04	-5.05E-01
C(0)	-1.20E+01	5.48E+00	-2.37E+03	1.42E+03

12

ka	8.58E-01	-7.67E-01	-7.36E-03	-8.02E-01
ke	-3.59E-02	2.56E-03	-4.67E-01	4.26E-01
V₁	-4.11E-01	-1.42E+00	3.64E+03	5.25E-01
C(0)	-1.09E+02	3.18E+00	4.66E+03	2.17E+04

13

ka	6.15E-01	-7.84E-01	4.31E-02	-7.94E-01
ke	-2.96E-02	2.31E-03	-4.95E-01	4.36E-01
V₁	1.25E+00	-8.83E-01	1.38E+03	4.89E-01
C(0)	-1.13E+02	3.81E+00	3.30E+03	3.31E+04

MI^t Modèle déterministe à un compartiment avec un temps de retard

ka (h⁻¹), ke (h⁻¹), V₁ (L), τ (h)

sujet	Estimations				Critères	
	ka	ke	V ₁	τ	RMSE	AIC
1	0.890	0.286	127.88	0.180	0.298	115.14
2	1.861	0.151	136.68	0.114	0.179	123.80
3	2.448	0.183	151.41	0.198	0.284	128.18
4	2.510	0.215	151.28	0.200	0.334	141.54
6	2.787	0.182	183.46	0.183	0.252	116.05
7	4.625	0.178	111.52	0.193	0.291	142.97
8	0.859	0.200	158.58	0.079	0.318	126.20
10	0.785	0.250	185.54	0.130	0.233	111.01
12	1.781	0.165	164.07	0.137	0.312	130.30
13	1.693	0.189	115.26	0.125	0.283	134.08

sujet	% Erreur Résiduelle			
	ka	ke	V ₁	τ
1	33.4	15.2	19.7	12.8
2	28.3	10.3	9.5	36.8
3	37.5	12.1	13.2	10.6
4	42.7	11.9	14.9	11.6
6	38.2	10.7	11.6	15.1
7	63.2	11.6	12.3	19.0
8	45.0	22.2	23.3	93.5
10	30.9	15.6	18.1	26.7
12	43.6	16.1	15.9	39.2
13	39.9	13.3	14.6	44.2

sujet	Paramètres Physiologiques			
	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)
1	36.58	2040.2	9594.0	4.70
2	20.59	4596.9	28364.0	6.17
3	27.76	3502.4	19200.0	5.48
4	32.56	5294.9	26137.0	4.94
6	33.46	2179.3	11858.0	5.44
7	19.83	6115.6	33051.0	5.40
8	31.65	3083.5	17828.0	5.78
10	46.40	2134.1	11118.0	5.21
12	27.11	3539.4	20922.0	5.91
13	21.73	4482.4	24609.0	5.49

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

1		ka	ke	V ₁	τ
	ka	8.81E-02	-8.75E-01	8.44E-01	5.91E-01
	ke	-1.13E-02	1.90E-03	-9.27E-01	-3.65E-01
	V ₁	6.32E+00	-1.02E+00	6.36E+02	2.78E-01
	τ	4.06E-03	-3.69E-04	1.62E-01	5.36E-04
2					
	ka	2.78E-01	-6.43E-01	6.90E-01	8.03E-01
	ke	-5.29E-03	2.43E-04	-8.59E-01	-3.22E-01
	V ₁	4.71E+00	-1.73E-01	1.67E+02	3.21E-01
	τ	1.78E-02	-2.11E-04	1.74E-01	1.76E-03
3					
	ka	8.40E-01	-6.11E-01	6.52E-01	7.64E-01
	ke	-1.25E-02	4.96E-04	-8.34E-01	-2.87E-01
	V ₁	1.20E+01	-3.72E-01	4.01E+02	2.69E-01
	τ	1.47E-02	-1.35E-04	1.14E-01	4.42E-04
4					
	ka	1.15E+00	-6.09E-01	6.33E-01	7.64E-01
	ke	-1.68E-02	6.59E-04	-8.31E-01	-2.87E-01
	V ₁	1.53E+01	-4.82E-01	5.10E+02	2.52E-01
	τ	1.90E-02	-1.71E-04	1.32E-01	5.39E-04
6					
	ka	1.13E+00	-5.85E-01	6.26E-01	8.08E-01
	ke	-1.21E-02	3.79E-04	-8.29E-01	-3.00E-01
	V ₁	1.41E+01	-3.43E-01	4.53E+02	2.88E-01
	τ	2.36E-02	-1.61E-04	1.69E-01	7.58E-04

7

ka	8.53E+00	-5.14E-01	5.58E-01	8.99E-01
ke	-3.09E-02	4.23E-04	-8.07E-01	-3.35E-01
V ₁	2.24E+01	-2.28E-01	1.89E+02	3.40E-01
τ	9.60E-02	-2.52E-04	1.71E-01	1.34E-03

8

ka	1.49E-01	-8.54E-01	8.53E-01	7.14E-01
ke	-1.46E-02	1.96E-03	-9.35E-01	-4.34E-01
V ₁	1.22E+01	-1.53E+00	1.37E+03	3.88E-01
τ	2.04E-02	-1.42E-03	1.06E+00	5.48E-03

10

ka	5.87E-02	-8.92E-01	8.73E-01	6.41E-01
ke	-8.46E-03	1.53E-03	-9.43E-01	-4.17E-01
V ₁	7.13E+00	-1.24E+00	1.13E+03	3.47E-01
τ	5.38E-03	-5.65E-04	4.05E-01	1.20E-03

12

ka	6.03E-01	-6.60E-01	7.00E-01	7.75E-01
ke	-1.36E-02	7.08E-04	-8.60E-01	-3.17E-01
V ₁	1.42E+01	-5.98E-01	6.81E+02	3.04E-01
τ	3.23E-02	-4.52E-04	4.25E-01	2.88E-03

13

ka	4.55E-01	-6.74E-01	6.97E-01	7.77E-01
ke	-1.14E-02	6.26E-04	-8.65E-01	-3.27E-01
V ₁	7.90E+00	-3.63E-01	2.82E+02	3.00E-01
τ	2.89E-02	-4.51E-04	2.78E-01	3.04E-03

M1'' Modèle déterministe à deux compartiments

ka (h⁻¹), a (h⁻¹), b (h⁻¹), k21(h⁻¹), V₁ (L)

sujets	Estimations					Critères	
	ka	a	b	k21	V ₁	RMSE	AIC
1	0.474	1.00E-06	0.474	0.008	91.40	0.449	125.18
2	0.611	0.045	0.611	0.129	67.59	0.198	126.30
3	0.657	1.00E-06	0.657	0.044	73.94	0.383	135.52
4	0.677	1.00E-06	0.677	0.032	74.30	0.420	147.25
6	0.687	0.054	0.687	0.125	88.32	0.332	122.64
7	0.958	0.050	0.958	0.155	48.29	0.282	142.58
8	0.467	1.00E-06	0.467	0.029	98.01	0.335	127.64
10	0.424	1.00E-06	0.424	0.009	127.33	0.309	117.69
12	0.604	1.00E-06	0.604	0.049	81.34	0.322	131.17
13	0.624	1.00E-06	0.625	0.041	58.03	0.260	132.34

sujet	% Erreur Résiduelle				
	ka	a	b	k21	V ₁
1	1.25E+06	1.77E+08	1.25E+06	2.27E+04	1.25E+06
2	5.30E+05	2.61E+02	5.30E+05	1.83E+02	5.30E+05
3	3.76E+06	6.56E+07	3.76E+06	2.28E+03	3.76E+06
4	1.28E+06	6.99E+07	1.28E+06	2.99E+03	1.28E+06
6	9.78E+05	1.04E+03	9.78E+05	8.85E+02	9.78E+05
7	8.47E+04	1.14E+02	8.46E+04	8.04E+01	8.46E+04
8	2.93E+06	6.14E+07	2.93E+06	2.76E+03	2.93E+06
10	8.06E+06	4.76E+08	8.06E+06	5.66E+04	8.06E+06
12	5.48E+06	6.79E+07	5.48E+06	2.23E+03	5.48E+06
13	9.45E+05	5.30E+07	9.45E+05	1.94E+03	9.45E+05

paramètres d'optimisation

valeurs initiales: [1e-2 1e-1 1e-3 1e-5 1e-5]

borne minimale: [1e-6 1e-6 1e-6 1e-6 1e-6]

borne maximale: [10 100 10 100 100 100]

sujets	conversion en micro-constantes				
	ka	ke	k12	k21	V ₁
1	0.474	5.66E-05	0.465	0.008	91.40
2	0.611	2.12E-01	0.315	0.129	67.59
3	0.657	1.48E-05	0.612	0.044	73.94
4	0.677	2.13E-05	0.645	0.032	74.30
6	0.687	2.95E-01	0.321	0.125	88.32
7	0.958	3.12E-01	0.542	0.155	48.29
8	0.467	1.62E-05	0.438	0.029	98.01
10	0.424	4.53E-05	0.414	0.009	127.33
12	0.604	1.22E-05	0.555	0.049	81.34
13	0.624	1.54E-05	0.584	0.041	58.03

$$ke = a * b / k21$$

$$k12 = a + b - k21 - ke$$

sujet	Paramètres Physiologiques			
	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)
1	0.0052	1959.6	9988.3	5.10
2	14.3107	4814.1	32906.0	6.84
3	0.0011	3606.9	23889.0	6.62
4	0.0016	5365.0	31686.0	5.91
6	26.0316	2218.6	13471.0	6.07
7	15.0480	6023.3	37717.0	6.26
8	0.0016	3173.4	21054.0	6.63
10	0.0058	2115.0	11847.0	5.60
12	0.0010	3710.8	25993.0	7.00
13	0.0009	4643.2	30403.0	6.55

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets		a	b	k21	ka	V ₁
1	a	3.12E+00	3.05E-01	1.00E+00	-3.05E-01	-3.05E-01
	b	3.19E+03	3.53E+07	3.04E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	3.36E+00	3.44E+03	3.62E+00	-3.04E-01	-3.04E-01
	ka	-3.19E+03	-3.53E+07	-3.44E+03	3.53E+07	1.00E+00
	V ₁	-6.16E+05	-6.80E+09	-6.63E+05	6.80E+09	1.31E+12
2	a	1.36E-02	2.76E-01	9.96E-01	-2.76E-01	-2.76E-01
	b	1.04E+02	1.05E+07	2.80E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	2.74E-02	2.14E+02	5.56E-02	-2.80E-01	-2.80E-01
	ka	-1.04E+02	-1.05E+07	-2.14E+02	1.05E+07	1.00E+00
	V	-1.15E+04	-1.16E+09	-2.37E+04	1.16E+09	1.28E+11
3	a	4.32E-01	9.50E-01	1.00E+00	-9.50E-01	-9.50E-01
	b	1.54E+04	6.11E+08	9.54E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	6.63E-01	2.38E+04	1.02E+00	-9.54E-01	-9.54E-01
	ka	-1.54E+04	-6.11E+08	-2.38E+04	6.11E+08	1.00E+00
	V	-1.74E+06	-6.88E+10	-2.68E+06	6.88E+10	7.75E+12
4	a	4.90E-01	-9.35E-01	1.00E+00	9.35E-01	9.35E-01
	b	-5.67E+03	7.53E+07	-9.38E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	6.66E-01	-7.75E+03	9.06E-01	9.38E-01	9.38E-01
	ka	5.67E+03	-7.52E+07	7.74E+03	7.52E+07	1.00E+00
	V ₁	6.23E+05	-8.26E+09	8.50E+05	8.26E+09	9.06E+11

6	a	3.09E-01	-9.62E-01	9.99E-01	9.62E-01	9.62E-01
	b	-3.59E+03	4.51E+07	-9.68E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	6.14E-01	-7.20E+03	1.22E+00	9.68E-01	9.68E-01
	ka	3.59E+03	-4.51E+07	7.20E+03	4.51E+07	1.00E+00
	V ₁	4.62E+05	-5.80E+09	9.25E+05	5.80E+09	7.46E+11
7	a	3.27E-03	-2.24E-01	9.80E-01	2.25E-01	2.24E-01
	b	-1.04E+01	6.57E+05	-1.89E-01	-1.00E+00	-1.00E+00
	k21	6.97E-03	-1.91E+01	1.54E-02	1.89E-01	1.89E-01
	ka	1.04E+01	-6.58E+05	1.91E+01	6.58E+05	1.00E+00
	V ₁	5.25E+02	-3.31E+07	9.61E+02	3.31E+07	1.67E+09
8	a	3.7646E-01	3.3798E-01	9.9961E-01	-3.3796E-01	-3.38E-01
	b	2.8369E+03	1.8715E+08	3.5702E-01	-1.0000E+00	-1.00E+00
	k21	4.8970E-01	3.8997E+03	6.3749E-01	-3.5700E-01	-3.57E-01
	ka	-2.8367E+03	-1.8715E+08	-3.8994E+03	1.8715E+08	1.00E+00
	V	-5.9501E+05	-3.9254E+10	-8.1790E+05	3.9254E+10	8.23E+12
10	a	2.2697E+01	9.4379E-01	9.9997E-01	-9.4378E-01	-9.44E-01
	b	1.5360E+05	1.1670E+09	9.4618E-01	-1.0000E+00	-1.00E+00
	k21	2.5233E+01	1.7120E+05	2.8055E+01	-9.4617E-01	-9.46E-01
	ka	-1.5360E+05	-1.1670E+09	-1.7120E+05	1.1670E+09	1.00E+00
	V	-4.6158E+07	-3.5069E+11	-5.1448E+07	3.5069E+11	1.05E+14
12	a	4.6185E-01	-9.5356E-01	9.9974E-01	9.5356E-01	9.54E-01
	b	-2.1474E+04	1.0981E+09	-9.5860E-01	-1.0000E+00	-1.00E+00
	k21	7.4893E-01	-3.5015E+04	1.2151E+00	9.5860E-01	9.59E-01
	ka	2.1474E+04	-1.0981E+09	3.5015E+04	1.0980E+09	1.00E+00
	V	2.8911E+06	-1.4783E+11	4.7141E+06	1.4783E+11	1.99E+13

13	a	2.8159E-01	-9.4484E-01	9.9982E-01	9.4485E-01	9.45E-01
	b	-2.9591E+03	3.4832E+07	-9.4919E-01	-1.0000E+00	-1.00E+00
	k21	4.1839E-01	-4.4176E+03	6.2186E-01	9.4920E-01	9.49E-01
	ka	2.9591E+03	-3.4831E+07	4.4176E+03	3.4830E+07	1.00E+00
	V	2.7499E+05	-3.2369E+09	4.1053E+05	3.2368E+09	3.01E+11

M2 Modèle à mélange non-instantané à un compartiment λ (h^{-1}), k_e (h^{-1}), V_1 (L), n (5)

sujets	Estimations			Critères	
	λ	k_e	V_1	RMSE	AIC
1	8.350	0.243	155.57	0.370	120.11
2	13.138	0.134	153.83	0.228	128.90
3	10.208	0.176	158.90	0.260	125.73
4	10.133	0.208	157.40	0.306	139.04
6	11.576	0.175	192.14	0.238	114.37
7	12.918	0.177	112.34	0.266	140.45
8	11.339	0.161	202.59	0.424	133.21
10	9.792	0.194	248.90	0.373	121.87
12	12.045	0.151	181.95	0.335	131.68
13	12.275	0.172	129.09	0.323	136.79

sujet	% Erreur Résiduelle		
	λ	k_e	V_1
1	9.2	10.6	15.3
2	8.2	11.6	9.2
3	7.7	10.4	10.9
4	8.8	10.1	12.5
6	7.7	9.4	9.8
7	9.2	10.2	10.6
8	12.5	16.9	16.2
10	10.2	13.0	15.0
12	10.8	14.7	13.2
13	10.6	12.5	12.7

paramètres d'optimisation

valeurs initiales: [1 1e-3 50]

borne minimale: [1e-6 1e-6 1e-6]

borne maximale: [50 5 10000]

sujet	Paramètres Physiologiques				R moyen au Cpt 0	
	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)	μ (h)	σ^2
1	37.77	1967.9	8936.5	4.54	0.599	0.072
2	20.65	4494.1	28362.0	6.31	0.381	0.029
3	27.91	3466.8	19163.0	5.53	0.490	0.048
4	32.78	5246.3	25984.0	4.95	0.493	0.049
6	33.67	2155.5	11818.0	5.48	0.432	0.037
7	19.83	6104.8	33064.0	5.42	0.387	0.030
8	32.70	2928.3	16887.0	5.77	0.441	0.039
10	48.29	2023.6	10543.0	5.21	0.511	0.052
12	27.46	3452.2	20595.0	5.97	0.415	0.034
13	22.25	4341.1	23947.0	5.52	0.407	0.033

$$\mu = n / \lambda$$

$$\sigma^2 = n / \lambda^2$$

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

Sujets		λ	ke	V_1
1	λ	5.90E-01	-5.27E-01	6.33E-01
	ke	-1.04E-02	6.66E-04	-7.79E-01
	V_1	1.15E+01	-4.77E-01	5.63E+02
2	λ	1.16E+00	-4.20E-01	5.31E-01
	ke	-7.02E-03	2.41E-04	-7.54E-01
	V_1	8.10E+00	-1.66E-01	2.01E+02
3	λ	6.13E-01	-4.79E-01	5.94E-01
	ke	-6.85E-03	3.33E-04	-7.67E-01
	V_1	8.03E+00	-2.42E-01	2.98E+02
4	λ	7.91E-01	-4.82E-01	5.89E-01
	ke	-9.05E-03	4.46E-04	-7.68E-01
	V_1	1.03E+01	-3.19E-01	3.87E+02
6	λ	7.94E-01	-4.50E-01	5.58E-01
	ke	-6.61E-03	2.72E-04	-7.60E-01
	V_1	9.34E+00	-2.35E-01	3.52E+02
7	λ	1.43E+00	-4.24E-01	5.27E-01
	ke	-9.10E-03	3.22E-04	-7.55E-01
	V_1	7.47E+00	-1.61E-01	1.41E+02

8

λ	2.02E+00	-4.54E-01	5.67E-01
ke	-1.76E-02	7.44E-04	-7.61E-01
V₁	2.65E+01	-6.82E-01	1.08E+03

10

λ	1.00E+00	-4.90E-01	6.02E-01
ke	-1.23E-02	6.34E-04	-7.70E-01
V₁	2.24E+01	-7.22E-01	1.39E+03

12

λ	1.68E+00	-4.40E-01	5.52E-01
ke	-1.27E-02	4.93E-04	-7.58E-01
V₁	1.72E+01	-4.04E-01	5.76E+02

13

λ	1.68E+00	-4.36E-01	5.42E-01
ke	-1.21E-02	4.61E-04	-7.57E-01
V₁	1.15E+01	-2.67E-01	2.69E+02

**M2' Modèle à mélange non-instantané à un compartiment avec concentration
initiale (C0)**

λ (h⁻¹), k_e (h⁻¹), V_1 (L), C_0 (ng/L), n (5)

sujets	Estimations				Critères	
	λ	k_e	V_1	C_0	RMSE	AIC
1	4.641	0.267	141.32	41.80	0.146	99.03
2	6.799	0.150	168.88	151.53	0.119	114.68
3	6.907	0.188	165.80	90.90	0.255	125.97
4	6.930	0.221	159.67	123.80	0.290	138.18
6	7.565	0.186	206.74	64.30	0.211	112.07
7	9.518	0.182	132.17	216.00	0.279	142.19
8	4.291	0.188	195.18	107.10	0.197	115.60
10	4.840	0.223	224.40	49.41	0.146	100.44
12	6.180	0.168	187.73	103.40	0.249	124.99
13	6.382	0.189	136.64	156.82	0.239	130.19

sujet	% Erreur Résiduelle			
	λ	k_e	V_1	C_0
1	5.1	4.5	7.3	12.7
2	7.4	6.1	7.3	12.0
3	12.9	10.1	13.1	28.3
4	13.4	9.7	14.0	34.7
6	12.3	8.4	11.2	25.9
7	22.5	10.8	15.8	49.4
8	9.8	8.8	11.7	14.4
10	5.7	5.3	7.7	12.5
12	12.8	11.3	13.8	23.3
13	12.8	9.7	13.4	22.7

paramètres d'optimisation

valeurs initiales: [10 1e-3 10 C0]

borne minimale: [1e-6 1e-6 1e-6 C0-20]

borne maximale: [100 50 1000 C0+20]

sujet	Paramètres Physiologiques				R moyen au Cpt 0	
	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)	μ (h)	σ^2
1	37.76	2129.4	9427.4	4.43	1.077	0.232
2	25.40	4677.7	24238.0	5.18	0.735	0.108
3	31.25	3586.6	17622.0	4.91	0.724	0.105
4	35.22	5452.2	24925.0	4.57	0.721	0.104
6	38.56	2228.9	10712.0	4.81	0.661	0.087
7	24.00	6215.7	28713.0	4.62	0.525	0.055
8	36.79	3195.1	16160.0	5.06	1.165	0.272
10	49.93	2192.6	10564.0	4.82	1.033	0.213
12	31.47	3645.0	18807.0	5.16	0.809	0.131
13	25.77	4588.6	21799.0	4.75	0.783	0.123

$$\mu = n / \lambda$$

$$\sigma^2 = n / \lambda^2$$

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

1		λ	ke	V ₁	C0
	λ	5.59E-02	-5.42E-01	5.11E-01	-4.22E-01
	ke	-1.54E-03	1.44E-04	-8.06E-01	1.14E-01
	V ₁	1.25E+00	-1.00E-01	1.07E+02	3.80E-02
	C0	-5.31E-01	7.29E-03	2.10E+00	2.84E+01
2					
	λ	2.54E-01	-4.86E-01	3.16E-01	-5.33E-01
	ke	-2.25E-03	8.47E-05	-7.42E-01	1.36E-01
	V ₁	1.95E+00	-8.36E-02	1.50E+02	2.69E-01
	C0	-4.87E+00	2.28E-02	5.98E+01	3.30E+02
3					
	λ	7.98E-01	-5.05E-01	3.94E-01	-5.38E-01
	ke	-8.57E-03	3.61E-04	-7.66E-01	1.51E-01
	V ₁	7.66E+00	-3.17E-01	4.74E+02	1.57E-01
	C0	-1.23E+01	7.39E-02	8.77E+01	6.60E+02
4					
	λ	8.69E-01	-5.13E-01	4.20E-01	-5.49E-01
	ke	-1.02E-02	4.56E-04	-7.73E-01	1.62E-01
	V ₁	8.73E+00	-3.69E-01	4.98E+02	1.06E-01
	C0	-2.20E+01	1.48E-01	1.02E+02	1.84E+03
6					
	λ	8.62E-01	-4.96E-01	3.17E-01	-5.84E-01
	ke	-7.22E-03	2.46E-04	-7.38E-01	1.70E-01
	V ₁	6.81E+00	-2.68E-01	5.35E+02	2.18E-01
	C0	-9.03E+00	4.44E-02	8.38E+01	2.77E+02

7

λ	4.58E+00	-4.63E-01	-3.74E-02	-7.36E-01
ke	-1.94E-02	3.83E-04	-5.74E-01	2.28E-01
V₁	-1.67E+00	-2.34E-01	4.36E+02	4.67E-01
C0	-1.68E+02	4.76E-01	1.04E+03	1.14E+04

8

λ	1.75E-01	-4.98E-01	3.91E-01	-5.03E-01
ke	-3.44E-03	2.73E-04	-7.99E-01	1.33E-01
V₁	3.74E+00	-3.02E-01	5.22E+02	1.29E-01
C0	-3.25E+00	3.40E-02	4.55E+01	2.38E+02

10

λ	7.73E-02	-5.22E-01	4.79E-01	-4.47E-01
ke	-1.73E-03	1.42E-04	-8.02E-01	1.14E-01
V₁	2.29E+00	-1.64E-01	2.96E+02	7.41E-02
C0	-7.70E-01	8.40E-03	7.90E+00	3.84E+01

12

λ	6.22E-01	-4.95E-01	3.88E-01	-5.01E-01
ke	-7.41E-03	3.60E-04	-7.71E-01	1.25E-01
V₁	7.93E+00	-3.79E-01	6.73E+02	1.90E-01
C0	-9.51E+00	5.72E-02	1.18E+02	5.80E+02

13

λ	6.69E-01	-4.93E-01	3.53E-01	-5.10E-01
ke	-7.34E-03	3.31E-04	-7.60E-01	1.28E-01
V₁	5.30E+00	-2.54E-01	3.37E+02	2.22E-01
C0	-1.49E+01	8.32E-02	1.45E+02	1.27E+03

**M2' Modèle à mélange non-instantané à un compartiment avec concentration initiale
(C0)**

λ (h⁻¹), k_e (h⁻¹), V_1 (L), C_0 (ng/L), n ()

sujets	Estimations					Critères	
	λ	k_e	V_1	C_0	n	RMSE	AIC
1	10.685	0.259	145.17	42.98	10	0.111	92.81
2	13.896	0.148	177.28	172.30	10	0.080	105.88
3	30.595	0.181	172.97	90.90	20	0.162	115.46
4	36.689	0.214	167.81	150.97	25	0.178	126.88
6	40.284	0.180	222.82	76.63	25	0.138	102.48
7	47.378	0.179	140.99	256.00	25	0.261	140.30
8	11.784	0.183	199.36	107.35	12	0.172	112.13
10	8.380	0.218	231.70	55.64	8	0.142	99.86
12	26.077	0.163	201.67	128.48	20	0.195	119.42
13	14.967	0.185	142.18	170.50	11	0.227	128.90

sujet	% Erreur Résiduelle			
	λ	k_e	V_1	C_0
1	2.9	3.4	5.5	8.2
2	3.8	4.1	4.9	6.3
3	4.2	6.2	7.9	12.6
4	4.4	5.8	8.5	13.5
6	3.9	5.3	7.1	10.8
7	7.8	9.4	13.8	20.0
8	5.4	7.3	9.9	10.4
10	4.6	5.1	7.5	10.5
12	6.6	8.8	11.1	12.8
13	8.9	9.0	12.7	17.2

sujet	Paramètres Physiologiques				R moyen au Cpt 0	
	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)	μ (h)	σ^2
1	37.65	2129.4	9427.4	4.43	0.936	0.088
2	26.27	4677.7	24238.0	5.18	0.720	0.052
3	31.25	3586.6	17622.0	4.91	0.654	0.021
4	35.87	5452.2	24925.0	4.57	0.681	0.019
6	40.13	2228.9	10712.0	4.81	0.621	0.015
7	25.23	6215.7	28713.0	4.62	0.528	0.011
8	36.53	3195.1	16160.0	5.06	1.018	0.086
10	50.52	2192.6	10564.0	4.82	0.955	0.114
12	32.86	3645.0	18807.0	5.16	0.767	0.029
13	26.35	4588.6	21799.0	4.75	0.735	0.049

$$\mu = n / \lambda$$

$$\sigma^2 = n / \lambda^2$$

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

1		λ	ke	V_1	C0
	λ	9.45E-02	-4.75E-01	4.82E-01	-3.68E-01
	ke	-1.27E-03	7.56E-05	-7.97E-01	9.76E-02
	V_1	1.19E+00	-5.58E-02	6.48E+01	2.53E-02
	C0	-4.00E-01	3.00E-03	7.22E-01	1.25E+01
2					
	λ	2.76E-01	-4.30E-01	3.19E-01	-4.37E-01
	ke	-1.36E-03	3.61E-05	-7.45E-01	1.05E-01
	V_1	1.47E+00	-3.93E-02	7.70E+01	2.62E-01
	C0	-2.50E+00	6.87E-03	2.50E+01	1.19E+02
3					
	λ	1.66E+00	-3.47E-01	3.20E-01	-3.69E-01
	ke	-5.04E-03	1.27E-04	-7.51E-01	7.04E-02
	V_1	5.64E+00	-1.15E-01	1.87E+02	1.65E-01
	C0	-5.46E+00	9.10E-03	2.59E+01	1.32E+02
4					
	λ	2.64E+00	-3.37E-01	2.94E-01	-4.36E-01
	ke	-6.79E-03	1.54E-04	-7.54E-01	9.58E-02
	V_1	6.81E+00	-1.33E-01	2.03E+02	1.16E-01
	C0	-1.44E+01	2.43E-02	3.38E+01	4.16E+02
6					
	λ	2.45E+00	-2.95E-01	2.05E-01	-4.02E-01
	ke	-4.37E-03	8.95E-05	-7.24E-01	6.41E-02
	V_1	5.12E+00	-1.09E-01	2.54E+02	2.61E-01
	C0	-5.23E+00	5.04E-03	3.45E+01	6.89E+01

7

λ	1.38E+01	-2.95E-01	2.36E-01	-2.24E-01
ke	-1.85E-02	2.84E-04	-6.97E-01	2.93E-02
V₁	1.71E+01	-2.29E-01	3.79E+02	3.68E-01
C0	-4.26E+01	2.54E-02	3.67E+02	2.63E+03

8

λ	4.07E-01	-4.03E-01	3.57E-01	-3.90E-01
ke	-3.46E-03	1.80E-04	-7.91E-01	9.17E-02
V₁	4.49E+00	-2.09E-01	3.87E+02	1.27E-01
C0	-2.77E+00	1.37E-02	2.77E+01	1.24E+02

10

λ	1.49E-01	-4.69E-01	4.43E-01	-4.06E-01
ke	-2.02E-03	1.24E-04	-7.95E-01	9.81E-02
V₁	2.96E+00	-1.53E-01	2.99E+02	8.15E-02
C0	-9.19E-01	6.41E-03	8.25E+00	3.43E+01

12

λ	2.97E+00	-4.04E-01	3.53E-01	-4.01E-01
ke	-9.96E-03	2.04E-04	-7.66E-01	1.19E-01
V₁	1.35E+01	-2.44E-01	4.97E+02	1.55E-01
C0	-1.14E+01	2.80E-02	5.71E+01	2.71E+02

13

λ	1.77E+00	-4.32E-01	3.51E-01	-4.21E-01
ke	-9.53E-03	2.76E-04	-7.60E-01	1.04E-01
V₁	8.42E+00	-2.27E-01	3.24E+02	2.04E-01
C0	-1.65E+01	5.06E-02	1.08E+02	8.64E+02

M3 Modèle à mélange non-instantané à deux compartiments

λ (h^{-1}), a (h^{-1}), A (), V_1 (L), C_0 (ng/L), n (5)

sujets	Estimations						Critères	
	λ	a_1	a_2	A1	A2	V_1	RMSE	AIC
1	8.350	0.243	0.243	1.537	0.285	283.46	0.468	126.11
2	13.138	0.134	0.134	1.109	0.284	214.36	0.288	134.90
3	9.657	0.310	1.000E-06	2.306	0.262	347.10	0.299	129.56
4	9.494	0.352	1.000E-06	2.696	0.202	374.79	0.344	142.36
6	11.152	0.260	1.000E-06	2.272	0.210	430.73	0.283	118.98
7	11.593	0.456	0.016	2.119	0.332	204.80	0.199	134.60
8	11.339	0.161	0.161	0.643	0.288	188.53	0.537	139.21
10	9.792	0.194	0.194	1.185	0.308	371.57	0.472	127.87
12	11.467	0.261	1.000E-06	1.755	0.241	317.70	0.407	136.84
13	11.595	1.000E-06	0.283	0.046	0.461	56.37	0.391	141.80

sujet	% Erreur Résiduelle					
	λ	a_1	a_2	A1	A2	V_1
1	20.2	2.1E+04	1.8E-01	1.6E+02	1.8E-05	0
2	8.4	5.8E+04	2.2E-03	5.0E+02	7.9E-05	0
3	9.3	1.1E+02	4.8E+07	5.9E+08	5.9E+08	5.9E+08
4	10.3	8.8E+01	5.1E+07	3.6E+08	3.6E+08	3.6E+08
6	9.2	1.3E+02	8.0E+07	5.1E+08	5.1E+08	5.1E+08
7	17.2	6.3E+03	6.9E+05	2.0E+02	7.8E+02	0
8	7.5	2.4E+04	7.3E-03	7.3E+02	0	2.5E-10
10	12.8	2.5E+04	3.6E-03	2.6E+02	0	1.6E-10
12	9.2	1.1E+04	2.7E+09	1.7E+02	1.4E+02	0
13	9.2	4.6E+09	7.0E+03	2.3E+04	4.8E+02	0

paramètres d'optimisation

valeurs initiales: [10 1 1e-5 1 1e-3 100]

borne minimale: [1e-6 1e-6 1e-6 1e-6 1e-6
1e-6]

borne maximale: [100 10 1 10 1 1000]

sujet	Paramètres Physiologiques			R moyen au Cpt 0	
	AUC	AUMC (h)	MRT (h)	μ (h)	σ^2
1	1967.9	8936.5	4.54	0.599	0.072
2	4494.1	28362.0	6.31	0.381	0.029
3	3612.7	23024.0	6.37	0.518	0.054
4	5413.0	30819.0	5.69	0.527	0.055
6	2225.9	13608.0	6.11	0.448	0.040
7	6258.2	40691.0	6.50	0.431	0.037
8	2928.2	16887.0	5.77	0.441	0.039
10	2023.6	10543.0	5.21	0.511	0.052
12	3590.7	23916.0	6.66	0.436	0.038
13	4488.0	27618.0	6.15	0.431	0.037

$$\mu = n / \lambda$$

$$\sigma^2 = n / \lambda^2$$

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

1	λ	a1	a2	A1	A2	V ₁
λ	2.84E+00	2.43E-02	5.24E+02	3.80E-01	1.80E+07	-Inf
a1	2.13E+00	2.72E+03	7.94E+00	-6.73E-04	-3.19E+04	Inf
a2	3.95E-01	1.85E-01	2.00E-07	5.39E+06	2.55E+14	-Inf
A1	1.57E+00	-8.57E-02	5.90E+03	5.97E+00	7.93E+06	-Inf
A2	1.57E+00	-8.58E-02	5.90E+03	1.00E+00	2.66E-15	Inf
V ₁	-1.01E-02	5.51E-04	-3.79E+01	-6.43E-03	1.30E-02	0
2						
λ	1.21E+00	2.88E-02	1.94E+05	6.86E-01	1.70E+07	-Inf
a1	2.47E+00	6.09E+03	1.11E+03	-2.65E-04	-6.58E+03	Inf
a2	6.33E-01	2.56E-01	8.81E-12	1.12E+11	2.79E+18	-Inf
A1	4.17E+00	-1.15E-01	1.85E+06	3.06E+01	8.10E+05	-Inf
A2	4.17E+00	-1.15E-01	1.85E+06	1.00E+00	4.97E-14	-Inf
V ₁	-2.71E-02	7.45E-04	-1.20E+04	-6.50E-03	-7.25E-03	0
3						
λ	8.11E-01	-6.41E-01	-5.46E-01	-2.82E-07	-9.46E-07	-3.24E-07
a1	-2.00E-01	1.19E-01	9.72E-01	4.67E-07	1.65E-06	5.61E-07
a2	-2.38E-01	1.63E-01	2.35E-01	4.66E-07	1.67E-06	5.67E-07
A1	-3.48E+00	2.21E+00	3.09E+00	1.88E+14	1.00E+00	1.00E+00
A2	-1.33E+00	8.88E-01	1.26E+00	2.13E+13	2.43E+12	1.00E+00
V ₁	-6.01E+02	4.00E+02	5.66E+02	2.82E+16	3.21E+15	4.25E+18

4

λ	9.56E-01	-6.49E-01	-5.43E-01	1.01E-07	-9.42E-07	7.59E-08
a1	-1.96E-01	9.58E-02	9.65E-01	-2.11E-07	1.65E-06	-1.29E-07
a2	-2.69E-01	1.51E-01	2.56E-01	-2.25E-07	1.69E-06	-1.32E-07
A1	9.61E-01	-6.36E-01	-1.11E+00	9.49E+13	1.00E+00	1.00E+00
A2	-6.71E-01	3.72E-01	6.24E-01	7.11E+12	5.32E+11	1.00E+00
V₁	1.01E+02	-5.40E+01	-9.02E+01	1.32E+16	9.88E+14	1.83E+18

6

λ	1.04E+00	-5.84E-01	-5.04E-01	3.50E-07	-9.26E-07	2.68E-07
a1	-2.10E-01	1.23E-01	9.79E-01	-6.57E-07	1.80E-06	-4.75E-07
a2	-4.10E-01	2.74E-01	6.35E-01	-6.66E-07	1.82E-06	-4.78E-07
A1	4.15E+00	-2.67E+00	-6.15E+00	1.34E+14	1.00E+00	1.00E+00
A2	-1.01E+00	6.75E-01	1.55E+00	1.24E+13	1.15E+12	1.00E+00
V₁	6.01E+02	-3.67E+02	-8.37E+02	2.55E+16	2.35E+15	4.82E+18

7

λ	3.97E+00	1.24E-02	6.42E-03	2.24E-01	2.46E-01	-Inf
a1	7.05E-01	8.18E+02	6.63E-04	-1.46E-03	-1.42E-02	Inf
a2	1.38E+00	2.04E+00	1.16E+04	2.85E-05	-8.88E-04	Inf
A1	1.89E+00	-1.76E-01	1.29E-02	1.78E+01	4.67E-02	-Inf
A2	1.26E+00	-1.05E+00	-2.46E-01	5.08E-01	6.63E+00	-Inf
V₁	-2.16E-02	3.53E-03	2.66E-04	-1.12E-02	-1.62E-03	0

8

λ	7.31E-01	5.76E-02	8.59E+04	1.24E+00	Inf	-6.15E+07
a1	1.92E+00	1.53E+03	9.78E+02	-1.09E-03	-Inf	5.41E+04
a2	8.61E-01	4.48E-01	1.37E-10	-7.28E+09	-Inf	3.62E+17
A1	4.96E+00	-1.99E-01	-4.00E+05	2.19E+01	Inf	-2.26E+06
A2	4.96E+00	-1.99E-01	-4.00E+05	1.00E+00	0	Indéfini
V₁	-2.45E-02	9.84E-04	1.97E+03	-4.94E-03	0	2.17E-19

10

λ	1.57E+00	3.31E-02	6.17E+04	6.33E-01	Inf	-1.33E+07
a1	2.05E+00	2.44E+03	7.63E+02	-7.13E-04	-Inf	1.50E+04
a2	5.34E-01	2.60E-01	4.77E-11	-2.18E+10	-Inf	4.57E+17
A1	2.47E+00	-1.09E-01	-4.67E+05	9.65E+00	Inf	-2.18E+06
A2	2.47E+00	-1.09E-01	-4.67E+05	1.00E+00	0	Indéfini
V₁	-9.91E-03	4.39E-04	1.87E+03	-4.02E-03	0	3.52E-19

12

λ	1.10E+00	3.01E-02	3.83E-02	7.81E-01	5.37E+00	-Inf
a1	9.19E-01	8.43E+02	1.59E-03	-1.38E-03	-6.54E-02	Inf
a2	1.11E+00	1.27E+00	7.55E+02	7.84E-04	-2.44E-02	-Inf
A1	2.39E+00	-1.17E-01	6.26E-02	8.46E+00	9.05E-01	-Inf
A2	1.91E+00	-6.42E-01	-2.27E-01	8.89E-01	1.14E-01	-Inf
V₁	-1.46E-02	1.13E-03	-1.74E-04	-6.20E-03	-7.60E-04	0

13

λ	1.14E+00	2.50E-02	5.91E-02	5.77E-01	3.92E+00	-Inf
a1	1.23E+00	2.14E+03	5.84E-04	-4.29E-03	-1.40E-03	Inf
a2	1.26E+00	5.38E-01	3.97E+02	-6.82E-03	-1.61E-02	Inf
A1	6.46E+00	-2.08E+00	-1.43E+00	1.10E+02	4.85E-02	-Inf
A2	9.33E+00	-1.45E-01	-7.15E-01	1.14E+00	4.98E+00	-Inf
V₁	-8.17E-02	2.90E-03	7.03E-03	-1.01E-02	-8.19E-03	0

M4 Modèle stochastique avec compartiment d'absorption non-homogène
 α (), β (h^{-1}), k_e (h^{-1}), V_1 (L)

sujets	Estimations				Critères	
	α	β	k_e	V_1	RMSE	AIC
1	2.672	0.003	0.415	90.82	0.426	123.66
2	500.000	0.002	0.158	131.01	0.213	127.76
3	500.000	0.002	0.191	150.48	0.407	136.75
4	500.000	0.002	0.222	151.45	0.451	148.84
6	500.000	0.003	0.190	180.06	0.347	123.51
7	500.000	0.004	0.181	111.83	0.375	148.99
8	17.659	0.000	0.349	88.47	0.343	128.05
10	0.378	0.001	0.379	123.62	0.296	116.50
12	196.638	0.005	0.173	157.99	0.357	133.41
13	500.000	0.002	0.196	111.62	0.319	136.84

sujet	% Erreur Résiduelle			
	α	β	k_e	V_1
1	3.70E+07	2.61E+07	1.08E+05	1.08E+05
2	3.91E+04	3.91E+04	2.01E+01	1.81E+01
3	6.98E+04	6.98E+04	2.79E+01	2.84E+01
4	7.60E+04	7.60E+04	2.58E+01	2.87E+01
6	6.14E+04	6.14E+04	2.23E+01	2.30E+01
7	6.28E+04	6.29E+04	1.79E+01	1.88E+01
8	4.39E+12	3.98E+12	6.07E+07	6.07E+07
10	4.39E+09	2.39E+09	1.40E+06	1.40E+06
12	2.47E+04	2.47E+04	3.23E+01	3.04E+01
13	5.67E+04	5.67E+04	2.62E+01	2.63E+01

paramètres d'optimisation

valeurs initiales: [10 1e-2 1e-1 50]

borne minimale: [1e-6 1e-6 1e-6 1e-6]

borne maximale: [500 10 50 10000]

sujet	Paramètres Physiologiques				
	moy(ka)	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)
1	0.0083	37.69	1985.80	9401.00	4.73
2	1.1160	20.74	4588.80	28130.00	6.13
3	1.2119	28.70	3395.90	18516.00	5.45
4	1.2248	33.63	5130.60	25255.00	4.92
6	1.3700	34.13	2140.80	11575.00	5.41
7	2.1990	20.19	6009.00	32263.00	5.37
8	0.0001	30.86	3216.80	18022.00	5.60
10	0.0005	46.85	2125.20	11043.00	5.20
12	0.9938	27.40	3516.50	20743.00	5.90
13	0.9732	21.85	4466.40	24542.00	5.49

ka = $\alpha * \beta$

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets

		α	β	ke	V_1
1	α	9.7647E+11	-1.0000E+00	-9.9999E-01	1.00E+00
	β	-7.9725E+08	6.5093E+05	9.9997E-01	-1.00E+00
	ke	-4.4084E+08	3.5993E+05	1.9903E+05	-1.00E+00
	V_1	9.6478E+10	-7.8770E+07	-4.3558E+07	9.53E+09
2	α	3.8129E+10	-1.0000E+00	-7.6843E-01	7.42E-01
	β	-1.7021E+05	7.5987E-01	7.6809E-01	-7.42E-01
	ke	-4.7694E+03	2.1282E-02	1.0103E-03	-9.48E-01
	V_1	3.4376E+06	-1.5338E+01	-7.1474E-01	5.63E+02
3	α	1.2187E+11	-1.0000E+00	-7.5330E-01	7.03E-01
	β	-5.9088E+05	2.8649E+00	7.5296E-01	-7.02E-01
	ke	-1.3970E+04	6.7705E-02	2.8222E-03	-9.37E-01
	V_1	1.0489E+07	-5.0828E+01	-2.1275E+00	1.83E+03
4	α	1.4438E+11	-1.0000E+00	-7.5115E-01	6.75E-01
	β	-7.0750E+05	3.4670E+00	7.5082E-01	-6.74E-01
	ke	-1.6363E+04	8.0146E-02	3.2865E-03	-9.29E-01
	V_1	1.1151E+07	-5.4614E+01	-2.3178E+00	1.89E+03
6	α	9.4292E+10	-1.0000E+00	-7.2443E-01	6.75E-01
	β	-5.1687E+05	2.8332E+00	7.2411E-01	-6.75E-01
	ke	-9.4005E+03	5.1506E-02	1.7858E-03	-9.27E-01
	V_1	8.5913E+06	-4.7068E+01	-1.6222E+00	1.72E+03

7

α	9.8663E+10	-1.0000E+00	-5.4339E-01	5.12E-01
β	-8.6843E+05	7.6440E+00	5.4302E-01	-5.11E-01
ke	-5.5275E+03	4.8620E-02	1.0488E-03	-8.74E-01
V_1	3.3711E+06	-2.9648E+01	-5.9411E-01	4.40E+02

8

α	6.0011E+23	-1.0000E+00	-1.0000E+00	1.00E+00
β	-1.8251E+17	5.5508E+10	1.0000E+00	-1.00E+00
ke	-1.6396E+17	4.9864E+10	4.4795E+10	-1.00E+00
V_1	4.1590E+19	-1.2649E+13	-1.1363E+13	2.88E+15

10

α	2.7512E+14	-1.0000E+00	-1.0000E+00	1.00E+00
β	-5.5646E+11	1.1255E+09	1.0000E+00	-1.00E+00
ke	-8.7991E+10	1.7797E+08	2.8142E+07	-1.00E+00
V_1	2.8701E+13	-5.8051E+10	-9.1793E+09	2.99E+12

12

α	2.3580E+09	-1.0000E+00	-7.8917E-01	7.51E-01
β	-6.0597E+04	1.5573E+00	7.8829E-01	-7.50E-01
ke	-2.1475E+03	5.5127E-02	3.1404E-03	-9.53E-01
V_1	1.7481E+06	-4.4864E+01	-2.5620E+00	2.30E+03

13

α	8.0328E+10	-1.0000E+00	-7.9008E-01	7.35E-01
β	-3.1270E+05	1.2173E+00	7.8973E-01	-7.35E-01
ke	-1.1497E+04	4.4734E-02	2.6360E-03	-9.51E-01
V_1	6.1108E+06	-2.3775E+01	-1.4315E+00	8.60E+02

**M4' Modèle stochastique avec compartiment d'absorption non-homogène
et concentration initiale non-nulle**

α (), β (h^{-1}), k_e (h^{-1}), V_1 (L), $C(0)$ (ng/mL)

sujets	Estimations					Critères	
	α	β	k_e	V_1	$C(0)$	RMSE	AIC
1	481.321	0.000	0.333	123.26	41.80	0.501	128.48
2	500.000	0.002	0.158	166.43	150.30	0.294	135.63
3	500.000	0.002	0.187	179.64	90.90	0.463	140.48
4	500.000	0.003	0.219	172.87	123.80	0.503	152.03
6	500.000	0.003	0.186	219.44	64.30	0.405	127.64
7	500.000	0.004	0.178	141.61	216.00	0.425	152.33
8	8.144	0.000	0.328	110.46	107.10	0.458	135.79
10	2.699	0.000	0.374	130.72	22.10	0.354	121.08
12	500.000	0.002	0.170	192.80	95.30	0.429	138.31
13	500.000	0.002	0.194	133.60	130.50	0.389	141.97

sujet	% Erreur Résiduelle				
	α	β	k_e	V_1	$C(0)$
1	1.02E+06	1.02E+06	4.70E+02	5.03E+02	2.15E+02
2	9.09E+04	9.10E+04	3.18E+01	5.24E+01	1.22E+02
3	1.38E+05	1.38E+05	3.25E+01	8.04E+01	3.65E+02
4	1.43E+05	1.43E+05	2.93E+01	8.14E+01	5.12E+02
6	1.37E+05	1.37E+05	2.74E+01	8.41E+01	3.54E+02
7	2.12E+05	2.13E+05	2.07E+01	2.18E+02	8.58E+02
8	7.66E+12	6.40E+12	2.42E+08	2.71E+08	7.25E+01
10	1.59E+12	1.12E+12	1.34E+07	1.38E+07	1.67E+02
12	1.19E+05	1.19E+05	4.03E+01	6.65E+01	2.13E+02
13	1.08E+05	1.08E+05	3.46E+01	5.81E+01	1.91E+02

sujet	Paramètres Physiologiques				
	moy(ka)	Cl (L/h)	AUC	AUMC (h)	MRT (h)
1	0.2116	41.01	1948.40	8845.50	4.54
2	0.9291	26.22	4536.50	23607.00	5.20
3	1.2430	33.55	3373.70	16446.00	4.87
4	1.2625	37.86	5112.90	23122.00	4.52
6	1.3805	40.80	2124.90	10114.00	4.76
7	2.2489	25.21	5985.00	27180.00	4.54
8	0.0001	36.25	3055.40	16448.00	5.38
10	2.1E-05	48.91	2093.70	10762.00	5.14
12	0.9480	32.79	3471.70	18104.00	5.21
13	0.8826	25.93	4417.60	21672.00	4.91

$ka = \alpha * \beta$

Matrice de Covariance-Corrélation

Sujets		α	β	ke	V_1	C(0)
1	α	2.42E+13	-1.00E+00	-9.90E-01	9.90E-01	6.94E-01
	β	-2.20E+07	2.01E+01	9.90E-01	-9.90E-01	-6.94E-01
	ke	-7.60E+06	6.93E+00	2.44E+00	-9.99E-01	-6.29E-01
	V_1	3.02E+09	-2.75E+03	-9.67E+02	3.84E+05	6.46E-01
	C(0)	3.07E+08	-2.80E+02	-8.84E+01	3.60E+04	8.10E+03
	2	α	2.07E+11	-1.00E+00	-7.68E-01	8.82E-01
β		-7.68E+05	2.86E+00	7.68E-01	-8.82E-01	-6.82E-01
ke		-1.75E+04	6.51E-02	2.51E-03	-8.27E-01	-3.23E-01
V_1		3.50E+07	-1.30E+02	-3.62E+00	7.61E+03	7.74E-01
C(0)		5.68E+07	-2.11E+02	-2.97E+00	1.24E+04	3.36E+04
3		α	4.76E+11	-1.00E+00	-7.54E-01	8.81E-01
	β	-2.37E+06	1.18E+01	7.54E-01	-8.81E-01	-7.57E-01
	ke	-3.15E+04	1.57E-01	3.67E-03	-7.36E-01	-4.04E-01
	V_1	8.78E+07	-4.37E+02	-6.44E+00	2.08E+04	9.02E-01
	C(0)	1.73E+08	-8.62E+02	-8.12E+00	4.32E+04	1.10E+05
	4	α	5.12E+11	-1.00E+00	-7.54E-01	8.77E-01
β		-2.59E+06	1.31E+01	7.53E-01	-8.77E-01	-7.68E-01
ke		-3.46E+04	1.75E-01	4.11E-03	-7.23E-01	-4.15E-01
V_1		8.82E+07	-4.46E+02	-6.52E+00	1.98E+04	9.14E-01
C(0)		3.48E+08	-1.76E+03	-1.69E+01	8.15E+04	4.02E+05
6		α	9.45E+09	-1.00E+00	-1.00E+00	1.00E+00
	β	-4.43E+13	2.08E+17	1.00E+00	-1.00E+00	-7.01E-01
	ke	-2.51E+07	1.18E+11	6.65E+04	-1.00E+00	-6.96E-01
	V_1	2.78E+10	-1.30E+14	-7.36E+07	8.15E+10	6.96E-01
	C(0)	3.06E+06	-1.44E+10	-8.10E+03	8.96E+06	2.04E+03
	7	α	4.66E+11	-1.00E+00	-7.47E-01	8.87E-01
β		-2.58E+06	1.43E+01	7.46E-01	-8.87E-01	-7.91E-01
ke		-2.60E+04	1.44E-01	2.59E-03	-7.07E-01	-4.40E-01
V_1		1.12E+08	-6.18E+02	-6.64E+00	3.40E+04	9.35E-01
C(0)		1.23E+08	-6.80E+02	-5.10E+00	3.93E+04	5.18E+04

8

α	1.13E+12	-1.00E+00	-5.80E-01	9.30E-01	9.13E-01
β	-1.02E+07	9.15E+01	5.80E-01	-9.30E-01	-9.13E-01
ke	-2.27E+04	2.05E-01	1.36E-03	-5.06E-01	-4.20E-01
V_1	3.04E+08	-2.74E+03	-5.75E+00	9.49E+04	9.94E-01
$C(0)$	1.80E+09	-1.62E+04	-2.87E+01	5.68E+05	3.44E+06

10

α	3.89E+23	-1.00E+00	-1.00E+00	1.00E+00	2.83E-01
β	-6.18E+17	9.81E+11	1.00E+00	-1.00E+00	-2.83E-01
ke	-4.96E+17	7.87E+11	6.32E+11	-1.00E+00	-2.83E-01
V_1	1.87E+20	-2.96E+14	-2.38E+14	8.95E+16	2.83E-01
$C(0)$	1.37E+13	-2.18E+07	-1.75E+07	6.57E+09	6.03E+03

12

α	5.91E+21	-1.00E+00	-9.98E-01	9.98E-01	5.61E-01
β	-5.60E+15	5.30E+09	9.97E-01	-9.97E-01	-5.74E-01
ke	-3.21E+15	3.03E+09	1.74E+09	-1.00E+00	-5.31E-01
V_1	1.27E+18	-1.21E+12	-6.94E+11	2.76E+14	5.31E-01
$C(0)$	3.15E+12	-3.05E+06	-1.62E+06	6.45E+08	5.34E+03

13

α	1.85E+21	-1.00E+00	-1.00E+00	1.00E+00	-1.42E-01
β	-3.74E+15	7.55E+09	1.00E+00	-1.00E+00	1.37E-01
ke	-2.15E+15	4.34E+09	2.50E+09	-1.00E+00	1.53E-01
V_1	7.73E+17	-1.56E+12	-8.99E+11	3.23E+14	-1.53E-01
$C(0)$	-2.25E+11	4.38E+05	2.83E+05	-1.02E+08	1.36E+03

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier notre groupe de recherche, le Dr Laurent Claret et Amir Tahami Monfared, pour la formation et l'assistance scientifique nécessaire pour accomplir ce projet. En plus d'être des camarades de travail compétents, je les salue en tant qu'amis. Je remercie le Dr Athanassios Iliadis pour nous avoir prêté ses données, le Dr James Matis pour son support scientifique, et le Dr Patrice Hildgen pour son assistance à la rédaction de cette mémoire. Je remercie aussi la chaire de population pharmacocinétique de l'Association Canadienne de Fabricants de Produits Pharmaceutiques (ACFPP) et la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal pour le support de ce projet. Je salue les étudiants et les professeurs de la faculté pour leur camaraderie et l'enseignement offert durant ma formation. Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'encouragement et le support de ma famille, mes amis et ma chère Georgina Ngo.