

Université de Montréal

**Modélisation de l'Observance et Détermination de son  
Impact Biopharmaceutique**

par

**Sarem Sarem**

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté de pharmacie  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en sciences pharmaceutiques  
option technologie pharmaceutique

Septembre 2009

©, Sarem Sarem, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Modélisation de l'Observance et Détermination de son Impact  
Biopharmaceutique**

Présenté par :

**Sarem SAREM**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

**Jean LACHAINE**, président-rapporteur

**Fahima NEKKA**, directeur de recherche

**Sylvie PERREAULT**, membre du jury

## Résumé

L'observance, qui décrit à quel degré le patient suit la prescription, est un facteur essentiel pour que le traitement réussisse. Les observances des patients varient beaucoup et l'efficacité du médicament varie parallèlement. Par conséquent, il faut avoir des paramètres sensibles et fiables pour mesurer l'observance. Dans la littérature, on trouve beaucoup de paramètres pour évaluer l'observance mais leurs avantages, limites et inconvénients, en ce qui concerne l'évaluation de l'impact de l'observance sur les effets des médicaments n'ont pas encore été étudiés en profondeur. L'évaluation de ces paramètres nécessite de les tester dans différentes situations. Comme les données disponibles sur l'observance ne concernent pas un ensemble exhaustif de situations, le recours à la simulation, en s'inspirant des cas réels ou plausibles, est très pertinent. On a ainsi réussi à développer un modèle dont les paramètres sont simples et compréhensibles et qui est pratique et flexible pour simuler les différents cas et même les cas extrêmes de l'observance. On a proposé de nouveaux paramètres pour mesurer l'impact biopharmaceutique de l'observance. Ensuite, on a comparé la performance, en termes de sensibilité et la fiabilité, des paramètres proposés et celles de paramètres déjà utilisés. En conclusion, on peut souligner qu'il n'y a pas de paramètre parfait étant donné que chacun a ses propres limites. Par exemple, pour les médicaments dont les effets sont directement liés aux leurs concentrations plasmatiques, le pourcentage des doses prises, qui est le paramètre le plus utilisé, offre la pire performance; par contre, le pourcentage des doses correctes nettes qui est un nouveau paramètre possède une bonne performance et des avantages prometteurs.

**Mots clés :** paramètres de l'observance, modélisation d'observance, effets thérapeutiques, pharmacocinétique, simulation, patient virtuel, chaîne de Markov.

## Abstract

Compliance, which refers to the degree of the conformity to the prescription, is an essential factor for a successful treatment. The compliances of patients vary widely and the effectiveness of medication varies in parallel. Therefore, we need to have reliable and sensible parameters to measure it. In literature, there are many parameters to describe it, but their advantages, disadvantages and limitations regarding the assessment of the impact of compliance on drug have not yet been studied in depth. The evaluation of these parameters requires testing them in different situations. As available compliance data are not exhaustive, the use of the simulation, based on real or plausible cases, is very relevant. We succeeded to develop a model whose parameters are simple and understandable and which is convenient and flexible to simulate the different cases and even the extreme cases of compliance. We proposed new parameters for measuring the biopharmaceutical impact of compliance. Then, we compared the performance, in terms of sensibility and reliability, of these parameters and those already used to assess compliance and discussed their performances and limitations. In conclusion, we can emphasize that there is no ideal parameter since each one has its own limitations. For example, for drugs whose effects are directly related to their plasma concentrations, the percentage of taken doses, which is the most used parameter, has the worst performance, on the other hand, the percentage of the weighted correct doses, which is a new parameter, possesses a good performance and promising advantages.

**Keywords:** compliance parameters, compliance modeling, therapeutic outcomes, pharmacokinetics, simulation, virtual patient, Markov chain.

## Table des matières

|   |       |
|---|-------|
| Page de titre .....   | i     |
| Page d'identification du jury .....                             | ii    |
| Résumé.....   | iii   |
| Abstract.....   | iv    |
| Table des matières.....   | v     |
| Liste des Tableaux .....  | ix    |
| Liste des Figures .....   | xii   |
| Liste des Abréviations.....                                     | xvii  |
| Dédicace.....   | xviii |
| Remerciements.....  | xix   |
| 1 Chapitre I : Introduction.....                                | 1     |
| 1.1 Importance de la prise en compte de la non-observance ..... | 1     |
| 1.2 Problématique et contexte.....                              | 2     |
| 1.3 Objectif de recherche .....                                 | 3     |
| 1.4 Résumé des procédures.....                                  | 4     |
| 1.5 Méthodes pour mesurer l'observance .....                    | 5     |
| 1.6 Données disponibles .....                                   | 8     |
| 1.7 Évaluation de l'observance .....                            | 10    |
| 1.8 Définitions des paramètres pour mesurer l'observance .....  | 11    |
| 1.8.1 Paramètres utilisés dans la littérature.....              | 13    |
| 1.8.1.1 Pourcentage des Doses Prises (PDP) .....                | 14    |
| 1.8.1.2 Pourcentage des Jours Couverts (PJCo).....              | 18    |
| 1.8.1.3 Compliance Timing CT (25 %) .....                       | 19    |
| 1.8.2 Nouveaux paramètres proposés .....                        | 20    |
| 1.8.2.1 Pourcentage des Doses Correctes (PDC).....              | 20    |
| 1.8.2.2 Pourcentage des doses correctes nettes (Z).....         | 21    |
| 1.8.2.3 Pourcentage des Jours Corrects (PJC) .....              | 22    |
| 1.8.2.4 Facteur de Ponctualité (FP).....                        | 23    |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1.8.2.5 | Compliance Timing (X%) (CT(X%)).....  | 23 |
| 1.8.3   | Résumé des définitions des paramètres .....   | 24 |
| 1.9     | Définitions des paramètres pour mesurer la persistance.....   | 24 |
| 1.9.1   | Taux d'interruption et du maintien du traitement « Discontinuation and continuation rates» .....            | 24 |
| 1.9.2   | Échange « Switching ».....  | 25 |
| 1.9.3   | Observance de l'exécution des renouvellements d'ordonnances « Refill adherence/compliance or failure» ..... | 25 |
| 1.9.4   | Rétention / turbulence « Retentiveness/turbulence».....   | 26 |
| 1.10    | Kaletra® : le médicament modèle .....   | 27 |
| 1.10.1  | Pharmacologie et la dose recommandée .....  | 27 |
| 1.10.2  | Paramètres pharmacocinétiques.....  | 29 |
| 1.11    | Approche markovienne .....  | 29 |
| 2       | Chapitre II: Modélisation de l'observance.....  | 34 |
| 2.1     | Modélisation de l'observance en utilisant la chaîne de Markov .....   | 34 |
| 2.1.1   | Terminologie et définitions.....  | 34 |
| 2.1.2   | Détermination des matrices de transition.....   | 39 |
| 2.1.3   | Écart type de la distribution des TR autour des TN.....   | 44 |
| 2.1.4   | Catégories d'observance .....   | 50 |
| 2.1.5   | Processus de modélisation .....   | 51 |
| 2.2     | Validation du modèle .....  | 53 |
| 2.2.1   | Régression linéaire entre les données réelles et simulées.....  | 54 |
| 2.2.2   | Coefficient de corrélation (R) entre les données réelles et simulées .....                                  | 61 |
| 2.3     | Approche markovienne alternative pour simuler l'observance .....  | 66 |
| 2.3.1   | Évaluation des deux approches .....   | 67 |
| 2.3.2   | Conclusion relative aux approches markoviennes .....  | 72 |
| 2.4     | Caractéristiques du modèle développé.....   | 73 |
| 2.5     | Applications du modèle de l'observance .....  | 73 |
| 2.5.1.1 | Résultats du temps thérapeutique.....   | 75 |
| 2.5.1.2 | Résultats du pourcentage de doses correctes (PDC).....  | 77 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 2.5.2   | Simulation de catégories particulières d'observance .....                               | 79  |
| 2.5.3   | Simulation de cas plausibles .....  | 80  |
| 2.5.3.1 | Observance parfaite avec ponctualité parfaite : .....                                   | 81  |
| 2.5.3.2 | Observance moyenne avec ponctualité moyenne : .....                                     | 84  |
| 2.5.3.3 | Mauvaise observance avec ponctualité moyenne : .....                                    | 86  |
| 2.5.3.4 | Mauvaise observance avec mauvaise ponctualité : .....                                   | 88  |
| 2.5.3.5 | Observance parfaite avec mauvaise ponctualité : .....                                   | 90  |
| 2.5.4   | Impact de la ponctualité .....  | 92  |
| 2.6     | Perspectives des applications du modèle .....   | 94  |
| 3       | Chapitre III : Évaluation des paramètres principaux d'observance .....                  | 96  |
| 3.1     | Méthodologie .....  | 96  |
| 3.1.1   | Techniques statistiques .....   | 96  |
| 3.1.1.1 | Coefficient de corrélation (R) .....  | 96  |
| 3.1.1.2 | Régression linéaire.....  | 97  |
| 3.1.2   | Cas d'observance utilisés pour tester la performance des paramètres .....               | 98  |
| 3.1.2.1 | Cas réels .....   | 99  |
| 3.1.2.2 | Cas extrapolés .....  | 99  |
| 3.1.2.3 | Cas supplémentaires.....  | 103 |
| 3.2     | Résultats .....   | 106 |
| 3.2.1   | Résultats relatifs aux cas réels .....  | 107 |
| 3.2.2   | Résultats relatifs aux cas extrapolés.....  | 108 |
| 3.2.3   | Résultats relatifs aux cas supplémentaires .....  | 110 |
| 3.2.4   | Comparaison entre les paramètres d'observance .....                                     | 110 |
| 3.2.4.1 | Catégories des cas supplémentaires .....  | 110 |
| 3.2.4.2 | Classification et évaluation des paramètres .....                                       | 112 |
| 3.3     | Discussion .....  | 119 |
| 3.3.1   | Discussion relative aux cas réels.....  | 119 |
| 3.3.2   | Inférences de la valeur du coefficient de corrélation et de la régression linéaire..... | 119 |
| 3.3.3   | Discussion relative aux cas extrapolés.....   | 122 |

|       |   |       |
|-------|---|-------|
| 3.3.4 | Discussion relative aux cas supplémentaires .....   | 123   |
| 3.3.5 | Marge de validité et transférabilité des résultats.....   | 128   |
|       | Discussion générale et Conclusions.....   | 129   |
|       | Bibliographie.....  | 131   |
|       | Annexe 1 : Écart entre TN et TR.....  | xix   |
|       | Annexe 2 : Fonction de MATLAB pour appliquer l'approche markovienne alternative<br>.....  | xxvii |
|       | Annexe 3 : Figures des profils des paramètres d'observance pour les cas<br>supplémentaires.....   | xxix  |
|       | Annexe 4 : Valeurs numériques des moyennes des coefficients de corrélation entre les<br>paramètres et le temps thérapeutiques dans les différentes séries et catégories<br>d'observance ..... | liii  |



## Liste des Tableaux

|  |    |
|--|----|
| Table i : La matrice de transition.....  | 32 |
| Table ii : De haut en bas : les probabilités d'événements pour les patients numérotés de 1 à 30. Les colonnes 1,2,3, 4, 5, 6,7,8,9 donnent les probabilités $a_{00}, a_{01}, a_{02}, a_{10}, a_{11}, a_{12}, a_{20}, a_{21}, a_{22}$ , respectivement. Les patients dont le numéro est de 1 à 15 sont les patients soumis au régime QD, les patients dont le numéro est de 16 à 30 sont les patients soumis au régime BID. Les NaN indiquent que le patient n'a pas cette catégorie d'événements parmi ses données. .... | 41 |
| Table iii : De haut en bas : les probabilités d'événements pour tous les patients, les patients soumis au régime QD et les patients soumis au régime BID, respectivement. Les colonnes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 donnent les probabilités $a_{00}, a_{01}, a_{02}, a_{10}, a_{11}, a_{12}, a_{20}, a_{21}, a_{22}$ , respectivement. ....  | 42 |
| Table iv : De haut en bas : les probabilités d'événements qui représentent l'observance : excellente, moyenne, faible et mauvaise, respectivement, pour tous les patients, les patients soumis au régime QD et les patients soumis au régime BID, respectivement. Les colonnes 1,2,3,4, 5,6,7,8,9 donnent les probabilités $a_{00}, a_{01}, a_{02}, a_{10}, a_{11}, a_{12}, a_{20}, a_{21}, a_{22}$ , respectivement. ....   | 44 |
| Table v: Les coefficients de corrélation entre les temps thérapeutiques réels et les temps thérapeutiques virtuels. ....   | 61 |
| Table vi: Les coefficients de corrélation entre les temps non efficaces réels et les temps non efficaces virtuels. ....  | 62 |
| Table vii : Les coefficients de corrélation entre les temps toxiques réels et les temps thérapeutiques toxiques.....   | 62 |
| Table viii : Les coefficients de corrélation entre les PDC réels et les PDC virtuels.....  | 63 |
| Table ix : Les coefficients de corrélation entre les PDO réels et les PDO virtuels. ....   | 63 |
| Table x : Les coefficients de corrélation entre les PDD réels et les PDD virtuels.....   | 64 |
| Table xi : Les coefficients de corrélation entre les temps thérapeutiques réels et les temps thérapeutiques virtuels obtenus par des simulations pour 180 et 1000 jours. ....  | 65 |

|  |     |
|--|-----|
| Table xii : Les coefficients de corrélation entre les : temps thérapeutique, temps toxique et temps non efficace PDC, PDD et PDO, réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant les approches markoviennes : ordinaire et alternative... 68                             | 68  |
| Table xiii : Les coefficients de corrélation entre les PDO <sub>2</sub> réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant les approches markoviennes : ordinaire et alternative..... 69   | 69  |
| Table xiv : Les coefficients de corrélation entre les PDO <sub>3-5</sub> réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant les approches markoviennes : ordinaire et alternative..... 70  | 70  |
| Table xv : Les coefficients de corrélation entre les Drug Holidays réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant l'approche markovienne ordinaire et alternative..... 72  | 72  |
| Table xvi : Comparaison de la corrélation entre les PDC réels et les PDC obtenus pas la simulation pour deux cas : 1 - Le cas de tous les patients. 2- Le cas des patients dont l'observance est relativement stable. .... 77  | 77  |
| Table xvii : Les résultats des t-tests entre les PDC et les temps thérapeutiques obtenus par la simulation de la catégorie de l'observance moyenne pour les deux groupes de patients et la moyenne des PDC et la moyenne des temps thérapeutiques réels des patients de chaque groupe. .... 80 | 80  |
| Table xviii : Les paramètres d'observance pour les différentes catégories simulées. .... 93  | 93  |
| Table xix : Les valeurs des PDC,PDP, PDD, et PDO moyennes obtenues suite aux changements des probabilités des DC pour obtenir les cas extrapolés en dépendant des données réelles des patients du deuxième groupe. .... 102  | 102 |
| Table xx : Les coefficients de corrélation entre les paramètres d'observance et le temps thérapeutique pour les patients du groupe (soumis au régime QD) et les patients du groupe(2) (soumis au régime BID). .... 107   | 107 |
| Table xxi : Les résultats de la comparaison en ce qui concerne la sensibilité des paramètres. « P » indique que le paramètre passe le test et « N » indique que le paramètre ne passe pas le test. .... 114  | 114 |

|  |     |
|--|-----|
| Table xxii : Les résultats de la comparaison en ce qui concerne la fiabilité des paramètres. « P » indique que le paramètre passe le test et « N » indique que le paramètre ne passe pas le test. .... | 115 |
|--|-----|

## Liste des Figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Les doses correctes, doses oubliées et doses doubles pour un patient qui prend deux doses par jour pour deux jours. Les (+) représentent les limites des intervalles associés aux temps nominaux, les (x) représentent les temps réels et les (*) représentent les temps nominaux..... | 12 |
| Figure 2 : Le profil (1) d'observance : PDO=20%, PDD=20% et PDP= 100%.....  | 15 |
| Figure 3: La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps correspondant au profil (1) d'observance. Le temps thérapeutique est 65.5 %.....   | 15 |
| Figure 4 : Le profil (2) d'observance : PDO=4%, PDD=4% et PDP= 100%.....  | 16 |
| Figure 5 : La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps correspondant au profil (2) d'observance. Le temps thérapeutique est 92 %.....  | 16 |
| Figure 6 : Le profil (3) d'observance : PDO=0%, PDD=0% et PDP= 100%.....  | 17 |
| Figure 7 : La concentration plasmatique de Lopinavir en fonction du temps correspondant au profil (3) d'observance. Le temps thérapeutique est 100 %.....   | 17 |
| Figure 8: La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps chez le patient numéro (9).....  | 28 |
| Figure 9 : La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps chez le patient numéro (23).....  | 28 |
| Figure 10 : Les événements $X$ du patient (9).....  | 37 |
| Figure 11 : Les événements $X$ du patient (23).....   | 38 |
| Figure 12 : Les heures de prises des doses à l'échelle d'une journée pour le patient numéro 3 qui prend une dose par jour. ....   | 45 |
| Figure 13 : Les heures de prises des doses à l'échelle d'une journée pour le patient numéro 25 qui prend deux doses par jo .....  | 45 |
| Figure 14 : Le PDF de la distribution normale dont $\mu = 0$ et $\sigma = 1.866$ .....  | 47 |
| Figure 15 : La répartition des écarts entre les TN et les TR de tous les patients. La moyenne de ces écarts est $M = -0.0548$ et l'écart type est $S = 1.866$ . ....  | 47 |
| Figure 16 : Le PDF de la distribution normale dont $\mu = 0$ et $\sigma = 2.3563$ .....   | 48 |

|   |    |
|---|----|
| Figure 17 : La répartition des écarts entre les TN et les TR des patients soumis au régime QD. La moyenne de ces écarts est $M = -0.0386$ et l'écart type est $S = 2.3563$ .<br>..... | 48 |
| Figure 18 : Le PDF de la distribution normale dont $\mu = 0$ et $\sigma = 1.866$ . .....  | 49 |
| Figure 19 : La répartition des écarts entre les TN et les TR pour les patients soumis au régime BID. La moyenne de ces écarts est $M = -0.1025$ et l'écart type $S = 1.5564$ . 49     |    |
| Figure 20 : les temps thérapeutiques réels vs. les temps thérapeutiques virtuels. ....  | 55 |
| Figure 21 : Les temps non efficaces réels vs. les temps non efficaces virtuels. ....  | 56 |
| Figure 22 : Les temps toxiques réels vs. les temps toxiques virtuels. ....  | 57 |
| Figure 23 : Les PDC réels vs. les PDC virtuels. ....  | 58 |
| Figure 24 : Les PDO réels vs les PDO virtuels. ....   | 59 |
| Figure 25 : Les PDD réels vs les PDD virtuels. ....   | 60 |
| Figure 26: Les $PDO_{3-5}$ réels et virtuels obtenus en utilisant l'approche markovienne ordinaire pour le groupe (2). ....   | 71 |
| Figure 27: Les $PDO_{3-5}$ réels et virtuels obtenus en utilisant l'approche markovienne alternative pour le groupe (2). ....   | 71 |
| Figure 28 : Les temps thérapeutiques réels vs. les temps thérapeutiques virtuels pour tous les patients pour le deuxième 90 jours. ....   | 75 |
| Figure 29 : Les temps thérapeutiques réels vs les temps thérapeutiques pour les 27 patients dont l'observance est relativement stable pour le deuxième 90 jours. ....                 | 76 |
| Figure 30 : Les PDC réels vs. les PDC virtuels pour tous les patients pour le deuxième 90 jours. ....   | 78 |
| Figure 31 : Les PDC réels vs. les PDC virtuels pour les 27 patients dont l'observance est relativement stable pour le deuxième 90 jours. ....   | 78 |
| Figure 32 : Les événements $X$ pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite. ....  | 82 |
| Figure 33 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite. ....   | 82 |
| Figure 34 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite. ....  | 83 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 35 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite. .... | 83 |
| Figure 36 : Les événements $X$ pour un patient qui a une observance moyenne avec ponctualité moyenne. ....                             | 84 |
| Figure 37 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une observance moyenne avec ponctualité moyenne. ....      | 84 |
| Figure 38 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui une observance moyenne avec ponctualité moyenne. ....         | 85 |
| Figure 39 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui une observance moyenne avec ponctualité moyenne. ....     | 85 |
| Figure 40 : Les événements $X$ pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne. ....                            | 86 |
| Figure 41 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne. ....     | 86 |
| Figure 42 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne. ....      | 87 |
| Figure 43 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne. ....  | 87 |
| Figure 44 : Les événements $X$ pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité. ....                           | 88 |
| Figure 45 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité. ....    | 88 |
| Figure 46 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité. ....     | 89 |
| Figure 47 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité. .... | 89 |
| Figure 48 : Les événements $X$ pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité. ....                           | 90 |
| Figure 49 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité. ....    | 90 |

- Figure 50 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité. .... 91
- Figure 51 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité. .... 91
- Figure 52 : Une marge thérapeutique vaste avec des déviations moyennes de la concentration. .... 105
- Figure 53 : La marge de concentration proposée pour calculer le temps thérapeutique de façon sensible afin de l'utiliser ensuite comme évaluateur direct de l'observance pour déterminer la performance des paramètres d'observance pour les cas supplémentaires. .... 106
- Figure 54 : Les coefficients de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique pour différents profils d'observance générés par la diminution de la probabilité des doses correctes pour le régime QD. Les courbes d'ajustement et les points des coefficients de corrélation pour les paramètres : PDP, PJC, **PDC**, Compliance Timing (15 %), Compliance Timing (25 %), Compliance Timing (50 %), et Z sont en bleu, noir, **jaune**, cyan, vert, mauve et rouge, respectivement. .... 108
- Figure 55 : Les coefficients de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique pour différents profils d'observance générés pas la diminution de la probabilité des doses correctes pour le régime BID. Les courbes d'ajustement et les points des coefficients de corrélation pour les paramètres : PDP, PJC, PDC, Compliance Timing (15 %), Compliance Timing (25 %), Compliance Timing (50 %), et Z sont en bleu, noir, jaune, cyan, vert, mauve et rouge, respectivement. .... 109
- Figure 56 : Les valeurs des R pour PDP, Z, PDC, PJC et CT(100%) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime QD pour différents taux entre les DO et les DD pour différents pourcentages des doses doubles par rapport aux doses incorrectes de 0 % à 95 %. Pour chaque taux, on a une série de profils d'observance de 19 étapes selon les probabilités des DC de 95 % à 5 % : Chaque petit carré représente le profil correspondant à l'intersection à son coin gauche en

bas. Entre 1 et 0.9 en vert (corrélacion positive forte), entre 0.9 et 0.7 en cyan (corrélacion positive acceptable), entre 0.7 et 0 en jaune (corrélacion positive faible) entre 0 et -0.7 en orange (corrélacion négative faible), entre -. 07 et -0.9 en bleu (corrélacion négative acceptable) et entre - 0.9 et -1 en violet (corrélacion négative forte)..... 117

Figure 57 : Les valeurs des R pour PDP, Z, PDC, PJC et CT(100) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime BID pour différents taux entre les DO et les DD pour différents pourcentages des doses doubles par rapport aux doses incorrectes de 0 % à 95 %. Pour chaque taux, on a une série de profils d'observance de 19 étapes selon les probabilités des DC de 95 % à 5 % Chaque petit carré représente le profil correspondant à l'intersection à son coin gauche en bas. Entre 1 et 0.9 en vert (corrélacion positive forte), entre 0.9 et 0.7 en cyan (corrélacion positive acceptable), entre 0.7 et 0 en jaune (corrélacion positive faible) entre 0 et -0.7 en orange (corrélacion négative faible), entre -. 07 et -0.9 en bleu (corrélacion négative acceptable) et entre -. 09 et -1 en violent (corrélacion négative forte)..... 118

Figure 58 : La régression linéaire entre Z et le temps thérapeutique pour les patients soumis au régime QD..... 121

Figure 59 : La régression linière entre PDP et le temps thérapeutique pour les patients soumis au régime QD..... 121



## Liste des Abréviations

|                    |   |
|--------------------|---|
| AUC                | : surface sous la courbe  |
| BID                | : deux doses par jour   |
| CT                 | : compliance timing   |
| DC                 | : doses correctes   |
| DD                 | : doses doubles   |
| DO                 | : doses oubliées  |
| FP                 | : facteur de Ponctualité  |
| MEMS               | : <i>Medication Event Monitoring System</i>                     |
| PDC                | : pourcentage des doses correctes                               |
| PDF                | : <i>Probability Density function</i>                           |
| PDO                | : pourcentage des doses oubliées                                |
| PDO <sub>2</sub>   | : pourcentage des doses oubliées deux fois consécutives         |
| PDO <sub>3-5</sub> | : pourcentage des doses oubliées trois à cinq fois consécutives |
| PDO <sub>6</sub>   | : pourcentage des doses oubliées six fois consécutives          |
| PDP                | : pourcentage des doses prises                                  |
| PJC                | : pourcentage des jours corrects                                |
| PJCo               | : pourcentage des jours couverts                                |
| QD                 | : une dose par jour   |
| R                  | : coefficient de corrélation                                    |
| R-Square           | : coefficient de détermination                                  |
| SSE                | : <i>sum of squares due to error</i>                            |
| TID                | : trois doses par jour  |
| TN                 | : temps nominal   |
| TnonE              | : temps non-efficace  |
| TnonT              | : temps non-thérapeutique                                       |
| TR                 | : temps réel  |
| Tt                 | : temps thérapeutique   |
| Ttoxi              | : temps toxique   |
| Z                  | : pourcentage des doses correctes nettes                        |

*À mes parents*

*À tous les êtres chers qui m'entourent*

*Qui font la vie est si belle !*

## Remerciements

*Aucun remerciement ne sera à la hauteur de ma reconnaissance à ma directrice de recherche, Dr. Fahima NEKKA qui a su bien m'encadrer et m'encourager et qui m'a aidé à surmonter les difficultés pendantes ma maitrise.*

*Je veux également remercier Dr. Jun Li qui a enrichi mes expériences de recherche grâce à sa grande connaissance.*

*À mes collègues et amis : Bassel, Denis, Fadi, Frédérique, Imran et Olivier: merci pour votre présence confortable, vos sourires, vos délicates attentions... merci pour votre aide et pour les bons moments que j'ai passé en votre compagnie.*

*Je tiens à remercier mes parents, Mohammad et Sabah, ainsi que mes frères et ma petite sœur : Bashar, Mohannad et Rawan, pour leur support et pour leur encouragement infini et indispensable.*

*Finalement je tiens à remercier la faculté de pharmacie pour le bon environnement de recherche et le Ministère de l'enseignement supérieur en Syrie pour la bourse qui m'a été octroyée.*

# **1 Chapitre I : Introduction**

L'observance est définie par le degré ou l'étendue de la conformité par le patient à des recommandations relatives au traitement en ce qui a trait au calendrier, à la posologie et à la fréquence [1-3]. Dans la littérature, il est largement suggéré de bien distinguer le terme d'observance de celui de la persistance, le dernier indiquant si le patient continue à utiliser le médicament ou non. Ainsi, la persistance indique la durée entre l'initiation du traitement et son interruption [1, 2]. Dans ce mémoire, on va se concentrer sur la modélisation et les paramètres d'évaluation de l'observance.

## **1.1 Importance de la prise en compte de la non-observance**

Afin de déterminer la pharmacocinétique réelle du médicament, il faut prendre en considération les doses prises et les temps de leurs prises effectives. Autrement dit, il est important de considérer les déterminants d'observance ayant une influence directe sur la pharmacocinétique du médicament et, par conséquent, sur ses effets thérapeutiques et toxiques [4-14]. La mauvaise observance peut résulter en l'aggravation substantielle de la maladie, l'augmentation des coûts de soins de santé et éventuellement entraîner le décès [9, 10, 15-18]. De toutes les hospitalisations liées aux médicaments aux États-Unis, 33 à 69 pour cent sont en raison de la mauvaise observance, avec un coût d'environ 100 milliards de dollars par an [3]. La non-observance aux immunosuppresseurs peut augmenter de 13% à 27,6% le taux du rejet d'un organe transplanté [8, 19]. D'ailleurs, la non-observance réduit considérablement la puissance d'un essai clinique en confondant les analyses pharmacocinétiques [20]; En conséquence, elle peut entraîner l'augmentation de la taille d'échantillon, des sous-estimations de l'efficacité réelle, et des conclusions négatives incorrectes [21]. Ainsi, la collecte de données d'observance est considérée comme une partie essentielle des essais cliniques [22, 23]. Étant donnée l'ampleur et l'importance de l'issue d'observance, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié un guide pour les cliniciens, gestionnaires

des soins de santé et décideurs afin de les aider à améliorer l'observance [24]. Pour cela, il faut avoir une caractérisation efficace et précise de l'observance et identifier des paramètres fiables, sensibles et reproductibles pour la mesurer.

## 1.2 Problématique et contexte

Les méthodes utilisées pour collecter les données pour l'étude de l'observance et de la persistance sont similaires mais les paramètres d'évaluation relatifs à chaque caractéristique diffèrent. La littérature scientifique s'est largement penchée sur l'étude de l'observance en tant que phénomène social du médicament [7, 14, 25-39]. Ces études sont fortement recommandées puisqu'elles sont indispensables pour avoir les renseignements nécessaires pour caractériser puis, améliorer l'observance ce qui est le but final des recherches sur l'observance. Cependant, il existe un manque notable au niveau de la caractérisation systématique de l'observance et de la quantification de ses impacts sur les effets des médicaments, ce qui est très important, surtout pour les médicaments donc la marge thérapeutique est étroite. Un grand nombre de paramètres ont été utilisés pour évaluer l'observance; On présentera, plus bas, les définitions et les caractéristiques des paramètres les plus couramment utilisés. Il reste, par contre, beaucoup à faire en ce qui concerne la sensibilité et la fiabilité en termes d'impact thérapeutique de ces nombreux paramètres. La méthodologie développée dans ce mémoire et qui servira à évaluer la sensibilité et la fiabilité des paramètres d'observance va être présentée en détail dans le Chapitre 3. Cependant, afin de faciliter la lecture, on doit préciser quelques définitions terminologiques. On considère que la force de la relation entre le paramètre et l'impact thérapeutique de l'observance représente la *sensibilité* du paramètre et que la stabilité de cette relation, dans les différents profils d'observance, représente sa *fiabilité*. Ainsi, le paramètre est considéré plus sensible lorsque cette relation est plus forte et, par conséquent, il peut mieux détecter les changements de l'observance, ou plus précisément, les changements de son impact sur les effets de médicament. De la même façon, le paramètre est considéré plus fiable

lorsque la force de cette relation est plus stable et robuste et, par conséquent, reflète l'observance avec assez de sensibilité, dans les différents degrés d'observance.

Bien que les avantages, inconvénients et limites des méthodes utilisées pour l'obtention des données d'observance aient été largement rapportés [2, 3, 13, 40-44], la performance des paramètres estimés à partir de ces données, pour la mesure d'observance, n'a pas été démontrée en ce qui concerne l'évaluation de l'impact de l'observance sur les effets des médicaments. Ainsi, la preuve de leur performance ou de leur faiblesse devient vitale pour s'assurer de l'adéquation des évaluateurs utilisés pour analyser les données afin de pouvoir comparer les résultats des différentes recherches. Cette performance ou limitation doit être testée pour chaque paramètre de façon individuelle et doit être assez claire pour nous permettre de déterminer quel paramètre nous devons utiliser pour obtenir les résultats les plus représentatifs.

Choo et al ont publié des travaux illustrant [45] dans lequel ils ont étudié les fondations mathématiques de nombreux paramètres d'observance et les relations (corrélations) entre ces paramètres, sans pour autant étudier la relation entre ces paramètres et l'impact de la non-observance sur les effets de médicament. Sun et al. [46] ont étudié les propriétés statistiques de certains paramètres d'observance et leurs variations inter-individuelles, mais encore une fois, aucune évaluation de la performance de ces paramètres n'a été rapportée.

### **1.3 Objectif de recherche**

Dans le présent mémoire, nous allons étudier la performance des paramètres principaux d'observance en déterminant leur fiabilité et sensibilité en ce qui a trait à l'évaluation de l'impact de l'observance sur les issues thérapeutiques afin de bien définir

les avantages, inconvénients et limites de ces paramètres. Pour réaliser cet objectif, le développement d'un modèle réaliste et flexible de l'observance est une étape indispensable, servant aussi à élargir la marge de validité des résultats et conclusions de cette étude. Afin de réaliser cela, nous avons testé la performance des paramètres sur une variété de profils d'observance que nous avons simulés en utilisant le modèle développé. Nos investigations considèrent particulièrement les médicaments dont les effets thérapeutiques sont directement liés à leurs concentrations plasmatiques. Cependant, la méthodologie d'évaluation de la performance développée peut être adaptée pour l'application à d'autres catégories de médicaments, idéalement lorsque des données cliniques sont aussi disponibles ou alternativement lorsqu'un modèle pharmacodynamique/pharmacocinétique (PD/PK) est bien défini.

## **1.4 Résumé des procédures**

Ce résumé comprend les étapes principales qui sont réalisées dans la réalisation de nos objectifs. Cependant, la méthodologie utilisée sera présentée pour chaque objectif en détail dans le chapitre pertinent qui suit l'introduction.

Afin d'obtenir une évaluation fiable de la performance des paramètres d'observance, il est important de les tester sous différentes conditions. Comme les données disponibles sur l'observance ne cernent pas toujours un ensemble exhaustif de situations, le recours à la simulation, en s'inspirant des cas réels ou plausibles, est très pertinent.

Dans le cadre de ce projet de recherche, on a appliqué un modèle mathématique basé sur la chaîne de Markov pour simuler une grande variété de profils d'observance. Après avoir défini les paramètres du modèle, on a proposé une modification de

l'application de la chaîne de Markov de telle façon que l'on puisse surmonter ses limites de prédiction à long terme. Après avoir développé le modèle, on a illustré par des exemples simulés l'application de ce modèle et démontré sa flexibilité et sa capacité à produire des profils plausibles d'observance. Par la suite, on a utilisé des données réelles et des données virtuelles simulées à l'aide du modèle développé pour tester, comparer et évaluer la performance des paramètres d'observance en termes de sensibilité et fiabilité. On a réalisé cela pour des paramètres déjà utilisés et pour d'autres qu'on a proposés. Ceci nous a permis d'identifier les paramètres les plus performants dans le contexte d'évaluation de l'impact biopharmaceutique de l'observance. Notamment, les paramètres visés devaient permettre de répondre proprement à la question suivante: la façon selon laquelle le patient a pris son médicament a-t-elle modifié l'efficacité et/ou la toxicité du médicament; si oui, à quel degré? Ceci implique donc essentiellement la problématique de quantification de l'effet thérapeutique de la prise irrégulière du médicament.

## **1.5 Méthodes pour mesurer l'observance**

Le respect des régimes médicamenteux a été une préoccupation depuis l'époque d'Hippocrate. Pourtant, Les méthodes pour l'étudier n'ont vraiment été développées que ces trente dernières années [47, 48]. Les méthodes utilisées pour collecter des données d'adhésion aux traitements peuvent être classifiées en deux catégories principales : directes et indirectes, chacune de ces méthodes ayant ses propres avantages et inconvénients [2, 3, 13, 44].

Les méthodes directes comprennent la mesure des concentrations d'un médicament ou de ses métabolites dans le sang ou l'urine, et la mesure dans le sang d'un marqueur biologique ajouté à la formulation du médicament [49]; Le marqueur utilisé doit être inerte, absorbable et mesurable avec une faible variabilité interindividuelle. Ces



approches sont coûteuses, peu pratiques pour les grandes populations et exigeantes pour les fournisseurs des soins de santé, tout en étant sensibles aux variations des paramètres pharmacocinétiques et aux éventuelles confusions par le patient. Toutefois, pour certains médicaments, ces méthodes directes reflètent adéquatement l'administration récente du médicament et elles sont communément utilisées pour évaluer l'observance. Par exemple, la concentration plasmatique des médicaments antiépileptiques tels que la phénytoïne ou l'acide valproïque peut refléter l'observance aux régimes de ces médicaments [3].

Parmi les méthodes indirectes, on peut citer les entrevues avec les patients, les questionnaires, l'évaluation de la réponse clinique, la mesure des marqueurs physiologiques, le comptage des pilules, la détermination du taux d'exécution et renouvellement des prescriptions, les systèmes d'enregistrement électroniques, les agendas d'utilisation du médicament tenus par les patients, etc. Pour les enfants, l'observance peut être déterminée à l'aide d'agents médicaux, d'infirmières d'écoles, ou encore des enseignants. Les données obtenues par la mesure des marqueurs physiologiques ou les systèmes d'enregistrement électroniques peuvent être utilisées avec des modèles PD/PK pour simuler les profils de concentrations plasmatiques.

Les entrevues avec les patients sont relativement faciles à réaliser et peu coûteuses mais le niveau d'expérience de l'investigateur et la structure des questions peuvent grandement influencer les résultats.

Les questionnaires aux patients, les agendas de l'utilisation médicamenteuse des patients, et l'évaluation de la réponse clinique sont aussi des méthodes d'usage plutôt facile et économique. Cependant, les questionnaires et les agendas peuvent être susceptibles aux fausses déclarations et tendent à surestimer l'observance du patient [50]. La réponse clinique du patient peut aussi être confondue par de nombreux facteurs autres que l'observance comme la co-médication et la convenance du médicament utilisé

pour la maladie. Ainsi, le grade de la réponse ne reflète pas toujours le degré de l'observance.

La méthode la plus communément utilisée pour mesurer l'observance au traitement, autres que les questionnaires aux patients, est le comptage de pilules. Bien que la simplicité et la nature pratique et économique de cette méthode soient attrayantes, la méthode peut être sujette à de nombreux problèmes [51] comme l'échange par les patients des médicaments entre les contenants et le débarras des pilules avant la visite médicale afin de donner l'impression d'une meilleure observance [5, 52]. Par ailleurs, cette méthode ne fournit pas d'information sur d'autres aspects de la prise médicamenteuse, tels que le temps de prise et les «*Drug Holidays*», qui peuvent être des facteurs avec un impact important sur la détermination des résultats cliniques.

Le taux d'exécution et renouvellement des prescriptions est une mesure assez précise de l'ensemble de l'observance lorsque les fournisseurs des médicaments sont bien connus et exclusifs (par exemple les pays dont l'assurance médicament est universelle). Les dossiers médicaux électroniques peuvent fournir aux cliniciens et aux chercheurs des informations objectives sur les taux d'exécution et renouvellement des prescriptions, avec une portée à long terme et pour de grandes populations. Ces informations peuvent être confrontées aux réponses du patient pendant les entrevues et celles obtenues par les questionnaires. Cependant, la méthode d'exécution des prescriptions ne fournit pas elle aussi d'information sur les autres aspects de la prise de médicaments, tels que les temps de prise et les «*Drug Holidays* ».

L'enregistrement électronique sert à noter le moment de l'ouverture des contenants médicamenteux, de la distribution des gouttes (comme dans le cas de glaucome), ou de l'activation de la pompe (comme dans le cas de l'asthme). De nouveaux systèmes, enregistrant les heures de rupture du blister pour chaque comprimé, sont en cours de développement [53]. Bien que pas parfaits, ces dispositifs offrent de

manière relativement précise et fiable les détails concernant la prise médicamenteuse des patients [13, 54]. Par contre, ils sont aussi classés dans les méthodes indirectes puisqu'ils ne peuvent pas indiquer si le patient en a fait une bonne utilisation. En effet, le patient pourrait ouvrir le contenant pourvu du dispositif électronique et ne pas prendre le médicament ou encore prendre la mauvaise quantité du médicament. Bien que de nettes améliorations soient apportées continuellement à ces dispositifs (comme les prémunir d'un dispositif de mesure de poids des pilules), leur coût relativement élevé limite quelque peu l'étendue de leur utilisation courante. Toutefois, cette méthode offre les données détaillées sur l'observance pour la recherche dans des situations cliniques difficiles et dans le cadre des essais cliniques. Ces données ont contribué à enrichir la connaissance sur le comportement des patients en ce qui concerne la prise du médicament.

Bien que certaines méthodes de mesure de l'observance puissent être préférables selon les objectifs et les conditions de la recherche ou de la situation clinique, une combinaison de plusieurs méthodes peut maximiser la précision.[3, 13, 55-57]

## **1.6 Données disponibles**

Des données d'observance pour 30 patients ont été obtenues, relatant l'heure et le jour des prises. Parmi ces données, une partie a été collectée sur 15 patients pour lesquels le régime d'une dose par jour (QD) de 800/200 mg Kaletra® a été prescrit. Ces patients font partie du groupe (1) et ont été numérotés de 1 à 15. Les autres 15 patients ont été sous un régime de deux doses par jour (BID) de 400/100 mg Kaletra®. Ces derniers ont été numérotés de 16 à 30 et ils sont compris dans le groupe (2). Ces données indiquent pour chaque patient l'heure effective de chaque dose prise (Temps Réel : TR) pour 180 jours de traitement.

Ces données ont été enregistrées en utilisant un système d'enregistrement électronique appelé MEMS (*Medication Event Monitoring System*). Avec ce système, le médicament est mis dans un pilulier électronique enregistrant la date et le temps de chacune de ses ouvertures qui est considérée comme un temps effectif d'une prise du médicament [33, 58, 59]. Pour que cette considération soit raisonnablement valable, le patient doit prendre une seule dose après chaque ouverture et se l'administrer sans retard. Comme il est difficile de vérifier ce fait, les données obtenues par ces systèmes d'enregistrement constituent juste une approximation, toutefois raisonnable, de ce qui se passe en réalité, puisqu'il est plutôt rare que le patient ouvre le pilulier et qu'il ne fasse pas usage de la dose. Ainsi, on considère que cette méthode électronique est parmi les plus objectives pour la collection des données d'observance puisqu'elle était utilisée pour évaluer la précision des autres méthodes utilisées pour obtenir ces données [2, 40, 44, 58, 60, 61].

Les piluliers électroniques - dont MEMS est un modèle - ont l'avantage de bien capter les mesures de l'observance tout en offrant des données détaillées indiquant le temps et la date de chaque prise médicamenteuse. En conséquence, ces systèmes permettent de prendre en considération la façon selon laquelle le patient prend le médicament. Cette description détaillée de la prise médicamenteuse peut donc être exploitée pour refléter le caractère dynamique de ce processus, avec la variabilité associée. Bien que les descriptions sommaires généralement utilisées pour décrire l'observance, telles que le pourcentage de doses prises ou d'autres valeurs seuils, puissent être utiles pour donner une idée globale sur l'observance des patients à un médicament donné, une description dynamique est nécessaire pour l'évaluation quantitative de l'impact thérapeutique de l'observance. Le traitement de ce problème est une partie importante de ce projet de recherche.

## 1.7 Évaluation de l'observance

Les études d'observance visent à l'améliorer afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles du traitement. Donc, les méthodes et les paramètres utilisés pour l'évaluation d'observance et la détermination de ses changements après les interventions doivent se concentrer sur son impact thérapeutique.

La pharmacodynamique de la plupart des médicaments est directement liée à leurs concentrations plasmatiques. En conséquence, leurs efficacités et toxicités à un moment donné peuvent être déterminées selon leurs concentrations à ce moment. Le médicament est considéré efficace si sa concentration se trouve dans la marge thérapeutique. Ainsi, les paramètres pharmacocinétiques suivants sont considérés dans ce travail afin d'évaluer l'efficacité et la toxicité du médicament pour que l'on puisse montrer clairement l'impact biopharmaceutique de l'observance:

- Le Temps thérapeutique (Tt) : le pourcentage du temps pendant lequel la concentration du médicament est dans la marge thérapeutique par rapport au temps total de traitement.
- Le Temps non efficace (TnonE) : le temps de non-efficacité : est le pourcentage du temps pendant lequel la concentration du médicament est au-dessous de la concentration minimale d'efficacité par rapport au temps total de traitement.
- Le Temps toxique (Ttoxi) : le temps de toxicité : est le pourcentage du temps pendant lequel la concentration du médicament est au-dessus de la concentration minimale de toxicité par rapport au temps total de traitement.
- Le Temps non thérapeutique (TnonT) : le pourcentage du temps pendant lequel la concentration du médicament est en dehors de la marge thérapeutique par rapport au temps total de traitement :  
 $T_{nonT} = T_{nonE} + T_{toxi}$

$$T_{nonT} = \text{temps total du traitement} - T_t$$

On a choisi ces paramètres pharmacocinétiques pour caractériser l'observance pour les raisons suivantes :

- ✓ Ils sont calculés à partir des valeurs de la concentration du médicament pendant la durée du traitement, donc directement liés à l'efficacité et à la toxicité du

médicament. De plus, le temps thérapeutique est considéré comme un évaluateur direct d'observance [3].

- ✓ Ils sont plus sensibles à la façon de prendre le médicament (la quantité et le temps de prise) comparativement aux autres paramètres pharmacocinétiques tels que, par exemple, la surface sous la courbe (AUC), qui, elle, représente la quantité prise du médicament sans pour autant être sensible à la distribution des temps des prises pendant la période du traitement.

Comme les données de la concentration plasmatique ne sont pas souvent disponibles et que la détermination de cette concentration à partir des données des doses prises n'est pas toujours facile, il est nécessaire de proposer d'autres paramètres qui sont fortement liés à ceux définis plus haut et qui donc peuvent refléter adéquatement l'impact biopharmaceutique de l'observance. Par ailleurs, afin de permettre une utilisation pratique des paramètres d'observance, ceux-ci doivent être facilement calculables à partir des données d'observance disponibles.

Pour les médicaments donc les effets ne sont pas directement liés à leurs profils pharmacocinétiques, il faut adopter d'autres marqueurs pour évaluer l'impact thérapeutique de l'observance, en utilisant des données cliniques lorsqu'elles sont disponibles ou en simulant les effets médicamenteux par un modèle PK-PD adéquat.

## **1.8 Définitions des paramètres pour mesurer l'observance**

Nous allons présenter dans ce qui suit les définitions des paramètres que nous avons utilisés pour l'évaluation de l'observance. Par ailleurs, Les caractéristiques principales de ces paramètres seront soulignées. Ceci permettra la compréhension du reste du travail et, surtout, situera les paramètres nouvellement proposés ici par rapport à ceux déjà utilisés dans la littérature.

Tout d'abord, on expliquera les termes dose correcte (DC), dose oubliée (DO) et dose double (DD) qui seront utilisés dans les définitions des paramètres d'observance.

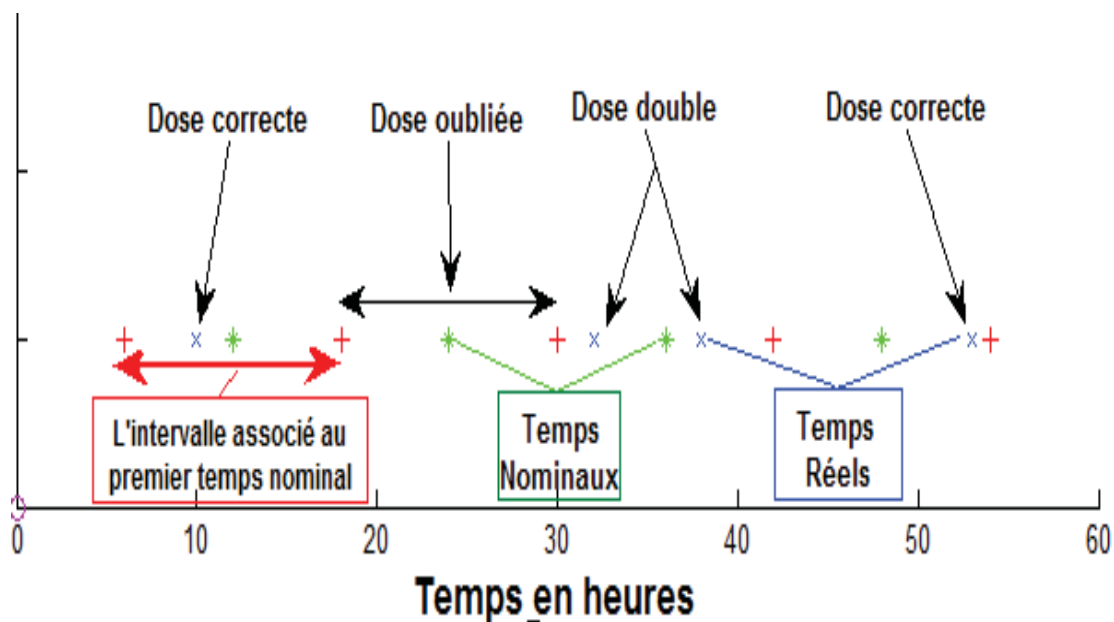


Figure 1 : Les doses correctes, doses oubliées et doses doubles pour un patient qui prend deux doses par jour pour deux jours. Les (+) représentent les limites des intervalles associés aux temps nominaux, les (x) représentent les temps réels et les (\*) représentent les temps nominaux.

La posologie implique autant la dose que le temps de sa prise. L'exécution de cette posologie peut naturellement impliquer des erreurs au niveau du nombre des doses ainsi que les temps de leurs prises. On considère que le patient a correctement pris la dose correspondant à un temps nominal de prise (le temps auquel le patient doit prendre la dose selon la prescription) quand il a effectivement pris une seule dose pendant l'intervalle associé à ce temps nominal. Cet intervalle correspond à l'intervalle entre les doses et son centre est défini par le temps nominal auquel il est associé, Figure 1 ci-dessus. Par contre, pendant cet intervalle, lorsqu'aucune dose n'est prise, on considère qu'il y a eu une dose oubliée, alors que lorsqu'il y a deux doses ou plus de prises au lieu d'une seule dose, on considère que cette prise est une dose double.

L'application de ces règles est illustrée par l'exemple simple suivant: pendant deux jours, supposons que le patient doit prendre un médicament deux fois par jour aux temps nominaux 12, 24, 36 et 48 h, et que dans les faits, il a effectivement prises quatre doses aux temps réels : 10, 32, 38 et 53h. On considère donc que dans l'intervalle [6h , 18h[ associé au premier temps nominal, le patient a pris une seule dose au temps 10h et que cette prise est une *Dose correcte*. Cependant, dans l'intervalle [18h , 30h[ associé au deuxième temps nominal, le patient n'a pris aucune dose. Ainsi, on considère que la dose associée au deuxième temps nominal est une *Dose oubliée*. Dans l'intervalle [30h, 42h [ associé au troisième temps nominal, le patient a pris deux doses aux temps 32h et 38h, ce qui fait de la dose associée au troisième temps nominal une *Dose double*, Figure 1 en page 12.

Ainsi, on peut définir :

- Le pourcentage des doses correctes (PDC) : le pourcentage des doses correctes du patient par rapport aux doses prescrites.
- Le pourcentage des doses oubliées (PDO) : le pourcentage des doses oubliées du patient par rapport aux doses prescrites.
- Le pourcentage des doses doubles (PDD) : le pourcentage des doses doubles du patient par rapport aux doses prescrites.

### 1.8.1 Paramètres utilisés dans la littérature

La littérature traitant de l'observance fait généralement appel à des paramètres sommaires qui résument les données d'observance par des indices statistiques moyens. Ces paramètres ne portent pas la trace dynamique de l'histoire de la prise médicamenteuse du patient.

Les paramètres principaux utilisés fréquemment dans la littérature pour évaluer l'observance sont :

- o Le pourcentage des doses prises (PDP)
- o Le pourcentage des jours couverts (PJCo)
- o Le *compliance timing* (CT)



### 1.8.1.1 Pourcentage des Doses Prises (PDP)

Le pourcentage des doses prises (PDP) est le pourcentage des doses que le patient a effectivement prises par rapport aux doses prescrites.

PDP est très utilisé pour évaluer l'observance [29, 32, 58, 60, 62-64]. Cependant, ce paramètre n'est pas assez informatif puisqu'il représente seulement la quantité prise du médicament pendant une période donnée et qu'il est totalement indépendant de la façon de prendre le médicament.

Ce paramètre ne peut pas représenter adéquatement l'observance parce que celle-ci est mieux lorsque le nombre des doses oubliées et/ou le nombre des doses doubles diminue. Par contre, PDP augmente lors que le nombre des doses oubliées diminue et/ou quand le nombre des doses doubles augmente. Ainsi, lorsque PDP est calculé, il peut arriver que des doses oubliées soient masquées par des doses doubles. On peut donc avoir des profils d'observance nettement différents, mais qui ont, quand même, la même valeur de PDP. Cette dégénérescence peut conduire à de fausses conclusions.

Par exemple, supposons que trois patients soient soumis à un traitement de 400/100 mg Kaletra® deux fois par jour, avec Lopinavir 400 mg comme ingrédient actif. Ces patients peuvent avoir comme profils d'observance :

- Patient (1) : PDO=20% et PDD=20%, ceci implique que PDP= 100%, mais le temps thérapeutique est 65%, Figure 2 et Figure 3 ci-dessous.
- Patient (2) : PDO=4% et PDD=4%, ceci implique que PDP= 100%, mais le temps thérapeutique est 92%, Figure 4 et Figure 5 ci-dessous.
- Patient (3) : PDO=0% et PDD=0%, ceci implique que PDP= 100%, mais le temps thérapeutique est 100%, Figure 6 et Figure 7 ci-dessous.

Se référant aux seules valeurs de PDP, on conclut à la similarité de l'observance de ces trois patients, conclusion qui est bien sur très éloignée de la réalité.

Représentation des doses correctes (vert), oubliées (blue) et doubles (rouge) pendant 100 jours

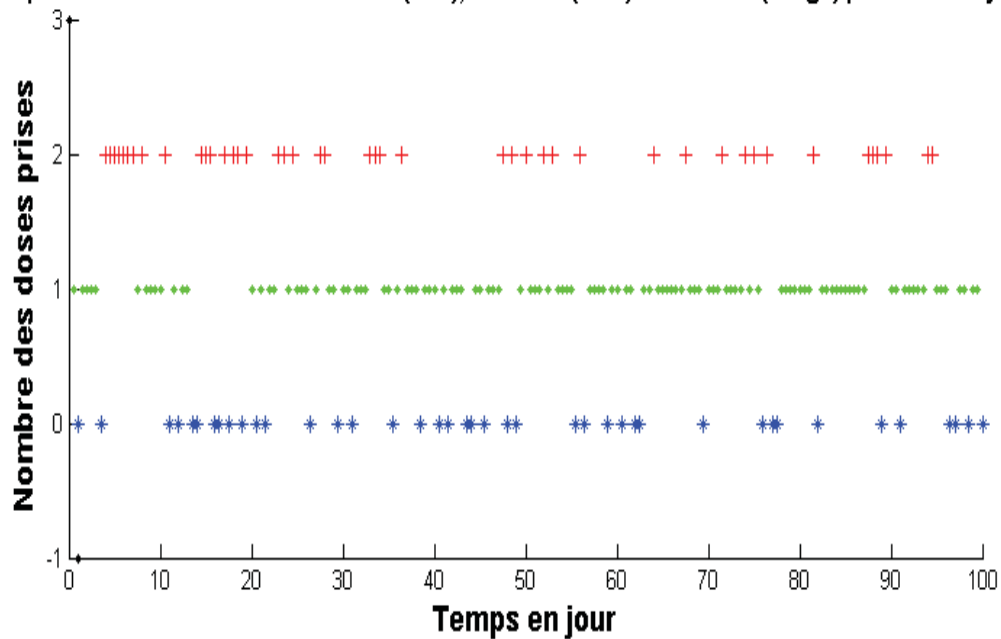


Figure 2 : Le profil (1) d'observance : PDO=20%, PDD=20% et PDP= 100%.

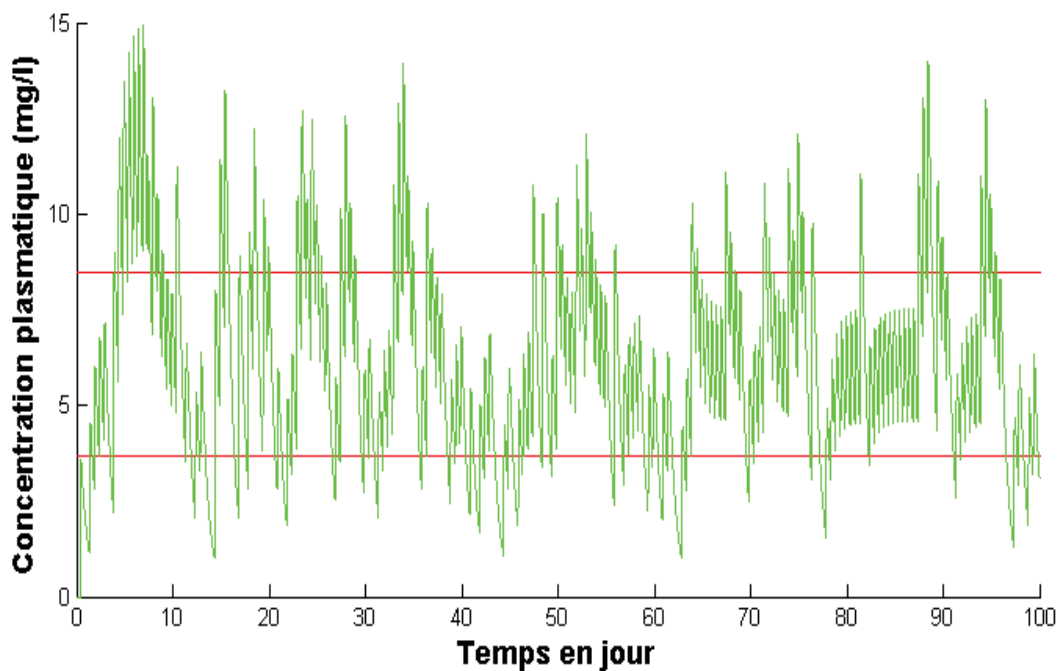


Figure 3: La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps correspondant au profil (1) d'observance. Le temps thérapeutique est 65.5 %.

Représentation des doses correctes (vert), oubliées (blue) et doubles (rouge) pendant 100 jours

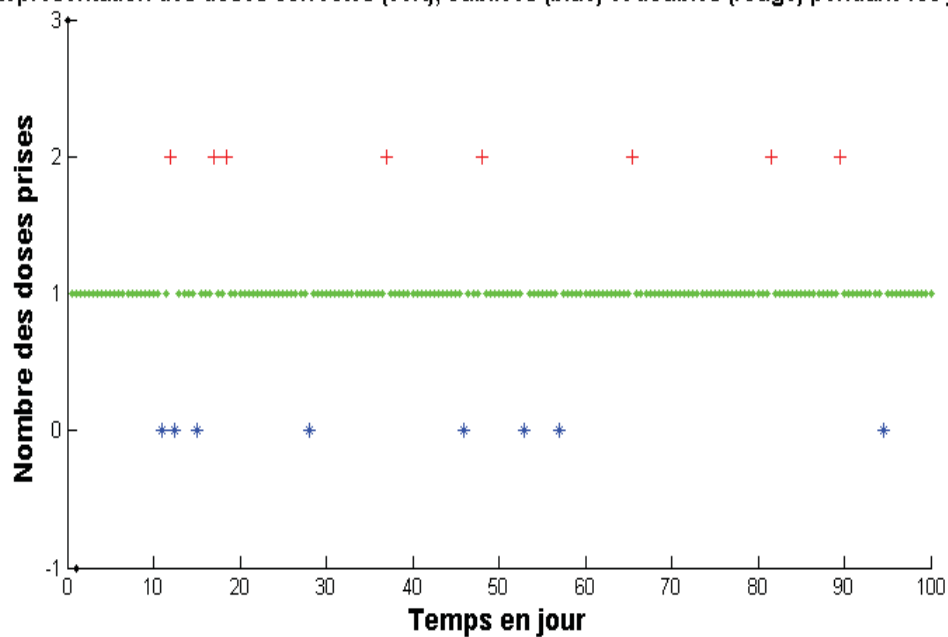


Figure 4 : Le profil (2) d'observance : PDO=4%, PDD=4% et PDP= 100%.

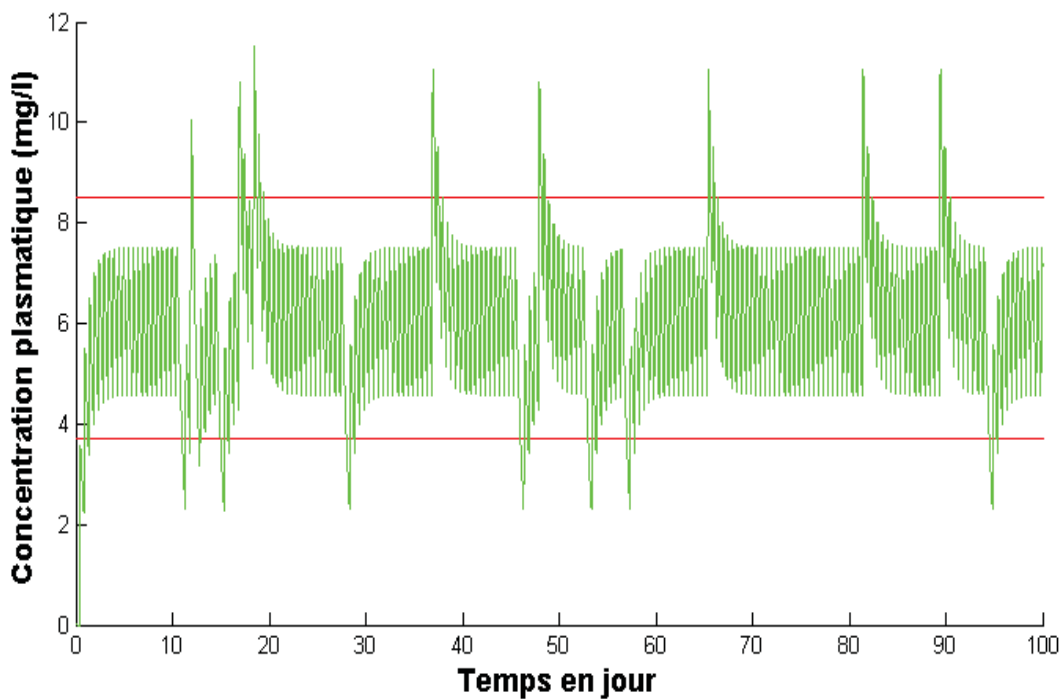


Figure 5 : La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps correspondant au profil (2) d'observance. Le temps thérapeutique est 92 %.

Représentation des doses correctes (vert), oubliées (blue) et doubles (rouge) pendant 100 jours

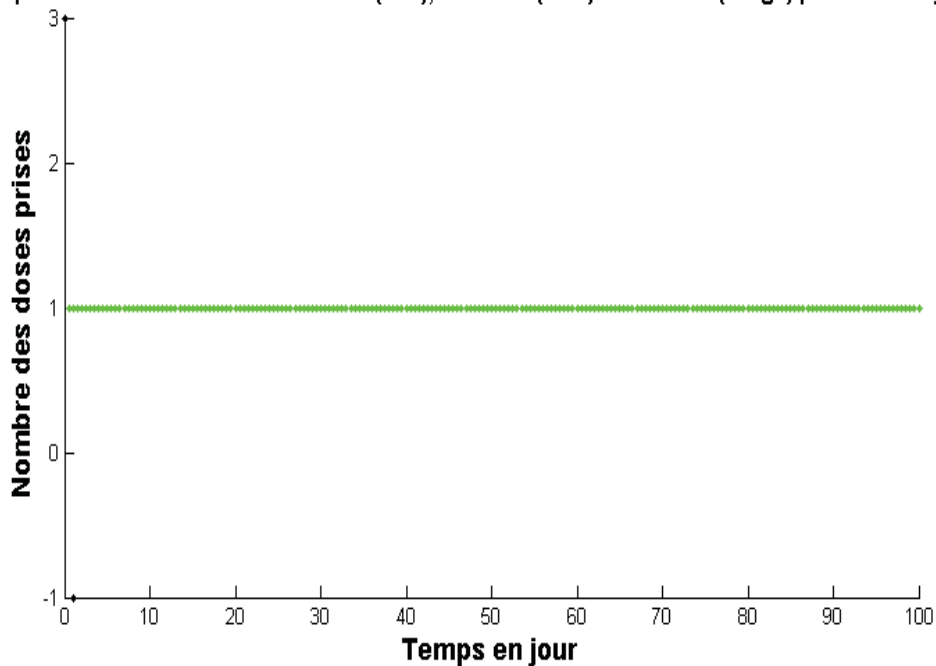


Figure 6 : Le profil (3) d'observance : PDO=0%, PDD=0% et PDP= 100%.

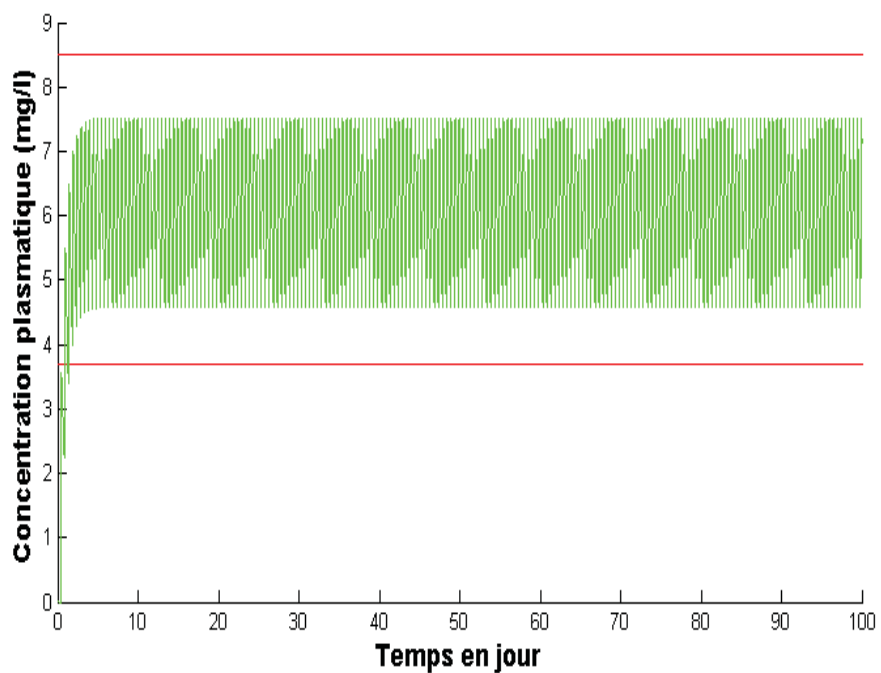


Figure 7 : La concentration plasmatique de Lopinavir en fonction du temps correspondant au profil (3) d'observance. Le temps thérapeutique est 100 %

### 1.8.1.2 Pourcentage des Jours Couverts (PJCo)

Le pourcentage des jours couverts (PJCo) est le pourcentage des jours pour lesquels le nombre des doses qui doivent être prises selon la prescription est égal au nombre total des doses que le patient a effectivement prises par rapport aux jours de traitement[2]. Ce paramètre est fréquemment utilisé pour évaluer l'observance et il est connu sous différents termes : medication possession ratio, medication-total (MED\_TOT), proportion of days covered, adherence ratio, refill adherence, observance rate, continuous multiple-refill-interval measure of medication availability (CMA), adherence index, observance ratio, ou observance index [2]. Ce paramètre a les mêmes limites que PDP puisque tous les deux représentent le même concept et sont reliés par la relation:  $PJCo = PDP / \text{nombre des doses prescrites par jour}$ . Les deux paramètres PJCo et PDP indiquent la quantité du médicament prise sans pour autant prendre en considération la façon selon laquelle cette quantité a été prise.

Dans la littérature, on rencontre des paramètres ayant la même signification tels que « medication-out » (Med-out), « continuous measure of medication gaps » (CMG) ou encore « cumulative gap ratio » [2]. Ces paramètres sont fondés sur les périodes d'absence de prise médicamenteuse et ils indiquent la proportion de jours sans médicament au cours d'un intervalle de temps donné. Le nombre de jours sans médicament peut être déterminé en utilisant les données disponibles sur l'exécution des ordonnances.

Pour les prochaines étapes, on n'évaluera que la performance du paramètre PDP puisque les résultats et conclusions obtenus s'appliquent aussi pour PJCo et les autres paramètres similaires.

### 1.8.1.3 Compliance Timing CT (25 %)

Le temps d'observance, connu sous le « compliance timing »(CT) est le pourcentage des doses que le patient a prises dans une marge donnée par rapport à la dernière dose prise. Les marges fréquemment utilisées dans la littérature [1, 29, 58, 60, 65] sont :

$$\tau \pm 25\%$$

$$\tau \pm H$$

Où  $\tau$  est l'intervalle entre les doses et H est un certain temps qui dépend du régime de dosage. Par exemple, H = 1 heure pour le régime QD et H = 2 heures pour le régime BID[29]. Le paramètre CT (25%) est défini en utilisant la marge  $\tau \pm 25\%$ .

Nous devons souligner qu'il n'y a pas de règles bien définies pour justifier la largeur de cette marge. Donc, Il est important d'étudier l'impact de cette largeur sur la performance du paramètre.

Le paramètre CT met en valeur la ponctualité du patient dans le cadre de l'exécution de sa posologie, mais ceci de façon globale. Cette caractéristique dépend de la marge thérapeutique du médicament, c.à.d. plus la marge est étroite, plus la ponctualité revêt une importance majeure. Il est aussi à noter que CT ne pénalise pas la prise de doses doubles. En revanche, ce paramètre a un avantage très important puisqu'il tient compte en même temps du nombre des doses prises ainsi que de la ponctualité du patient dans l'exécution de son traitement.

## **1.8.2 Nouveaux paramètres proposés**

En analysant les concepts sous-jacents aux principaux paramètres d'observance utilisés dans la littérature, nous avons constaté l'existence de certains inconvénients qui peuvent se traduire en limitations pour l'établissement de corrélations claires entre ces paramètres et l'observance, particulièrement pour la caractérisation de l'impact de l'observance sur l'effet thérapeutique. Nous insistons sur le fait qu'au-delà de la dose globale prise par le patient, il est très important de tenir compte de la façon (dynamique) selon laquelle le médicament est pris puisque cette façon a un impact important sur la pharmacocinétique et, par conséquent, sur les effets du médicament. Nous proposons de nouveaux paramètres afin de pallier à certains de ces défauts.

### **1.8.2.1 Pourcentage des Doses Correctes (PDC)**

Le pourcentage des doses correctes (PDC) est le pourcentage de doses correctes que le patient a prises par rapport aux doses prescrites. Il faut mentionner que la prise correcte d'une dose ne signifie pas nécessairement que cette dose a été prise exactement à son temps nominal, mais cela indique plutôt que cette dose a été prise correctement dans la marge de prise associée à son temps nominal, sans être associée à une autre prise.

Ce paramètre pénalise les doses doubles et les doses oubliées et met en valeur l'impact positif des doses correctes sur l'effet du médicament. Par contre; le paramètre PDP pénalise seulement les doses oubliées et, de plus, ces doses oubliées peuvent être masquées par les doses doubles.

### 1.8.2.2 Pourcentage des doses correctes nettes (Z)

Au-delà du nombre des doses prises, plusieurs autres facteurs peuvent influencer l'impact de l'observance sur l'issue thérapeutique, par exemple la *tendance* d'avoir souvent un des deux types des doses incorrectes, soit des doses doubles ou des doses oubliées. L'intégration de ces facteurs dans la définition des paramètres d'observance peut effectivement améliorer la performance de ces derniers.

L'influence négative de la non-observance sur les effets thérapeutiques est plus importante quand le patient a une tendance à oublier de prendre des doses plutôt à prendre des doses doubles et vice versa, parce que les déviations de la concentration en dehors de l'intervalle thérapeutique sont moins importantes lorsque les DD suivent les DO et vice versa. Prenons comme exemple l'effet de la non-observance chez un patient qui a oublié 25 doses et qui en a pris 5 doubles (parmi 100 doses prescrites). Cet effet est plus important chez ce patient que chez un autre qui aurait oublié 15 doses mais qui, en revanche, aurait pris 15 doses doubles. Ceci s'explique par le fait que pour ce dernier patient, la probabilité que la dose oubliée soit suivie par une dose double, et vice versa, se trouve plus grande que pour le premier patient. Ainsi, la concentration revient plus rapidement dans la marge thérapeutique bien que PDC soit de 70 % dans les deux cas.

Pour mettre en valeur cette tendance, on a défini un nouveau paramètre Z en utilisant deux entités, l'une exprimée par le pourcentage des doses correctes (PDC) qui exerce un impact positif sur l'observance, l'autre exprimée par la différence entre le pourcentage des doses oubliées (PDO) et le pourcentage des doses doubles (PDD), qui par contre, exerce un impact négatif. Z est donc défini par :

$$\mathbf{Z = PDC - | PDO-PDD |}$$



### 1.8.2.3 Pourcentage des Jours Corrects (PJC)

Le pourcentage des jours corrects (PJC) est le pourcentage des jours pour lesquels le patient a pris correctement toutes les doses par rapport aux jours du traitement.

Ce paramètre surestime les effets des doses incorrectes. Par exemple, pour un jour de traitement, si le patient a une seule dose incorrecte ce jour ne sera pas considéré comme un jour correct malgré que toutes les autres doses soient correctes. Cet inconvénient s'accroît pour les régimes de dosage ayant trois doses ou plus par jour. Par contre, ce paramètre a un avantage important puisqu'il met en valeur les doses correctes consécutives qui favorisent la stabilité de la concentration du médicament dans l'intervalle thérapeutique.

On rencontre, dans la littérature, un paramètre semblable défini comme le pourcentage des jours pour lesquels le patient a pris le nombre exact de doses [65]. Ce dernier paramètre ne prend pas en compte que les doses doubles peuvent masquer les doses oubliées puisqu'il dépend de la somme des doses prises chaque jour. Cette somme ne peut pas détecter les doses incorrectes quand le nombre des doses doubles est égal au nombre des doses oubliées. Prenons l'exemple d'un patient soumis au régime BID qui, pendant un jour de traitement, a pris deux doses dans l'intervalle associé à la première dose et, en revanche, qui n'a pris aucune dose dans l'intervalle associé à la deuxième dose. Donc, les doses n'étaient pas prises correctement. Mais, quand même selon le paramètre défini dans la littérature, ce jour sera considéré comme un jour correct.

#### 1.8.2.4 Facteur de Ponctualité (FP)

Le facteur de ponctualité (FP) est défini par l'écart type des écarts entre les temps nominaux (TN) et les temps réels (TR).

Ce paramètre est conçu pour évaluer de façon précise la ponctualité du patient puisqu'il peut nous montrer clairement la distribution des TR autour des TN. Par contre, il ne donne aucune information en ce qui concerne le nombre des doses prises, qui est, en général, plus important que la ponctualité [66]. Par conséquent, FP ne peut pas être utilisé seul pour l'évaluation de l'observance. En revanche, il est très utile lorsque les patients présentent le même profil d'observance en termes du nombre de doses prises pour justifier les différences éventuelles dans leurs profils pharmacocinétiques.

#### 1.8.2.5 Compliance Timing (X%) (CT(X%))

Le compliance timing (X %) (CT(X%)) est le pourcentage des doses que le patient a prises dans la marge  $\tau \pm X\%$  par rapport à la dernière dose prise. Où  $\tau$  est l'intervalle entre les doses.

En utilisant  $X= 15, 50$  et  $100$ , on définit les paramètres CT (15 %), CT (50 %) et CT (100 %), respectivement. Dans la littérature, le paramètre CT est souvent défini en utilisant  $X=25$ [58, 60, 65].

On a défini ces paramètres afin d'étudier l'impact de la largeur de la marge utilisée sur la performance du paramètre CT parce qu'il n'y a pas de règle bien établie pour le choix de cette largeur.

### 1.8.3 Résumé des définitions des paramètres

- ✓  $PDP = (\text{nombre des doses prises} / \text{nombre des doses prescrites}) * 100.$
- ✓  $PDC = (\text{nombre des doses correctes} / \text{nombre des doses prescrites}) * 100.$
- ✓  $PDO = (\text{nombre des doses oubliées} / \text{nombre des doses prescrites}) * 100.$
- ✓  $PDD = (\text{nombre des doses doubles} / \text{nombre des doses prescrites}) * 100.$
- ✓  $Z = PDC - |PDO - PDD|.$
- ✓  $PJCo = (\text{nombre des jours couverts} / \text{nombre des jours du traitement}) * 100.$
- ✓  $PJC = (\text{nombre des jours corrects} / \text{nombre des jours du traitement}) * 100.$
- ✓  $CT(X\%) = (\text{nombre des doses prises dans la marge } \tau \pm X\% / \text{nombre des doses prescrites}) * 100.$

## 1.9 Définitions des paramètres pour mesurer la persistance

Ce mémoire se concentre sur l'observance et ses paramètres. Cependant, pour éviter la confusion entre les paramètres de l'observance et ceux de la persistance, on va présenter brièvement les paramètres utilisés pour la mesure de la persistance. Pour plus de détails, le travail de Susan E. et al. [2] présente clairement les définitions, les avantages et les inconvénients de chaque paramètre et leurs utilisations dans la littérature.

### 1.9.1 Taux d'interruption et du maintien du traitement « Discontinuation and continuation rates »

Les interruptions sont généralement définies par des intervalles entre la l'exécution d'une ordonnance et l'exécution de l'ordonnances suivante avec une utilisation continue. Ces intervalles sont déterminés sur la base de la quantité du

médicament dispensée ou une période particulière du temps après chaque exécution. La définition des intervalles doit considérer le degré de tolérance pour les interruptions à court terme pour avoir l'équilibre entre la sensibilité et la spécificité de ce paramètre. Aussi, il faut tenir compte des longueurs différentes de suivi quand les temps de suivi ne sont pas similaires pour tous les patients.

### **1.9.2 Échange « Switching »**

L'échange réfère au changement entre les médicaments dans la même catégorie thérapeutique pendant la période de l'étude ou pendant une période donnée après la distribution du médicament. Par exemple, Chan et al. [67] ont défini comme un échange l'utilisation d'un autre médicament pendant les 120 jours suivant l'utilisation du premier médicament et Walker et al. [68] ont utilisé une période de 60 jours suivant l'utilisation du premier médicament. Ce paramètre est utile en cas de la thérapie chronique, en particulier, lorsque indiqué avec le taux de l'interruption et que le traitement est supposé être suivi tout au long de la vie. L'échange entre les médicaments implique des problèmes potentiels de l'efficacité ou de la tolérance. Les avantages de l'utilisation de ce paramètre incluent la facilité de son identification et de son interprétation. Cependant, comme le cas du taux d'interruption, il faut tenir compte des longueurs différentes de suivi quand les temps de suivi ne sont pas similaires pour tous les patients.

### **1.9.3 Observance de l'exécution des renouvellements d'ordonnances « Refill adherence/compliance or failure »**

Ce paramètre est défini comme le taux de l'exécution des renouvellements (ou de leurs échecs) au cours d'une période spécifiée. Par exemple, Bailey et al. [69] ont défini ce paramètre comme le pourcentage des exécutions des renouvellements qui ne

sont pas faites dans un nombre de jours après la précédente exécution. Bukstein et al. [70] ont défini ce paramètre comme le nombre de prescriptions pendant un an après une date déterminée. Ce paramètre est généralement facile à calculer et à interpréter et il est approprié pour les médicaments pour lesquels les informations concernant l'administration quotidienne peuvent être imprécises telles que les médicaments d'inhalation par voie orale pour l'asthme. Toutefois, il peut être moins utile quand l'approvisionnement quotidien de médicaments varie dans le temps ou entre les patients.

#### **1.9.4 Rétention / turbulence « Retentiveness/turbulence»**

La rétention est la poursuite de l'utilisation d'un médicament. Par exemple, Chan et al. [67] ont défini ce paramètre comme la proportion de toutes les prescriptions qui étaient répétées dans 120 jours après la distribution d'un AINS. Caro et al. [71] ont défini une mesure de la turbulence comme le nombre de modifications (ajouts, interrupteurs, échange) survenant dans les six mois suivant la date de la prescription. Pour ces paramètres la variation des définitions de l'interruption et de l'échange peuvent être problématiques.

## **1.10 Kaletra® : le médicament modèle**

### **1.10.1 Pharmacologie et la dose recommandée**

Kaletra® est un médicament antirétroviral appartenant à la classe des antiprotéases. Plus précisément, Kaletra® est une association de deux antiprotéases : le Lopinavir (800 ou 400 mg) et le Ritonavir (200 ou 100 mg). Ce dernier potentialise l'action du Lopinavir qui est l'ingrédient actif principal. Kaletra® peut être prescrit en association avec d'autres antirétroviraux pour traiter l'infection par VIH. Les antiprotéases agissent sur une enzyme, la protéase, au cours du cycle de la réplication de VIH, désorganisant l'assemblage des particules virales. Les virus reproduits sont ainsi inactifs. Donc, Kaletra® contribue à restaurer et à préserver le système immunitaire afin qu'il puisse combattre efficacement les infections. Cette amélioration se traduit par une stabilisation ou une remontée des lymphocytes T4. Le patient doit respecter les doses et les modalités de prises pour obtenir l'efficacité maximale de ce médicament. [72, 73]. La posologie recommandée de Kaletra® chez l'adulte aux États-Unis est de 400/100 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle sans contrainte alimentaire [72]. La pharmacocinétique du Lopinavir peut être modélisée en utilisant un modèle d'un compartiment avec absorption de premier ordre [74]. On utilisera ce modèle pharmacocinétique pour obtenir le profil de concentration plasmatique en fonction du temps, Figure 8 et Figure 9 en page 28. Ces Figures représentent les profils de patients réels dont l'observance n'est pas parfaite. Les données d'observance qui représentent les prises réelles des doses ont été utilisées pour déterminer l'intervalle entre les doses. Ces réels intervalles, et pas des intervalles réguliers théoriques, ont été utilisés pour simuler les profils de concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps.

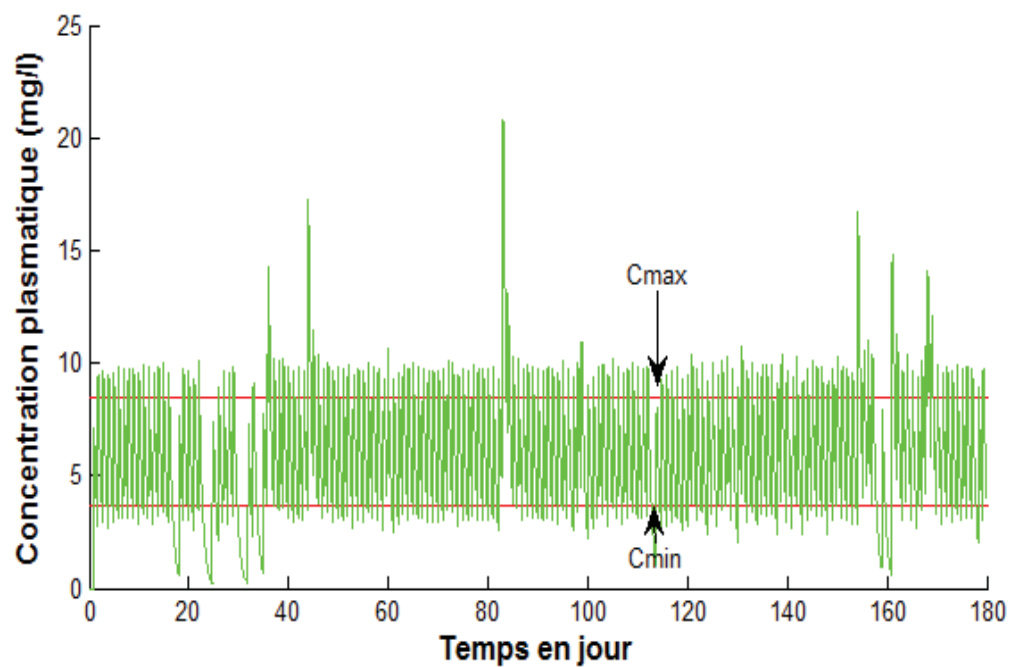


Figure 8: La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps chez le patient numéro (9).

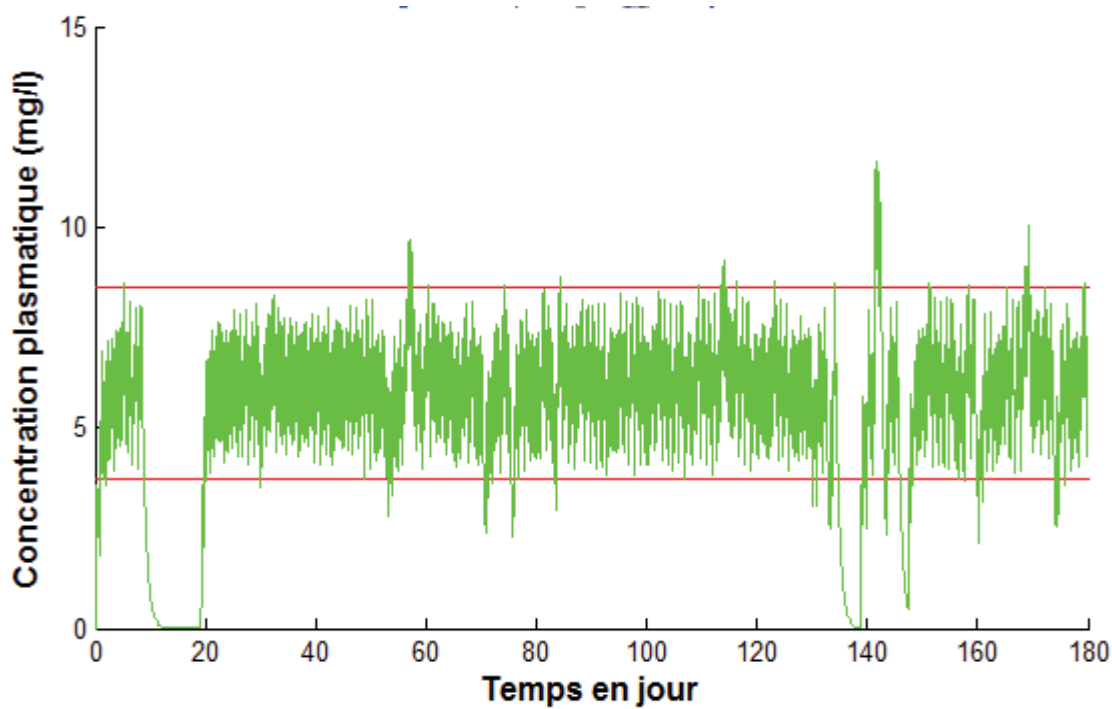


Figure 9 : La concentration plasmatique du Lopinavir en fonction du temps chez le patient numéro (23).

### 1.10.2 Paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du Lopinavir (moyenne  $\pm$  SD) sont :  $C_{max}$   $8.49 \pm 2.70$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $C_{min}$   $3.70 \pm 2.58$   $\mu\text{g/mL}$ , 12-heures AUC  $76.5 \pm 30.7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{mL}$ ,  $T_{1/2}$   $5.26 \pm 2.49$  heures,  $V_d/F$  48 litres,  $K_a$   $2.3$   $\text{heure}^{-1}$  et  $K_e$   $0.113$   $\text{heure}^{-1}$  [73-75]. Ces paramètres sont importants pour obtenir le profil de concentration plasmatique en fonction du temps et, par conséquent, pour calculer les paramètres pharmacocinétiques suivants :

- Le temps thérapeutique : le temps pendant lequel la concentration plasmatique de Lopinavir est dans la marge entre [ $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ],
- Le temps non efficace : le temps pendant lequel la concentration plasmatique de Lopinavir est au-dessous de  $C_{min}$ ,
- Le temps toxique : le temps pendant lequel la concentration plasmatique de Lopinavir est au-dessus de  $C_{max}$ ,

### 1.11 Approche markovienne

Afin de simuler l'observance, il faut déterminer le nombre des doses prises à chaque temps nominal et les temps effectifs de leurs prises. Il est vrai que l'on ne peut pas déterminer de façon définitive le nombre de doses que le patient prenne à un temps nominal donné, autrement dit, il n'est pas possible de prédire de façon sûre l'événement dose correcte, dose oubliée ou dose double associé à un temps nominal donné. Cependant, cela ne veut pas dire que cet événement est complètement aléatoire. En fait, en dépendant de l'histoire des prises de doses pour un patient, on peut déterminer les probabilités de ces événements. Ces probabilités sont des probabilités conditionnelles puisque l'événement au temps nominal  $i$  et celui au temps nominal précédent  $i-1$  ne sont pas indépendants. Cette dépendance entre événements consécutifs nous rappelle la



propriété markovienne, exprimée en termes de chaîne de Markov, et qui permet de prédire l'événement à l'instant  $i$  en se référant à l'événement à l'instant  $i-1$ .

Girard et al [76] ont utilisé la chaîne de Markov pour modéliser l'observance. Leur travail peut être considéré parmi les pionniers dans ce domaine. Bien que les propriétés markoviennes soient pertinentes pour une bonne représentation des caractéristiques de l'observance, cette pertinence devient plutôt négligeable lors de l'application à long terme. Ceci a été démontré par l'intégration du modèle d'observance avec le modèle pharmacocinétique. En effet, G. Gallois et al [77] ont démontré que la description markovienne convergeait rapidement vers la probabilité limite définie par le vecteur de probabilité stationnaire. Nous reviendrons sur ce point à la fin de ce chapitre après avoir expliqué l'approche markovienne.

D'autres travaux subséquents à ceux de Girard et al. ont aussi exploité la chaîne de Markov pour simuler l'observance. Mais sans développer son application puisque leurs objectifs étaient plutôt d'utiliser les données virtuelles générées dans des modèles pharmacodynamiques[78, 79].

Dans notre recherche, nous avons développé une approche basée sur la chaîne de Markov en adoptant une façon claire pour la détermination des probabilités des événements médicamenteux, les temps nominaux et les temps réels de prises. Le modèle proposé implique l'utilisation des paramètres compréhensibles afin de faciliter son application en pratique. Par cette approche, une modification de l'application de la chaîne de Markov est proposée afin de pallier aux limitations mentionnées ci-dessus.

Ainsi, afin de simuler l'observance des patients en exploitant les propriétés markoviennes, les probabilités associées à chaque événement de dose correcte, oubliée ou double, doivent être déterminées en tenant compte de l'événement qui l'a précédé et

qui se trouve aussi l'une de ces trois possibilités de prises. Par la suite, le temps réel pour chaque dose prise est déterminé.

En termes mathématiques, une chaîne de Markov est un processus stochastique possédant la propriété markovienne. Pour un tel processus, la prédiction du futur à partir du présent ne nécessite pas la connaissance du passé. Cette approche a pris le nom de son découvreur : Andrei Markov.

Une chaîne de Markov en temps discret est une séquence  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_i$  de variables aléatoires. Dans le cadre de l'observance, ces variables correspondant aux événements de prise, c.-à-d. aux nombres des doses prises à chaque temps nominal. L'ensemble de leurs valeurs possibles :  $n_1, n_2, \dots$  est appelé l'espace d'états. Encore, dans le cadre qui nous intéresse ici, cet espace comprend les nombres possibles des doses prises à un temps nominal : 0, 1, 2, ... Ainsi, la valeur de  $X_i$  est l'état du processus au moment  $i$ .

Si la distribution de probabilité conditionnelle de  $X_i$  sur les états passés est une fonction de  $X_{i-1}$  seul, alors :

$$\mathbf{Prob}(X_i | X_1, X_2, X_3, \dots, X_{i-1}) = \mathbf{Prob}(X_i | X_{i-1})$$

Où  $X_i$  est un état quelconque du processus. L'identité ci-dessus identifie la probabilité markovienne.

Si l'espace d'états est fini, alors la distribution des probabilités des événements peut être représentée par une matrice stochastique appelée la matrice de transition, Table i en page 32. L'élément  $(L, C)$  de cette matrice représente la probabilité :  $\mathbf{Prob}(X_i = n_L | X_{i-1} = n_C)$ . Où  $n_L$  et  $n_C$  sont les états correspondant à la ligne  $L$  et à la colonne  $C$ , respectivement. La taille de cette matrice est  $(z, z)$  où  $z$  est le nombre des états de l'espace d'états.

|   | <i>Colonne<br/>correspondant<br/>à <math>X_i = n_1</math></i> | <i>Colonne<br/>correspondant<br/>à <math>X_i = n_2</math></i> | ... | <i>Colonne<br/>correspondant<br/>à <math>X_i = n_z</math></i> |
|---|---|---|-----|---|
| <i>Ligne<br/>correspondant<br/>à <math>X_{i-1} = n_1</math></i> | <b>Prob (<math>X_i = n_1   X_{i-1} = n_1</math>)</b>          | <b>Prob (<math>X_i = n_2   X_{i-1} = n_1</math>)</b>          |     | <b>Prob (<math>X_i = n_z   X_{i-1} = n_1</math>)</b>          |
| <i>Ligne<br/>correspondant<br/>à <math>X_{i-1} = n_2</math></i> | <b>Prob (<math>X_i = n_1   X_{i-1} = n_2</math>)</b>          | <b>Prob (<math>X_i = n_2   X_{i-1} = n_2</math>)</b>          |     | <b>Prob (<math>X_i = n_z   X_{i-1} = n_2</math>)</b>          |
| ...   |   |   |     |   |
| <i>Ligne<br/>correspondant<br/>à <math>X_{i-1} = n_z</math></i> | <b>Prob (<math>X_i = n_1   X_{i-1} = n_z</math>)</b>          | <b>Prob (<math>X_i = n_2   X_{i-1} = n_z</math>)</b>          |     | <b>Prob (<math>X_i = n_z   X_{i-1} = n_z</math>)</b>          |

Table i : La matrice de transition.

Pour chaque instant  $i$ , on définit un vecteur de probabilité  $P_i$  qui comprend les probabilités des états pour l'événement  $X_i$  :

$$P_i = [\text{Prob}(X_i=n_1), \text{Prob}(X_i=n_2), \dots, \text{Prob}(X_i=n_z)]$$

La longueur de ce vecteur dépend de l'espace d'états. Selon la propriété markovienne, on peut déterminer ce vecteur en dépendant de la matrice de transition  $A$  et le vecteur  $P_{i-1}$  de l'instant précédant. Ainsi, si  $P_i$  est représenté par un vecteur ligne :

$$P_i = P_{i-1} \times A \leftrightarrow P_{i+1} = P_i \times A$$

Dans les cas discrets comme le cas de l'espace d'états correspondant à la simulation de l'observance, les intégrales pour les probabilités de transition pour  $k$  pas

deviennent des sommes qui peuvent être calculées en élevant la matrice de transition à la puissance  $k$ . Si  $A$  est la matrice de transition pour 1 pas, alors  $A^k$  est la matrice de transition pour  $k$  pas :

$$\mathbf{P}_{i+k} = \mathbf{P}_i \times \mathbf{A}^k$$

Si la matrice de transition  $A$  est irréductible (tout état est accessible à partir de n'importe quel autre état) et apériodique, alors  $A^k$  converge vers une matrice  $A_{\text{lim}}$ . Par conséquent, lorsque  $k$  tend vers l'infini :

$$\mathbf{P}_{i+k} \rightarrow \mathbf{P}_{\text{lim}} = \mathbf{P}_i \times \mathbf{A}_{\text{lim}}$$

Ainsi, pour simuler l'observance, après  $k$  instants de l'instant  $i$  dont l'état est connu et à partir duquel on détermine les vecteurs de probabilités des instants suivants :

$$\mathbf{P}_{i+k} = \mathbf{P}_i \times \mathbf{A}^k = \mathbf{P}_i \times \mathbf{A}_{\text{lim}} = \mathbf{P}_{\text{lim}}.$$

## 2 Chapitre II: Modélisation de l'observance

Dans ce chapitre, on va présenter la procédure adoptée pour simuler l'observance en utilisant la chaîne de Markov :

- Modélisation de l'observance en utilisant la chaîne de Markov
- Validation du modèle
- Approche markovienne alternative pour simuler l'observance
- Applications du modèle de l'observance
- Perspective des applications du modèle

### 2.1 Modélisation de l'observance en utilisant la chaîne de Markov

#### 2.1.1 Terminologie et définitions

Dans ce qui suit, on va définir les données et variables qui seront utilisées pour déterminer les paramètres du modèle : la matrice de transition et l'écarte type des écarts entre les temps réels (TR) et les temps nominaux(TN), ce qui permettra la simulation de l'observance des patients.

On va définir par un vecteur  $TR = [TR_1, TR_2, \dots, TR_r]$  où r est le nombre des doses prises les temps réels auxquels le patient a effectivement pris ses doses. Ces temps ont été enregistrés électroniquement à l'aide du système MEMS.

On va noter les temps nominaux auxquels le patient doit prendre ses doses par le vecteur  $TN = [TN_1, TN_2 \dots TN_j]$  où  $j$  est le nombre des doses prescrites pour le patient. En général, la prescription médicale indique les temps nominaux correspondant à une journée, autrement dit, les temps prescrits. Pour la première journée, les temps nominaux sont les temps prescrits. Pour obtenir les temps nominaux de la journée suivante, on ajoute 24 heures aux temps nominaux de la journée précédente, et pour obtenir les temps nominaux de tous les jours du traitement, on répète ces procédures  $b$ -1 fois où  $b$  est le nombre des jours du traitement. Il arrive aussi que parfois, le médecin traitant indique le nombre de doses que le patient doit prendre sans déterminer les temps prescrits. Dans ce cas, le patient détermine les temps nominaux qui lui conviennent en respectant le nombre des doses par jour, ce qui lui indique l'intervalle entre les doses qui est  $24/\text{nombre des doses par jour}$ . Ainsi, dans ce cas, il faut proposer les temps prescrits appropriés en dépendant des données d'observance disponibles des patients. Pour ainsi faire, plusieurs approches sont possibles. Par exemple, on peut déterminer les temps prescrits en dépendant du temps de la première dose prise. Lorsque le médicament est prescrit selon une dose par jour, le temps prescrit correspond au temps de la première dose, alors que lorsque le nombre de doses prescrites est supérieur à une dose par jour, on détermine les autres temps prescrits en ajoutant ou soustrayant l'intervalle entre les doses de façon à ce que tous les temps prescrits soient dans la marge  $[0h, 24h[$ , parce que les temps prescrits sont normalement indiqués à l'échelle d'une journée. Cependant, cette approche considère le premier temps réel et néglige tous les autres temps réels. En conséquence, on a adopté une autre approche selon laquelle on détermine les temps prescrits en dépendant du nombre des doses prises à chaque heure à l'échelle d'une journée pendant toute la durée du traitement. Ainsi, quand le nombre des doses prescrites est 1 par jour le temps prescrit est le temps correspondant au nombre des doses prises le plus élevé et quand le nombre des doses prescrites est plus de 1 par jour on détermine les autres temps prescrits en ajoutant ou soustrayant l'intervalle entre les doses de façon que tous les temps prescrits soient dans la marge  $[0, 24[$ . On a adopté cette approche parce qu'elle est plus liée à l'ensemble des données des patients et, par conséquent, elle est plus fiable.

On nomme les écarts entre les TN et leurs TR par l'écart d'erreur pour éviter la confusion entre ces écarts et les écarts entre les prises consécutives des doses (les écarts entre les TR) qu'on nomme les écarts entre administrations.

L'observance parfaite est très rare, particulièrement pour les traitements dont la durée est longue. Donc, en réalité, pour chaque temps nominal  $TN_i$ , le patient peut prendre  $n$  doses, où  $n$  prend les valeurs 0 pour une dose oubliée, ou un nombre entier positif (1 : dose correcte, 2 : dose double, 3 ...). Par conséquent, pour chaque temps nominal  $TN_i$ , on a un événement  $X_i$  qui définit le nombre de doses prises à ce temps. La valeur associée à  $X_i$  est le nombre  $n$  des doses prises à  $TN_i$ . Ainsi, on peut définir le vecteur d'événements  $X = [X_1, X_2, \dots, X_j]$  – où  $j$  est le nombre des doses prescrites - qui comprend les événements pour tous les temps nominaux.

Pour chaque valeur de  $n$ , on a une catégorie d'événements. On peut définir trois catégories principales d'événements :

- Tous les événements correspondant à  $X_i=0$  appartiennent à la catégorie d'événements des doses oubliées.
- Tous les événements correspondant à  $X_i=1$  appartiennent à la catégorie d'événements des doses correctes.
- Tous les événements correspondant à  $X_i=2$  appartiennent à la catégorie d'événements des doses doubles.

On considère que la dose a été prise au temps nominal  $TN_i$  quand le temps réel de cette dose est dans la marge  $M_i = ] TN_i - \text{intervalle entre les doses}/2, TN_i + \text{intervalle entre les doses}/2 ]$ . Ainsi, on peut définir un vecteur de marges  $M = [M_1, M_2, \dots, M_j]$  où  $j$  est le nombre des doses prescrites - qui comprend les marges associées à tous les temps nominaux.

Les cas où le patient prend plus de deux doses à un temps nominal sont très rares. Selon les données des 30 patients, ces catégories ( $X_i > 2$ ) incluent seulement

0.1235 % de tous les événements (c.-à-d. 10 événements des 8100 événements de tous les patients pendant toute la durée de traitement). Par contre, la catégorie  $X_i=0$  inclut : 5.6914% (461 événements des 8100 événements), la catégorie  $X_i=1$  inclut : 92.6296 % (7503 événements de 8100 événements) et la catégorie  $X_i=2$  inclut : 1.5556% (126 événements des 8100 événements).

Par ailleurs, le nombre des probabilités d'événements à déterminer est  $N^2$  où  $N$  est le nombre des catégories d'événements. Donc, pour considérer la catégorie  $X_i=3$  qui inclut moins de 0.1235 % des événements avec les catégories principales  $X_i=0$ ,  $X_i=1$  et  $X_i=2$  (un total de 4 catégories), on doit déterminer  $4^2=16$  probabilités au lieu des  $9=3^2$  probabilités que l'on doit déterminer pour prendre en considération seulement les trois catégories principales :  $X_i=0$ ,  $X_i=1$  et  $X_i=2$ . Comme les événements des catégories correspondant à  $X_i>2$  sont effectivement rares et parce que prendre ces catégories en considération peut clairement compliquer la modélisation, on les intégrera avec la catégorie des doses doubles ( $X_i=2$ ). En conséquence, les valeurs associées à  $n$  sont 0, 1 et 2, Figure 10 ci-dessous et Figure 11 en page 38.

Représentation des doses correctes (vert), oubliées (blue) et doubles (rouge) pendant 180 jours

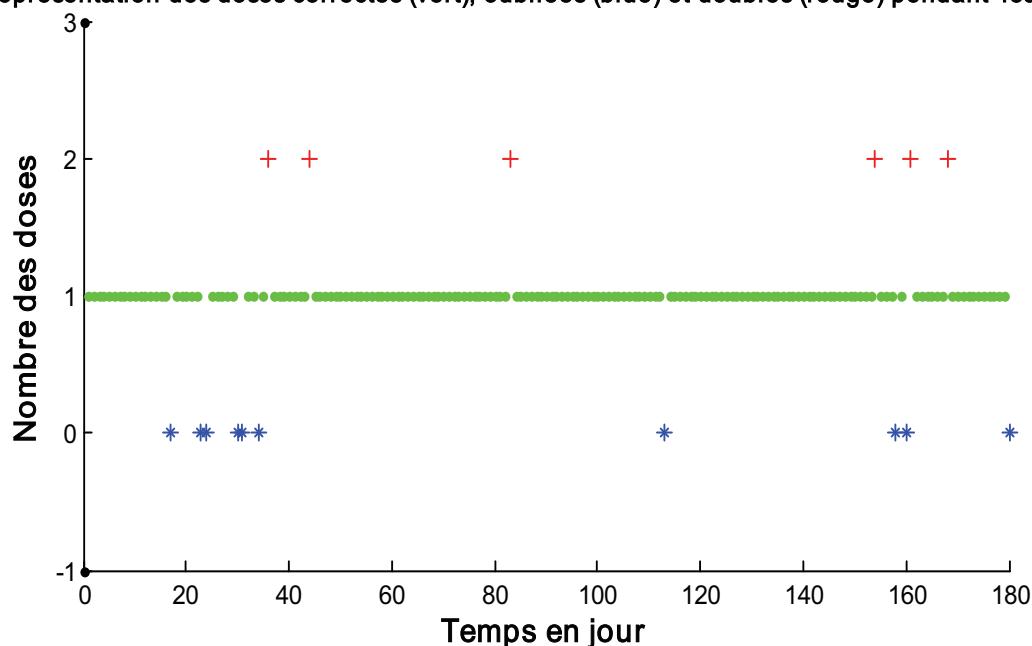
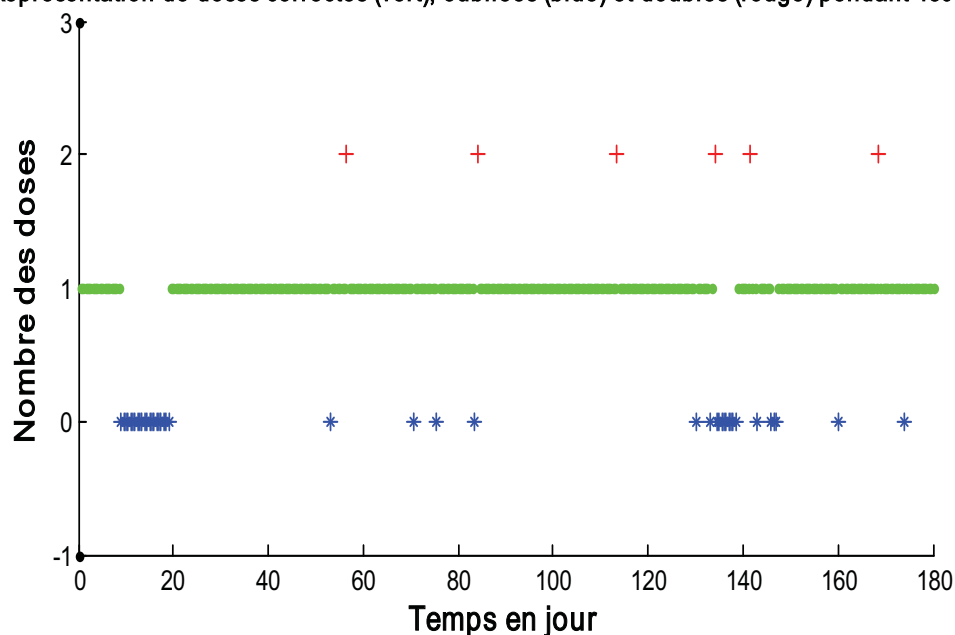


Figure 10 : Les événements  $X$  du patient (9).



Représentation de doses correctes (vert), oubliées (blue) et doubles (rouge) pendant 180 jours

Figure 11 : Les événements  $X$  du patient (23).

En conséquence, on a neuf probabilités ( $a_{nm}$ ) à déterminer. Le deuxième index de ( $a$ ) :  $m$  réfère à l'événement  $X_i$  correspondant à la dose  $D_i$  en question et le premier index de ( $a$ ) :  $n$  réfère à l'événement  $X_{i-1}$  correspondant à la dose précédente  $D_{i-1}$ . Donc :

- 1) La probabilité ( $a_{00}$ ) est la probabilité que le patient oublie de prendre la dose  $D_i$  :  $X_i=0$ , étant donné qu'il a oublié la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=0$ .
- 2) La probabilité ( $a_{10}$ ) est la probabilité que le patient oublie de prendre la dose  $D_i$  :  $X_i=0$ , étant donné qu'il a pris la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=1$ .
- 3) La probabilité ( $a_{20}$ ) est la probabilité que le patient oublie de prendre la dose  $D_i$  :  $X_i=0$ , étant donné qu'il a pris deux fois ou plus la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=2$ .
- 4) La probabilité ( $a_{01}$ ) est la probabilité que le patient prenne la dose  $D_i$  :  $X_i=1$ , étant donné qu'il a oublié la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=0$ .
- 5) La probabilité ( $a_{11}$ ) est la probabilité que le patient prenne la dose  $D_i$  :  $X_i=1$ , étant donné qu'il a pris la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=1$ .
- 6) La probabilité ( $a_{21}$ ) est la probabilité que le patient prenne la dose  $D_i$  :  $X_i=1$ , étant donné qu'il a pris deux fois ou plus la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=2$ .

- 7) La probabilité ( $a_{02}$ ) est la probabilité que le patient prenne deux fois la dose  $D_i$  :  $X_i=2$ , étant donné qu'il a oublié la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=0$ .
- 8) La probabilité ( $a_{12}$ ) est la probabilité que le patient prenne deux fois la dose  $D_i$  :  $X_i=2$ , étant donné qu'il a pris la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=1$ .
- 9) La probabilité ( $a_{22}$ ) est la probabilité que le patient prenne deux fois la dose  $D_i$  :  $X_i=2$ , étant donné qu'il a pris deux fois ou plus la dose précédente  $D_{i-1}$  :  $X_{i-1}=2$ .

Par conséquent, la Matrice de transition est  $\begin{bmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} \\ a_{20} & a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$

On peut noter que :

- a) La première ligne comprend les probabilités des événements : dose oubliée, dose correcte et dose double, respectivement, étant donné que le patient a oublié la dose précédente.
- b) La deuxième ligne comprend les probabilités des événements : dose oubliée, dose correcte et dose double, respectivement, étant donné que le patient a pris la dose précédente une seule fois.
- c) La troisième ligne comprend les probabilités des événements : dose oubliée, dose correcte et dose double, respectivement, étant donné que le patient a pris deux fois ou plus la dose précédente.

### 2.1.2 Détermination des matrices de transition

Afin de déterminer les matrices de transition, on a calculé les probabilités d'événements pour chacun des 30 patients, pour l'ensemble des 15 patients soumis au régime QD, pour l'ensemble des 15 patients soumis au régime BID et pour l'ensemble de tous les 30 patients. Cela a été fait en dépendant des données disponibles (**TR**) qui indiquent pour chaque patient l'heure et la date de chaque dose prise.

Mais tout d'abord, il faut déterminer le vecteur d'événements  $X$  qui contient le nombre  $n$  des doses que chaque patient a prises pour chaque temps nominal. On détermine  $X_i$  en cherchant les temps de prise réelle autour de chaque temps nominal, autrement dit, en cherchant les temps réels dans la marge  $M_i$  associée à chaque temps nominal  $T_{Ni}$  :  $M_i = ] T_{Ni} - \text{intervalle entre les doses}/2 , T_{Ni} + \text{intervalle entre les doses}/2 ]$ . Étant donné que chaque temps réel correspond à la prise d'une seule dose [2, 61], le nombre des temps réels qui sont dans la marge  $M_i$  de chaque temps nominal  $T_{Ni}$  indique le nombre des doses  $X_i$  correspondant à ce temps nominal. De cette façon, on peut déterminer  $X$  pour chaque patient. Ensuite, à partir de ces vecteurs. On peut calculer les probabilités demandées et cela pour chaque patient, Table ii en page 41 et pour chaque régime de dosage et pour tous les patients ensemble, Table iii en page 42.

On doit prendre en compte que certains patients n'ont oublié aucune dose et d'autres n'ont pris aucune dose double. Donc, pour ces patients, on ne peut pas déterminer les probabilités associées à ces catégories d'événements.

|    | 1        | 2       | 3        | 4         | 5       | 6         | 7        | 8       | 9       |
|----|----------|---------|----------|-----------|---------|-----------|----------|---------|---------|
| 1  | NaN      | NaN     | NaN      | 0         | 0.9887  | 0.011299  | 0        | 1       | 0       |
| 2  | 0        | 1       | 0        | 0.040698  | 0.9593  | 0         | NaN      | NaN     | NaN     |
| 3  | 0.31818  | 0.68182 | 0        | 0.096154  | 0.89744 | 0.0064103 | 0        | 1       | 0       |
| 4  | 0.33333  | 0.33333 | 0.33333  | 0.017241  | 0.97701 | 0.0057471 | 0        | 1       | 0       |
| 5  | NaN      | NaN     | NaN      | 0         | 0.97126 | 0.028736  | 0        | 1       | 0       |
| 6  | 0.25     | 0.75    | 0        | 0.068323  | 0.91925 | 0.012422  | 0        | 1       | 0       |
| 7  | 0.54545  | 0.45455 | 0        | 0.058442  | 0.92208 | 0.019481  | 0.33333  | 0.66667 | 0       |
| 8  | NaN      | NaN     | NaN      | 0         | 0.99438 | 0.005618  | 0        | 1       | 0       |
| 9  | 0.22222  | 0.66667 | 0.11111  | 0.04878   | 0.92073 | 0.030488  | 0        | 1       | 0       |
| 10 | 0        | 0.875   | 0.125    | 0.046053  | 0.92763 | 0.026316  | 0.052632 | 0.26316 | 0.68421 |
| 11 | NaN      | NaN     | NaN      | 0         | 0.9887  | 0.011299  | 0        | 1       | 0       |
| 12 | 0        | 1       | 0        | 0.0057471 | 0.97701 | 0.017241  | 0        | 1       | 0       |
| 13 | 0.5      | 0.5     | 0        | 0.10563   | 0.85915 | 0.035211  | 0.2      | 0.8     | 0       |
| 14 | 0.83333  | 0.16667 | 0        | 0.005848  | 0.98246 | 0.011696  | 0        | 1       | 0       |
| 15 | NaN      | NaN     | NaN      | 0         | 0.9887  | 0.011299  | 0        | 1       | 0       |
| 16 | 0        | 0       | 1        | 0.002809  | 0.99438 | 0.002809  | 0        | 1       | 0       |
| 17 | 0.083333 | 0.66667 | 0.25     | 0.029155  | 0.96793 | 0.0029155 | 0.25     | 0.75    | 0       |
| 18 | 0        | 1       | 0        | 0.011268  | 0.98873 | 0         | NaN      | NaN     | NaN     |
| 19 | 0        | 1       | 0        | 0.011268  | 0.98873 | 0         | NaN      | NaN     | NaN     |
| 20 | 0.13636  | 0.68182 | 0.18182  | 0.057402  | 0.93656 | 0.0060423 | 0        | 1       | 0       |
| 21 | 0        | 0.83333 | 0.16667  | 0.030395  | 0.94225 | 0.027356  | 0.66667  | 0.33333 | 0       |
| 22 | 0.11111  | 0.88889 | 0        | 0.0029586 | 0.96154 | 0.035503  | 0.58333  | 0.41667 | 0       |
| 23 | 0.71429  | 0.2619  | 0.02381  | 0.03537   | 0.94855 | 0.016077  | 0.16667  | 0.83333 | 0       |
| 24 | 0.2      | 0.4     | 0.4      | 0.014286  | 0.98    | 0.0057143 | 0        | 1       | 0       |
| 25 | 0.14286  | 0.71429 | 0.14286  | 0.020057  | 0.97421 | 0.0057307 | 0        | 1       | 0       |
| 26 | 0        | 1       | 0        | 0.055882  | 0.94412 | 0         | NaN      | NaN     | NaN     |
| 27 | 0.37209  | 0.60465 | 0.023256 | 0.083067  | 0.91054 | 0.0063898 | 0.33333  | 0.66667 | 0       |
| 28 | 0.41667  | 0.48485 | 0.098485 | 0.3125    | 0.65865 | 0.028846  | 0.68421  | 0.31579 | 0       |
| 29 | 0        | 1       | 0        | 0.0056497 | 0.98588 | 0.0084746 | 0        | 1       | 0       |
| 30 | 0        | 1       | 0        | 0.005698  | 0.97721 | 0.017094  | 0        | 1       | 0       |

Table ii : De haut en bas : les probabilités d'événements pour les patients numérotés de 1 à 30. Les colonnes 1,2,3, 4, 5, 6,7,8,9 donnent les probabilités  $a_{00}, a_{01}, a_{02}, a_{10}, a_{11}, a_{12}, a_{20}, a_{21}, a_{22}$ , respectivement. Les patients dont le numéro est de 1 à 15 sont les patients soumis au régime QD, les patients dont le numéro est de 16 à 30 sont les patients soumis au régime BID. Les NaN indiquent que le patient n'a pas cette catégorie d'événements parmi ses données.

|         |         |          |          |         |          |          |         |          |
|---------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|
| 0.20717 | 0.67858 | 0.11425  | 0.039023 | 0.94777 | 0.013207 | 0.12578  | 0.84791 | 0.026316 |
| 0.30025 | 0.6428  | 0.056944 | 0.032861 | 0.95159 | 0.015551 | 0.041855 | 0.90927 | 0.048872 |
| 0.15548 | 0.7526  | 0.091921 | 0.045184 | 0.94395 | 0.010863 | 0.22368  | 0.77632 | 0        |

Table iii : De haut en bas : les probabilités d'événements pour tous les patients, les patients soumis au régime QD et les patients soumis au régime BID, respectivement. Les colonnes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 donnent les probabilités  $a_{00}$ ,  $a_{01}$ ,  $a_{02}$ ,  $a_{10}$ ,  $a_{11}$ ,  $a_{12}$ ,  $a_{20}$ ,  $a_{21}$ ,  $a_{22}$ , respectivement.

La matrice de chaque patient représente une observance individuelle. Ce concept a été utilisé par Girard et al [76] pour reproduire l'observance individuelle de patients réels. Par contre, les matrices des deux groupes et de l'ensemble des patients représentent des observances globales. Ce nouveau concept nous permet de simuler une observance qui représente une catégorie de patients, par exemple, les patients qui suivent un régime de dosage donné, les patients qui prennent un médicament donné ou les patients âgés. Pour réaliser cela, on peut isoler les données des patients qui appartiennent à la catégorie dont on veut simuler l'observance et puis on calcule les probabilités d'événements à partir de ces données.

On exprime les probabilités en forme matricielle, afin de les utiliser dans le modèle de l'observance des patients. Pour les calculs, nous utilisons le logiciel MATLAB®. Par exemple, la matrice correspondant aux probabilités d'événements de tous les patients ensembles en forme d'une matrice est :

$$\begin{pmatrix} \mathbf{0.2072} & \mathbf{0.6786} & \mathbf{0.1143} \\ \mathbf{0.0390} & \mathbf{0.9478} & \mathbf{0.0132} \\ \mathbf{0.1258} & \mathbf{0.8479} & \mathbf{0.0263} \end{pmatrix}$$

Par ailleurs, on a besoin de simuler d'autres catégories d'observance et ces catégories doivent être réalistes. Donc, elles doivent être déterminées en dépendant des

données des patients. Donc en utilisant les matrices de probabilités déterminées à partir de nos données, on a essayé de conclure des matrices de probabilités, Table iv en page 44 qui représentent d'autres catégories d'observance comme l'observance excellente, l'observance faible et la mauvaise observance :

- L'observance excellente est l'observance qui se situe entre l'observance moyenne qu'on a déterminée en dépendant des données de l'ensemble de tous les patients ou de l'ensemble des patients qui appartiennent à un régime de dosage et l'observance parfaite (pas de doses oubliées et pas de doses doubles). Par conséquent, les probabilités des événements de cette observance sont les moyennes de celles de l'observance moyenne et celles de l'observance parfaite.
- En dépendant de cette dernière catégorie d'observance, on identifie l'observance faible dont les probabilités d'oublier des doses et de prendre des doses doubles sont plus élevées et les probabilités de prendre des doses correctes sont moins élevées par rapport à l'observance moyenne de façon que les différences des probabilités de chaque événement entre cette observance et l'observance moyenne sont égales aux différences entre les probabilités de chaque événement de l'observance moyenne et de l'observance excellente. Autrement dit, l'observance faible se situe à la même *distance* de l'observance excellente par rapport à l'observance moyenne, mais de l'autre côté.
- De la même façon, on identifie l'observance mauvaise, mais en dépendant de l'observance moyenne et l'observance parfaite.

|         |         |          |          |         |           |          |         |          |
|---------|---------|----------|----------|---------|-----------|----------|---------|----------|
| 0.10358 | 0.83929 | 0.057127 | 0.019511 | 0.97389 | 0.0066036 | 0.062888 | 0.92395 | 0.013158 |
| 0.20717 | 0.67858 | 0.11425  | 0.039023 | 0.94777 | 0.013207  | 0.12578  | 0.84791 | 0.026316 |
| 0.31075 | 0.51787 | 0.17138  | 0.058534 | 0.92166 | 0.019811  | 0.18866  | 0.77186 | 0.039474 |
| 0.41434 | 0.35715 | 0.22851  | 0.078046 | 0.89554 | 0.026414  | 0.25155  | 0.69582 | 0.052632 |
| 0.15013 | 0.8214  | 0.028472 | 0.016431 | 0.97579 | 0.0077755 | 0.020927 | 0.95464 | 0.024436 |
| 0.30025 | 0.6428  | 0.056944 | 0.032861 | 0.95159 | 0.015551  | 0.041855 | 0.90927 | 0.048872 |
| 0.45038 | 0.4642  | 0.085417 | 0.049292 | 0.92738 | 0.023326  | 0.062782 | 0.86391 | 0.073308 |
| 0.60051 | 0.28561 | 0.11389  | 0.065723 | 0.90318 | 0.031102  | 0.083709 | 0.81855 | 0.097744 |
| 0.07774 | 0.8763  | 0.04596  | 0.022592 | 0.97198 | 0.0054317 | 0.11184  | 0.88816 | 0        |
| 0.15548 | 0.7526  | 0.091921 | 0.045184 | 0.94395 | 0.010863  | 0.22368  | 0.77632 | 0        |
| 0.23322 | 0.6289  | 0.13788  | 0.067776 | 0.91593 | 0.016295  | 0.33553  | 0.66447 | 0        |
| 0.31096 | 0.5052  | 0.18384  | 0.090369 | 0.8879  | 0.021727  | 0.44737  | 0.55263 | 0        |

Table iv : De haut en bas : les probabilités d'événements qui représentent l'observance : excellente, moyenne, faible et mauvaise, respectivement, pour tous les patients, les patients soumis au régime QD et les patients soumis au régime BID, respectivement. Les colonnes 1,2,3,4, 5,6,7,8,9 donnent les probabilités  $a_{00}, a_{01}, a_{02}, a_{10}, a_{11}, a_{12}, a_{20}, a_{21}, a_{22}$ , respectivement.

### 2.1.3 Écart type de la distribution des TR autour des TN

Les temps réels sont distribués de façon aléatoire autour de leurs temps nominaux. La probabilité de prendre la dose est maximum à son temps nominal. La probabilité de prendre la dose à un temps donné se diminue au fur et à mesure que ce temps s'éloigne de son temps nominal, Figure 12 ci-dessous, Figure 13 en page 45, Figure 15 en page 47, Figure 17 en page 48 et Figure 19 en page 49.

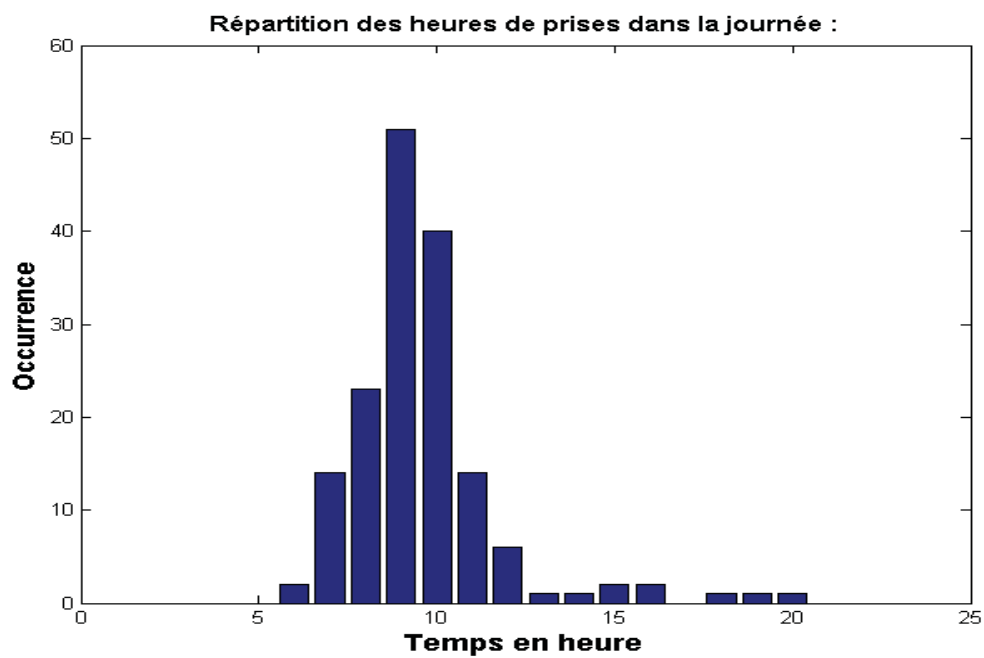


Figure 12 : Les heures de prises des doses à l'échelle d'une journée pour le patient numéro 3 qui prend une dose par jour.

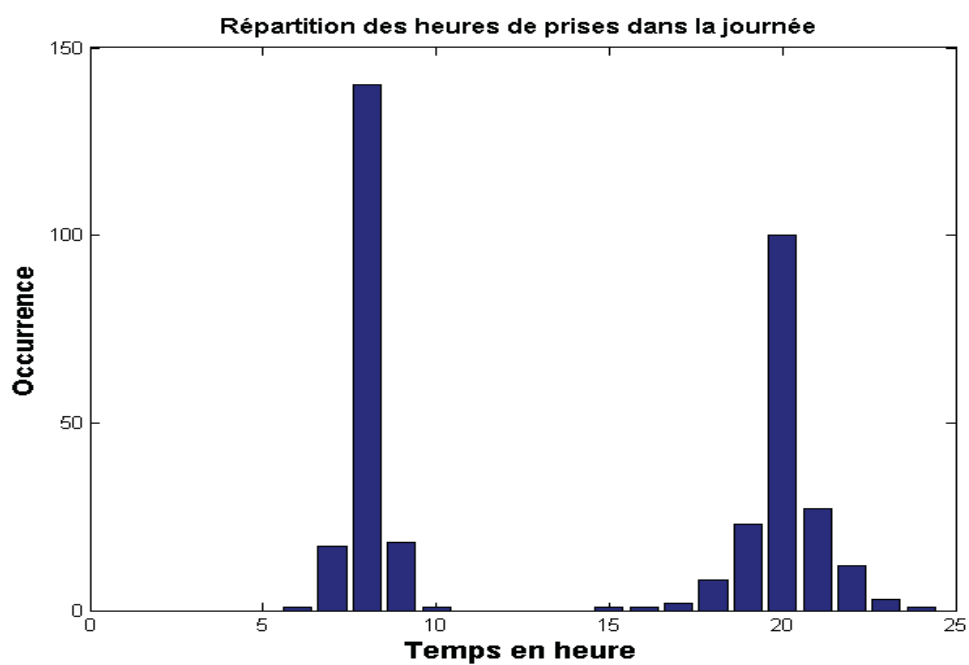


Figure 13 : Les heures de prises des doses à l'échelle d'une journée pour le patient numéro 25 qui prend deux doses par jour.



Pour simuler l'observance, on détermine les TN pendant la période du traitement en dépendant des temps prescrits. Afin de déterminer le TR d'une dose par rapport à son TN, on doit déterminer l'écart entre ces deux temps : l'écart d'erreur.

En comparant les Figure 15 et Figure 16, la Figure 15 en page 47 présente le PDF (*Probability Density function*) d'une distribution normale dont la moyenne est  $\mu=0$  et l'écart type est  $\sigma= 1.866$ , la Figure 16 en page 48 présente la répartition de tous les écarts d'erreur réels (7796 écarts) entre les TN et les TR pour toutes les doses de tous les patients : la moyenne de ces écarts est  $M= -0.0548$  heure et l'écart type est  $S=1.886$ , on trouve que, de façon approximative, on peut simuler la distribution des écarts d'erreurs comme une distribution normale qui a le même écart type des écarts d'erreurs et dont la moyenne est zéro. On peut confirmer cette conclusion en comparant les Figures : Figure 17 avec Figure 18 et Figure 19 avec Figure 20; La Figure 17 en page 48 présente le PDF d'une distribution normale dont la moyenne est  $\mu = 0$  et l'écart type est  $\sigma = 2.3563$ ; la Figure 18 en page 49 présente la répartition de tous les écarts d'erreurs réels (2633 écarts) entre les TN et les TR pour toutes les doses des patients soumis au régime QD: la moyenne de ces écarts est  $M= -0.0386$  heure et l'écart type est  $S= 2.3563$ ; La Figure 19 en page 49 présente le PDF d'une distribution normale dont la moyenne est  $\mu =0$  et l'écart type est  $\sigma = 1.5564$ ; la Figure 20 en page 55 présente la répartition de tous les écarts d'erreurs réels (5163 écarts) entre les TN et les TR pour toutes les doses des patients soumis au régime BID : la moyenne de ces écarts est  $M= -0.1025$  heure et l'écart type est  $S= 1.5564$ .

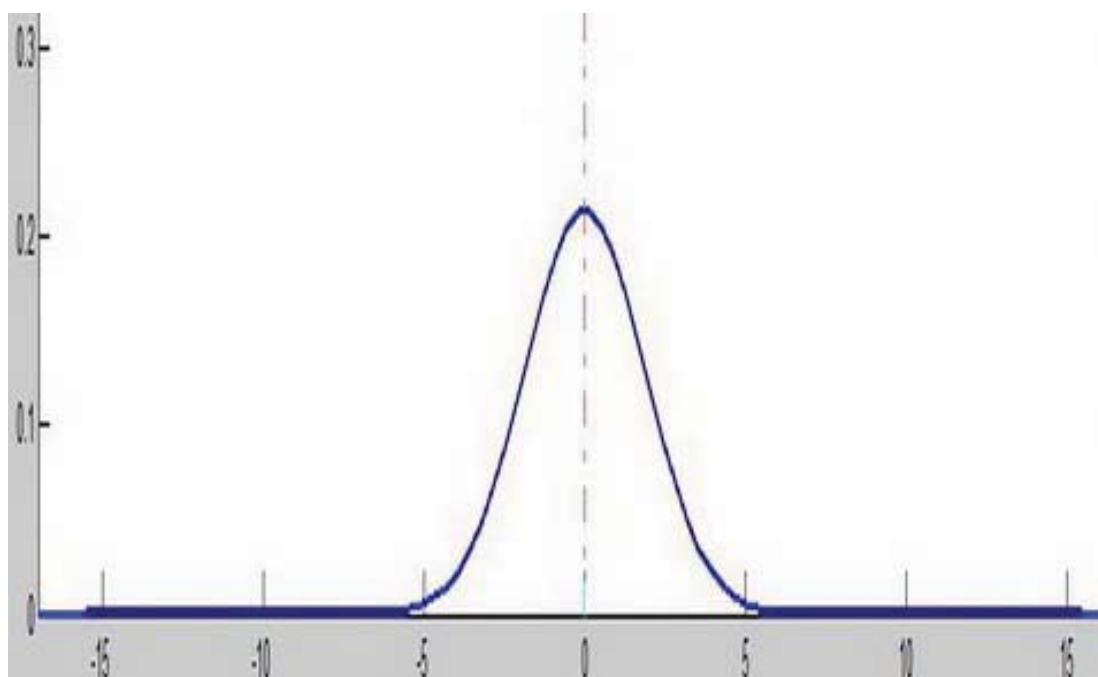


Figure 14 : Le PDF de la distribution normale dont  $\mu = 0$  et  $\sigma = 1.866$ .

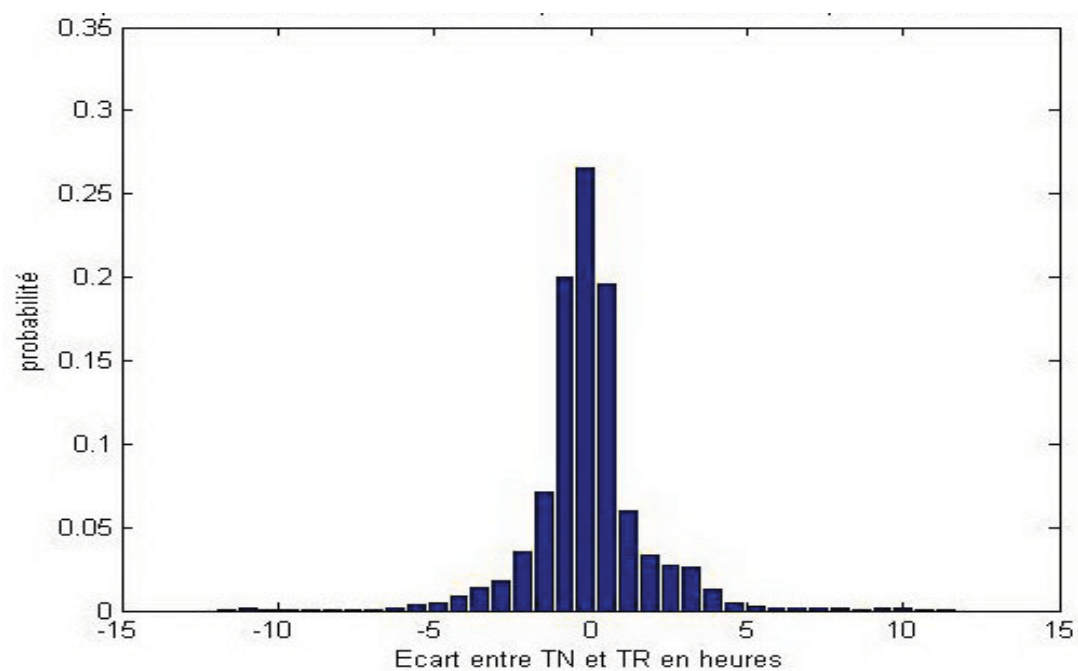


Figure 15 : La répartition des écarts entre les TN et les TR de tous les patients. La moyenne de ces écarts est  $M = -0.0548$  et l'écart type est  $S = 1.866$ .

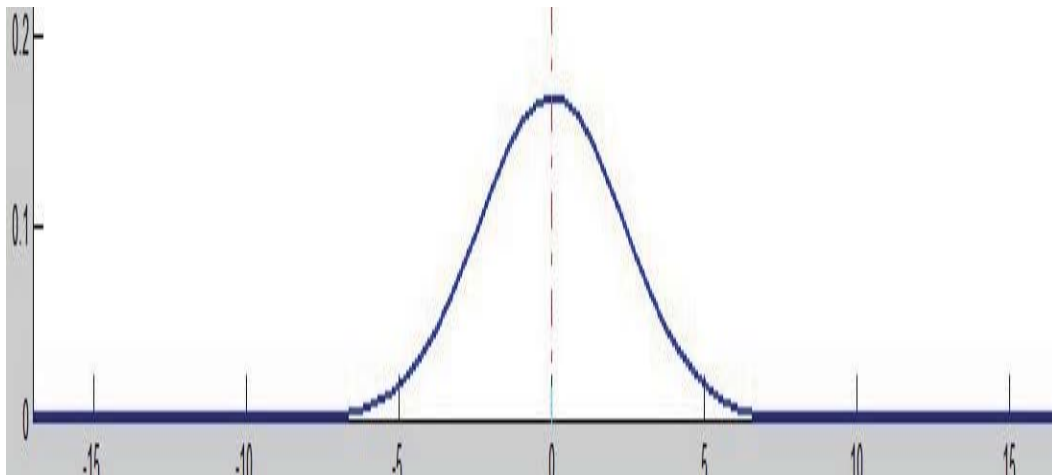


Figure 16 : Le PDF de la distribution normale dont  $\mu = 0$  et  $\sigma = 2.3563$ .

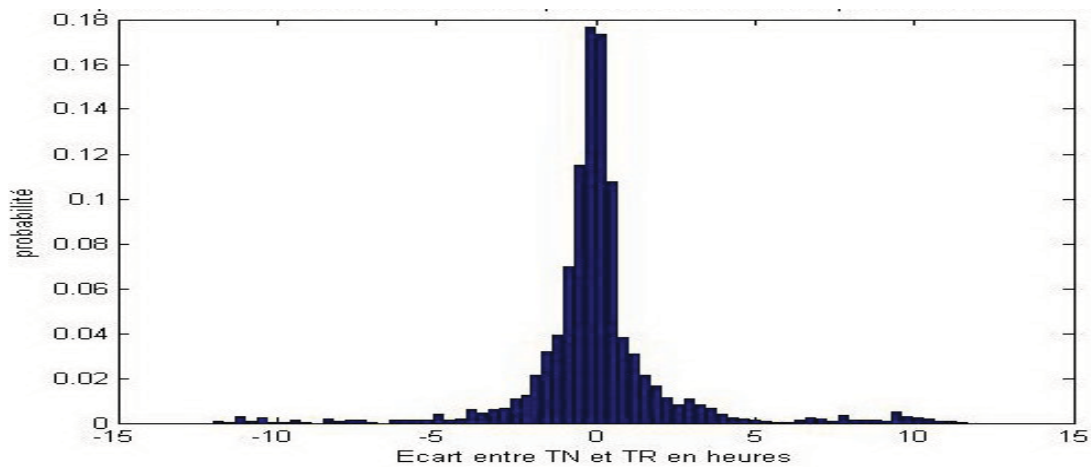


Figure 17 : La répartition des écarts entre les TN et les TR des patients soumis au régime QD. La moyenne de ces écarts est  $M = -0.0386$  et l'écart type est  $S = 2.3563$ .

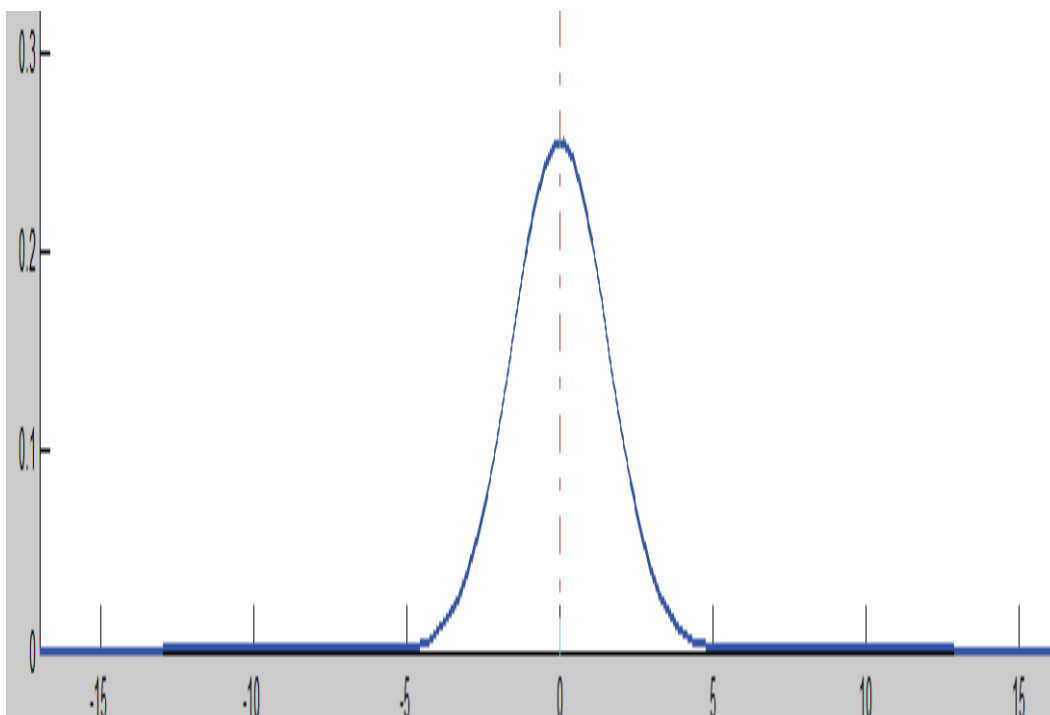


Figure 18 : Le PDF de la distribution normale dont  $\mu = 0$  et  $\sigma = 1.866$ .

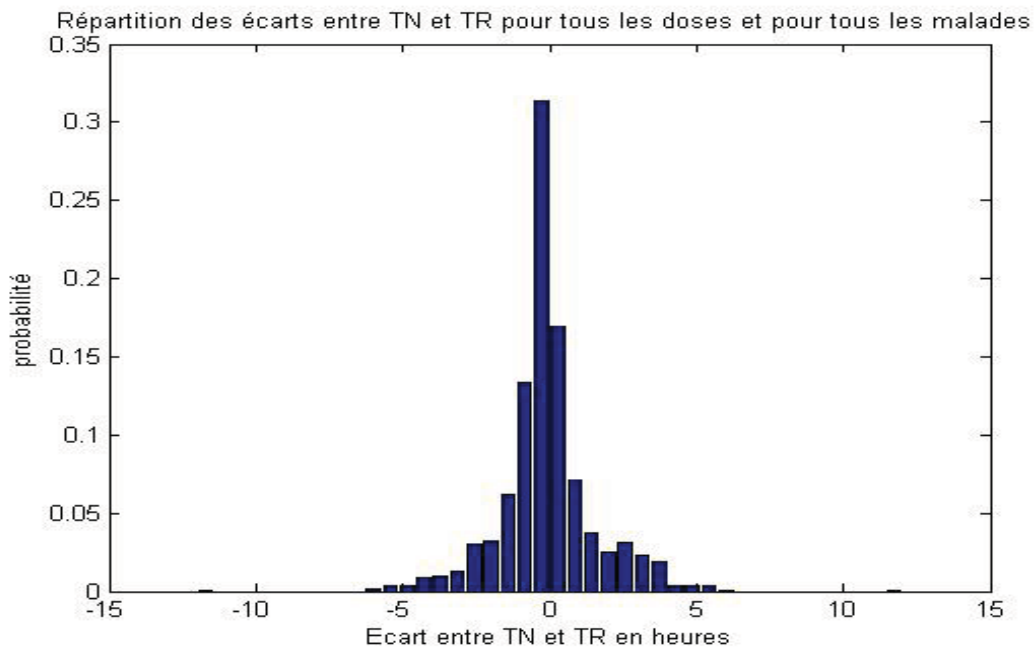


Figure 19 : La répartition des écarts entre les TN et les TR pour les patients soumis au régime BID. La moyenne de ces écarts est  $M = -0.1025$  et l'écart type  $S = 1.5564$ .

En utilisant les mêmes principes qu'on a utilisés pour déterminer les matrices de probabilités associées aux observances : parfaite, excellente, moyenne, faible et mauvaise, on va déterminer les écarts type des écarts d'erreur associés aux plusieurs catégories d'observance :

- L'écart type associé à l'observance avec ponctualité excellente est la moyenne de celui de l'observance avec ponctualité moyenne qui est déterminé selon les données de l'ensemble de tous les patients (1.866) ou de l'ensemble des patients qui appartiennent à un régime de dosage (2.356, 1.5564 pour QD et BID, respectivement) et celui de l'observance avec ponctualité parfaite où le patient prend toutes les doses exactement à l'heure. Par conséquent, l'écart type est zéro.
- L'écart type associé à l'observance avec ponctualité faible est plus grand que celui de l'observance avec ponctualité moyenne puisque la probabilité que les TR soient éloignés de leurs TN sera plus élevée pour l'observance avec ponctualité faible par rapport à l'observance avec ponctualité moyenne. La différence entre ces deux écarts type est égale à celle entre l'écart type de l'observance avec ponctualité moyenne et l'écart type de l'observance avec ponctualité excellente.
- De même façon, on identifie l'écart type associé à l'observance avec mauvaise ponctualité, mais en dépendant de l'observance avec ponctualité moyenne et de l'observance avec ponctualité parfaite.

Dans l'Annexe 1 , on a montré l'impact de l'écart type des écarts d'erreur sur la distribution des TR autour des TN et en conséquence sur la simulation de l'observance.

#### **2.1.4 Catégories d'observance**

Dans le paragraphe « 2.1.1 Terminologie et définitions » en page 34, où on avait expliqué la façon de déterminer les matrices de transition, cinq catégories d'observance ont été définies en fonction de l'observance du patient en termes du nombre de doses

prises à chaque TN. Ces catégories portent le qualificatif d'observance parfaite, excellente, moyenne, faible et mauvaise. Parallèlement, dans le paragraphe « 2.1.3 Écart type de la distribution des TR autour des TN » en page 44, nous avons défini cinq catégories d'observance selon l'écart type des écarts d'erreurs. Ces catégories ont été nommées par l'observance avec ponctualité parfaite, ponctualité excellente, ponctualité moyenne, ponctualité faible et finalement l'observance avec mauvaise ponctualité. Comme l'impact d'oublier une dose ou de prendre une dose double est plus important que l'impact de prendre une dose correcte éloignée de son temps nominal[66], on a considéré les catégories selon les matrices de probabilités comme des catégories principales et on a divisé ces catégories en sous-catégories selon l'écart type. Par exemple on peut avoir le cas d'observance excellente avec ponctualité faible.

De cette façon, 16 catégories d'observance ont été définies en dépendant des données des patients. Comme les paramètres du modèle, exprimé par la matrice de transition et l'écarte type ont été bien définis, on peut simuler ces catégories et les données virtuelles obtenues peuvent être utilisées pour l'étude de l'impact des degrés de l'observance sur les effets du médicament.

### 2.1.5 Processus de modélisation

Le modèle simule l'observance de patients en déterminant selon la matrice de transition, pour chaque temps nominal, le nombre des doses que le patient prend. Autrement dit, ce modèle précise l'événement : dose oubliée, dose correcte ou dose double associé à chaque temps nominal. Ensuite, de façon aléatoire et selon une distribution normale, il détermine les écarts entre les temps réels et les temps nominaux ce qui permet de préciser le temps réel pour chaque dose prise de sorte que l'on obtienne une série virtuelle de temps réels de prises **TR**. Cela se fait en utilisant des paramètres calculés à partir des données de MEMS (qui sont objectives et précises [2, 40]) de telle

façon que l'on puisse simuler une catégorie particulière d'observance ou en utilisant des paramètres dont les valeurs sont choisies de telle façon que l'on puisse simuler une catégorie virtuelle d'observance dont les caractéristiques sont déterminées selon les valeurs utilisées.

Dans ce modèle, on a utilisé seulement les paramètres principaux (la matrice de transition et l'écarte type des écarts d'erreurs) qui caractérisent bien l'observance. En tout cas, il y a d'autres paramètres qui influencent l'observance (comme l'âge). L'intégration directe de ces variables dans le modèle de l'observance est très intéressant mais cela nécessite d'avoir accès à une grande base de données qui inclut les informations pertinentes; une elle base de données n'est pas disponible. Cependant, ces variables vont influencer les paramètres du modèle, Diagramme (1). Ainsi, en effet, ils ont été pris en considération.

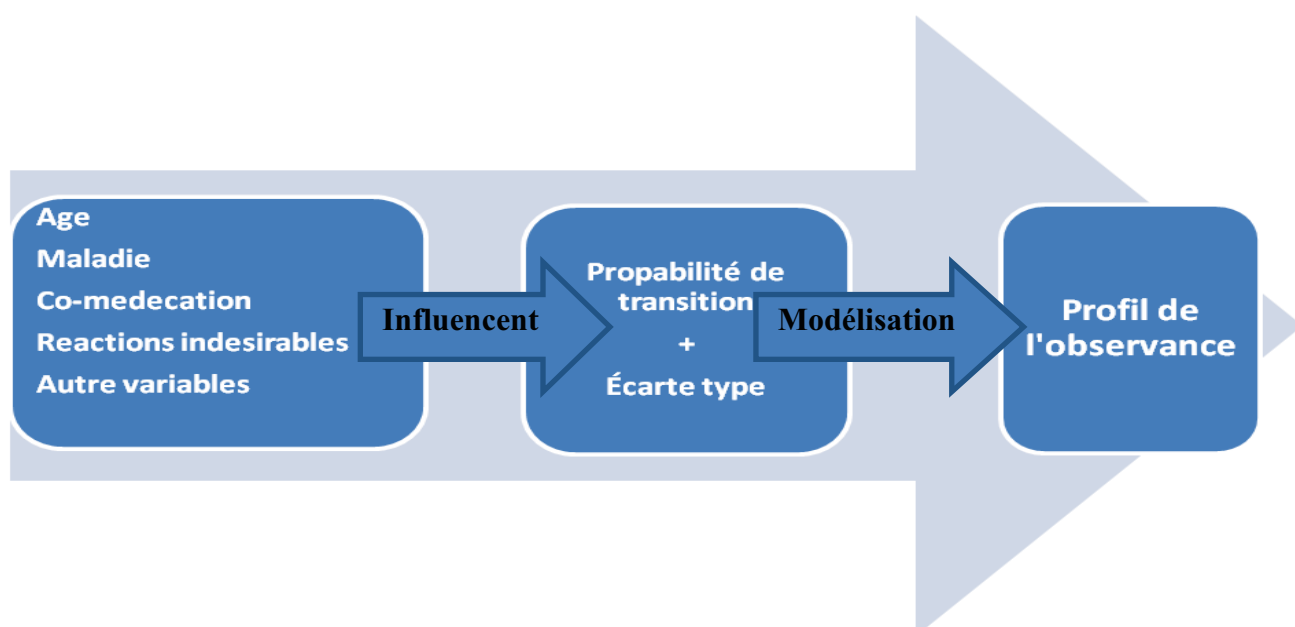


Diagramme 1 : les paramètres du modèle et les autres variables qui influencent l'observance.

On a utilisé les paramètres déterminés selon nos approches expliquées dans le paragraphe « 2.1.1 Terminologie et définitions » sans faire du *fitting* de telle manière

que le modèle et ses paramètres soient réalistes et que l'on puisse simuler des situations diverses en faisant varier ces paramètres dont les significations sont compréhensibles. Par exemple : simuler la situation d'un patient qui prend ses doses avec mauvaise ponctualité en utilisant un grand écart type pour déterminer les écarts entre les TR et leurs TN. Ainsi, on peut facilement généraliser et extrapoler ce modèle puisque les concepts de ses paramètres et de ses approches sont bien définis de telle manière que l'application de ce modèle est utile et pratique. Par contre, quand Girard et al [76] ont appliqué la chaîne de Markov ils ont utilisé beaucoup de paramètres dans leur modèle parce qu'ils ont fait du *fitting* (ajustement) pour leur modèle selon les données réelles. Dans ce cas, en augmentant le nombre des paramètres du modèle, les résultats de la simulation seront plus proches des données originales. Cependant, en conséquence de cela, les concepts de leurs paramètres ne sont pas clairs.

Bref, tout d'abord, le modèle détermine pour chaque patient le nombre des doses  $X_i$  associé à chaque temps nominal  $TN_i$ . Cela se fait en dépendant de la matrice de transition de ce patient. Puis, il détermine les écarts entre le TR de chacune des doses prises et son temps nominal. Cela se fait en dépendant de l'écart type des écarts d'erreur entre les TR et les TN qui concernent ce patient. En conséquence, il donne la série virtuelle  $TR$  des temps réels. Le patient peut être réel ou virtuel. Pour un patient réel, les paramètres de modèle sont calculés à partir des données relatives à son histoire de prise des doses. Par contre, pour un patient virtuel, les paramètres de modèle correspondent aux cas plausibles.

## 2.2 Validation du modèle

Pour valider le modèle, on a simulé pour 180 jours l'observance des 30 patients dont on a les données réelles. Puis, à partir des données obtenues par la simulation, on a déterminé pour chacun des patients virtuels les paramètres suivant : PDC, PDD, PDO, le



temps thérapeutique, le temps toxique et le temps non efficace qui peuvent caractériser l'observance simulée. On a inclus tous ces paramètres dans la comparaison parce qu'on veut s'assurer que le modèle peut simuler (reproduire) les détails (les petits caractères) concernant l'observance simulée et pas seulement l'impact global de cette observance. Puis, on a comparé en utilisant les méthodes statistiques appropriées ces paramètres avec les mêmes paramètres déterminés en dépendant des données réelles des patients. Les méthodes statistiques utilisées sont R (le coefficient de corrélation) et la régression linéaire qui sera représentée par les paramètres statistiques : SSE (la somme des carrés d'erreur) et R-Square (le coefficient de détermination).

### **2.2.1 Régression linéaire entre les données réelles et simulées**

Pour déterminer à quel degré l'utilisation de ce modèle peut servir dans la prédiction des PDC, PDD, PDO, le temps thérapeutique, le temps toxique et le temps non efficace, on a déterminé SSE, R-Square et l'intervalle de confiance de prédiction relatifs à l'équation linéaire :

$$\text{Valeur réelle} = p1 * \text{valeur obtenue par simulation} + p2.$$

Pour évaluer la régression on doit prendre en compte que :

- ✓ Plus la valeur de R-Square est proche de 1, plus forte est la corrélation entre les deux paramètres réel et virtuel.
- ✓ Plus la valeur de SSE est petite, plus petites sont les erreurs associées à la simulation.
- ✓ Plus l'intervalle de confiance pour la prédiction est étroit, plus élevée est la précision de la simulation.

### Les résultats relatifs au temps thérapeutique :

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 20 ci-dessous

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p_1 = 1.027$  (0.9923, 1.062)
  - $p_2 = -1.528$  (-4.276, 1.22)
- **SSE: 72.08, R-square: 0.9923.**

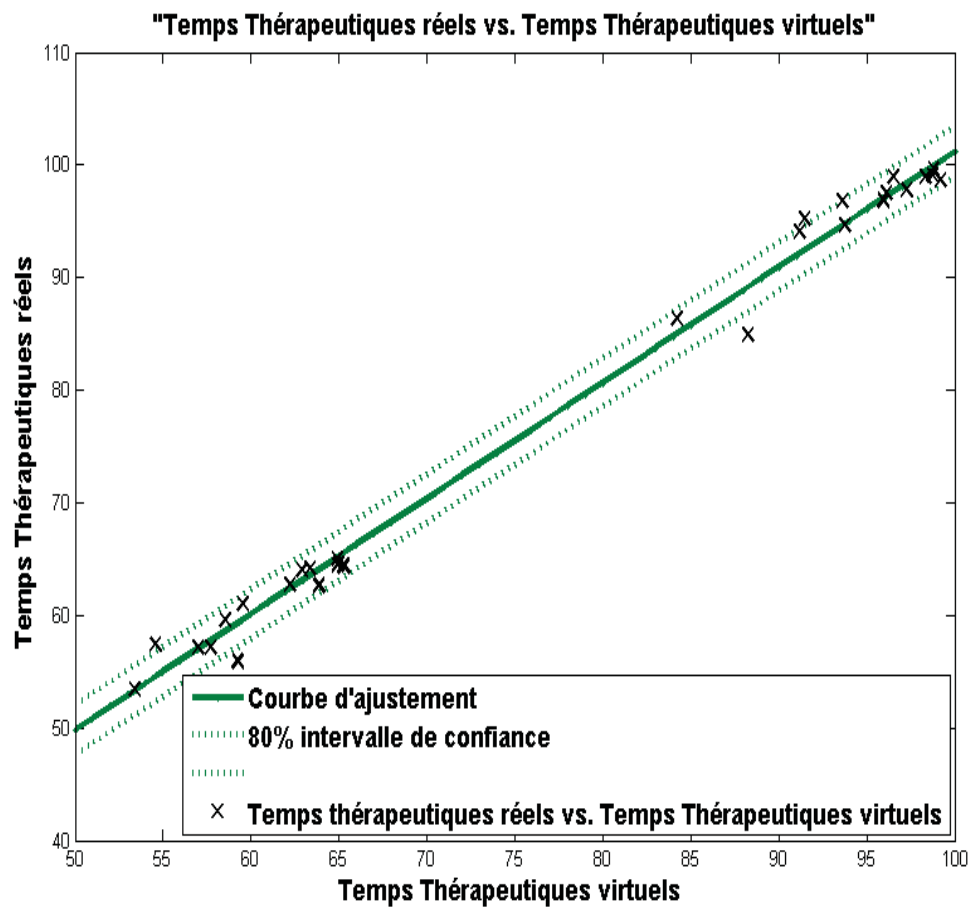


Figure 20 : les temps thérapeutiques réels vs. les temps thérapeutiques virtuels.

### Les résultats relatifs au temps non efficace :

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 21 ci-dessous.

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p1 = 0.999$  (0.9425, 1.056)
  - $p2 = -0.5717$  (-1.5, 0.3569)
- **SSE : 66.5, R-square : 0.9791.**

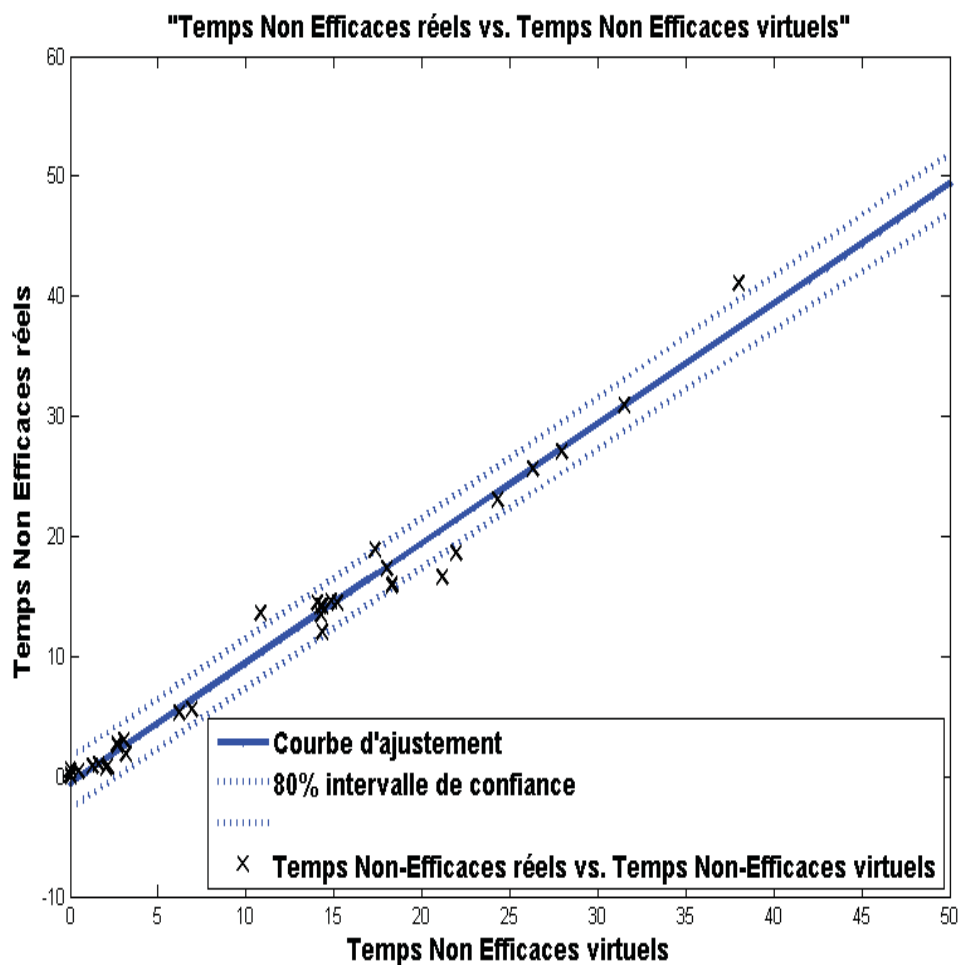


Figure 21 : Les temps non efficaces réels vs. les temps non efficaces virtuels.

### Les résultats relatifs au temps toxique :

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 22 ci-dessous

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p1 = 1.065$  (1.024, 1.107)
  - $p2 = -0.6589$  (-1.229, -0.08902)
- **SSE: 27.81, R-square: 0.99.**

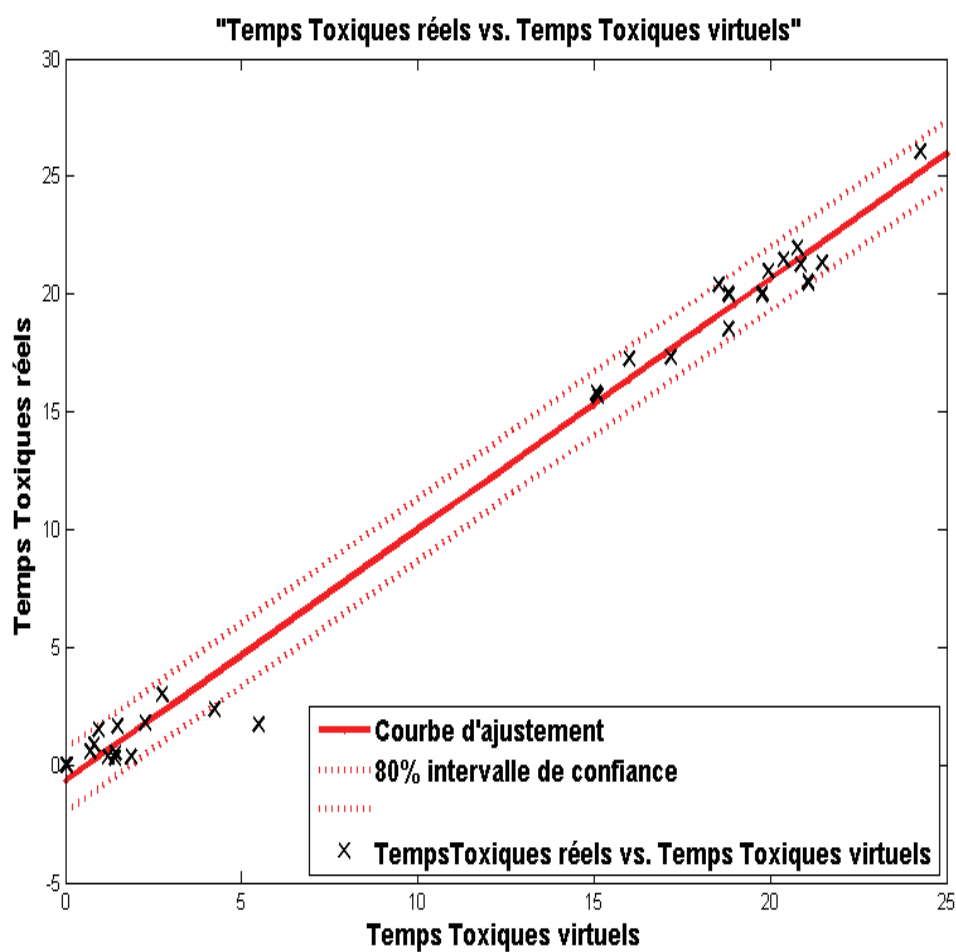


Figure 22 : Les temps toxiques réels vs. les temps toxiques virtuels.

### Les résultats relatifs au PPC :

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 23 ci-dessous.

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p1 = 1.02$  (0.9502, 1.089)
  - $p2 = -1.689$  (-8.171, 4.793)
- **SSE: 62.32, R-square: 0.9698.**

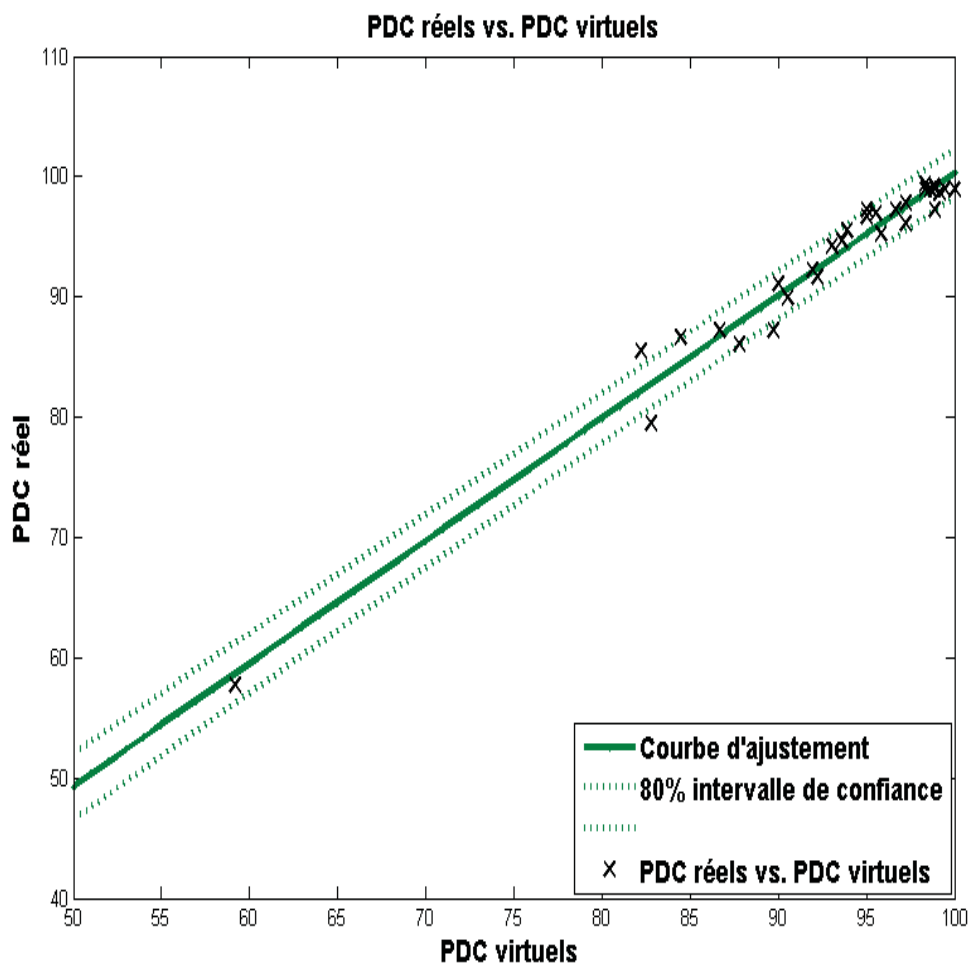


Figure 23 : Les PDC réels vs. les PDC virtuels.

### Les résultats relatifs au PDO :

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 24ci-dessous:

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p1 = 1.058$  (0.9923, 1.123)
  - $p2 = -0.3503$  (-0.9279, 0.2274)
- **SSE : 41.56, R-square : 0.9751.**

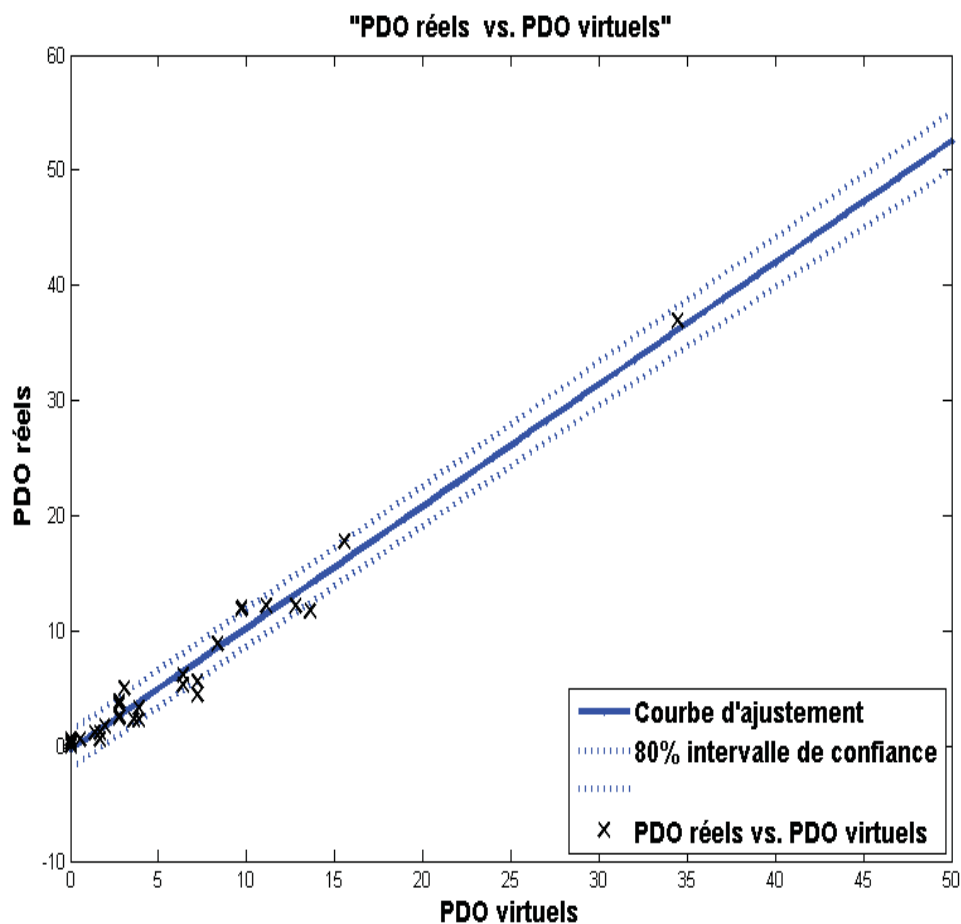


Figure 24 : Les PDO réels vs les PDO virtuels.

### Les résultats relatifs au PDD :

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 25 ci-dessous:

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p1 = 0.847 (0.7376, 0.9565)$
  - $p2 = 0.175 (-0.1385, 0.4885)$
- **SSE : 11.29, R-square : 0.8998.**

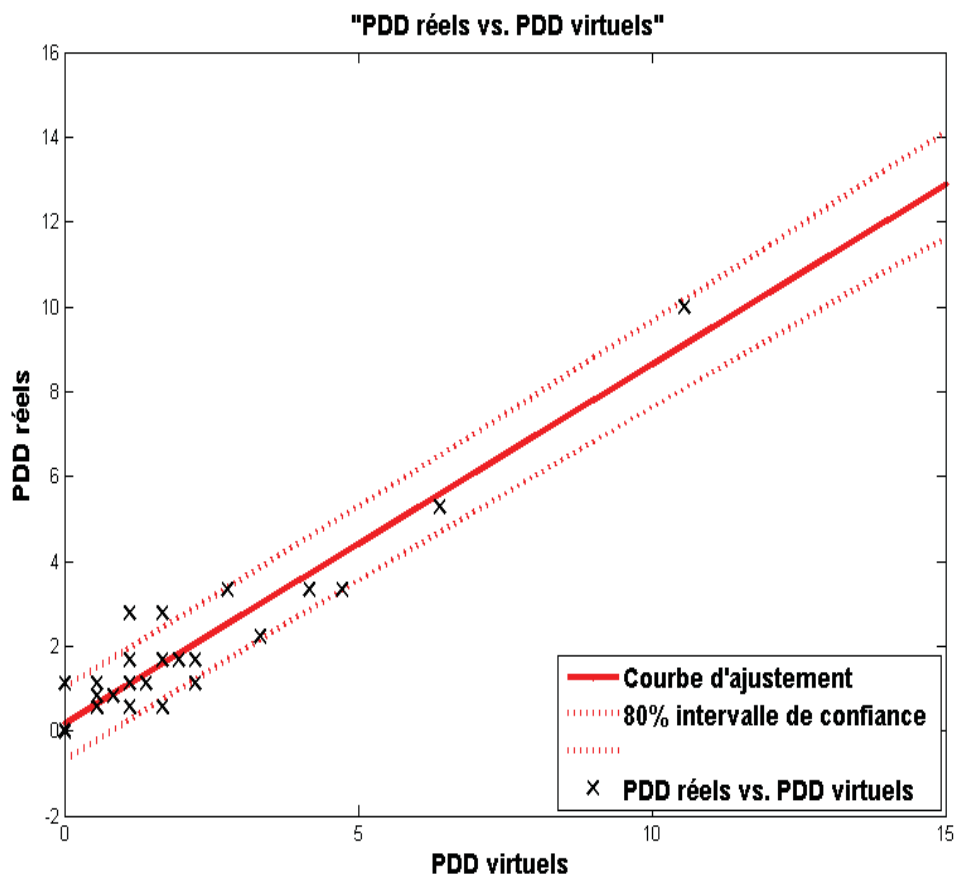


Figure 25 : Les PDD réels vs les PDD virtuels.

À partir des résultats précédents de la régression linéaire relatifs aux six paramètres utilisés pour la caractérisation de l'observance simulée, soient les paramètres PDC, PDD, PDO, le temps thérapeutique, le temps toxique et le temps non efficace, on conclut que l'on peut prédire avec une bonne exactitude ces paramètres, en utilisant des données virtuelles obtenues par le modèle d'observance développé. Ceci est justifié par l'obtention de valeurs proches de 1 des R-square, associées à des petites valeurs des SSE ainsi qu'à des marges étroites du 80 % intervalle de confiance,

### 2.2.2 Coefficient de corrélation (R) entre les données réelles et simulées

Pour évaluer la relation entre les : PDC, PDD, PDO, le temps thérapeutique, le temps toxique et le temps non efficace calculés en dépendant des données réelles et ces mêmes paramètres calculés en dépendant des données virtuelles, le paramètre statistique qui décrit le mieux cette relation est le coefficient de corrélation, Tables : Table v ci-dessous, Table vi en page 62, Table vii en page 62, Table viii en page 63, Table ix en page 63 et Table x en page 64.

| Paramètres   | Coefficient de corrélation | p-value           | 95 % intervalle de confiance du coefficient de corrélation |
|--|----------------------------|-------------------|--|
| Temps thérapeutique pour tous les patients                 | <b>0.9962</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9982 -0.9918</b>                                      |
| Temps thérapeutique pour les patients soumis au régime QD  | <b>0.9685</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9897 -0.9055</b>                                      |
| Temps thérapeutique pour les patients soumis au régime BID | <b>0.9905</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9968 -0.9720</b>                                      |

Table v: Les coefficients de corrélation entre les temps thérapeutiques réels et les temps thérapeutiques virtuels.



| Paramètres  | Coefficient de corrélation | p-value           | 95 % intervalle de confiance du coefficient de corrélation |
|---|----------------------------|-------------------|--|
| Temps non efficace pour tous les patients                 | <b>0.9895</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9950 - 0.9778</b>                                     |
| Temps non efficace pour les patients soumis au régime QD  | <b>0.9650</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9886 - 0.8953</b>                                     |
| Temps non efficace pour les patients soumis au régime BID | <b>0.9930</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9976 - 0.9794</b>                                     |

Table vi: Les coefficients de corrélation entre les temps non efficaces réels et les temps non efficaces virtuels.

| Paramètres   | Coefficient de corrélation | p-value           | 95 % intervalle de confiance du coefficient de corrélation |
|--|----------------------------|-------------------|--|
| Temps toxique pour tous les patients                 | <b>0.9950</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9977 - 0.9894</b>                                     |
| Temps toxique pour les patients soumis au régime QD  | <b>0.9619</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9875 - 0.8863</b>                                     |
| Temps toxique pour les patients soumis au régime BID | <b>0.9745</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9913 - 0.9262</b>                                     |

Table vii : Les coefficients de corrélation entre les temps toxiques réels et les temps thérapeutiques toxiques.

| Paramètres                                 | Coefficient de corrélation | p-value           | 95 % intervalle de confiance du coefficient de corrélation |
|--|----------------------------|-------------------|--|
| PDC pour tous les patients                 | <b>0.9848</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9928 - 0.9679</b>                                     |
| PDC pour les patients soumis au régime QD  | <b>0.9588</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9865 - 0.8776</b>                                     |
| PDC pour les patients soumis au régime BID | <b>0.9942</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9981 - 0.9822</b>                                     |

Table viii : Les coefficients de corrélation entre les PDC réels et les PDC virtuels.

| Paramètres                                 | Coefficient de corrélation | p-value           | 95 % intervalle de confiance du coefficient de corrélation |
|--|----------------------------|-------------------|--|
| PDO pour tous les patients                 | <b>0.9486</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9755 - 0.8938</b>                                     |
| PDO pour les patients soumis au régime QD  | <b>0.9759</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9922 -0.9272</b>                                      |
| PDO pour les patients soumis au régime BID | <b>0.9920</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9973 -0.9764</b>                                      |

Table ix : Les coefficients de corrélation entre les PDO réels et les PDO virtuels.

| Paramètres                                 | Coefficient de corrélation | p-value           | 95 % intervalle de confiance du coefficient de corrélation |
|--|----------------------------|-------------------|--|
| PDD pour tous les patients                 | <b>0.9486</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9755 -0.8938</b>                                      |
| PDD pour les patients soumis au régime QD  | <b>0.9588</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9865 -0.8776</b>                                      |
| PDD pour les patients soumis au régime BID | <b>0.9942</b>              | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.9981 -0.9822</b>                                      |

Table x : Les coefficients de corrélation entre les PDD réels et les PDD virtuels.

À partir des résultats précédents du coefficient de corrélation relatifs aux six paramètres utilisés pour la caractérisation de l'observance simulée, on peut noter que les valeurs élevées et positives de tous ces coefficients de corrélation indiquent que la relation (la corrélation) entre les valeurs prédites et les valeurs réelles des paramètres est très forte.

On remarque que les coefficients de corrélation pour le groupe (2) sont plus élevés de ceux du groupe (1). Pour expliquer cette remarque, on doit se rappeler que les données disponibles sont pour la même durée (180 jours) pour les deux groupes. En conséquence, le nombre des événements disponibles afin de déterminer les matrices de transition est deux fois plus élevé pour le groupe (2) (deux doses par jour) par rapport au groupe (1) (une dose par jour). Cela permet une détermination plus précise pour les paramètres du modèle pour le groupe (2). De plus, on a fait la simulation pour la même durée pour les deux groupes. Pour la même période de simulation, on détermine un nombre d'événements qui est deux fois plus élevé pour le groupe (2) par rapport au groupe (1) et cela permet aux paramètres du modèle de se présenter de façon plus claire pour le groupe (2). C'est pour cela aussi que quand on fait la simulation pour une durée plus longue les différences entre les coefficients de corrélation des deux groupes se

diminuent et, de plus, les coefficients de corrélation des deux groupes s'approchent de 1. Dans la Table xi ci-dessous, on présente, comme exemple, les résultats concernant le coefficient de corrélation entre les temps thérapeutiques réels et les temps thérapeutiques virtuels obtenus par des simulations pour 180 et 1000 jours. En ce qui concerne les autres paramètres, on a obtenu des résultats similaires, mais ils ne seront pas présentés pour éviter l'allongement de ce texte.

| Paramètres  | Coefficient de corrélation de la Simulation pour 180 jours | Coefficient de corrélation de la Simulation pour 1000 jours |
|---|--|---|
| Temps thérapeutique pour tous les patients                      | <b>0.9962</b>  | <b>0.9981</b>   |
| Temps thérapeutique pour tous les patients soumis au régime QD  | <b>0.9685</b>  | <b>0.9895</b>   |
| Temps thérapeutique pour tous les patients soumis au régime BID | <b>0.9905</b>  | <b>0.9935</b>   |

Table xi : Les coefficients de corrélation entre les temps thérapeutiques réels et les temps thérapeutiques virtuels obtenus par des simulations pour 180 et 1000 jours.

Bien que l'on obtienne de meilleurs résultats lorsqu'une durée plus longue est utilisée dans la simulation, nous avons fixé cette durée à seulement 180 jours, qui correspond à la durée réelle des données, afin de s'assurer de la pertinence de ces résultats même si la durée de simulation est comparable à la durée des données utilisées pour calculer les paramètres du modèle utilisés pour la simulation. Aussi, les données virtuelles qu'on a utilisées pour valider ce modèle sont les résultats d'une seule simulation pour chaque patient et non pas la moyenne de plusieurs simulations pour chaque patient. Ceci a pour but d'éviter de dissimuler les effets des *outliers* sur les résultats.

## 2.3 Approche markovienne alternative pour simuler l'observance

On se rappelle que selon la chaîne de Markov :

- pour chaque instant  $i$ , on peut déterminer le vecteur de probabilité  $P_{i+1}$  en dépendant de la matrice de transition  $A$  et le vecteur  $P_i$  de l'instant précédent.

- $P_{i+1} = P_i \times A$

- Après  $k$  pas (instants) le vecteur de probabilité est  $P_{i+k}$  :

- $P_{i+k} = P_i \times A^k$

- Si la matrice de transition  $A$  est irréductible (tout état est accessible à partir de n'importe quel autre état) et apériodique, alors  $A^k$  converge vers une matrice  $A_{lim}$ . Par conséquent, lorsque  $k$  tend vers l'infini :

- $P_{i+k} \rightarrow P_{lim} = P_i \times A_{lim}$

- Donc, pour simuler l'observance, après  $k$  instants de l'instant  $i$  dont l'état est connu et à partir duquel on détermine les vecteurs de probabilités des instants suivants :

- $P_{i+k} = P_i \times A^k = P_i \times A_{lim} = P_{lim}$ .

Étant donné que pour l'approche stationnaire  $P_i = P_{k+i} = P_{fixé}$  et que si l'on prend la limite de la chaîne de Markov  $P_{fixé} = P_{lim}$ , on trouve qu'à partir d'un certain instant  $k$ , l'approche markovienne et l'approche stationnaire sont équivalentes [77]. Cependant, cette équivalence est valide lorsque l'on détermine  $P_{i+k}$  en dépendant seulement de  $A$  et de  $P_i$  de l'instant  $i$  qui est assez loin de l'instant  $K$ . En conséquence, dans ce cas, l'approche markovienne possède le même inconvénient que l'approche stationnaire, laquelle donne toujours les mêmes probabilités d'états à l'instant  $i$  sans prendre en considération l'état à l'instant  $i-1$ . Ainsi, la chaîne de Markov peut réussir à donner le pourcentage correct de chaque état dans la simulation de l'observance. Par contre, à partir d'un certain instant  $i+k$ , elle ne peut informer sur l'ordre de ces états, ce qui peut

poser problème puisque l'ordre des états est assez important. En fait, on utilise la chaîne de Markov pour sa capacité de produire l'ordre des états, par exemple, si cet ordre n'est pas pris en compte, on ne peut pas simuler correctement les doses consécutives doubles ou oubliées tel que le *Drug Holiday*. Dans les étapes qui suivent, nous allons chercher des solutions pouvant pallier à cet inconvénient.

Pour surmonter cet inconvénient, on propose une approche alternative qui maintient la capacité de l'approche markovienne de déterminer l'ordre des états. Cette approche implique l'application de la chaîne de Markov pas par pas pour  $k$  fois au lieu de l'appliquer pour  $k$  pas. Donc, selon cette approche on détermine  $P_i$  pour chaque instant en dépanadant du vecteur  $P^{*i-1}$  et pas le vecteur  $P_{i-1}$  : le vecteur  $P^{*i-1}$  est un vecteur dont tous les éléments sont des zéros sauf l'élément correspondant à l'état effectif de l'instant  $i-1$  qui est égal à un. Autrement dit, cette approche détermine  $P_i$  pour chaque instant en supposant que l'on sait l'état de l'instant  $i-1$ . Par conséquent, la probabilité de cet état à l'instant  $i-1$  est 1 et les probabilités des autres états sont des zéros. Comme la chaîne de Markov donne seulement les probabilités d'états de l'instant  $i-1$ , on doit déterminer de façon aléatoire, mais en dépendant du  $P_{i-1}$  l'état de cet instant avant de continuer à déterminer les probabilités d'états de l'instant suivant  $i$ , Annexe 2. Cette approche convient l'application de la chaîne de Markov pour simuler l'observance puisque, de toute façon, pour réaliser cette simulation, il faut déterminer l'état (l'événement : dose oubliée, dose correcte ou dose double) pour chaque instant avant de passer à l'instant suivant pour avoir, à la fin de la simulation, la série des événements  $X$  qui représente l'observance simulée.

### 2.3.1 Évaluation des deux approches

Pour faire la comparaison entre les deux approches, on a évalué la relation entre : temps le thérapeutique, le temps toxique et le temps non efficace, PDC, PDD, PDO,

PDO<sub>2</sub> (pourcentage des doses oubliées deux fois consécutivement), PDO<sub>3-5</sub> (pourcentage des doses oubliées trois à cinq fois consécutivement) et *Drug Holiday* ou PDO<sub>6</sub> (pourcentage des doses oubliées six fois consécutivement) calculées en utilisant des données réelles et des données virtuelles. Ces données virtuelles ont été obtenues pour 180 jours en utilisant l'approche markovienne ordinaire et alternative. Le paramètre statistique qui décrit le mieux cette relation est le coefficient de corrélation, Tables : Table xiici-dessous, Table xiiien page 69, Table xiv et Table xv, en page 72.

| Paramètres                                 | Coefficient de corrélation :<br>l'approche markovienne<br><b><u>ordinaire</u></b> | Coefficient de corrélation :<br>l'approche markovienne<br><b><u>alternative</u></b> |
|--|---|---|
| Temps thérapeutique pour tous les patients | <b>0.9962</b>   | <b>0.9942</b>   |
| Temps toxique pour tous les patients       | <b>0.9950</b>   | <b>0.9930</b>   |
| Temps non efficace pour tous les patients  | <b>0.9895</b>   | <b>0.9778</b>   |
| PDC pour tous les patients                 | <b>0.9848</b>   | <b>0.9797</b>   |
| PDO pour tous les patients                 | <b>0.9486</b>   | <b>0.9771</b>   |
| PDD pour tous les patients                 | <b>0.9486</b>   | <b>0.9138</b>   |

Table xii : Les coefficients de corrélation entre les : temps thérapeutique, temps toxique et temps non efficace PDC, PDD et PDO, réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant les approches markoviennes : ordinaire et alternative.

On remarque que les deux approches ont réussi très bien à prédire les caractéristiques principales des données simulées : temps thérapeutique, temps toxique et temps non efficace, PDC, PDD et PDO, Table xii en page 68.

Dans la Table xiii ci-dessous, on trouve que quand on a utilisé l'approche alternative les valeurs des coefficients de corrélation de PDO<sub>2</sub> sont plus élevées par rapport à l'approche ordinaire donc la relation est plus forte et l'approche alternative réussit mieux à simuler cette caractéristique.

| Paramètres   | Coefficient de corrélation<br>l'approche markovienne<br><b><u>ordinaire</u></b> | Coefficient de corrélation<br>l'approche markovienne<br><b><u>alternative</u></b> |
|--|---|---|
| PDO <sub>2</sub> pour tous<br>les patients                 | <b>0.5472</b>   | <b>0.6876</b>   |
| PDO <sub>2</sub> pour les patients<br>soumis au régime QD  | <b>0.6189</b>   | <b>0.7013</b>   |
| PDO <sub>2</sub> pour les patients<br>soumis au régime BID | <b>0.5289</b>   | <b>0.6973</b>   |

Table xiii : Les coefficients de corrélation entre les PDO<sub>2</sub> réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant les approches markoviennes : ordinaire et alternative.

Comme illustré par la Table xiv en page 70, on trouve que lorsque l'approche alternative est utilisée, la valeur du coefficient de corrélation de PDO<sub>3-5</sub> est plus élevée pour le groupe (1) des patients soumis au régime QD donc la relation est plus forte.



Cependant, pour le groupe (2) des patients soumis au régime BID, les valeurs des coefficients de corrélation des deux approches sont très proches.

| Paramètres   | Coefficient de corrélation :<br>l'approche markovienne<br><b><u>ordinaire</u></b> | Coefficient de corrélation :<br>l'approche markovienne<br><b><u>alternative</u></b> |
|--|---|---|
| PDO <sub>3-5</sub> pour tous les patients                    | <b>0.8993</b>   | <b>0.8823</b>   |
| PDO <sub>3-5</sub> pour les patients<br>soumis au régime QD  | <b>0.4633</b>   | <b>0.6899</b>   |
| PDO <sub>3-5</sub> pour les patients<br>soumis au régime BID | <b>0.9715</b>   | <b>0.9666</b>   |

Table xiv : Les coefficients de corrélation entre les PDO<sub>3-5</sub> réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant les approches markoviennes : ordinaire et alternative.

Afin de déterminer l'approche qui simule le mieux cette caractéristique (PDO<sub>3-5</sub>) pour le groupe (2) des patients, on va présenter par le Box plot les PDO<sub>3-5</sub> obtenus des données réelles et des données virtuelles générées en utilisant l'approche ordinaire, Figure 26 en page 71, et les PDO<sub>3-5</sub> obtenus des données réelles et des données virtuelles générées en utilisant l'approche alternative, Figure 27 en page 71. Il est clair que la distribution des PDO<sub>3-5</sub> obtenues par l'approche alternative est beaucoup plus similaire à celle des PDO<sub>3-5</sub> des données réelles par rapport à celle relative à l'approche ordinaire.

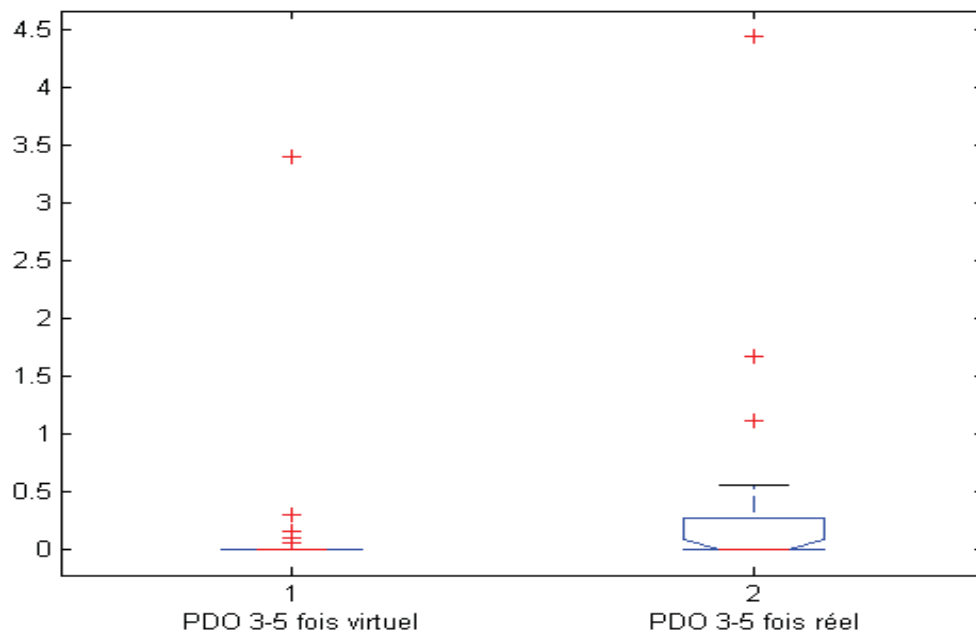


Figure 26: Les  $\text{PDO}_{3,5}$  réels et virtuels obtenus en utilisant l'approche markovienne ordinaire pour le groupe (2).

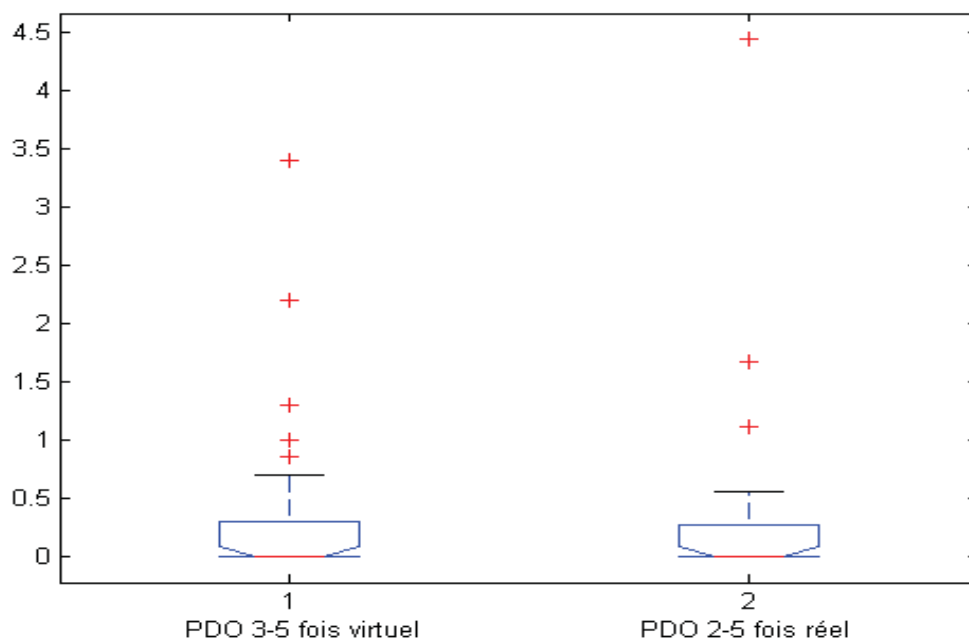


Figure 27: Les  $\text{PDO}_{3,5}$  réels et virtuels obtenus en utilisant l'approche markovienne alternative pour le groupe (2).

La Table xv ci-dessous démontre nettement que l'approche alternative prédire mieux les *Drug Holidays*. Le *Drug Holiday* est considéré comme un caractère important de l'observance puisqu'il peut avoir un impact considérable sur les effets du médicament.

| Paramètres   | Coefficient de corrélation :<br>l'approche markovienne<br><b><u>ordinaire</u></b> | Coefficient de<br>corrélation : l'approche<br>markovienne <b><u>alternative</u></b> |
|--|---|---|
| PDO <sub>6</sub> pour tous<br>les patients                 | <b>0.3233</b>   | <b>0.6676</b>   |
| PDO <sub>6</sub> pour les patients<br>soumis au régime QD  | <b>0.3139</b>   | <b>0.6308</b>   |
| PDO <sub>6</sub> pour les patients<br>soumis au régime BID | <b>0.3948</b>   | <b>0.8882</b>   |

Table xv : Les coefficients de corrélation entre les Drug Holidays réels et virtuels. Les données virtuelles sont obtenues en utilisant l'approche markovienne ordinaire et alternative.

### 2.3.2 Conclusion relative aux approches markoviennes

Basé sur les résultats présentés dans le paragraphe précédent, on peut souligner que l'approche alternative est plus appropriée pour simuler l'observance par rapport à l'approche ordinaire parce qu'elle simule assez bien les caractéristiques principales de l'observance : PDC, PDD, PDO, le temps thérapeutique, le temps toxique et le temps non efficace et, de plus, elle simule mieux l'ordre des états puisqu'elle simule mieux les doses oubliées consécutives : PDO<sub>2</sub>, PDO<sub>2-5</sub> et les Drug Holidays. Donc, on utilisera cette approche dans les prochaines étapes pour générer les données virtuelles de l'observance.

## 2.4 Caractéristiques du modèle développé

Dans le modèle développé dans ce mémoire, on a adopté de nouvelles approches pour simuler l'observance, en intégrant les paramètres principaux qui caractérisent l'observance : telles que la matrice de transition A et l'écart type des écarts entre les temps nominaux (TN) et les temps réels (TR). Nous avons utilisé les paramètres déterminés par ces approches sans avoir eu recours à des procédures de fitting (ajustement) mais plutôt en tenant compte des caractéristiques du comportement médicamenteux. Par conséquent, les paramètres du modèle sont compréhensibles et réalistes. Ainsi, nous pouvons assimiler la différence entre notre modèle et ceux précédemment développés [76] à la différence entre les modèles physiologiques et les modèles compartimentaux dans le domaine de la simulation pharmacocinétique. Ainsi, on peut utiliser ce modèle pour simuler différentes situations en faisant varier les paramètres impliqués. Il est donc possible de généraliser et extrapoler ce modèle à différentes situations puisque les concepts sous-jacents sont assez compréhensibles et généraux.

## 2.5 Applications du modèle de l'observance

Parmi les applications éventuelles de ce modèle d'observance, on peut citer les trois cas suivants :

- 1-Prédire l'observance individuelle du patient.
- 2-Simuler l'observance d'une catégorie de patients
- 3-Simuler des situations (plausibles) pour lesquelles les données ne sont pas disponibles

Dans ce qui suit, nous allons détailler chacune de ces applications.

### 2.5.1. Prédire l'observance du patient

L'observance au traitement représente le degré et la manière selon lesquels le patient exécute une prescription thérapeutique. L'observance peut être influencée par le développement de la pathologie, le caractère et les habitudes du patient ainsi que d'autres facteurs variés. Cependant, il est reconnu que cela ne change pas de façon drastique sauf si des changements importants dans la vie du patient surviennent. Ainsi, on peut raisonnablement supposer que ce comportement du patient face à sa thérapie est assez stable dans le temps et possède des caractéristiques générales pouvant être modélisées. Pour évaluer cette application en utilisant nos données disponibles pour 180 jours, on a simulé l'observance de ces 30 patients pour 90 jours en dépendant des données du premier 90 jours et puis on a comparé les résultats de cette simulation avec les données réelles du second 90 jours. De cette manière, on minimise au maximum les déviations qui peuvent être causées par des changements éventuels dans les facteurs influençant l'observance. On a effectué la comparaison, en utilisant PDC et le temps thérapeutique comme paramètres puisque ces paramètres sont directement liés aux effets du médicament donc leurs changements reflètent les changements effectifs des effets du médicament. En ce qui concerne les autres paramètres qui caractérisent l'observance, on a obtenu des conclusions similaires, mais leurs résultats ne seront pas présentés pour éviter l'allongement de ce texte. On voudrait insister sur le fait qu'on ne propose pas que l'observance soit stable dans les deux périodes chez tous les patients puisque les facteurs qui l'influencent n'étaient pas contrôlés pour ces patients; mais le but est de déterminer la capacité de ce modèle à simuler l'observance chez les patients pour lesquels les facteurs qui influencent l'observance n'ont pas changé de façon significative et, donc, leurs observances étaient quelque peu stables. Pour faire cette évaluation, on utilisera la régression linéaire en déterminant SSE, R-Square et l'intervalle de confiance de prédiction pour l'équation linéaire :

Valeur réelle =  $p1 * \text{valeur obtenue par simulation} + p2$ .

### 2.5.1.1 Résultats du temps thérapeutique

#### Résultats relatifs au temps thérapeutique pour tous les patients

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 28 ci-dessous :

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p1 = 0.9098 (0.6772, 1.143)$
  - $p2 = 5.444 (-13.08, 23.97)$
- **SSE : 3361, R-square : 0.6962.**

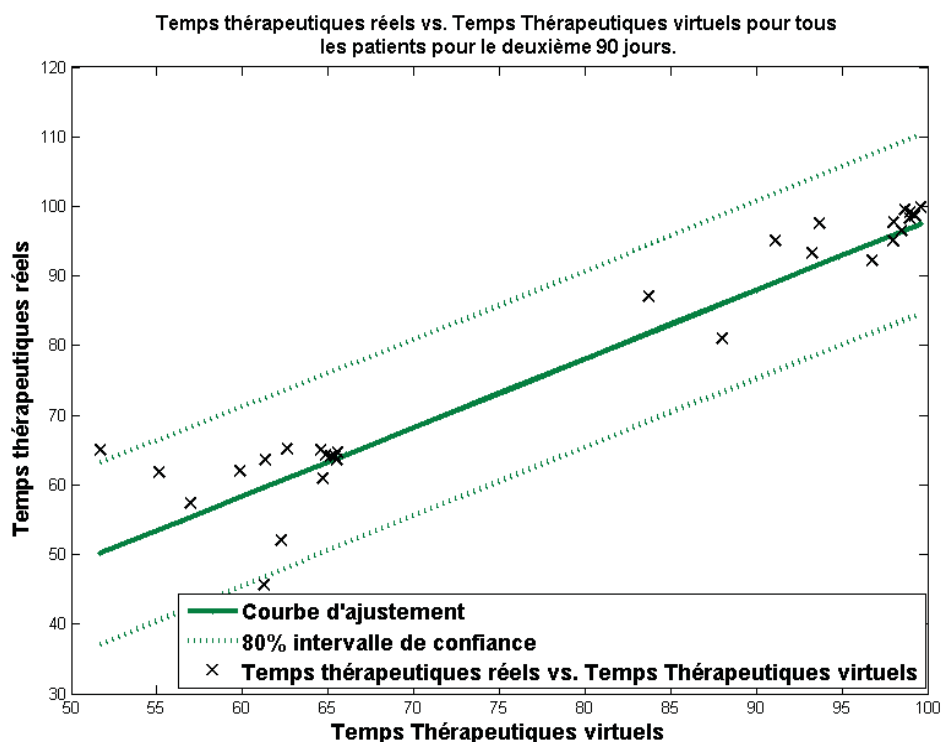


Figure 28 : Les temps thérapeutiques réels vs. les temps thérapeutiques virtuels pour tous les patients pour le deuxième 90 jours.

Dans la Figure 28 ci-dessus, on remarque qu'on a des patients dont le temps thérapeutique prédit est assez différent de son temps thérapeutique réel. Plus précisément, c'est le cas de trois patients (les patients 6, 13 et 28). Cela pourrait être dû à des changements effectifs dans leurs observances. Ainsi, la valeur de SSE est relativement élevée et l'intervalle de confiance est trop vaste. Donc, pour évaluer la

prédictibilité de ce modèle pour les 27 patients dont l'observance est relativement stable, on a exclu les patients 6, 13 et 28, et, par conséquent, obtenu les résultats suivants qui indiquent une bonne prédictibilité présentée par une petite valeur de SSE, une valeur proche de 1 pour R-square et un étroit l'intervalle de confiance, Figure 29 ci-dessous.

### Résultats relatifs au temps thérapeutique pour les 27 patients dont l'observance est relativement stable

Nous avons obtenu les résultats suivants dont l'illustration est donnée par la Figure 29 ci-dessous:

- Coefficients (95 % intervalle de confiance):
  - $p1 = 0.9857 (0.9039, 1.068)$
  - $p2 = 0.7425 (-5.92, 7.405)$
- **SSE: 305.1, R-square: 0.961.**

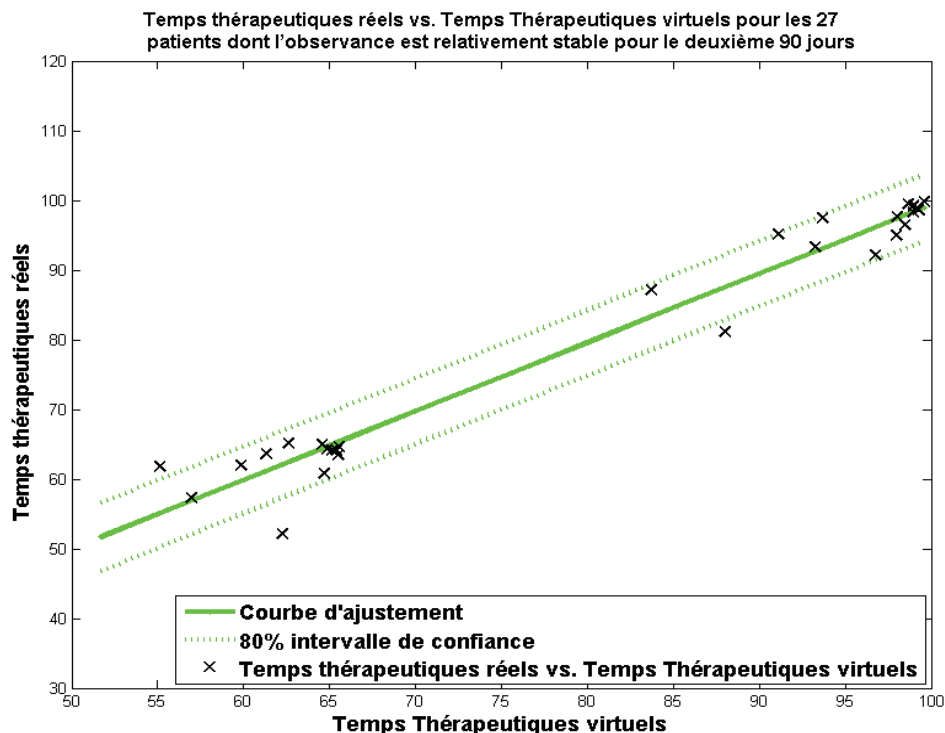


Figure 29 : Les temps thérapeutiques réels vs les temps thérapeutiques pour les 27 patients dont l'observance est relativement stable pour le deuxième 90 jours.

### 2.5.1.2 Résultats du pourcentage de doses correctes (PDC)

On a répété les étapes précédentes concernant le temps thérapeutique pour le PDC et on a obtenu des résultats et des conclusions similaires : Table xvi ci-dessous; Figure 30 en page 78 et Figure 31 en page 78.

| Paramètres de la régression linéaire des PDC prédits et réels | Tous les 30 patients | Les 27patients dont l'observance est relativement stable |
|---|----------------------|--|
| Coefficients (95 % intervalle de confiance): p1               | 0.606 (0.139,1.072)  | 0.6371 (0.4806, 0.7936)                                  |
| Coefficients (95 % intervalle de confiance): p2               | 35.72 (7.743,79.19)  | 34.51 (19.57, 49.44)                                     |
| SSE :   | 3260                 | 99.16  |
| R-square :  | 0.202                | 0.7551   |

Table xvi : Comparaison de la corrélation entre les PDC réels et les PDC obtenus pas la simulation pour deux cas : 1 - Le cas de tous les patients. 2- Le cas des patients dont l'observance est relativement stable.



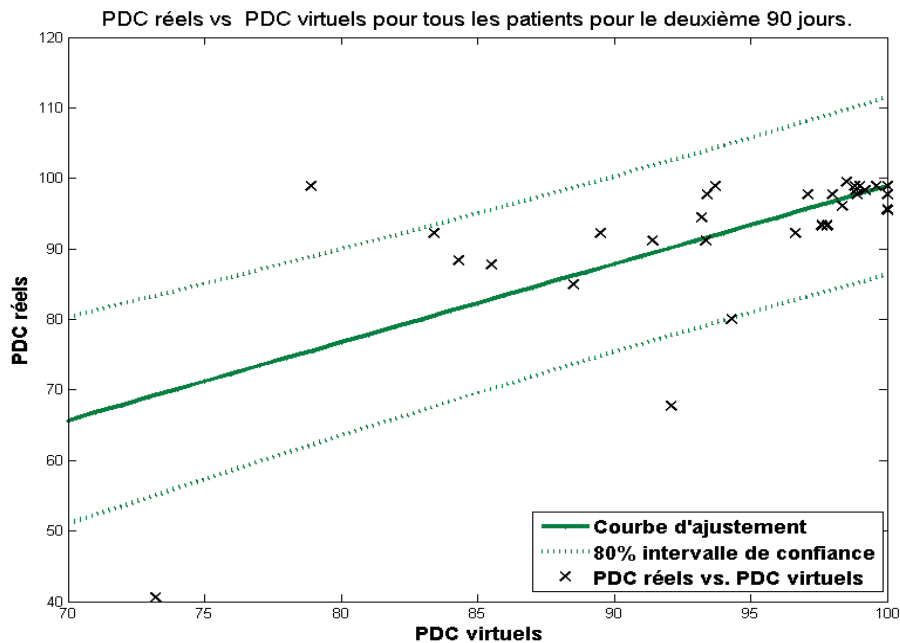


Figure 30 : Les PDC réels vs. les PDC virtuels pour tous les patients pour le deuxième 90 jours.

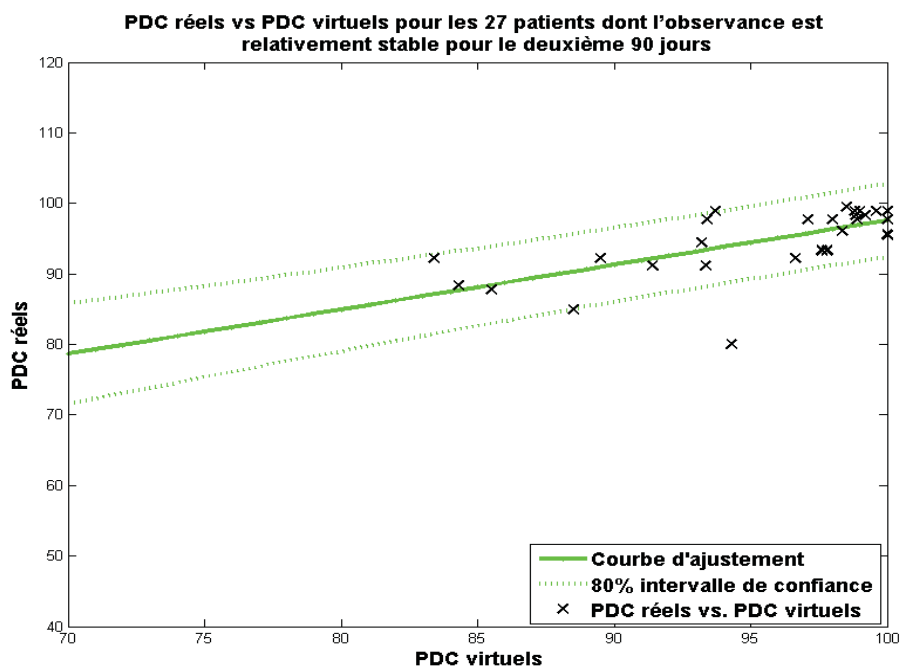


Figure 31 : Les PDC réels vs. les PDC virtuels pour les 27 patients dont l'observance est relativement stable pour le deuxième 90 jours.

## 2.5.2 Simulation de catégories particulières d'observance

Afin d'évaluer la possibilité d'utiliser ce modèle pour prédire l'observance d'une catégorie de patients. On a pris comme exemple la catégorie des patients dont l'observance est moyenne parce que, pour cette catégorie, on peut définir explicitement les paramètres qui peuvent caractériser l'observance et les paramètres du modèle.

Les paramètres qui caractérisent l'observance pour cette catégorie ont définis comme les moyennes des paramètres de tous les patients. La détermination de ces paramètres est nécessaire pour faire la comparaison avec les paramètres calculés en dépendant des données obtenues par la simulation.

On a simulé l'observance moyenne des deux groupes des patients : les patients soumis au régime QD et les patients les patients soumis au régime BID. On a utilisé pour chaque groupe, la matrice de transition obtenue à partir de l'ensemble des données des patients de ce groupe et un écart type égal à l'écarte type des écarts d'erreur de l'ensemble des patients de ce groupe.

Le t-test a été exécuté pour comparer les résultats de la simulation représentés par deux paramètres : PDC et le temps thérapeutiques obtenus par la simulation avec la moyenne des PDC et la moyenne des temps thérapeutiques réels des patients de chaque groupe. Dans la Table xvii en page 80 qui comprend les résultats des t-tests, on trouve clairement que les différences entre les paramètres réels et virtuels pour les deux groupes ne sont pas statiquement significatives.

| Paramètres                       | Hypothèse approuvée | degré de liberté | p-value       | Résultat de la simulation | La moyenne réelle |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------|---------------------------|-------------------|
| Temps thérapeutique (groupe (1)) | <b>0</b>            | <b>14</b>        | <b>0.6936</b> | <b>61.8680</b>            | <b>61.4880</b>    |
| PDC (groupe (1))                 | 0                   | 14               | 0.4597        | 94.4444                   | 93.2222           |
| Temps thérapeutique (groupe (2)) | <b>0</b>            | <b>14</b>        | <b>0.6414</b> | <b>91.6550</b>            | <b>93.0290</b>    |
| PDC (groupe (2))                 | 0                   | 14               | 0.8445        | 91.9444                   | 92.4815           |

Table xvii : Les résultats des t-tests entre les PDC et les temps thérapeutiques obtenus par la simulation de la catégorie de l'observance moyenne pour les deux groupes de patients et la moyenne des PDC et la moyenne des temps thérapeutiques réels des patients de chaque groupe.

### 2.5.3 Simulation de cas plausibles

Comme les données réelles ne peuvent pas représenter tous les cas possibles d'observance, les résultats obtenus ne sont valides que dans la marge couverte par les données utilisées pour les obtenir. Pour élargir la validité des résultats, on peut recourir à la simulation de quelques situations d'observance supplémentaires incluant les cas extrêmes en utilisant le modèle développé. Par exemple, on peut envisager le cas d'un patient qui, dans sa prise médicamenteuse, ne respecte guère les temps prescrits (mauvaise ponctualité), mais qui, à la fois, n'oublie pas de doses et ne prend pas de doses doubles. Puis on peut utiliser les données virtuelles générées par cette simulation pour tester et confirmer ou limiter les résultats obtenus en utilisant des données réelles qui n'incluent pas une telle profile d'observance.

Les catégories d'observance suivantes ont été simulées en utilisant le modèle proposé. Pour une présentation détaillée des autres catégories principales de l'observance pouvant être simulées à l'aide de ce modèle, on peut consulter les paragraphes «2.1.4 Catégories d'observance» en page 50, «2.1.2 Détermination des matrices de transition» en page 39 et «2.1.3 Écart type de la distribution des TR autour des TN» en page 44, où on peut trouver les définitions des paramètres du modèle pour chaque catégorie.

Les simulations suivantes ont été réalisées pour un régime BID sur une période de 180 jours. Les résultats de la simulation pour chaque catégorie ont été présentés à l'aide de quatre figures qui nous permettent de visualiser et comparer les différences entre ces catégories en termes du nombre de doses prises et de la ponctualité. Plus précisément, on a les figures suivantes :

1. Les figures présentant les événements  $X$  montrent les différences entre les catégories simulées en termes du nombre des doses prises.
2. Les figures présentant les temps de prises montrent les différences entre les catégories simulées en termes de la ponctualité.
3. Les figures présentant les écarts entre les prises consécutives montrent de façon globale les différences entre les catégories simulées en termes du nombre des doses prises et de la ponctualité.
4. Les figures présentant les profils de la concentration plasmatique montrent l'impact global des différences entre les catégories simulées.

#### **2.5.3.1 Observance parfaite avec ponctualité parfaite :**

Figure 32, Figure 33, Figure 34 et Figure 35 ci-dessous.

Les patients de cette catégorie prennent toutes leurs doses correctement et à leurs temps prescrits exactement. Donc, on n'a pas de doses oubliées ni de doses doubles et les écarts entre les doses consécutives sont constants et égaux à l'intervalle entre les doses. Cette catégorie représente la situation idéale de l'observance.

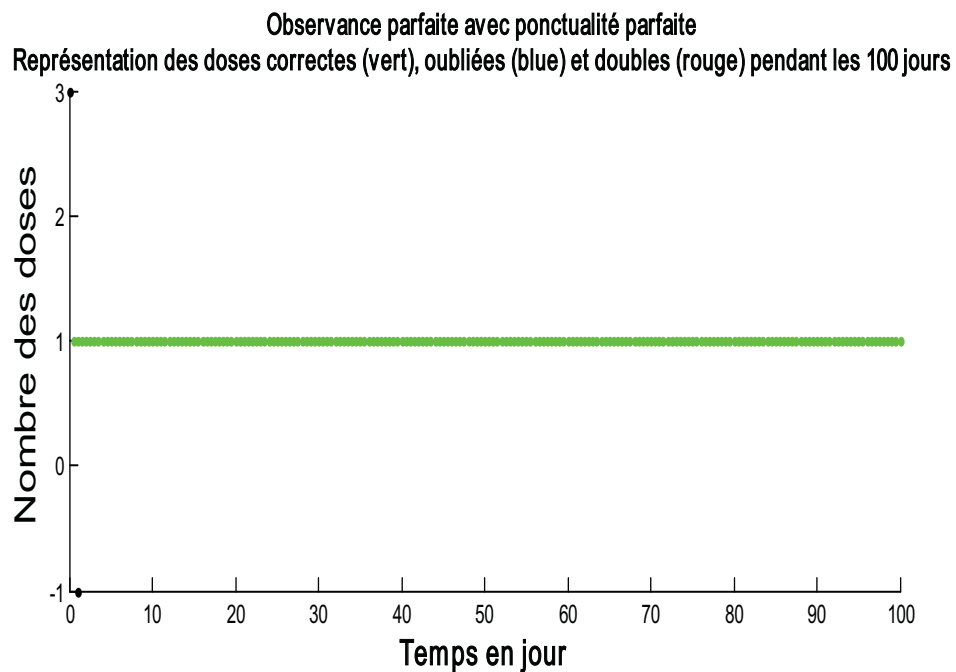


Figure 32 : Les événements  $X$  pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite.

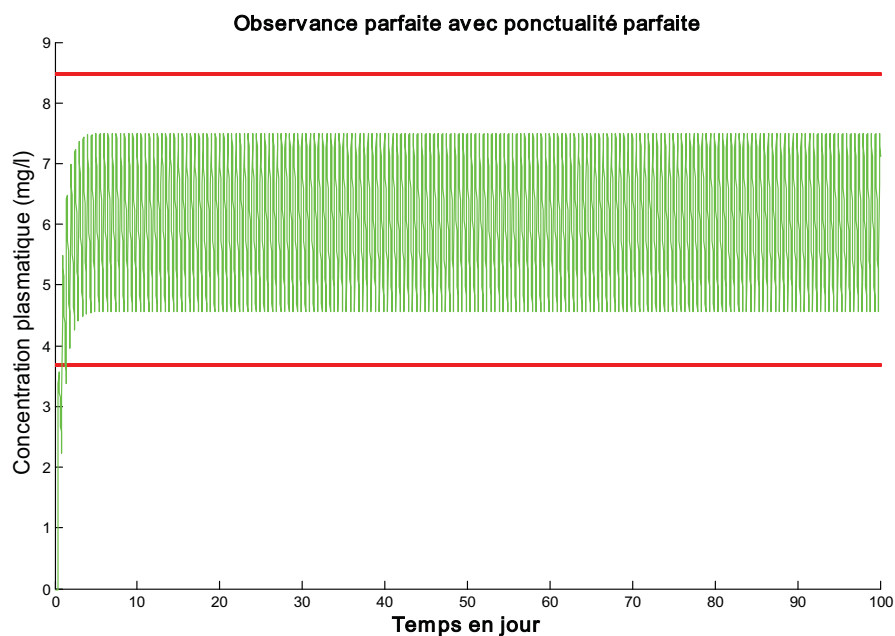


Figure 33 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite.

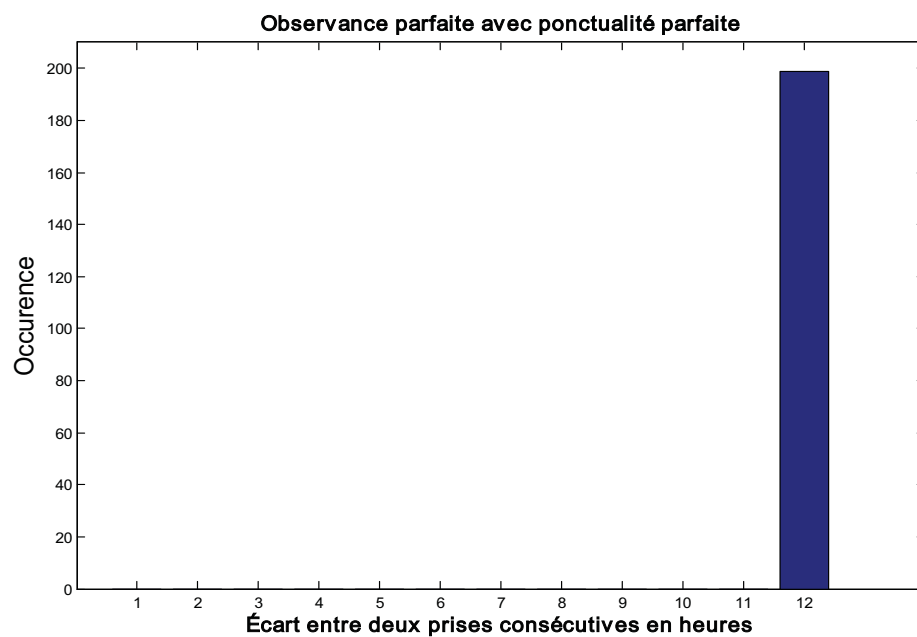


Figure 34 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite.

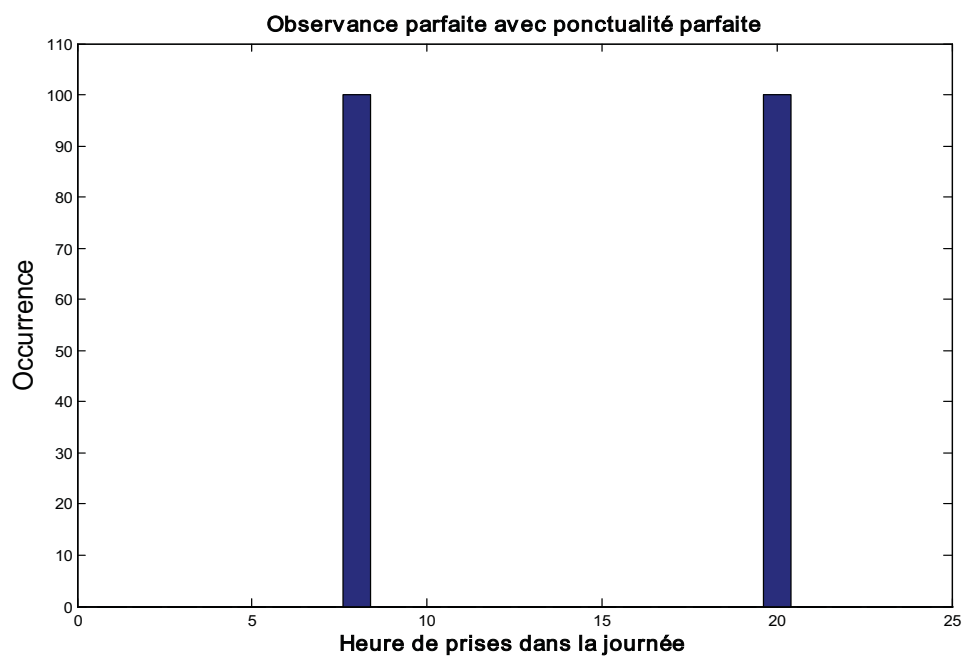


Figure 35 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une observance parfaite avec ponctualité parfaite.

### 2.5.3.2 Observance moyenne avec ponctualité moyenne :

Figure 36, Figure 37, Figure 38 et Figure 39 ci-dessous.

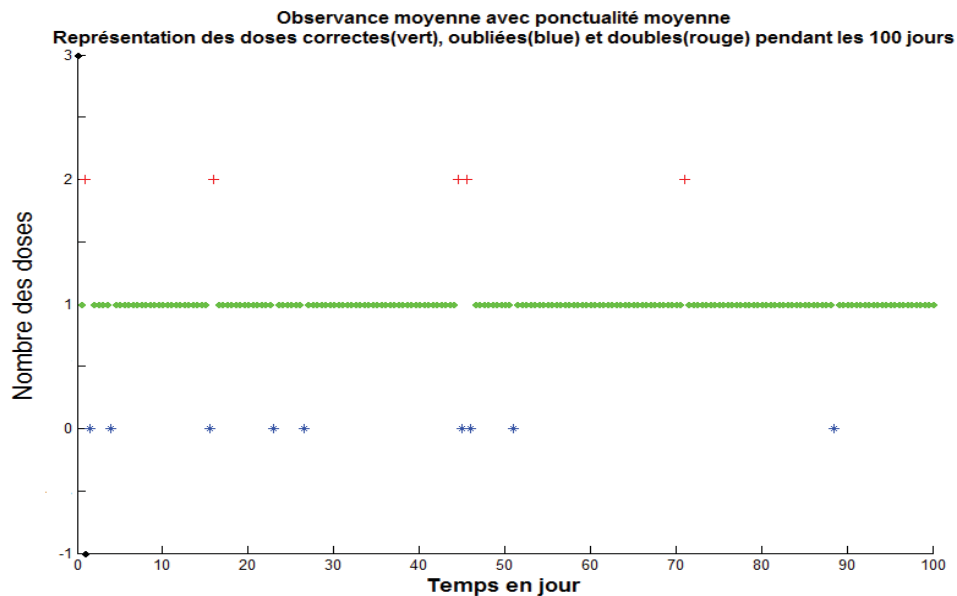


Figure 36 : Les événements  $X$  pour un patient qui a une observance moyenne avec ponctualité moyenne.

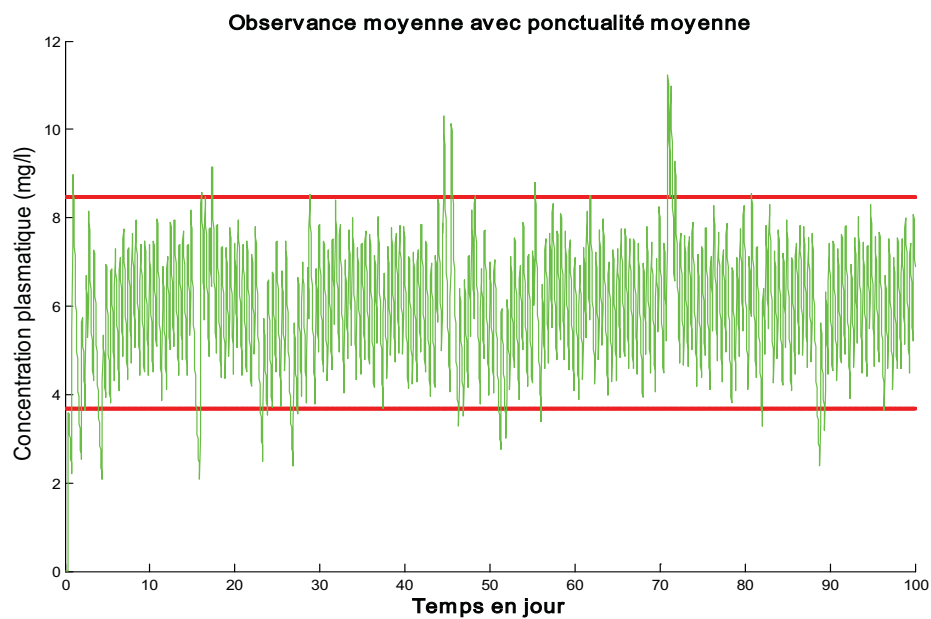


Figure 37 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une observance moyenne avec ponctualité moyenne.

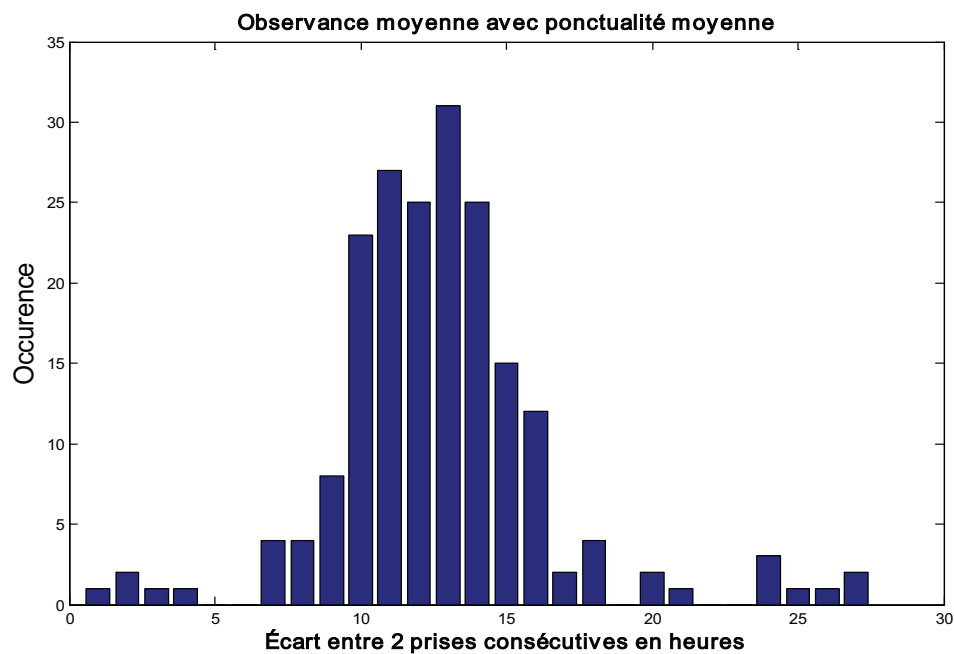


Figure 38 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui une observance moyenne avec ponctualité moyenne.

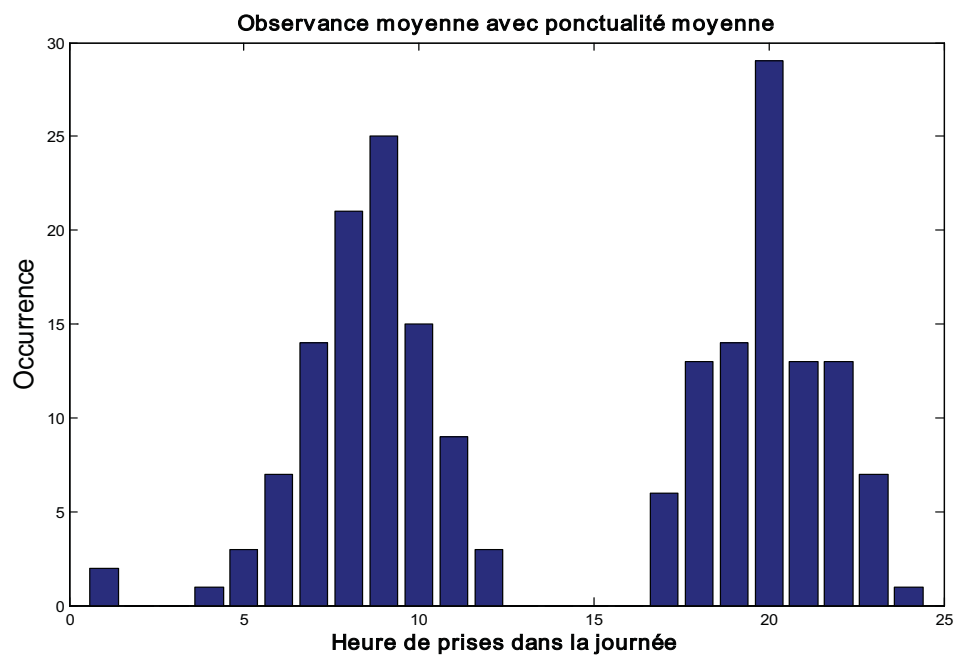


Figure 39 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui une observance moyenne avec ponctualité moyenne.



### 2.5.3.3 Mauvaise observance avec ponctualité moyenne :

Figure 40, Figure 41, Figure 42 et Figure 43 ci-dessous .

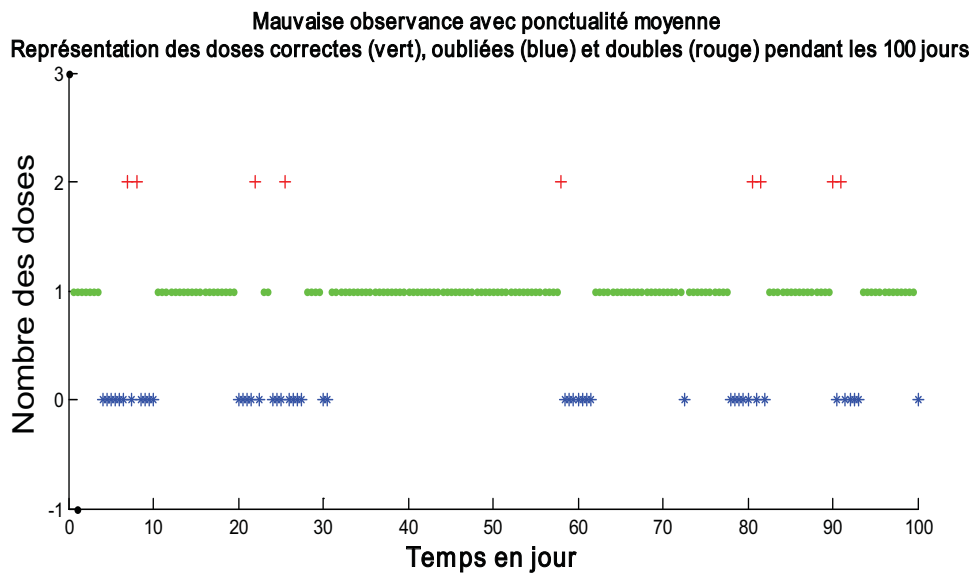


Figure 40 : Les événements  $X$  pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne.

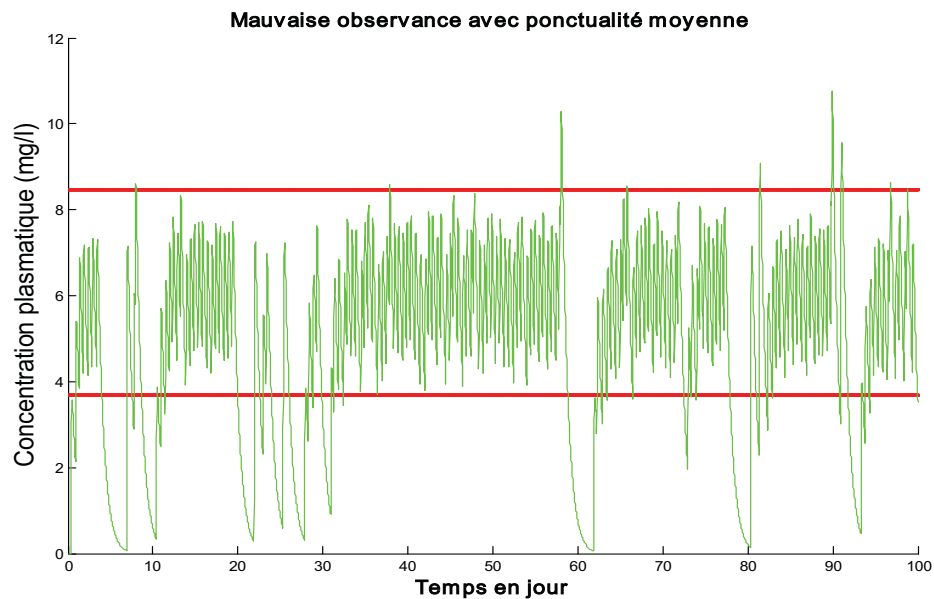


Figure 41 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne.

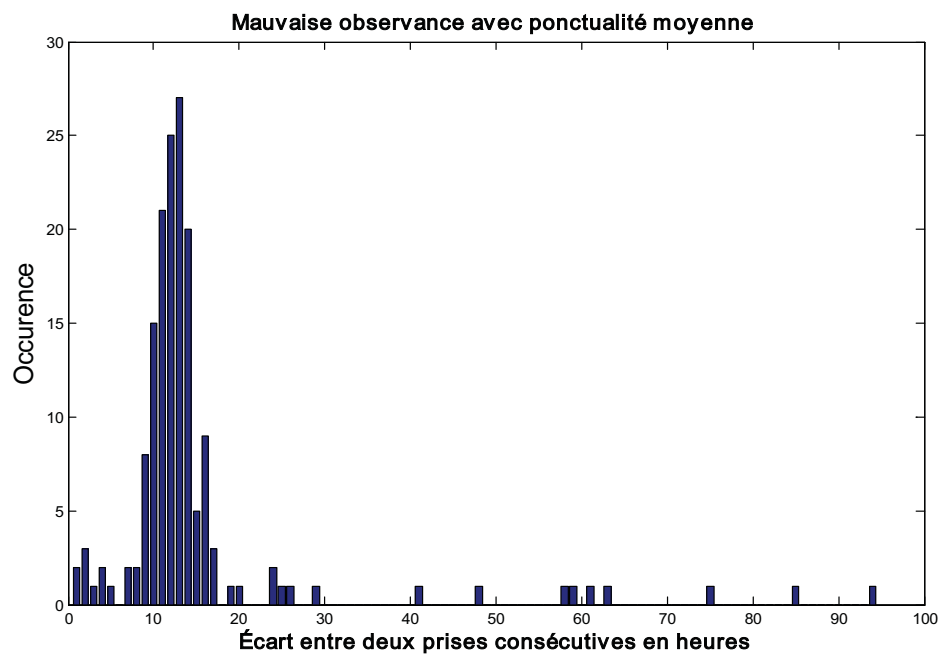


Figure 42 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne.

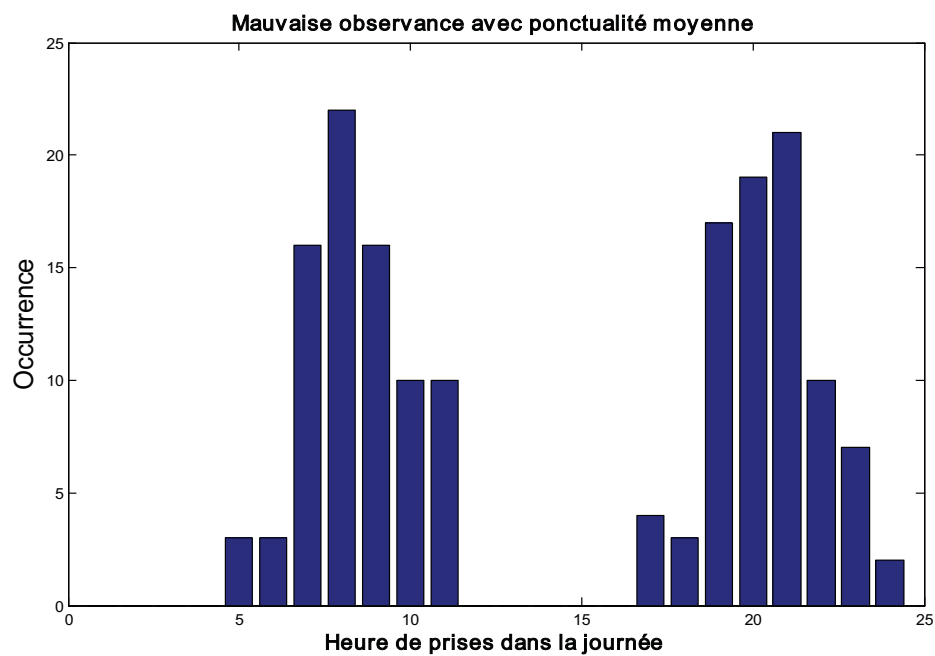


Figure 43 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une mauvaise observance avec ponctualité moyenne.

### 2.5.3.4 Mauvaise observance avec mauvaise ponctualité :

Figure 44, Figure 45, Figure 46 et Figure 47 ci-dessous.

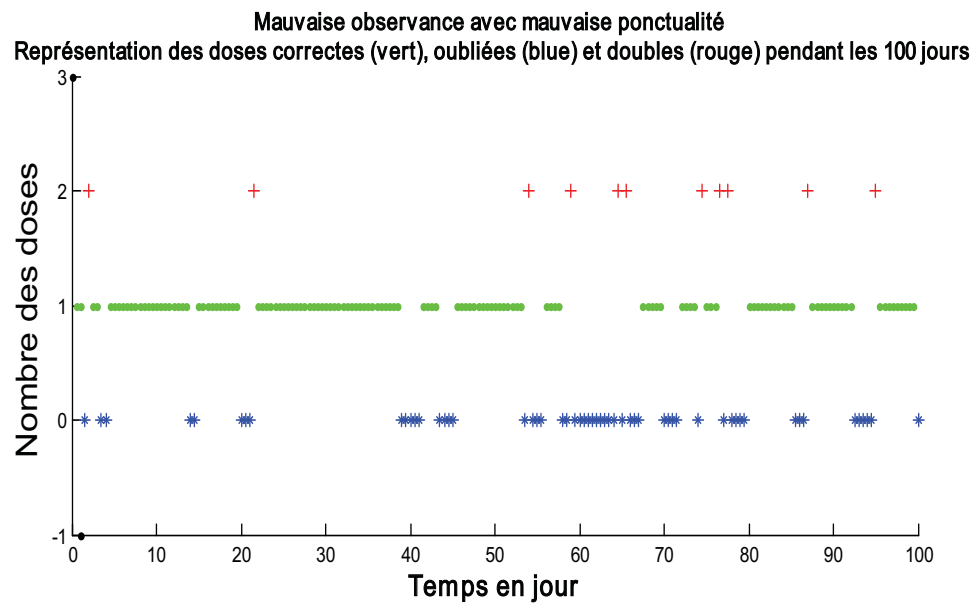


Figure 44 : Les événements  $X$  pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité.

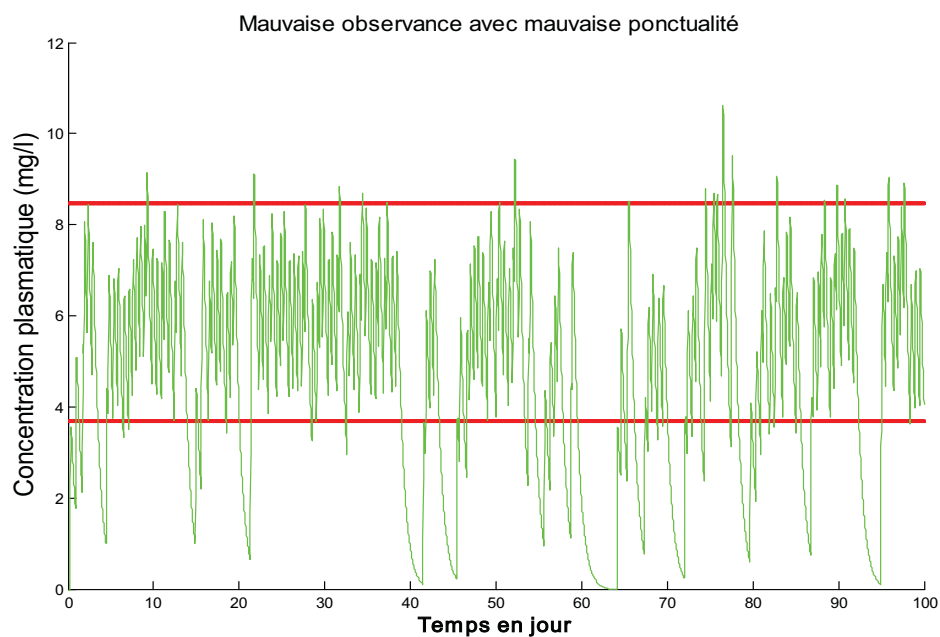


Figure 45 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité.

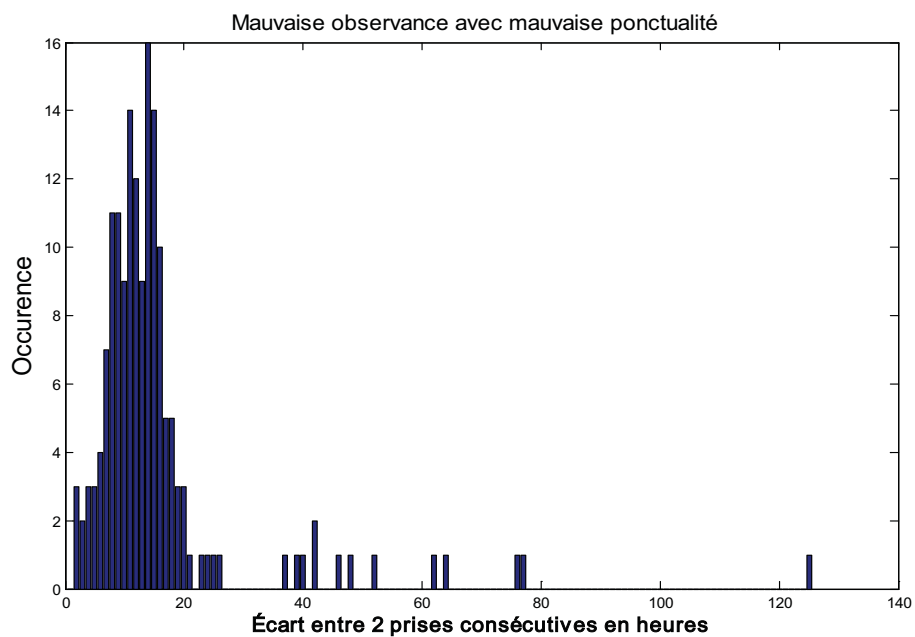


Figure 46 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité.

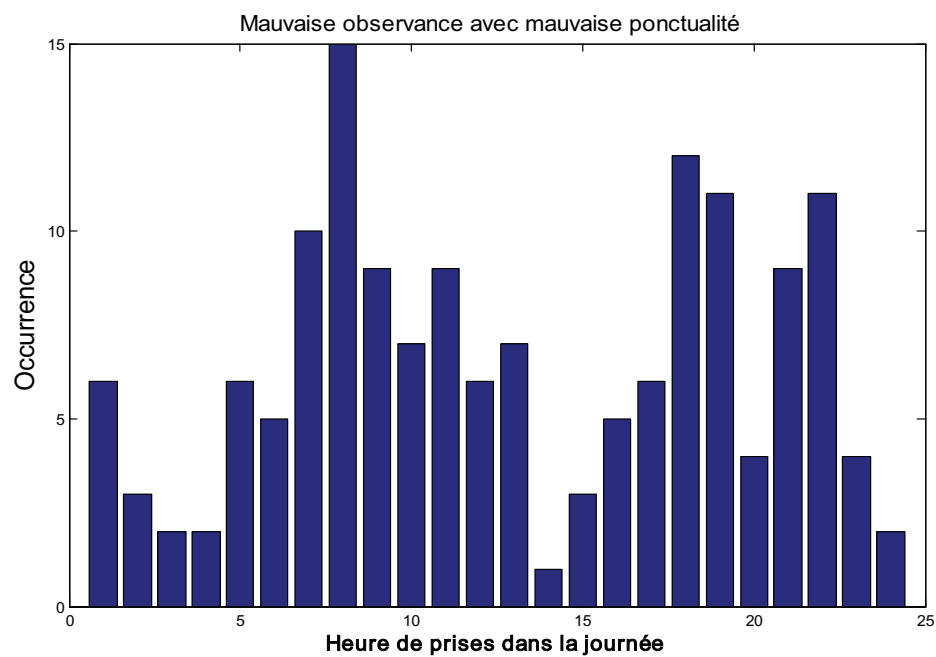


Figure 47 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une mauvaise observance avec mauvaise ponctualité.

### 2.5.3.5 Observance parfaite avec mauvaise ponctualité :

Figure 48, Figure 49, Figure 50 et Figure 51 ci-dessous.

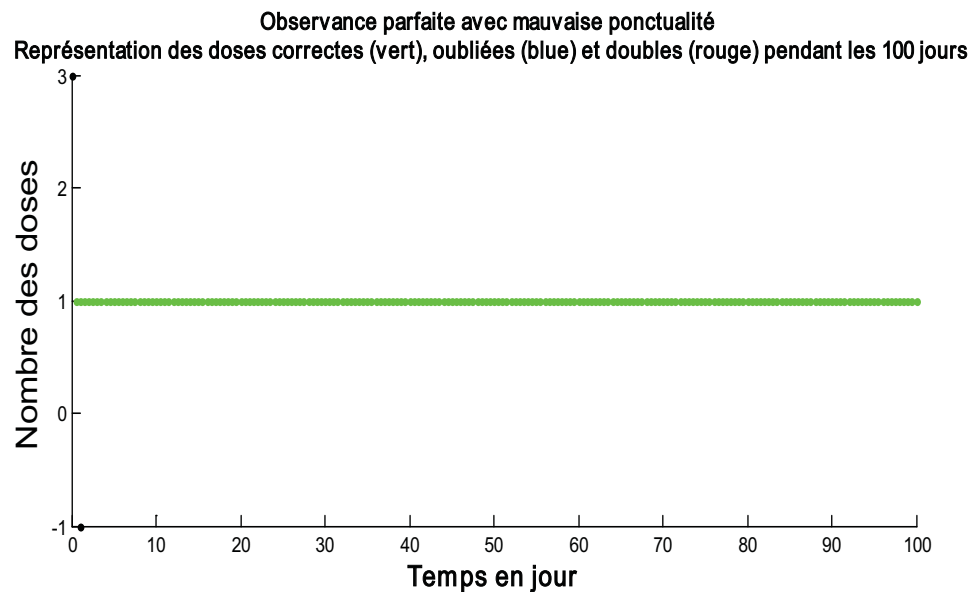


Figure 48 : Les événements  $X$  pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité.

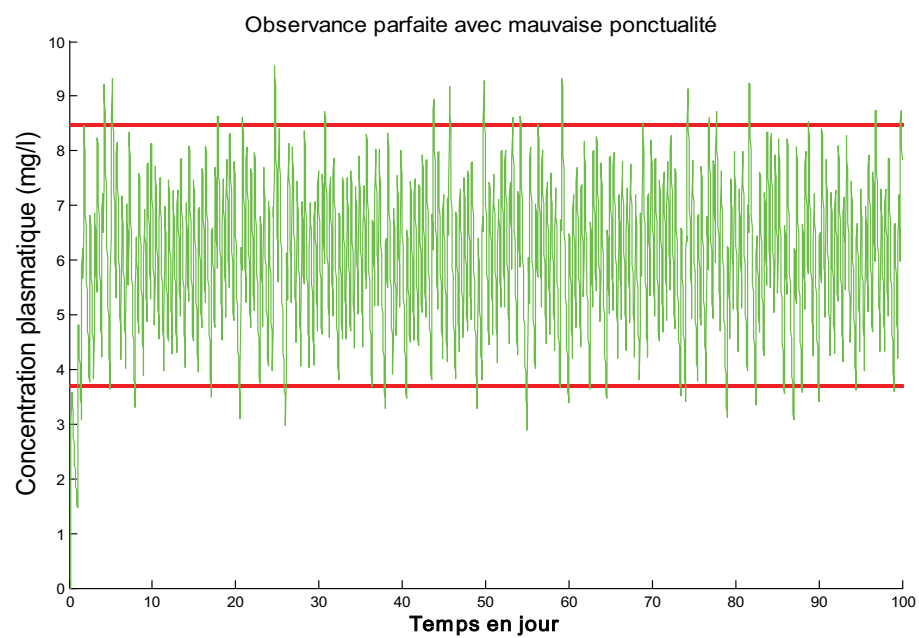


Figure 49 : Le profil de la concentration plasmatique pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité.

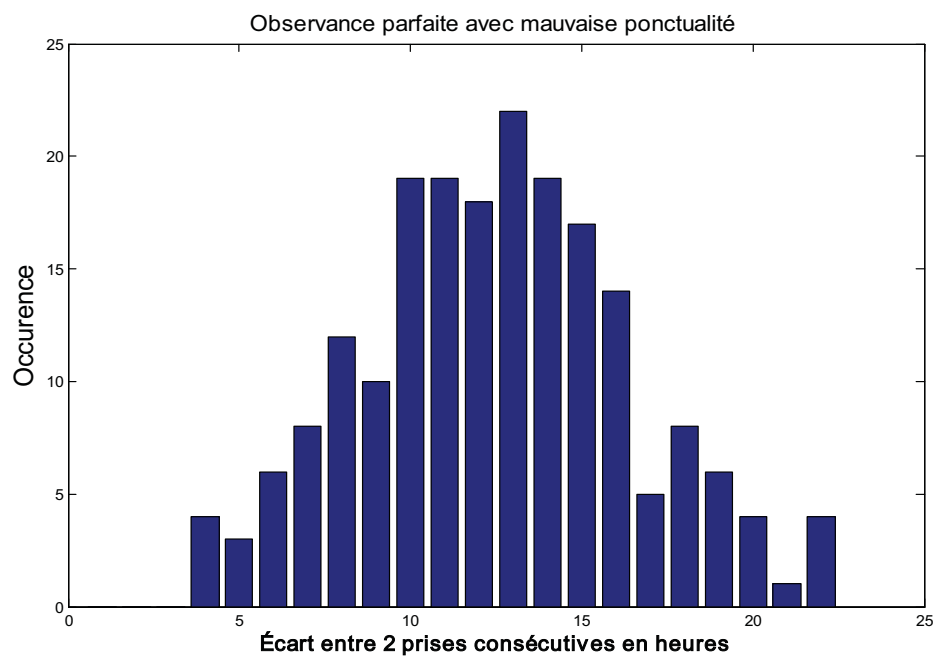


Figure 50 : Les écarts entre les prises consécutives pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité.

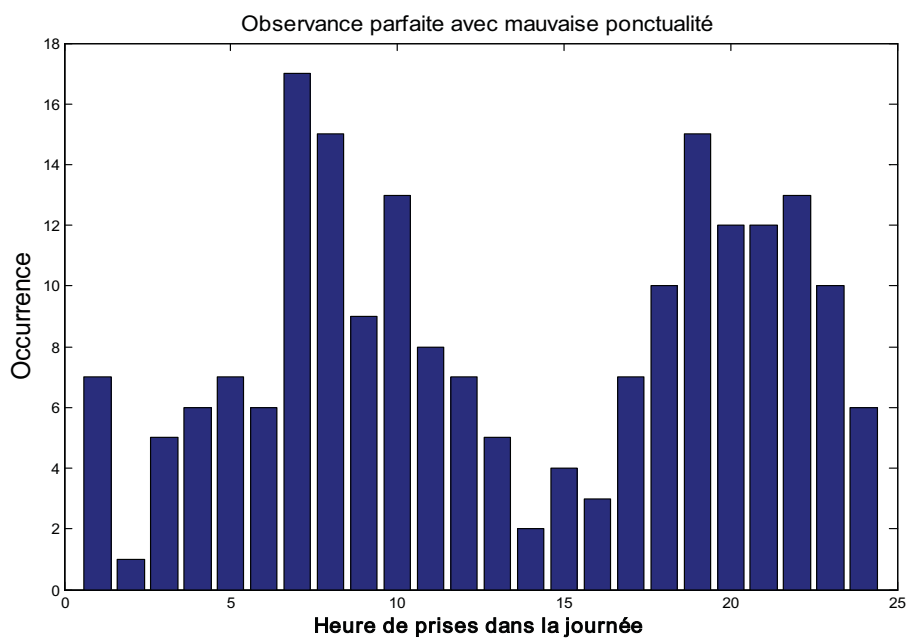


Figure 51 : Les temps de prise à l'échelle d'une journée pour un patient qui a une observance parfaite avec mauvaise ponctualité.

#### 2.5.4 Impact de la ponctualité

En comparant la catégorie « mauvaise observance avec mauvaise ponctualité » avec la catégorie « mauvaise observance avec ponctualité moyenne », on peut remarquer l'effet de la mauvaise ponctualité dans les Figures de la distribution des heures de prises pendant une journée puisque le respect des temps nominaux diminue lorsque la ponctualité diminue, Figure 43 en page 87 et Figure 47 en page 89. Par ailleurs, en ce qui concerne les écarts entre deux prises consécutives de ces deux catégories, on remarque que les petits et les grands écarts sont plus nombreux pour la première catégorie, Figure 42 en page 87 et Figure 46 en page 89, et par conséquent, il y a plus de fluctuations dans le profil de la concentration plasmatique, Figure 41 en page 86 et Figure 45 en page 88. Par contre, les pourcentages des doses : doubles, correctes et oubliées sont similaires puisque l'on a simulé la même observance en ce qui concerne le nombre des doses, Table xviii en page 93.

Pour montrer clairement l'impact de la ponctualité sur les effets thérapeutiques, on peut comparer la catégorie « Observance parfaite avec ponctualité parfaite :> » qui est la première catégorie présentée dans le Paragraphe 2.5.3.1.; Figure 32, Figure 33, Figure 34 et Figure 35; avec la catégorie « Observance parfaite avec mauvaise ponctualité :> », Paragraphe 2.5.3.5; Figure 48, Figure 49, Figure 50 et Figure 51. Parce que, en ce cas, on peut isoler l'influence de la ponctualité de l'influence du nombre des doses prises représentée par PDC, PDP, PDO et PDD puisque les  $PDC=PDP=100\%$  et les  $PDD=PDO=0\%$  pour ces deux catégories. On remarque que la ponctualité influence clairement les effets du médicament puisque le temps thérapeutique se diminue d'environ 4 % à cause de la ponctualité seule, Table xviii en page 93.

Bien entendu, l'impact de la ponctualité sur les effets du médicament sera plus important pour les médicaments dont la marge thérapeutique est très étroite (médicament à dose critique). En revanche, il peut être absent ou négligeable pour les médicaments dont la marge thérapeutique est assez vaste.

Dans la littérature, on ne trouve pas de paramètres représente la ponctualité toute seule comme un paramètre de l'observance. Mais, il y a des paramètres qui prennent la ponctualité en considération comme le CT qui tient compte de la ponctualité, mais de façon globale avec le nombre des doses prises.

| <b>Paramètre</b>                                     | <b>PDP</b>  | <b>PDO</b> | <b>PDC</b>  | <b>PDD</b> | <b>PJC</b> | <b>PF<br/>(Écart<br/>type)</b> | <b>Temp<br/>s<br/>théra<br/>peuti<br/>que</b> |
|--|-------------|------------|-------------|------------|------------|--------------------------------|---|
| Catégorie de l'observance                            |             |            |             |            |            |                                |   |
| Observance parfaite avec <u>ponctualité parfaite</u> | <b>100</b>  | <b>0</b>   | <b>100</b>  | <b>0</b>   | <b>100</b> | <b>0</b>                       | <b><u>100</u></b>                             |
| Observance parfaite avec <u>mauvaise ponctualité</u> | <b>100</b>  | <b>0</b>   | <b>100</b>  | <b>0</b>   | <b>100</b> | <b>3.1</b>                     | <b><u>96.08</u></b>                           |
| Observance moyenne avec ponctualité moyenne          | <b>98</b>   | <b>4.5</b> | <b>93</b>   | <b>2.5</b> | <b>89</b>  | <b>1.55</b>                    | <b>95.36</b>                                  |
| Mauvaise observance avec <u>ponctualité moyenne</u>  | <b>81.5</b> | <b>23</b>  | <b>72.5</b> | <b>4.5</b> | <b>66</b>  | <b>1.55</b>                    | <b>76.25</b>                                  |
| Mauvaise observance avec <u>mauvaise ponctualité</u> | <b>77.5</b> | <b>28</b>  | <b>66.5</b> | <b>5.5</b> | <b>60</b>  | <b>3.1</b>                     | <b>68.98</b>                                  |

Table xviii : Les paramètres d'observance pour les différentes catégories simulées.



## 2.6 Perspectives des applications du modèle

On peut utiliser le modèle développé pour simuler l'observance d'une catégorie de patients. Comme les catégories qu'on vient de présenter qui sont des catégories inspirées des données réelles. De plus, on peut simuler l'observance d'autres catégories virtuelles pour lesquelles on n'a pas de données en faisant varier les paramètres (matrice de probabilités et écart type) selon la situation pour laquelle on a envie d'obtenir des données virtuelles (éventuelles) de prise des doses. Par exemple, on peut simuler la catégorie des patients qui prennent correctement la plus part de leurs doses mais qui les prennent trop loin de leurs temps nominaux. Pour faire cela, on utilise une matrice dont les probabilités des événements associés aux doses correctes sont élevées et un grand écart type.

D'ailleurs, on peut utiliser ce modèle pour évaluer la fiabilité des paramètres qui caractérisent l'observance en simulant des catégories de l'observance diverses et compréhensibles qui incluent les cas extrêmes. Cette application sera très utile et même indisponible dans le prochain chapitre de ce mémoire.

En utilisant le modèle d'observance avec un modèle PK/PD, on peut prédire l'évaluation de la maladie en simulant l'observance d'un patient pour une période longue. Puis les données obtenues seront utilisées pour simuler le profil pharmacocinétique correspondant qui sera les données (inputs) du modèle PK/PD. De plus, on peut déterminer les impacts des changements éventuels que l'on peut simuler dans l'observance sur les effets du médicament. Par exemple, déterminer l'impact de l'amélioration de la ponctualité de prise des doses sans changement en ce qui concerne le nombre des doses prises d'un patient. Cela peut être réalisé en simulant son observance en utilisant une matrice de transition correspondant à son observance actuelle et un écart type plus petit de l'écart type de ses écarts d'erreurs.

Par ailleurs, en simulant les différents degrés d'observance dans le but de déterminer l'efficacité associée à chaque degré, on peut préciser l'observance minimale nécessaire pour que le médicament soit efficace.

## **3 Chapitre III : Évaluation des paramètres principaux d'observance**

Dans ce chapitre, on va présenter la procédure adoptée pour comparer la performance en termes de sensibilité et fiabilité des paramètres d'observance:

- Méthodologie
- Résultats et discussions
- Conclusion

### **3.1 Méthodologie**

#### **3.1.1 Techniques statistiques**

Afin de trouver le paramètre qui peut évaluer le mieux l'observance, on va examiner et caractériser la relation entre chaque paramètre et le temps thérapeutique puisque le temps thérapeutique est un évaluateur direct de l'observance [2, 3]. Pour réaliser cela, on a deux techniques statistiques[80, 81] :

- Le coefficient de corrélation
- La régression linéaire

##### **3.1.1.1 Coefficient de corrélation (R)**

Le coefficient de corrélation évalue la *force* de la relation entre deux paramètres, c.-à-d. il décrit la relation entre deux variables de façon quantitative[81]. La valeur de ce coefficient est dans l'intervalle  $[-1, +1]$ . La valeur proche du zéro indique que la relation est faible (pas de corrélation). Par contre, de plus la valeur est proche du 1 ou du -1 de plus la relation est claire et forte. Par ailleurs, les valeurs proches du +1 indiquent une

corrélation positive : lorsque la corrélation entre deux variables  $x$  et  $y$  est positive, quand  $x$  augmente  $y$  augmente et quand  $x$  diminue  $y$  diminue. En revanche, les valeurs proches du  $-1$  indiquent une corrélation négative : lorsque la corrélation entre deux variables  $x$  et  $y$  est négative, quand  $x$  augmente  $y$  diminue et quand  $x$  diminue  $y$  augmente [80, 81]. Donc, pour comparer la force des relations, il faut comparer les valeurs absolues des coefficients de corrélation puisque l'on cherche une corrélation forte sans se soucier de la nature, positive ou négative, de cette relation. Par contre, il faut absolument que cette nature soit connue et stable pour que l'on puisse savoir avec confiance l'impact du changement d'une variable sur l'autre. C'est pour cela qu'un des principaux objectifs de ce projet de recherche est de caractériser la relation, en termes de sensibilité et fiabilité, entre les paramètres utilisés pour mesurer l'observance et son impact biopharmaceutique représenté par le temps thérapeutique et de déterminer aussi les conditions et les limites de la sensibilité et de la fiabilité de cette relation. Bien entendu que, tout d'abord, la relation doit être forte pour considérer le paramètre comme un paramètre approprié pour mesurer l'observance puisque si la relation est faible la nature de la relation et sa fiabilité sont peu importantes dans le domaine pratique.

### 3.1.1.2 Régression linéaire

La régression linéaire entre les paramètres d'observance et le temps thérapeutique nous donne des détails intéressants concernant leur relation [80, 81]:

- ✓ La capacité du paramètre à expliquer les variations du temps thérapeutique représentée par le coefficient de détermination : R-square,
- ✓ Une estimation des erreurs associées à la prédiction du temps thérapeutique en utilisant le paramètre représentée par la somme des carrés d'erreur : SSE
- ✓ L'intervalle de confiance de prédiction.

Ces détails sont très utiles pour décrire clairement la relation dans un cas donné. Par contre, ils ne sont pas vraiment nécessaires pour comparer les paramètres. Puisque, pour les comparer, on cherche un paramètre statistique qui peut résumer de façon claire et sincère les caractéristiques principales de la relation de telle manière que l'on évite de se perdre dans les détails qui indiquent la même chose, mais par différentes façons, surtout, qu'on fera la comparaison pour des cas nombreux et pour plusieurs paramètres d'observance. Par ailleurs, on a un rapport intéressant qui lie le coefficient de détermination R-square et le coefficient de corrélation R puisque  $R = \sqrt{R - \text{square}}$  [81]. Donc, le coefficient de corrélation peut aussi nous indiquer la capacité du paramètre à expliquer les variations du temps thérapeutique.

Ainsi, on opte pour utiliser le coefficient de corrélation pour la comparaison des paramètres. Cependant, on illustrera la corrélation entre les inférences du coefficient de corrélation et de la régression linéaire par un exemple représentatif.

### **3.1.2 Cas d'observance utilisés pour tester la performance des paramètres**

Pour que les conclusions soient confidentielles surtout en ce qui concerne les fiabilités des paramètres, il faut les tester dans des cas différents et compréhensibles. C'est pour cela qu'on les ait testés dans trois catégories de cas :

- Cas réels
- Cas simulés extrapolés en dépendant des données réelles
- Cas supplémentaires

### 3.1.2.1 Cas réels

Tout d'abord, on a testé les paramètres d'observance en appliquant les techniques statistiques sur les données disponibles des 30 patients réels.

### 3.1.2.2 Cas extrapolés

Étant donné que les données disponibles représentent un cas parmi des milliers de cas possibles, il faut avoir d'autres données représentant les autres cas possibles. Pour réaliser cela, on a utilisé le modèle qu'on a développé pour simuler l'observance.

L'analyse de tous les cas possibles n'est pas réaliste. En fait, il est pratiquement presque impossible parce que les observances des patients varient selon plusieurs caractéristiques : leurs ponctualités, le nombre des doses qu'ils prennent et la façon de prendre ces doses. Malgré que le modèle permette de simuler la variété de la ponctualité en changeant l'écart type (l'écart type des écarts d'erreur) et de simuler la variété des doses prises et la variété de la façon de prendre les doses en changeant les probabilités des événements dans la matrice de transition. Mais, le nombre des cas possibles est vraiment immense. Par exemple : quand on fait varier l'écart pour simuler dix catégories différentes d'observance selon la ponctualité et quand on fait varier les probabilités des événements à l'échelle de 10 % le nombre des matrices de transition possibles est  $62 \times 62 \times 62 = 238328$ , donc, le nombre des cas possibles est  $238328 \times 10 = 2383280$  cas où 62 est le nombre des accompagnations possibles des probabilités des événements de chaque ligne de la matrice de transition quand la probabilité des événements varie à l'échelle de 10 % et en prenant en considération que la somme des probabilités de chaque ligne est toujours égale à 1.

Mais, il est évident que ces matrices ne représentent pas 2383280 observances vraiment différentes et que beaucoup de ces matrices représentent des cas pratiquement impossibles comme les matrices :

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

qui représentent l'observance indiquant un oubli constant de doses ainsi que celle indiquant une prise constante des doses doubles, respectivement.

En fait, on cherche à simuler des cas réalistes et représentatifs en extrapolant les cas réels. Pour réaliser cela, on a utilisé la matrice qui représente l'observance moyenne des patients réels de chaque régime de dosage. Ces matrices ont été extrapolées pour obtenir une série de profils d'observance. Comme l'observance moyenne des patients réels est relativement bonne (PDC=93 % et PDP=97 %), on a généré les deux séries de telle façon que l'observance diminue graduellement en utilisant des probabilités de prendre des doses correctes de plus en plus petites. Cette diminution a été faite selon 20 étapes, chaque étape est de 5 %. Mais, la somme des probabilités dans chaque ligne doit rester toujours 1. Donc, on a augmenté parallèlement les probabilités des doses oubliées et des doses doubles. Les augmentations de ces probabilités ne sont pas égales, mais elles sont calculées selon le taux réel entre les doses doubles et les doses oubliées chez les patients dont le pourcentage des doses prises est plus petit de 100 % parce que les matrices initiales utilisées pour générer les deux séries produisent un tel taux. De cette façon, le taux entre les doses oubliées et les doses doubles augmente de sa valeur produite par la matrice initiale qui représente une observance moyenne à sa valeur chez les patients dont le pourcentage des doses prises est plus petit de 100 % au fur et à mesure que la probabilité des DC diminue dans la série. On a adopté ce processus parce que si l'on augmente également les deux probabilités des doses incorrectes la différence entre le nombre des doses doubles et le nombre des doses oubliées sera moins importante dans chaque étape par rapport à l'étape précédente dans la série de simulation et cela n'est pas réaliste.

Les changements dans les probabilités nous ont permis d'avoir des profils de l'observance différents et représentatifs de cas qui s'étendent du cas réel (changement = 0 % dans la matrice de transition) jusqu'à un cas extrémiste où on a une diminution de 100 % de la probabilité des doses correctes et, en conséquence, on n'a plus de doses correctes dans ce dernier cas, Table xix en page 102.

Comme, dans la littérature, on mesure souvent l'observance par PDP et non par PDC il est utile d'indiquer que les procédures qu'on vient de détailler nous ont permis, par exemple en ce qui concerne le régime BID, de simuler des profils de l'observance qui varient à l'échelle du PDP de 99.4 % à 24.4 %, Table xix en page 102.

L'écart type utilisé pour la simulation pour chacune des deux séries correspond à l'écarte type calculé à partir des données réelles du groupe correspondant.

Bien entendu, l'importance de ces cas n'est pas égale puisque, en réalité, les fréquences de ces cas ne sont pas similaires. Cependant, nous avons quand même illustré l'ensemble de ces cas afin d'avoir une vue globale de la performance des paramètres en réponse à des changements majeurs de l'observance et pour illustrer la capacité du modèle à simuler des observances toutes différentes en faisant changer ses paramètres de façon compréhensible. En revanche, pour évaluer les paramètres d'observance de façon objective, on accordera une importance plus élevée aux cas plus fréquents et plus réalistes. Ces remarques sont applicables aussi pour les cas supplémentaires envisagés.



| <b>% changement<br/>des<br/>probabilités<br/>des PDC</b> | <b>PDC</b>  | <b>PDP</b>  | <b>PDD</b>  | <b>PDO</b>  |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>0</b>   | <b>95.3</b> | <b>99.4</b> | <b>2.0</b>  | <b>2.6</b>  |
| <b>5</b>   | <b>89.7</b> | <b>94.5</b> | <b>2.3</b>  | <b>7.8</b>  |
| <b>10</b>  | <b>81.7</b> | <b>89.3</b> | <b>3.7</b>  | <b>14.4</b> |
| <b>15</b>  | <b>76.0</b> | <b>84.7</b> | <b>4.3</b>  | <b>19.6</b> |
| <b>20</b>  | <b>70.8</b> | <b>80.9</b> | <b>5.0</b>  | <b>24.1</b> |
| <b>25</b>  | <b>65.6</b> | <b>76.2</b> | <b>5.3</b>  | <b>29.0</b> |
| <b>30</b>  | <b>59.0</b> | <b>73.1</b> | <b>7.0</b>  | <b>33.9</b> |
| <b>35</b>  | <b>54.3</b> | <b>68.7</b> | <b>7.2</b>  | <b>38.4</b> |
| <b>40</b>  | <b>48.7</b> | <b>64.3</b> | <b>7.7</b>  | <b>43.4</b> |
| <b>45</b>  | <b>44.1</b> | <b>60.9</b> | <b>8.3</b>  | <b>47.4</b> |
| <b>50</b>  | <b>39.4</b> | <b>57.6</b> | <b>9.1</b>  | <b>51.4</b> |
| <b>55</b>  | <b>34.7</b> | <b>53.0</b> | <b>9.1</b>  | <b>56.0</b> |
| <b>60</b>  | <b>30.9</b> | <b>51.1</b> | <b>10.1</b> | <b>58.9</b> |
| <b>65</b>  | <b>26.1</b> | <b>47.9</b> | <b>10.8</b> | <b>62.9</b> |
| <b>70</b>  | <b>22.4</b> | <b>45.3</b> | <b>11.4</b> | <b>66.0</b> |
| <b>75</b>  | <b>18.2</b> | <b>41.1</b> | <b>11.4</b> | <b>70.2</b> |
| <b>80</b>  | <b>14.8</b> | <b>38.7</b> | <b>11.9</b> | <b>73.2</b> |
| <b>85</b>  | <b>11.0</b> | <b>36.0</b> | <b>12.5</b> | <b>76.4</b> |
| <b>90</b>  | <b>6.7</b>  | <b>34.5</b> | <b>13.9</b> | <b>79.3</b> |
| <b>95</b>  | <b>3.7</b>  | <b>31.6</b> | <b>13.9</b> | <b>82.3</b> |
| <b>100</b>   | <b>0</b>    | <b>28.4</b> | <b>14.2</b> | <b>85.7</b> |

Table xix : Les valeurs des PDC,PDP, PDD, et PDO moyennes obtenues suite aux changements des probabilités des DC pour obtenir les cas extrapolés en dépendant des données réelles des patients du deuxième groupe.

### 3.1.2.3 Cas supplémentaires

Bien que les deux séries des profils précédents comprennent différents degrés d'observance en ce qui concerne le pourcentage des doses correctes, prises, doubles et oubliées, elles représentent des séries particulières en ce qui concerne les pourcentages des doses doubles et des doses oubliées par rapport aux doses incorrectes. Comme ces pourcentages peuvent influencer le profil pharmacocinétique, ils peuvent aussi avoir un impact sur la performance des paramètres d'observance. Donc, on doit générer des séries de simulation pour représenter les différentes valeurs du taux entre les doses oubliées et les doses doubles. Puisque les doses incorrectes représentent des doses oubliées ou des doses doubles, le changement du pourcentage des doses oubliées par rapport aux doses incorrectes fait changer le pourcentage des doses doubles par rapport aux doses incorrectes. Ainsi, pour changer le taux, on a changé le pourcentage des doses oubliées par rapport aux doses incorrectes en changeant les probabilités dans la matrice de transition. La matrice initiale utilisée pour générer les cas supplémentaires est celle de l'observance parfaite. En fait, nous avons appliqué la même procédure utilisée pour générer les cas extrapolés mais la répartition des diminutions des probabilités des doses correctes a été faite selon différents taux doses oubliées et les doses doubles, qui ont été produits par changer le taux entre les probabilités des doses oubliées et des doses incorrectes dans les matrices de transitions par des étapes de 5 % de 100 % jusqu'à 0. En conséquence, pour chaque régime de dosage, 420 profils d'observance ont été obtenus. Nous avons représenté ces résultats dans les Figures 1-21 de l'Annexe 3, dont on commentera les caractères principaux. Chaque Figure montre les changements du coefficient de corrélation pour les différents paramètres d'observance en fonction du changement de la probabilité des doses correctes pour un taux donné entre les doses oubliées et les doses doubles.

On peut résumer les procédures appliquées pour générer les cas extrapolés et supplémentaires par la matrice suivante :

$$\begin{pmatrix} a_{00} + (a_{01} \times S \times T) & a_{01} \times (1-S) & a_{02} + (a_{01} \times S \times (1-T)) \\ a_{10} + (a_{11} \times S \times T) & a_{11} \times (1-S) & a_{12} + (a_{11} \times S \times (1-T)) \\ a_{20} + (a_{21} \times S \times T) & a_{21} \times (1-S) & a_{22} + (a_{21} \times S \times (1-T)) \end{pmatrix}$$

Où:

- $a_{00}$ ,  $a_{01}$ ,  $a_{02}$ ,  $a_{10}$ ,  $a_{11}$ ,  $a_{12}$ ,  $a_{20}$ ,  $a_{21}$ ,  $a_{22}$  sont les probabilités initiales des événements.
- S est la diminution des probabilités des doses correctes
- T est le ratio entre les probabilités des doses oubliées et des doses incorrectes.
- Pour les cas extrapolés :
  - Les probabilités initiales sont calculées à partir des données réelles
  - $S = 0.05, 0.10, 0.15, \dots, 0.95, 0.100$ .
  - T = constant calculé à partir des données réelles
- Pour les cas supplémentaires
  - Les probabilités initiales correspondent à l'observance parfaite.
  - $S = 0.05, 0.10, 0.15, \dots, 0.95, 0.100$ .
  - T = 0.00, 0.05, 0.10, 0.15, ... 0,95, 0,100.

**La capacité pour le temps thérapeutique** de capter les changements dans les profils pharmacocinétiques dépend de la marge thérapeutique. En effet, lorsque cette marge est vaste, les déviations des concentrations produites par de petits et parfois moyens changements du profil pharmacocinétique n'entraînent pas de changement dans le temps thérapeutique, Figure 52 en page 105.

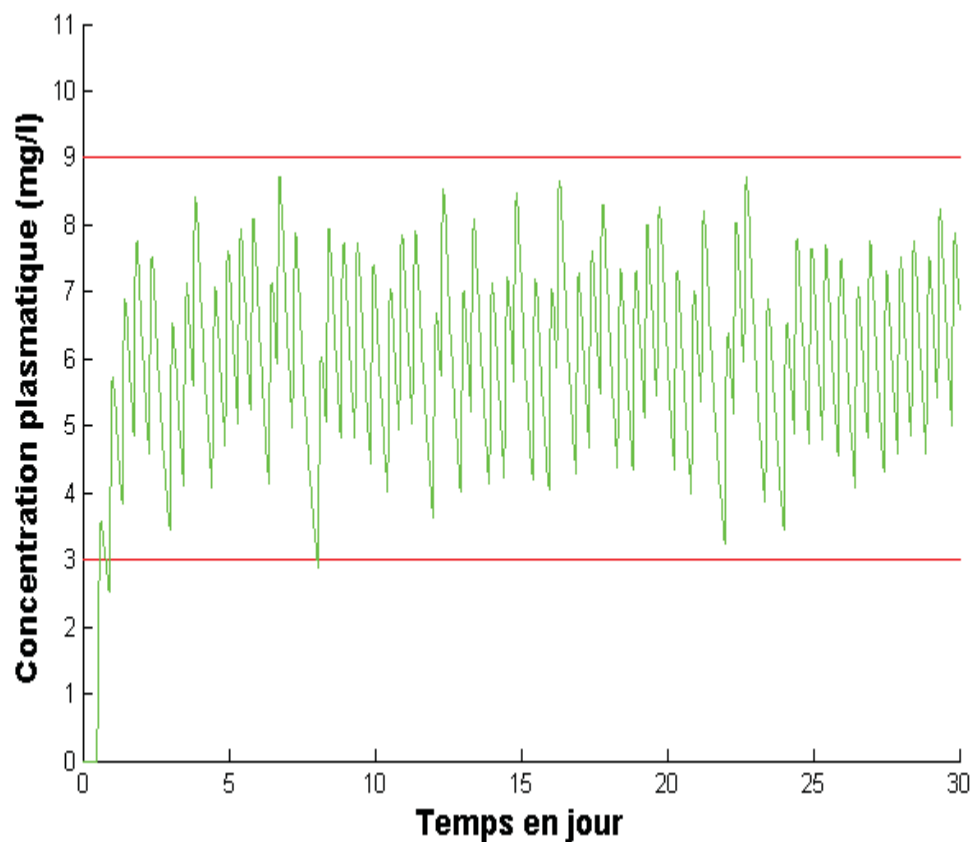


Figure 52 : Une marge thérapeutique vaste avec des déviations moyennes de la concentration.

Afin de tester les paramètres d'observance avec une bonne exactitude, on propose une nouvelle marge pour déterminer le temps thérapeutique utilisé pour comparer la performance des paramètres d'observance. Les limites de concentrations de cette marge sont déterminées de façon à ce que les toutes petites déviations de l'observance parfaite entraînent des changements du temps thérapeutique (sensibilité accrue). Les limites de concentrations correspondent donc à la concentration minimale et maximale pour l'observance parfaite avec ponctualité parfaite, Figure 53 en page 106.

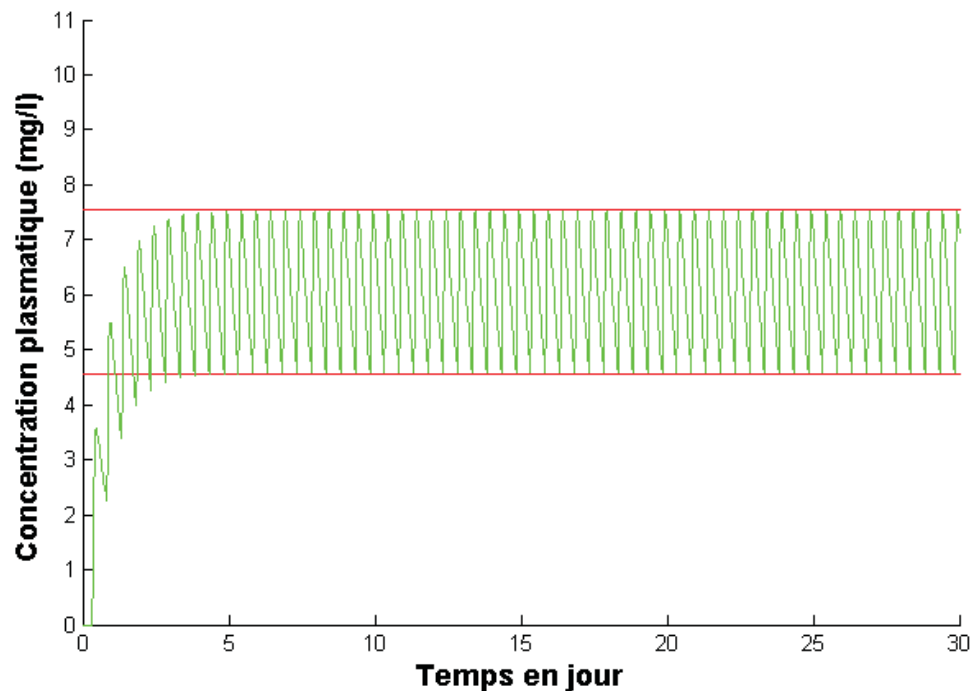


Figure 53 : La marge de concentration proposée pour calculer le temps thérapeutique de façon sensible afin de l'utiliser ensuite comme évaluateur direct de l'observance pour déterminer la performance des paramètres d'observance pour les cas supplémentaires.

### 3.2 Résultats

Après avoir déterminé la sensibilité et fiabilité des paramètres d'observance en dépendant des coefficients de corrélation entre les différents paramètres (les paramètres proposés Z, PDC, PJC et CT(X%) et les paramètres déjà utilisés PDP ou PJCo et CT(25%)) et le temps thérapeutique dans de différents cas : réels, extrapolés et supplémentaires, on peut souligner que le pourcentage des doses prises (PDP) qui est le paramètre le plus utilisé dans la littérature possède la plus mauvaise performance puisque, pour ce paramètre, la force de sa relation avec le temps thérapeutique (sa sensibilité) est moins forte par rapport aux autres paramètres et, de plus, la nature (positive ou négative) et la force de la corrélation varient beaucoup dans les différents

profils d'observance. En conséquence, la stabilité de sa corrélation (sa fiabilité) est plus basse par rapport aux autres paramètres. Par contre, parmi les paramètres testés, le pourcentage des doses correctes nettes (Z) présente la meilleure fiabilité et le pourcentage des doses correctes (PCD) présente la meilleure sensibilité.

### 3.2.1 Résultats relatifs aux cas réels

Tout d'abord, on a testé les paramètres en utilisant les données réelles des 30 patients. Les résultats sont présentés dans la Table xx ci-dessous.

| <b>Paramètre</b>                | <b>Groupe (1) des patients</b> | <b>Groupe (2) des patients</b> |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>PDP</b>                      | <b>+0.694775</b>               | <b>+0.988882</b>               |
| <b>PDC</b>                      | <b>+0.991206</b>               | <b>+0.992197</b>               |
| <b>Z</b>                        | <b>+0.992635</b>               | <b>+0.998482</b>               |
| <b>PJC</b>                      | <b>+0.991206</b>               | <b>+0.991556</b>               |
| <b>Compliance Timing (15 %)</b> | <b>+0.878692</b>               | <b>+0.825833</b>               |
| <b>Compliance Timing (25 %)</b> | <b>+0.978832</b>               | <b>+0.920148</b>               |
| <b>Compliance Timing (50 %)</b> | <b>+0.947937</b>               | <b>+0.990845</b>               |

Table xx : Les coefficients de corrélation entre les paramètres d'observance et le temps thérapeutique pour les patients du groupe (soumis au régime QD) et les patients du groupe(2) (soumis au régime BID).

Dans Table xx ci-dessus, CT (15 %), CT (25 %), CT (50 %) sont le Compliance Timing pour des marges = intervalle entre les doses  $\pm 15\%$ ,  $\pm 25\%$  et  $\pm 50\%$ , respectivement.

### 3.2.2 Résultats relatifs aux cas extrapolés

Figure 54 et Figure 55 ci-dessous présentent les résultats concernant les cas simulés en dépendant des données réelles.

Chaque point dans ces figures est le résultat de 30 simulations pour 360 jours. Les courbes d'ajustement sont faites selon des équations polynomiales de quatrième degré pour seulement nous aider à voir clairement les différences entre les paramètres.

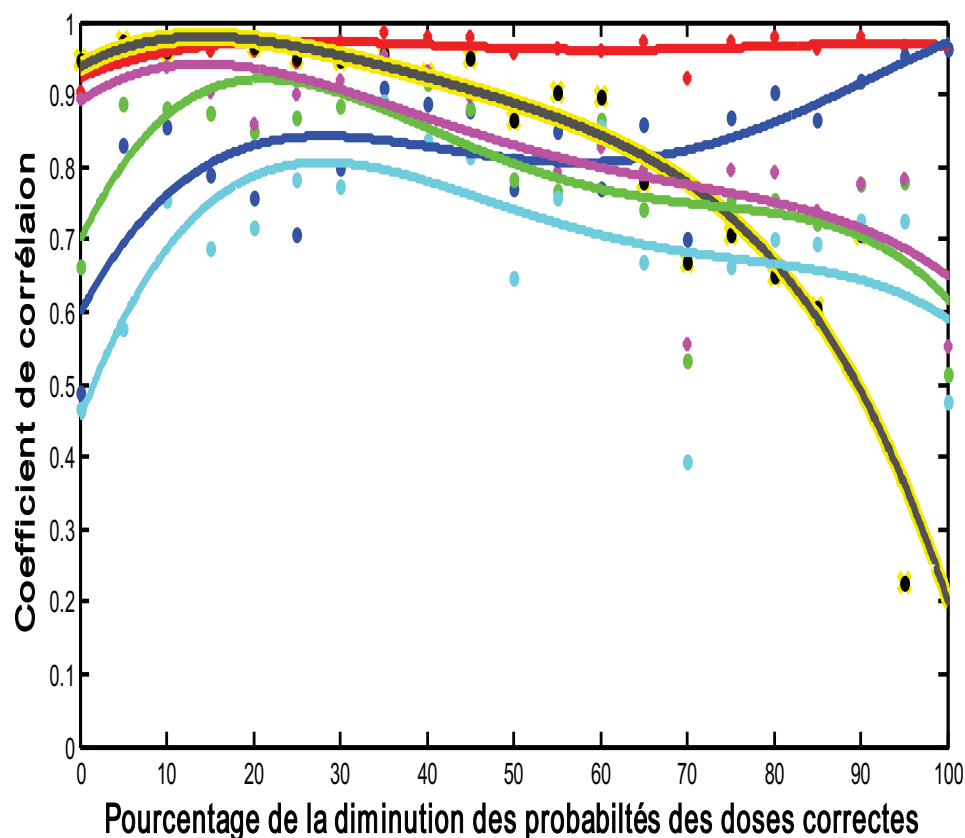


Figure 54 : Les coefficients de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique pour différents profils d'observance générés par la diminution de la probabilité des doses correctes pour le régime QD. Les courbes d'ajustement et les points des coefficients de corrélation pour les paramètres : PDP, PJC, PDC, Compliance Timing (15 %), Compliance Timing (25 %), Compliance Timing (50 %), et Z sont en bleu, noir, jaune, cyan, vert, mauve et rouge, respectivement.

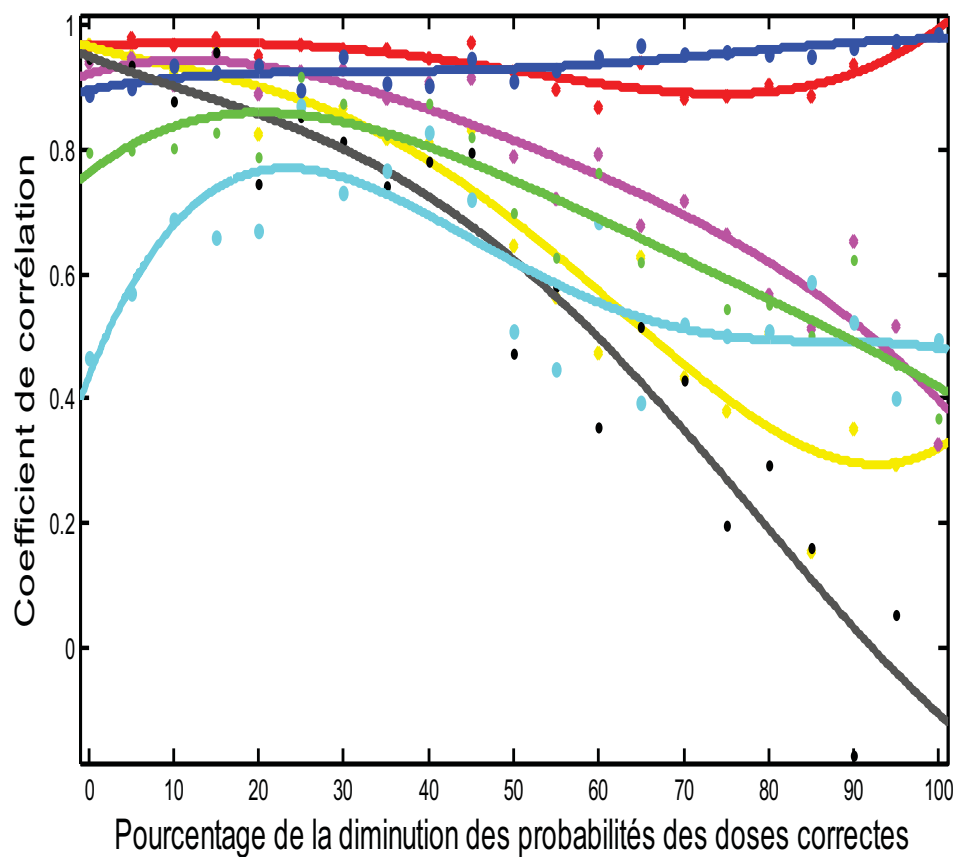


Figure 55 : Les coefficients de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique pour différents profils d'observance générés pas la diminution de la probabilité des doses correctes pour le régime BID. Les courbes d'ajustement et les points des coefficients de corrélation pour les paramètres : PDP, PJC, PDC, Compliance Timing (15 %), Compliance Timing (25 %), Compliance Timing (50 %), et Z sont en bleu, noir, jaune, cyan, vert, mauve et rouge, respectivement.



### **3.2.3 Résultats relatifs aux cas supplémentaires**

Les résultats de corrélation concernant les cas supplémentaires sont présentés dans 21 figures pour chaque régime de dosage, l'Annexe 3. Chaque figure présente, pour un taux donné entre les DD et les DO, les valeurs des coefficients de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique en fonction des changements des probabilités des doses correctes. À partir de ces figures, on peut noter les remarques suivantes :

### **3.2.4 Comparaison entre les paramètres d'observance**

Afin de réaliser la comparaison entre les paramètres d'observance, on a identifié des catégories significatives de profils d'observance et puis on a appliqué une classification selon deux procédures différentes et indépendantes (un ordre et un test).

#### **3.2.4.1 Catégories des cas supplémentaires**

Pour éviter d'avoir des conclusions générales dont le domaine d'application n'est pas bien déterminé et pour mettre en valeur les cas les plus fréquents et, par conséquent, les plus importants, on a défini trois catégories de profils d'observance à partir des cas supplémentaires :

1. La catégorie globale qui contient tous les profils. Cette catégorie est utile pour avoir une vue globale en ce qui concerne la sensibilité et la fiabilité des paramètres,
2. La catégorie fréquente qui contient les profils correspondant aux pourcentages de doses prises égaux à ou moins élevés de 100 %. On a considéré ces profils comme fréquents parce qu'ils sont les plus rapportés dans la littérature [29, 32, 33, 58, 60, 62-64]. Dans cette catégorie, c'est très important que le paramètre

soit fiable pour que l'on puisse comparer les résultats et les données rapportés dans la littérature puisque ces résultats et données peuvent être très variables et les conditions des études peuvent être très différentes.

3. La catégorie principale qui contient les profils correspondant aux pourcentages de doses prises égaux ou moins élevés de 100 % ET aux pourcentages de doses correctes égaux à ou plus élevés de 50 %. Donc, cette catégorie représente une partie de la catégorie précédant. Cette partie comprend les cas où les différences concernant l'observance sont cliniquement importantes. Par conséquent, il faut classifier précisément ces profils d'observance. Donc, la force de la relation entre les paramètres et le temps thérapeutique (la sensibilité du paramètre) devient assez importante. Quant à l'autre partie (correspondant aux pourcentages de doses correctes moins élevés de 50 %.), pour la plus part des médicaments, quand PDC sont moins élevé de 50 %, les effets thérapeutiques ne sont déjà pas convenables. Donc, il n'est pas assez important de classifier précisément ces profils de l'observance.

Bref, pour la catégorie (2) la fiabilité est plus importante de la sensibilité puisque cette catégorie comprend des profils très variables. Par contre, pour la catégorie (3), la sensibilité est assez importante que la fiabilité puisque cette catégorie correspond des profils dont les différences sont cliniquement importantes et, en tout cas, la fiabilité des paramètres pour cette catégorie est relativement élevée puisque ses profils ne sont pas très variables.

La fiabilité des paramètres sera évaluée en utilisant l'écart type des coefficients de corrélation puisqu'il est le meilleur indicateur de la variabilité des valeurs des coefficients de corrélation, dans les différents profils d'observance. Bien entendu que la fiabilité d'un paramètre est plus élevée (forte) quand la variabilité (l'écarte type) de ses coefficients de corrélation avec le temps thérapeutique, dans les différents profils, est moins élevée.

Afin de classer et évaluer les paramètres de façon précise, on présente les valeurs numériques des moyennes des coefficients de corrélation entre les paramètres et le temps thérapeutiques dans les différentes séries et catégories d'observance, Annexe 4 : Tables 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8. Pour les catégories, les moyennes sont calculées à partir des valeurs absolues des coefficients de corrélation des séries parce que la nature (positive ou négative) de la corrélation de certains paramètres n'est pas stable dans tous les profils d'observance de la catégorie. Pour ces paramètres la moyenne des valeurs réelles sera proche du zéro et ne montre pas sincèrement la force de la corrélation. On trouve cela de façon claire pour les paramètres PDP et CT (100%) dans la catégorie globale, Annexe 4 : Tables 1 et 5.

#### **3.2.4.2 Classification et évaluation des paramètres**

Afin d'obtenir des comparaisons valables et d'éviter de procéder à de longues séries de comparaisons entre chaque paire de paramètres pour l'évaluation de la sensibilité et de la fiabilité et puis de répéter toutes ces comparaisons pour les trois catégories et pour les deux régimes de dosage ce qui peut compliquer les résultats et cacher leurs significations principales, on a appliqué une classification simple, Table xxi en page 114 et Table xxii en page 115, selon deux procédures différentes et indépendantes (un ordre et un test) :

1. Pour chaque catégorie et pour chaque régime de dosage, on ordonne les paramètres selon les valeurs moyennes du coefficient de corrélation et puis on détermine l'ordre final en dépendant de toutes les séries ordonnées obtenues. Comme la valeur du coefficient de corrélation indique la force de la corrélation entre le paramètre d'observance et le temps thérapeutique la série ordonnée finale donne l'ordre des paramètres selon leurs sensibilités et selon aussi leurs

capacités de prédiction puisque quand le coefficient de corrélation augmente R-square = $R^2$  augmente. Pour ordonner les paramètres selon la fiabilité, on a appliqué cette même procédure en utilisant les écarts type des coefficients de corrélation.

2. Pour évaluer la performance de chaque paramètre de façon indépendante de son ordre par rapport aux autres paramètres, on a effectué deux tests : un pour la sensibilité et l'autre pour la fiabilité:
  - A. On a considéré que la sensibilité est passable si le paramètre peut expliquer au moins 50% de la variation du temps thérapeutique. Donc, pour chacune des catégories et chaque régime de dosage, on a comparé la valeur moyenne du coefficient de corrélation de chaque paramètre avec la valeur 7.07, qui représente une compétence à expliquer  $7.07^2=50\%$  ( $R^2 = R\text{-square}$  : le coefficient de détermination) des variations du temps thérapeutique.
  - B. On a considéré que la fiabilité est passable si la fiabilité du paramètre est mieux que la fiabilité moyenne de l'ensemble des paramètres. Ainsi, pour chacune des catégories et chaque régime de dosage, on a comparé la valeur de l'écart type des coefficients de corrélation de chaque paramètre avec la valeur 0.2425, qui est la valeur moyenne des écarts types pour l'ensemble des paramètres.

**Les résultats de l'ordre et du test sont présentés dans Table xxi et Table xxii ci-dessous.**

| Catégorie               | Paramètre             | <u>PDP</u> |          | PDC |   | <u>Z</u> |          | PJC |   | CT(100%) |   |
|-------------------------|-----------------------|------------|----------|-----|---|----------|----------|-----|---|----------|---|
|                         | Test (T) et Ordre (O) | T          | O        | T   | O | T        | O        | T   | O | T        | O |
| 1- globale              | 1 dose                | N          | 4        | P   | 1 | P        | 2        | P   | 1 | N        | 3 |
|                         | 2 doses               | N          | 4        | N   | 2 | P        | 1        | N   | 3 | N        | 5 |
| 2- fréquente            | 1 dose                | N          | 4        | P   | 2 | P        | 1        | P   | 2 | P        | 3 |
|                         | 2 doses               | N          | 5        | N   | 2 | P        | 1        | N   | 3 | N        | 4 |
| 3- principale           | 1 dose                | N          | 4        | P   | 1 | P        | 2        | P   | 1 | P        | 3 |
|                         | 2 doses               | N          | 3        | P   | 1 | P        | 2        | P   | 2 | P        | 3 |
| Ordre final             |                       |            | <u>4</u> |     | 1 |          | <u>1</u> |     | 2 |          | 3 |
| Nombre des tests passés |                       | <u>0</u>   |          | 4   |   | <u>6</u> |          | 4   |   | 3        |   |

Table xxi : Les résultats de la comparaison en ce qui concerne la sensibilité des paramètres. « P » indique que le paramètre passe le test et « N » indique que le paramètre ne passe pas le test.

| Catégorie               | Paramètre                | <u>PDP</u> |          | PDC |   | <u>Z</u> |          | PJC |   | CT(100%) |   |
|-------------------------|--------------------------|------------|----------|-----|---|----------|----------|-----|---|----------|---|
|                         |                          | T          | O        | T   | O | T        | O        | T   | O | T        | O |
|                         | Test (T) et<br>Ordre (o) |            |          |     |   |          |          |     |   |          |   |
|                         | Régime                   |            |          |     |   |          |          |     |   |          |   |
| 1-<br>globale           | 1 dose                   | N          | 4        | P   | 1 | N        | 2        | P   | 1 | N        | 3 |
|                         | 2 doses                  | N          | 4        | N   | 2 | P        | 1        | N   | 3 | N        | 5 |
| 2-<br>fréquente         | 1 dose                   | N          | 4        | P   | 3 | P        | 1        | P   | 3 | P        | 2 |
|                         | 2 doses                  | N          | 5        | N   | 3 | P        | 1        | N   | 4 | N        | 2 |
| 3-<br>principale        | 1 dose                   | N          | 4        | P   | 3 | P        | 1        | P   | 3 | P        | 2 |
|                         | 2 doses                  | N          | 5        | P   | 2 | P        | 3        | P   | 1 | P        | 4 |
| Ordre final             |                          |            | <u>5</u> |     | 2 |          | <u>1</u> |     | 3 |          | 4 |
| Nombre des tests passés |                          | <u>0</u>   |          | 4   |   | <u>5</u> |          | 4   |   | 3        |   |

Table xxii : Les résultats de la comparaison en ce qui concerne la fiabilité des paramètres. « P » indique que le paramètre passe le test et « N » indique que le paramètre ne passe pas le test.

**En dépendant de Table xxi et Table xxii ci-dessus.: On peut souligner que :**

1. Le paramètre Z est le choix numéro 1 parmi les paramètres testés puisqu'il passe 11 des 12 tests et il est dans la première classe en ce qui concerne la sensibilité et la fiabilité. L'avantage principal de ce paramètre est sa fiabilité par rapport aux autres paramètres. Donc, ce paramètre est recommandé pour faire la

comparaison entre les profils variables de l'observance : la catégorie fréquente des profils, Figure 56 en page 117 et Figure 57 en page 118.

2. Le paramètre PDC est le choix numéro 2 puisqu'il passe 8 des 12 tests et il est dans la première classe en ce qui concerne la sensibilité et dans la classe 2 en ce qui concerne la fiabilité. Cependant, il est le choix numéro 1 pour la catégorie principale puisqu'il est le paramètre dont la sensibilité est la plus élevée pour cette catégorie pour laquelle la sensibilisation du paramètre est très importante et dont les profils de l'observance ne sont pas très variables, Figure 56 et Figure 57.
3. Malgré que le paramètre PJC se situe après le paramètre PDC en ce qui concerne la sensibilité et la fiabilité mais la différence entre ces deux paramètres est très petite pour le régime BID, Annexe 4 : Tables 2, 3 et 4. Par ailleurs, ils représentent le même concept pour le régime QD. Ainsi, il serait intéressant donc de faire la comparaison entre ces deux paramètres pour les régimes de trois doses et plus par jour.
4. Le paramètre CT (100%) ne montre pas d'avantages importants par rapport aux paramètres PDC, Z, et PJC mais il est quand même mieux du paramètre PDP. Ce paramètre passe 6 des 12 tests.
5. Le paramètre PDP ne représente aucun avantage significatif en ce qui concerne la performance par rapport aux autres paramètres testés et il est toujours (à part d'un seul cas dans lequel il est mieux du paramètre CT(100%)) le paramètre dont la sensibilité et la fiabilité sont les plus basses. Ce paramètre ne passe aucun test.

Figure 56 et Figure 57 ci-dessous présentent les valeurs des R pour PDP, Z, PDC, PJC et CT(100%) pour le régime QD et le régime BID pour les différents profils de l'observance des cas supplémentaires. Ces figures nous permettent de visualiser les profils pour lesquels la force de la corrélation est forte, acceptable ou faible, par conséquent, ils nous permettent de vérifier et de confirmer les résultats des tests et de l'ordre

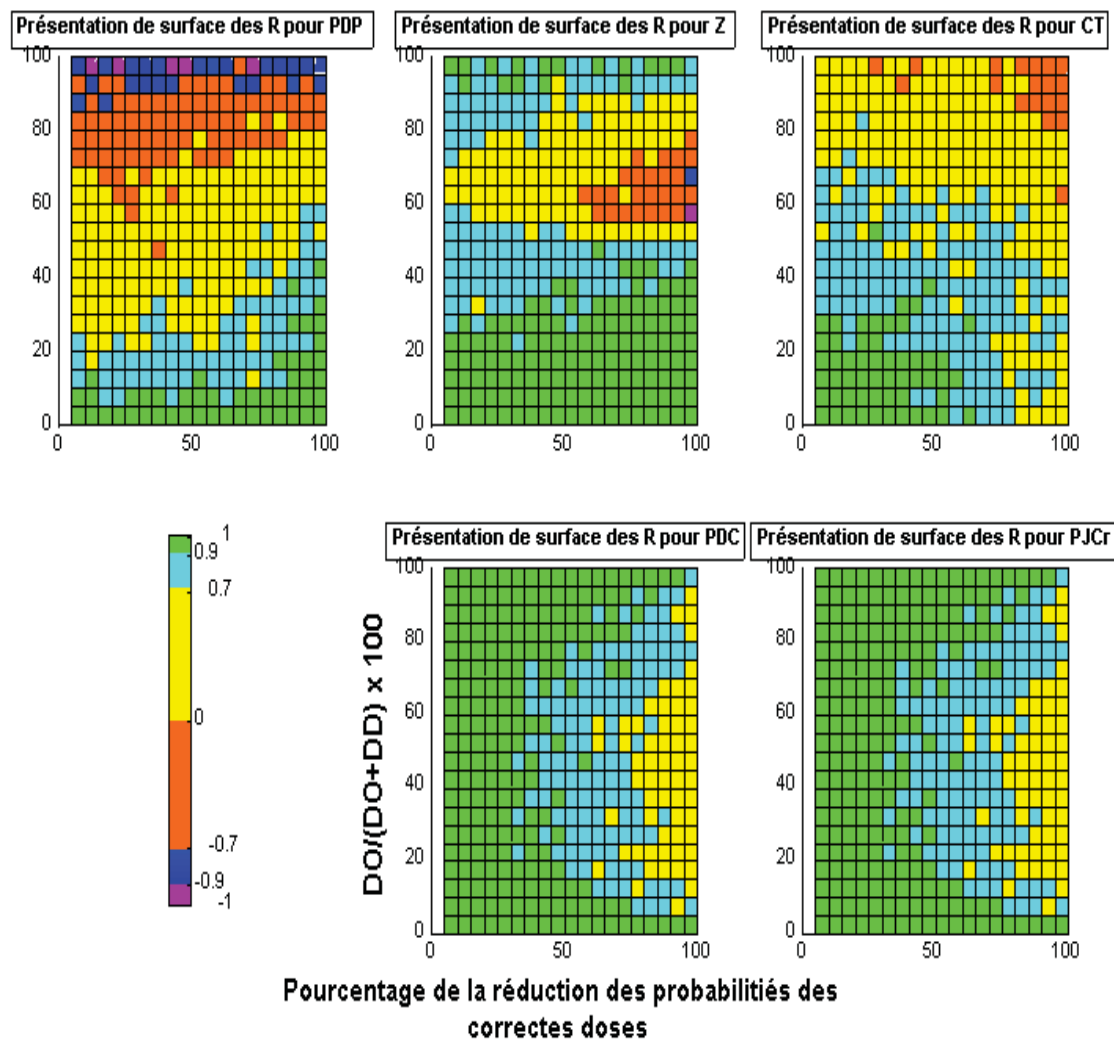


Figure 56 : Les valeurs des R pour PDP, Z, PDC, PJC et CT(100%) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime QD pour différents taux entre les DO et les DD pour différents pourcentages des doses doubles par rapport aux doses incorrectes de 0 % à 95 %. Pour chaque taux, on a une série de profils d'observance de 19 étapes selon les probabilités des DC de 95 % à 5 % : Chaque petit carré représente le profil correspondant à l'intersection à son coin gauche en bas. Entre 1 et 0.9 en vert (corrélacion positive forte), entre 0.9 et 0.7 en cyan (corrélacion positive acceptable), entre 0.7 et 0 en jaune (corrélacion positive faible) entre 0 et -0.7 en orange (corrélacion négative faible), entre -0.7 et -0.9 en bleu (corrélacion négative acceptable) et entre -0.9 et -1 en violet (corrélacion négative forte).



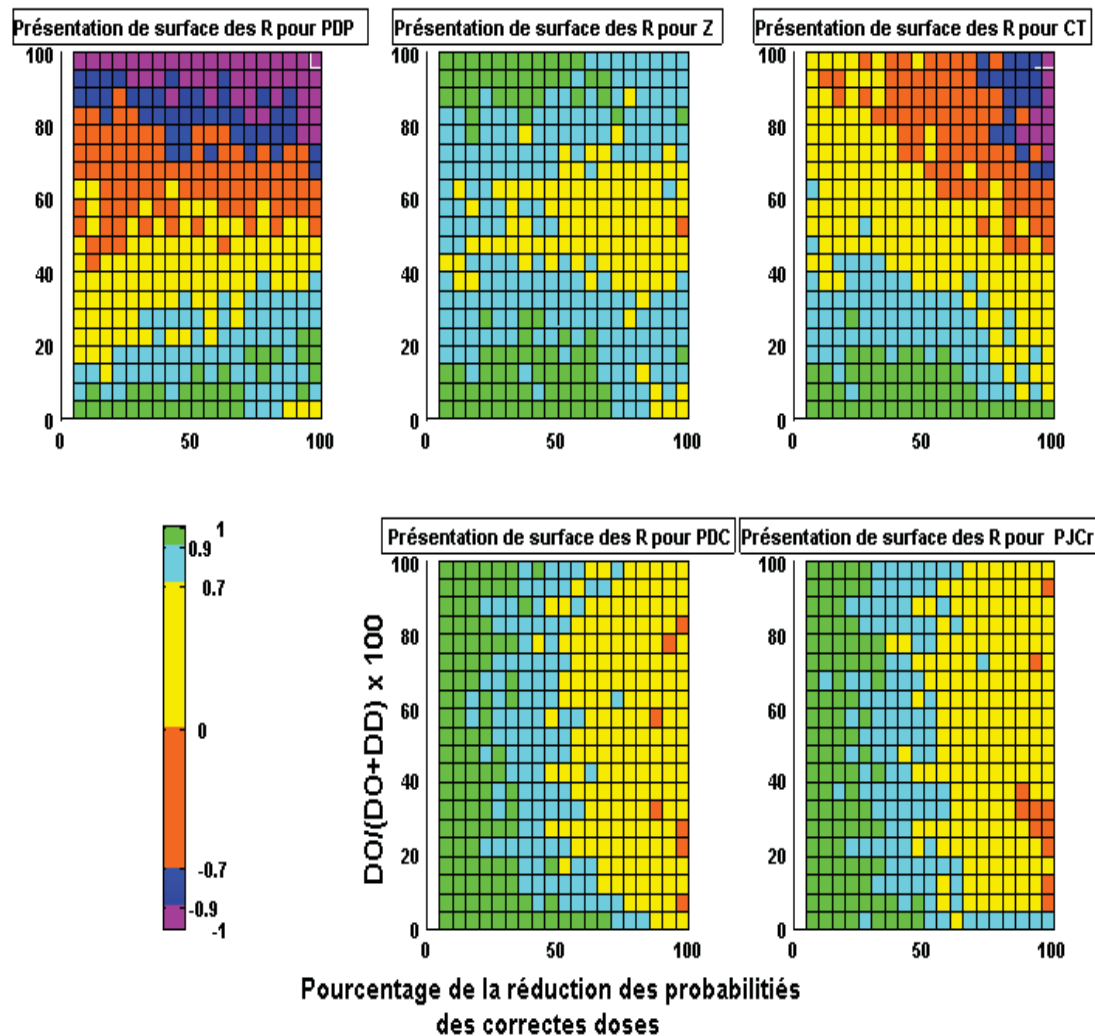


Figure 57 : Les valeurs des R pour PDP, Z, PDC, PJC et CT(100) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime BID pour différents taux entre les DO et les DD pour différents pourcentages des doses doubles par rapport aux doses incorrectes de 0 % à 95 %. Pour chaque taux, on a une série de profils d'observance de 19 étapes selon les probabilités des DC de 95 % à 5 % Chaque petit carré représente le profil correspondant à l'intersection à son coin gauche en bas. Entre 1 et 0.9 en vert (corrélacion positive forte), entre 0.9 et 0.7 en cyan (corrélacion positive acceptable), entre 0.7 et 0 en jaune (corrélacion positive faible) entre 0 et -0.7 en orange (corrélacion négative faible), entre -. 07 et -0.9 en bleu (corrélacion négative acceptable) et entre -. 09 et -1 en violet (corrélacion négative forte).

## **3.3 Discussion**

### **3.3.1 Discussion relative aux cas réels**

Les valeurs positives du coefficient de corrélation indiquent une corrélation positive entre tous ces paramètres et le temps thérapeutique. Cependant, cette corrélation ne possède pas la même force pour tous les paramètres puisque les valeurs des coefficients de corrélation obtenus sont différentes. On remarque que les valeurs concernant PDC, Z, PJC sont élevées ( $>.99$ ) pour les deux régimes de dosage, ce qui indique une corrélation forte et fiable. Par contre, pour le PDP, on remarque que la valeur de son coefficient de corrélation est assez élevée pour les profils d'observance des patients du groupe(2) (soumis au régime BID), cependant, cette valeur est nettement plus basse par rapport aux autres paramètres pour les profils d'observance des patients du groupe(1) (soumis au régime QD). De plus, cette différence entre les deux groupes qui est relativement grande par rapport aux autres paramètres. Cela met en question la fiabilité de ce paramètre qui est le paramètre le plus utilisé pour évaluer l'observance dans la littérature [2, 3, 29, 32, 58, 60, 63].

### **3.3.2 Inférences de la valeur du coefficient de corrélation et de la régression linéaire**

Afin d'illustrer la corrélation des Inférences du coefficient et de la régression linéaire de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique et pour montrer les significations de la valeur du coefficient corrélation par rapport à la performance du paramètre d'observance, on a étudié comme exemple la régression linéaire entre le temps thérapeutique et le PDP et le Z pour le groupe (1) pour lesquels les valeurs des coefficients de corrélation étaient  $+0.694775$ ,  $+0.992635$ , respectivement. Ces valeurs qui indiquent une meilleure performance pour Z par rapport à PDP.

Pour caractériser cette régression linéaire, on a déterminé SSE, R-Square et l'intervalle de confiance de prédiction pour l'équation linéaire :

Temps thérapeutique =  $p_1 * \text{Paramètre de l'observance} + p_2$ .

- Les résultats relatifs à PDP :
  - Coefficients (95 % intervalle de confiance):  $p_1 = 0.4112$  (0.1562, 0.6663),  $p_2 = 21.38$  (-3.537, 46.31).
  - SSE : 96.98, R-square : 0.4827.
- Les résultats relatifs à Z :
  - Coefficients (95 % intervalle de confiance):  $p_1 = 0.3415$  (0.3165, 0.3665),  $p_2 = 31.23$  (29.01, 33.46).
  - SSE : 2.751, R-square : 0.9853.

À partir de ces résultats, on peut conclure:

- ✓ Le R-square de 0.9853 pour Z indique que Z peut expliquer 98.53 % de la variation du temps thérapeutique, et par conséquent, de l'observance. Par contre, le R-square de 0.4827 pour PDP indique que PDP ne peut expliquer que 48.27 % de la variation du temps thérapeutique, et par conséquent, de l'observance.
- ✓ La valeur de SSE de 96.98 pour PDP, qui est plus élevée par rapport à celle de Z qui est 2.751 indique que les erreurs associées à prédire le temps thérapeutique, et par conséquent, l'observance en utilisant le PDP sont clairement plus élevées.
- ✓ Par ailleurs, on trouve que le 80 % intervalle de confiance de PDP est environ cinq fois plus vaste par rapport à celui de Z, ce qui indique une précision de prédiction moins élevée pour PDP, Figure 58 et Figure 59 ci-dessous.

Ces dernières conclusions indiquent aussi une meilleure performance pour Z.

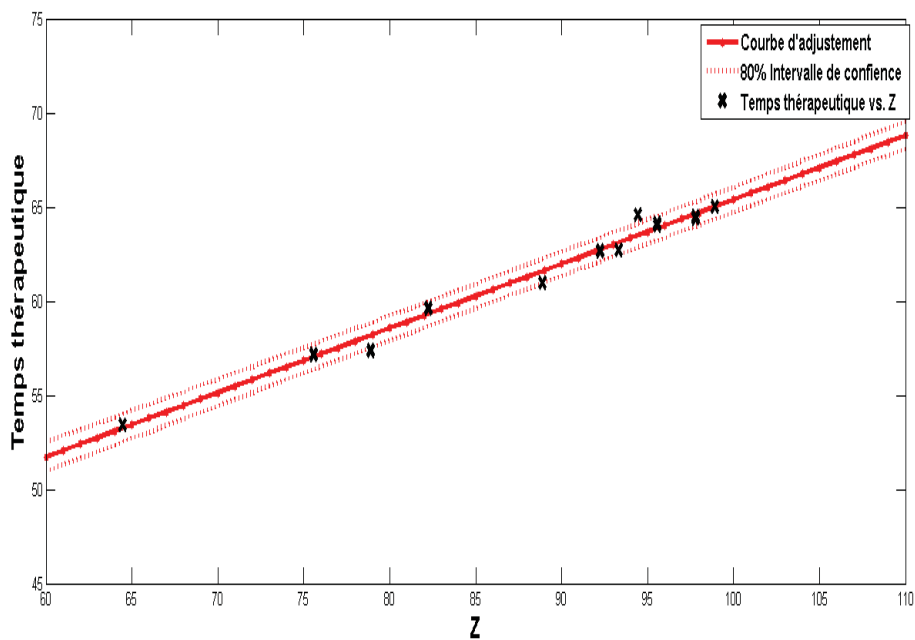


Figure 58 : La régression linéaire entre Z et le temps thérapeutique pour les patients soumis au régime QD.

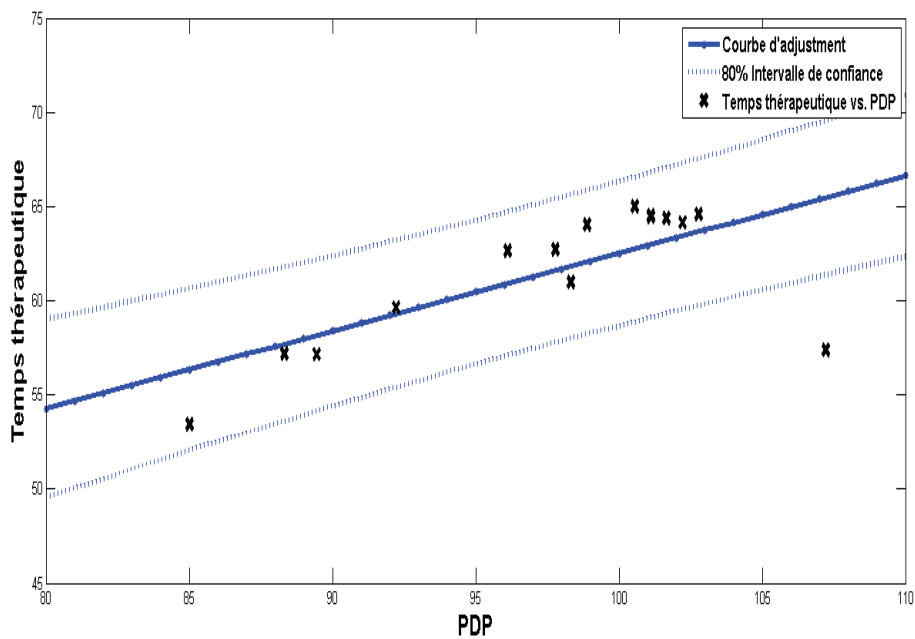


Figure 59 : La régression linéaire entre PDP et le temps thérapeutique pour les patients soumis au régime QD.

### 3.3.3 Discussion relative aux cas extrapolés

Dans Figure 56 en page 117 et Figure 57 en page 118, on trouve les profils des changements des coefficients de corrélation entre le temps thérapeutique et les paramètres déjà utilisés PDP (PJCo) et CT(25 %) et les paramètres proposés de notre part : Z, PJC, CT (15 %), CT (50 %) et PDC, On trouve que :

La corrélation entre le pourcentage des doses correctes nettes Z et le temps thérapeutique est nettement meilleure par rapport aux autres paramètres. De plus, cette corrélation est clairement plus fiable même dans les cas extrêmes.

En ce qui concerne PDP, la corrélation est élevée pour le régime QD mais elle est faible pour le régime BID. On ne peut pas lier cette différence au régime de dosage parce que les matrices de transition utilisées pour générer chaque série de profils sont différentes puisque la matrice initiale pour chaque régime est la matrice moyenne correspondant aux données réelles concernant ce régime. En tout cas, cette différence met encore la fiabilité de ce paramètre en question. Pour les deux régimes, la corrélation de PDP augmente quand la probabilité des doses correctes descend. On expliquera ce phénomène plus tard avec les cas supplémentaires puisque l'on y remarque ce même phénomène.

PDC présente une bonne corrélation quand la probabilité des doses correctes est grande mais cette corrélation descend quand la probabilité des doses correctes descend. Ce qui limite l'utilisation de ce paramètre. On expliquera ce phénomène plus tard avec les cas supplémentaires puisque l'on y remarque aussi ce même phénomène.

Parmi les paramètres de Compliance Timing, on remarque que, dans les deux régimes, le Compliance Timing (50 %) possède la meilleure corrélation puis le Compliance Timing (25 %) puis le Compliance Timing (15 %) et que la corrélation descend quand la probabilité des doses correctes descend. Donc, on peut souligner que l'intervalle associé à ce paramètre influence de façon claire sa performance et que, pour ces séries, l'intervalle le plus utilisé dans la littérature n'est pas le meilleur choix.

À partir des remarques précédentes, on ne peut pas juger définitivement la sensibilité et la fiabilité des paramètres puisque l'on n'a pas toujours les mêmes résultats pour les deux régimes et de plus ces deux séries ne sont pas assez extensives. Donc, il faut continuer à tester les paramètres dans d'autres cas.

### **3.3.4 Discussion relative aux cas supplémentaires**

La marge utilisée afin de déterminer le temps thérapeutique pour les cas supplémentaires ne doit pas être utilisée pour faire des conclusions cliniques puisqu'il est sensible à des déviations de la concentration qui ne produisent pas nécessairement de changements dans les effets médicamenteux. En revanche, il nous permet d'obtenir des résultats plus objectifs puisque ces résultats ne concernent le plus pas un médicament précis dont la marge thérapeutique est celle-ci utilisée pour déterminer le temps thérapeutique, mais ils concernent le plus les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite. En fait, c'est un avantage puisque c'est pour ces médicaments que l'évaluation de l'observance est plus importante. Donc, cette approche est très appropriée pour comparer les paramètres d'observance. De plus, cette marge peut être très utile pour évaluer les paramètres d'observance en ce qui concerne la ponctualité puisque les changements du profil de la concentration provoqués par les changements de la ponctualité sont souvent de petits changements qui ne pourraient pas être détectés par le temps thérapeutique déterminé en dépendant de la marge ordinaire.

Suite à ce changement de la marge de concentration, on n'a pas changé les autres paramètres pharmacocinétiques (comme la constante d'absorption et la constante d'élimination) qui appartiennent au Lopinavir et qui sont utilisés pour générer les profils de la concentration en fonction du temps puisque le Lopinavir peut être pris une fois par jour ou deux fois par jour ce qui nous permet de tester les paramètres d'observance dans différents régimes de dosage sans changer les paramètres pharmacocinétiques. De plus, ce médicament représente un médicament modèle dont la pharmacocinétique n'est pas compliquée, ce qui nous permet de lier directement les résultats aux effets de l'observance et d'éviter les confusions potentielles causées par la complexité pharmacocinétique. Dans le même ordre d'idées, l'écart entre les temps nominaux et les temps réels n'a pas été généré pour les cas supplémentaires. De cette façon, on peut identifier les changements dans l'observance qui concernent le nombre des doses prises à chaque temps nominal comme étant le seul responsable des changements des profils de concentration en fonction du temps et cela rend les conclusions plus précises. Ces changements de l'observance ont un impact plus important en ce qui concerne les effets médicamenteux par rapport à la ponctualité [66] et représentent l'élément principal dans la définition des paramètres qui ont été testés à part de Compliance timing.

Dans l'Annexe 3, où on trouve les profils des changements des coefficients de corrélation entre le temps thérapeutique et les paramètres d'observance, on peut remarquer que :

La corrélation de PDP est faible par rapport à Z, PDC et PJC, et ce particulièrement dans la première partie des profils qui correspond à des probabilités de DC plus grandes que 50 %. De plus, cette corrélation est trop faible quand la différence entre PDO et PDD est petite, Figures 8, 9, 10, 11, 12, 13 et 14, Annexe 3. Par ailleurs, la nature de la corrélation n'est pas stable puisque la corrélation est très faible quand la différence entre PDO et PDD est petite, positive quand PDO est plus élevé que PDD et

négative lorsque PDD est plus élevé que PDO. Ce manque de la stabilité dans la nature de la corrélation limite effectivement l'utilisation de ce paramètre surtout pour comparer les observances des patients et pour détecter les changements d'observance suite à des interventions, puisque, dans ces cas, il faut déterminer la nature de la corrélation avant que l'on puisse savoir la signification des changements de ce paramètre.

Ainsi, dans la première partie des profils correspondant à des probabilités des DC supérieures à 50%, un défaut principal de PDP est que les doses doubles augmentent le PDP mais ces doses diminuent le temps thérapeutique, ce qui se traduit en corrélation négative. Toutefois, les doses oubliées diminuent le PDP et le temps thérapeutique ce qui se traduit en corrélation positive. Par conséquent, la présence des deux types de doses : oubliées et doubles ensemble (c'est souvent le cas) confond la corrélation globale entre PDP et le temps thérapeutique. Par ailleurs, pour calculer le PDP, c'est la différence entre PDO et PDD qui influence la valeur de PDP (les DO masquent les DD et vice versa). Par contre, pour le temps thérapeutique, les effets des DO et des DD sont cumulatifs. Par conséquent, cette confusion augmente à fur et à mesure que la différence entre PDO et PDD diminue, Figures 8, 9, 10, 11, 12, 13 et 14, Annexe 3, de sorte que quand PDO et PDD sont égaux, Figure 11, Annexe 3, la corrélation est presque absente. Pour ces cas, la valeur du coefficient de corrélation est moins de 0.4 ce qui indique qu'en dépendant de la relation entre les deux paramètres (en ce cas PDP et le temps thérapeutique) on peut expliquer moins de  $0.4 \times 0.4 = 0.16 = 16\%$  (R-square=R×R) de la variation du temps thérapeutique. Cela représente un désavantage effectif et important du paramètre PDP. Ce désavantage n'a pas pris en compte dans la littérature, ce qui pourrait remettre en question les conclusions surtout biopharmaceutiques (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) obtenues sans le considérer.

Lorsque le PDO est plus grand que PDD, Figures de 1 à 10, Annexe 3, la corrélation du paramètre PDP augmente quand la probabilité des DC descend. On a remarqué ce phénomène dans les cas extrapolés, parce que la diminution du pourcentage



des doses correctes est accompagnée par une augmentation des doses oubliées. Dans ce cas, l'augmentation du pourcentage des doses prises, même quand cette augmentation est due aux doses doubles, augmente le temps thérapeutique puisque les concentrations causées par les doses doubles vont être dans la marge thérapeutique. Autrement dit, comme la concentration dans ce cas (beaucoup de doses oubliées) est autour de la limite minimale de la marge thérapeutique, les doses doubles font augmenter PDP et le temps thérapeutique de la même façon et cela améliore la corrélation entre PDP et le temps thérapeutique. On rappelle ici que, dans les autres cas, les doses doubles font augmenter PDP mais ils font diminuer le temps thérapeutique et cela confond la corrélation entre PDP et le temps thérapeutique.

Un défaut fondamental de PDP est que la nature de sa corrélation avec le temps thérapeutique n'est pas stable puisqu'elle peut être positive ou négative. Ainsi pour déterminer le changement de l'observance en utilisant PDP, il ne suffit pas de déterminer précisément le changement de PDP mais il faut savoir la nature de corrélation pour le profil d'observance en question et cela doit être fait avant et après le changement. De plus, il n'y a pas de limites bien déterminées entre les profils où la corrélation est positive et ceux où la corrélation est négative. Cela complique l'interprétation des résultats et diminue la crédibilité des conclusions.

La corrélation de PDC diminue toujours quand la probabilité des doses correctes diminue, on a aussi remarqué ce phénomène dans les cas extrapolés, parce que la diminution des doses correctes est accompagnée avec une augmentation des doses oubliées et des doses doubles de sorte que l'on a de plus en plus des doses consécutives incorrectes : oubliées ou doubles. Dans ces deux cas, les concentrations dues aux doses correctes qui suivent ces doses incorrectes ne seront pas toujours dans la marge thérapeutique ce qui confond la corrélation positive entre PDC et le temps thérapeutique.

Un autre défaut de PDC comme un paramètre d'observance est qu'il ne prend pas en compte la différence entre PDO et PDD ce qui diminue la corrélation quand cette différence est importante, Figures 2, 3, 4 et 5, Annexe 3 , et cela diminue la fiabilité de ce paramètre par rapport au paramètre Z qui met en valeur cette différence comme un facteur qui peut influencer l'impact de l'observance. L'intégration de ce facteur dans le paramètre PDC pour définir le paramètre Z a augmenté la fiabilité de ce paramètre.

Cet avantage du Z devient un désavantage quand PDD est plus élevé par rapport à PDO, ces cas ne sont pas fréquents [29, 32, 33, 58, 60, 62-64], Figures 12, 13, 14, 15 et 16, Annexe 3 . Parce que Z prend en compte la différence entre PDO et PDD en considérant que l'effet d'une dose oubliée *annule* l'effet d'une dose double ce qui n'est pas applicable dans les cas où on a beaucoup de doses doubles, en conséquence beaucoup des doses doubles consécutives, puisque, dans ces cas, la concertation augmente de façon cumulative suite à des doses doubles consécutives et puis cette concentration ne revient pas rapidement dans la marge thérapeutique suite à des doses correctes. Par contre, la concertation ne descend pas toujours de façon cumulative suite à des doses oubliées consécutives puisque la concentration ne peut pas descendre au-dessous de zéro.

Comme on n'a pas simulé l'écart entre les temps nominaux et les temps réels' pour les cas supplémentaires, le CT obtenu est égal au CT avec une marge =] intervalle entre les doses -100 %, intervalle entre les doses + 100 % [ puisqu'il concerne toutes les doses prises au temps nominal suivant. Ce paramètre n'a pas présenté des avantages par rapport aux autres paramètres. Par ailleurs, en général, il n'est pas assez fiable.

Les cas supplémentaires sont conçus de telle façon qu'ils couvrent adéquatement les différents degrés d'observance en incluant les cas extrêmes. Cependant, ces cas ne sont pas exhaustifs puisqu'il est toujours possible de s'attendre à des comportements de nature imprévisible en ce qui concerne la prise des médicaments. Toutefois, l'effort

présenté dans ce mémoire s'inscrit dans une optique d'élargissement, à partir de données réelles d'observance, à des cas plausibles et extrêmes dans la mesure du possible des modèles développés.

Les critères que nous avons proposés pour passer les tests de classification aux paramètres (paragraphe 3.2.4.2) ne sont ni trop stricts, un des paramètres,  $Z$ , a passé presque tous les tests, ni trop souples puisqu'il y a un paramètre, soit PDP, qui n'en a passé aucun. Ainsi, cette méthode de classification nous permet de classer les paramètres de façon graduée.

### **3.3.5 Marge de validité et transférabilité des résultats**

Étant donné que le petit nombre des patients réels et les caractéristiques particulières de ces patients peuvent réduire effectivement la marge de validité des résultats, la simulation de patients virtuels, dont les profils d'observance sont divers de telle façon qu'ils couvrent adéquatement de différents degrés d'observance en incluant les cas extrêmes, était une étape indispensable pour élargir cette marge.

Les approches adoptées nous ont permis d'obtenir des résultats préliminaires applicables à une variété de médicaments, en particulier, ceux dont les effets sont directement liés à la concentration plasmatique avec une marge thérapeutique étroite. Cependant, la méthode utilisée peut être adaptée pour un médicament particulier en utilisant les paramètres pharmaceutiques, le modèle PK-PD et les profils d'observance les plus appropriés à ce médicament. En appliquant cette même méthodologie, on peut déterminer les meilleurs paramètres pour étudier l'observance d'un patient particulier.

## Discussion générale et Conclusions

Afin de quantifier l'impact thérapeutique de l'observance, on a eu recours à des méthodes avancées de modélisation et de simulation pour extraire l'information pertinente des données disponibles, produire des données supplémentaires couvrant un plus grand nombre de cas possibles et enfin évaluer, en terme de sensibilité et fiabilité, la performance des paramètres d'observance connus et en proposer de nouveaux.

Le modèle développé et ses paramètres sont flexibles de sorte que l'on puisse simuler des situations diverses en faisant varier ces paramètres dont la signification est compréhensible. Ainsi, les concepts de ces paramètres et des approches retenues sont bien définis de telle manière que l'application de ce modèle soit fonctionnelle et transférable à la pratique quotidienne. Bien que le travail de Girard et al. [76] concernant l'application de la chaîne de Markov pour modéliser l'observance puisse être considéré parmi les pionniers dans ce domaine, on peut noter que cette étude avait utilisé un grand nombre de paramètres dans le modèle et que les concepts de ces paramètres n'étaient pas clairement établis. D'autres travaux subséquents [78, 79] ont aussi exploité la chaîne de Markov pour simuler l'observance, sans toutefois développer son application. Plus récemment, G. Gallois et al [77] ont démontré, par l'intégration du modèle d'observance avec le modèle pharmacocinétique, que la description markovienne convergeait rapidement vers la probabilité limite définie par le vecteur de probabilité stationnaire qui ne tient pas compte de l'ordre d'états. Pour surmonter ce problème, on a appliqué une approche markovien alternative qui est plus appropriée pour simuler l'observance par rapport à l'approche ordinaire parce qu'elle simule assez bien les caractéristiques principales de l'observance : PDC, PDD, PDO, le temps thérapeutique, le temps toxique et le temps non efficace. Aussi, cette approche permet de mieux simuler l'ordre des états puisqu'elle reproduit mieux les doses oubliées consécutives : PDO2, PDO2-5 et les Drug Holidays.

Bien qu'un paramètre parfait ne puisse pas être identifié de façon claire et que chacun des paramètres possède ses propres limites, on a démontré que les paramètres nouvellement introduits, soient le pourcentage des doses correctes nettes (Z) et le pourcentage des doses correctes (PDC), possèdent les meilleures performances, comparativement aux paramètres les plus utilisés dans la littérature comme le pourcentage des doses prises (PDP) et le pourcentage des jours couverts (PJCo), qui dégénèrent le plus lors de l'évaluation de l'impact thérapeutique de l'observance. Cela est en accord avec le travail de Choo et al qui ont étudié les fondations mathématiques de nombreux paramètres d'observance ainsi que leurs relations [45]. En effet, nous avons aussi trouvé que le PDP a la corrélation la plus faible avec les autres paramètres d'observance.

Toutefois, le choix d'un paramètre plutôt qu'un autre dépend de l'objectif recherché. En effet, le paramètre Z fournit une meilleure fiabilité et est donc mieux adapté pour la comparaison des différents profils d'observance. PDC, quant à lui, possède une meilleure sensibilité et est, par conséquent, plus informatif pour la comparaison des changements dans les profils de l'observance.

La performance des paramètres d'observance dépend, entre autre, du profil d'observance, de la marge thérapeutique, du médicament étudié, ses propres paramètres pharmacocinétiques et de son modèle d'effet PK-PD. Ainsi, pour déterminer de façon précise et crédible les meilleurs paramètres de l'observance, on peut appliquer pour chaque cas la méthode développée ici pour évaluer la performance des paramètres en prenant en considération ces facteurs. Cependant, pour préciser les meilleurs paramètres pour des catégories principales des médicaments, on peut déterminer ces facteurs pour chacune de ces catégories. Les résultats obtenus de cette façon pourraient nous servir de référence préliminaire en attendant que des résultats particuliers concernant le cas étudié soient disponibles.

## Bibliographie

1. Joyce A. Cramer, A.R.A.B.C.J.F.M.J.F.D.A.O.P.K.W., *Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions*. Value in Health, 2008. **11**(1): p. 44-47.
2. Susan E. Andrade, K.H.K.F.F.K.A.C., *Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2006. **15**(8): p. 565-574.
3. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to Medication*. N Engl J Med, 2005. **353**(5): p. 487-497.
4. Kastrissios H, B.T., *Therapeutic implications of nonadherence with antiretroviral drug regimens*. HIV, 1998: p. 24-28.
5. Urquhart J. , *The electronic medication event monitor. Lessons for pharmacotherapy*. Clin. Pharmacokinet 1997. **32**(5): p. 345-356.
6. Perreault, S., et al., *Impact of adherence to statins on chronic heart failure in primary prevention*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2008. **66**(5): p. 706-716.
7. Vrijens, B., et al., *Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories*. British Medical Journal, 2008. **336**(7653): p. 1114-1117.
8. Didlake RH, D.K., Kermanet RH, et al. , *Patient noncompliance: a major cause of late graft failure in cyclosporine-treated renal transplants*. Transplant Proc, 1988. **20**: p. 63-69.
9. McDonnell, P.J. and M.R. Jacobs, *Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(9): p. 1331-1336.
10. Schiff, G.D., et al., *Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors*. The American Journal of Medicine, 2003. **114**(8): p. 625-630.
11. Kettani, F.-Z., et al., *Impact of a Better Adherence to Antihypertensive Agents on Cerebrovascular Disease for Primary Prevention*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 213-220.
12. Vrijens, B., et al., *Modelling the association between adherence and viral load in HIV-infected patients*. Statistics in Medicine, 2005. **24**(17): p. 2719-2731.
13. Kenna, L., et al., *Modeling and simulation of adherence: Approaches and applications in therapeutics*. The AAPS Journal, 2005. **7**(2): p. E390-E407.
14. Perreault, S., et al., *Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure*. Journal of Internal Medicine, 2009. **266**(2): p. 207-218.
15. Group, T.C.D.P.R., *Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project*. N Engl J Med, 1980. **303**: p. 1038-1041.

16. Senst, B.L., et al., *Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network*. Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(12): p. 1126-1132.
17. Misdrahi D, L.P., Lancon C, Bayle FJ. , *Compliance in schizophrenia: predictive factors, therapeutical considerations and research implications*. Encephale, 2002. **28**: p. 266-272.
18. Rodgers PT, R.D., *Part II -- a pilot study in patients with congestive heart failure*. Manag Care Interface Medication nonadherence, 1998. **11**: p. 67-75.
19. Hong JH, S.N., Delaney V, et al., *Causes of late renal allograft failure in the ciclosporinera*. Nephron., 1992. **62**: p. 272-279.
20. PI., L., *Design and power of a population pharmacokinetic study*. 18, 2001. **1**(75-82).
21. Schechtman KB, G.M., *The effect of poor compliance and treatment side effects on sample size requirements in randomized clinical trials*. J Biopharm Stat, 1994. **4**(2): p. 223-232.
22. Kastrissios H, S.J., Hammer S, Katzenstein D, Blaschke TF. , *The extent of non-adherence in a large AIDS clinical trial using plasma dideoxynucleoside concentrations as a marker*. AIDS, 1998. **12**: p. 2305-2311.
23. Ickovics JR, M.A., *Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care*. J Clin Epidemiol, 1997. **50**: p. 385-391.
24. Organization, W.H., *Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action*. 2003, Geneva. 1-194.
25. Hansson Scherman, M. and O. Löwhagen, *Drug compliance and identity: reasons for non-compliance: Experiences of medication from persons with asthma/allergy*. Patient Education and Counseling, 2004. **54**(1): p. 3-9.
26. Falk, M., *Compliance with treatment and the art of medicine*. The American Journal of Cardiology, 2001. **88**(6): p. 668-669.
27. Kominski, G.F., et al., *Costs and Cost-Effectiveness of Adolescent Compliance with Treatment for Latent Tuberculosis Infection: Results from a Randomized Trial*. Journal of Adolescent Health, 2007. **40**(1): p. 61-68.
28. Basra, R., et al., *719 ATTITUDES TO PRESCRIBED MEDICINES, AND THEIR INFLUENCE ON TREATMENT COMPLIANCE IN OAB*. European Urology Supplements, 2007. **6**(2): p. 202-202.
29. Kardas, P., *Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial*. J. Antimicrob. Chemother., 2007. **59**(3): p. 531-536.
30. Bezie, Y., et al., *Therapeutic compliance: a prospective analysis of various factors involved in the adherence rate in type 2 diabetes*. Diabetes & Metabolism, 2006. **32**(6): p. 611-616.
31. Vrijens, B., et al., *Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2006. **15**(2): p. 115-121.
32. Cals, J.W.L., et al., *Dose timing and patient compliance with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2008. **31**(6): p. 531-536.

33. Vriesendorp, R., et al., *Adherence to HAART therapy measured by electronic monitoring in newly diagnosed HIV patients in Botswana*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2007. **63**(12): p. 1115-1121.
34. Vander, S.R., T.R. Grinnan, and B. Vrijens, *Compliance with prescribed once a day placebo in adolescent healthy volunteers*. *Value in Health*, 2006. **9**(3): p. A54-A54.
35. Berg JS, D.J., Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N., *Medication compliance: a healthcare problem*. *Ann Pharmacother*, 1993. **27**(9): p. S1-S24.
36. Li, J., et al., *Assessing pharmacokinetic variability directly induced by drug intake behaviour through development of a feeding behaviour-pharmacokinetic model*. *Journal of Theoretical Biology*, 2008. **251**(3): p. 468-479.
37. Djafari, F., et al., *Determinants of Adherence to Glaucoma Medical Therapy in a Long-term Patient Population*. *Journal of Glaucoma*, 2009. **18**(3): p. 238-243  
10.1097/IJG.0b013e3181815421.
38. Lachaine J, P.R., Merikle E, Ali F. , *Choices, Persistence and adherence to antihypertensive agents: Evidence from RAMQ data*. *Canadian Journal of Cardiology*, 2008. **24**(4): p. 5.
39. Blouin J\*, D.A., Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. , *Persistence Rate and Adherence Level with Antiresorptive Therapies Used For Secondary Prevention of Osteoporosis among Elderly Women*. *J Clin Endo Metab*, 2007. **92**(3).
40. Choo, P.W.M.D.D., et al., *Validation of Patient Reports, Automated Pharmacy Records, and Pill Counts With Electronic Monitoring of Adherence to Antihypertensive Therapy*. *Medical Care*, 1999. **37**(9): p. 846-857.
41. Steiner, J.F. and A.V. Prochazka, *The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications*. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997. **50**(1): p. 105-116.
42. Capitano, D.L.P.B.P.B., *Measurement of Adherence to Antiretroviral Medications*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. **31**: p. Suppl 3:S103-6.
43. Farley, J., et al., *Assessment of Adherence to Antiviral Therapy in HIV-Infected Children Using the Medication Event Monitoring System, Pharmacy Refill, Provider Assessment, Caregiver Self-Report, and Appointment Keeping*. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003. **33**(2): p. 211-218.
44. Farmer, K.C., *Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice*. *Clinical Therapeutics*, 1999. **21**(6): p. 1074-1090.
45. Choo, P.W., et al., *Derivation of adherence metrics from electronic dosing records*. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2001. **54**(6): p. 619-626.
46. Junfeng Sun, H.N.N., Nancy R. Reynolds,, *Discrete Stochastic Models for Compliance Analysis Based on an AIDS Clinical Trial Group (ACTG) Study*. *Biometrical Journal*, 2007. **49**(5): p. 731-741.
47. Métry JM and Meyer UA, ed. *Drug regimen compliance: issues in clinical trials and patient management*. 1999, John Wiley & Sons: New York.



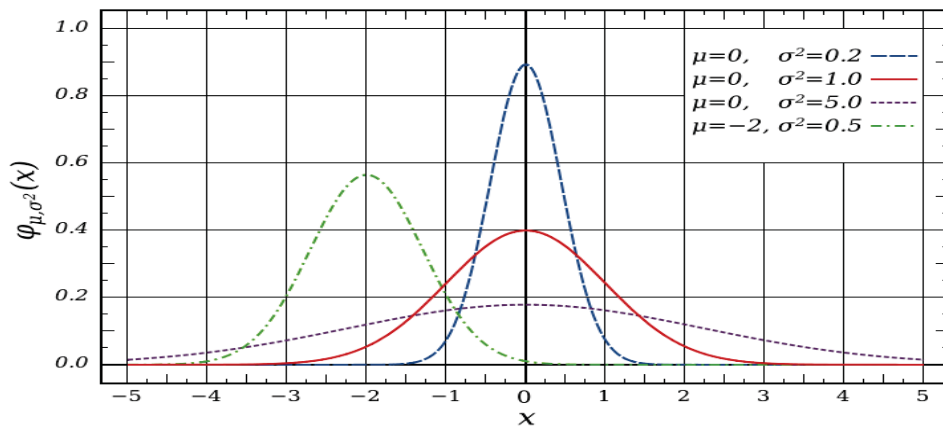
48. Vermeire E, H.H., Van Royen P, Denekens J. , *Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review.* J Clin Pharm Ther, 2001. **26**(5): p. 331-342.
49. Pullar T, K.S., Chrystyn H et al., *The prediction of steady-state plasma phenobarbitone concentrations (following low-dose phenobarbitone) to refine its use as an indicator of compliance.* Br J Clin Pharmacol, 1991. **32**(3): p. 329-333.
50. JClin, U., *Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research.* Pharmacokinet 1994. **27**(3).
51. Rudd P, B.R., Zachary V et al. , *The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts.* Clin Pharmacol Ther. **46**(2): p. 7.
52. Waterhouse DM, C.K., Mele C et al. , *Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring.* J Clin Oncol 1993. **11**(6).
53. Santschi V, W.G., Schneider MP et al., *Clinical evaluation of IDAS II, a new electronic device enabling drug adherence monitoring.* Eur J Clin Pharmacol, 2007. **63**(12): p. 5.
54. Claxton AJ, C.J., Pierce C., *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.* Clin Ther, 2001. **23**(8): p. 1296-1310.
55. Spilker, B., *Methods of Assessing and Improving Patient Compliance in Clinical Trials.* IRB: Ethics and Human Research, 1992. **14**(3): p. 1-6.
56. Liu, H., et al., *A Comparison Study of Multiple Measures of Adherence to HIV Protease Inhibitors.* Ann Intern Med, 2001. **134**(10): p. 968-977.
57. Urquhart, J., *The electronic medication event monitor - Lessons for pharmacotherapy.* Clinical Pharmacokinetics, 1997. **32**(5): p. 345-356.
58. Muller, A.D., et al., *Electronic Measurement of Adherence to Pediatric Antiretroviral Therapy in South Africa.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2008. **27**(3): p. 257-262.
59. Vrijens, B., et al., *Electronic monitoring of adherence to therapy in postmenopausal osteoporosis: The IMPACT study.* Osteoporosis International, 2003. **14**: p. S14-S15.
60. Schroeder, K., et al., *Adherence to antihypertensive medication assessed by self-report was associated with electronic monitoring compliance.* Journal of Clinical Epidemiology, 2006. **59**(6): p. 650-651.
61. Fennie, K.P., C.A. Bova, and A.B. Williams, *Adjusting and censoring electronic monitoring device data - Implications for study outcomes.* J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2006. **43**: p. S88-S95.
62. Mounier-Vehier, C., et al., *Compliance and Antihypertensive Efficacy of Amlodipine Compared With Nifedipine Slow-Release.* American Journal of Hypertension, 1998. **11**(4): p. 478-486.
63. Paterson, D.L., et al., *Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection.* Ann Intern Med, 2000. **133**(1): p. 21-30.
64. Kruse, W., et al., *Dosage frequency and drug-compliance behaviour — a comparative study on compliance with a medication to be taken twice or four times daily.* European Journal of Clinical Pharmacology, 1991. **41**(6): p. 589-592.

65. Claxton, A.J., J. Cramer, and C. Pierce, *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance*. Clinical Therapeutics, 2001. **23**(8): p. 1296-1310.
66. LI J and NEKKA F, *A Probabilistic Approach for the Evaluation of Pharmacological Effect Induced by Patient Irregular Drug Intake*. in press, 2008.
67. Chan, K.-W.A., A.M. Walker, and R.A. Yood, *An equilibrium model of drug utilization*. Journal of Clinical Epidemiology, 1993. **46**(1): p. 113-121.
68. Walker AM, C.K., Yood RA. , *Patterns of interchange in the dispensing of non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Clin Epidemiol 1992. **45**(2): p. 8.
69. Bailey, J.E., et al., *Risk factors for antihypertensive medication refill failure by patients under Medicaid managed care*. Clinical Therapeutics. **18**(6): p. 1252-1262.
70. Bukstein, D.A., H.J. Henk, and A.T. Luskin, *A comparison of asthma-related expenditures for patients started on montelukast versus fluticasone propionate as monotherapy*. Clinical Therapeutics, 2001. **23**(9): p. 1589-1600.
71. Caro, J.J., et al., *Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data*. CMAJ, 1999. **160**(1): p. 41-46.
72. Cvetkovic, R.S. and K.L. Goa, *Lopinavir/Ritonavir: A Review of its Use in the Management of HIV Infection*. SO - Drugs 2003;63(8):769-802.
73. Corbett, A.H., M.L. Lim, and A.D. Kashuba, *Kaletra (lopinavir/ritonavir)*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(7): p. 1193-1203.
74. Oki, T., et al., *Pharmacokinetics of Lopinavir after Administration of Kaletra in Healthy Japanese Volunteers*. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2004. **27**(2): p. 261-265.
75. Takahashi, M., et al., *Pharmacokinetic Parameters of Lopinavir Determined by Moment Analysis in Japanese HIV Type 1-Infected Patients*. AIDS Research and Human Retroviruses, 2008. **24**(1): p. 114-115.
76. Pascal Girard, T.F.B.H.K.L.B.S., *A Markov mixed effect regression model for drug compliance*. Statistics in Medicine, 1998. **17**(20): p. 2313-2333.
77. Gallois, G., J. Li, and F. Nekka, *research report*. 2007.
78. Émilie Hélin, B.Y., Brigitte Tranchand, Gilles Freyer and Pascal Girard, *Issues of the Study of Patient Compliance to Treatment with Oral Anticancer Chemotherapy: Advantages of Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Modelisation*. Thérapie, 2007. **62** (2): p. 77-85.
79. Blesius, A., et al., *Compliance-Guided Therapy: A New Insight Into the Potential Role of Clinical Pharmacologists*. SO - Clinical Pharmacokinetics 2006;45(1):95-104.
80. Rosner, B., *Fundamentals of Biostatistics*. 5 ed. 2005.
81. DANIEL, W.W., *Biostatistics: foundation for analysis in the health sciences*. 8 ed. 2005.

## Annexe 1 : Écarts entre TN et TR

### 1. Introduction

La probabilité de prendre la dose à un temps donné augmente au fur et à mesure que ce temps s'approche de TN. Donc, on peut considérer approximativement que les écarts entre TN et TR suivent une distribution normale, Figure 1.



**Figure (1) :** La fonction de la densité de la probabilité pour la distribution normale

Mais la question qui se pose est : quel est l'impact de l'écart type de cette distribution? Afin de répondre à cette question, il faut prendre en considération que l'écart type a la même unité que les données (heure dans notre cas) et que de plus l'écart type de la distribution des écarts entre les TR et les TN est petit de plus TR sera proche de son TN. En conséquence, sa valeur influence effectivement les résultats du processus de modalisation pour simuler les TR. Comme, en général, il n'y a pas de tendance significative que le patient prenne le médicament avant ou après le TN on peut considérer que la moyenne de la distribution des écarts entre TR et TN est zéro

## 2. Évaluation de l'impact de l'écart type des écarts entre TN et TR

On évaluera deux approches :

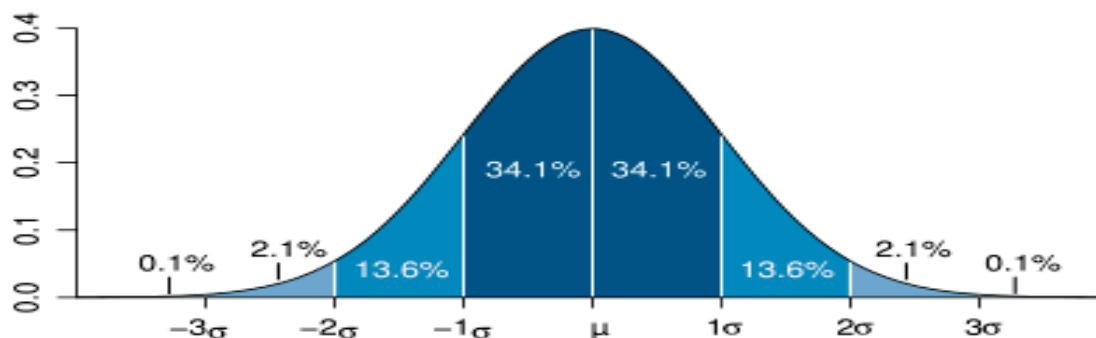
- Donner une valeur fixe à l'écart type.
- Déterminer l'écart type selon l'intervalle entre les doses :
  - Écart type = intervalle entre les doses/6.
  - Écart type = intervalle entre les doses/4.

Et on va faire la comparaison pour trois régimes de dosage pour chaque approche:

1. 1-Une dose par jour.
2. 2-Trois doses par jour.
3. 3-Six doses par jour.

On fait la comparaison entre les distributions des heures de prise des doses prises pendant la journée pour chaque cas.

Mais tout d'abord, on doit prendre en considération que selon la distribution normale (dont la moyenne est 0), 68.2 % des valeurs sont dans la marge  $[-\sigma, +\sigma]$  et 95.4 % des valeurs sont dans la marge  $[-2\sigma, +2\sigma]$  et 99.6 % des valeurs sont dans la marge  $[-3\sigma, +3\sigma]$ , Figure 2 . Par conséquent, 68.2 %, 95.4 % et 99.6 % des temps réels des prises des doses vont être dans les marges  $[TN-\sigma, TN+\sigma]$ ,  $[TN-2\sigma, TN+2\sigma]$  et  $[TN-3\sigma, TN+3\sigma]$  respectivement.



**Figure (2) :** Les probabilités des valeurs selon l'écart type pour une distribution normale.

## 2.1. Donner une valeur fixe à l'écart type

Si l'on fixe la valeur de l'écart type à 1.5 par exemple, on va avoir 99.6 % des résultats de l'écart entre TN et TR dans la marge  $[-3\sigma, +3\sigma] = [+4.5, -4.5]$  et donc 99.6 % des TR vont être dans la marge  $[TN+4.5, TN-4.5]$ . Cette marge peut être appropriée pour le régime TID parce que l'intervalle entre les doses pour ce régime est 8 heures. Mais, c'est évident que elle n'est pas appropriée pour le régime QD ni pour le régime de six doses par jour. Parce qu'en ce qui concerne le régime l'intervalle entre les doses est 24 heures et puisque 99.6 % des TR vont être dans la marge  $[TN+4.5, TN-4.5]$  c'est-à-dire dans 9 heures de la journée, Figures 3 et 4, et seulement 0.4 % des TR vont être dans les autres 15 heures de la journée et ce n'est pas réaliste. Et en ce qui concerne le régime de six doses par jour, l'intervalle entre les doses est 4 heures. Donc, on ne peut pas accorder une marge de 9 heures pour le TR parce qu'en ce cas on peut avoir le TR de la dose  $i$  après le TR de la dose  $i+1$  ou avant la dose  $i-1$  de telle façon que l'on perd l'effet des TN sur la distribution des TR et c'est clair dans les Figures 7 et 8.

### 2.1.1. Une dose par jour

Temps nominal [12].

Écart type =1.5.

Durée du traitement 100 jours.

Observance : parfaite, Figure 3, et beaucoup d'oublies, Figure 4.

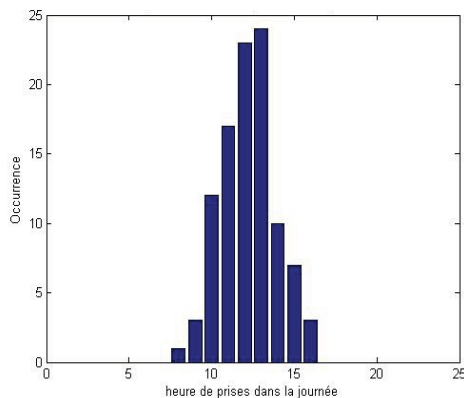


Figure (3)

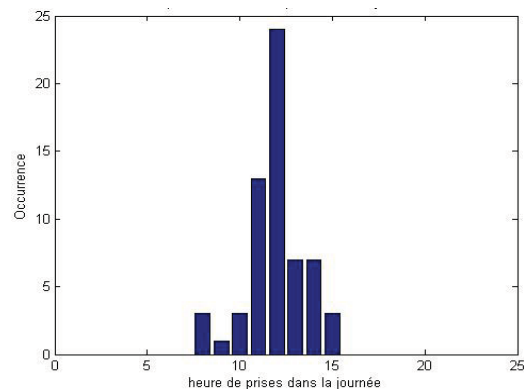


Figure (4)

### 2.1.2. Trois doses par jour

Temps nominal [8 16 24].

Écart type =1.5.

Durée du traitement 100 jours.

Observance : parfaite, Figure 5, et beaucoup d'oublies, Figure 6.

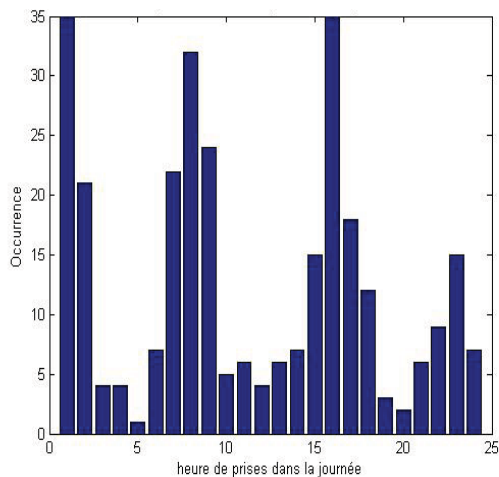


Figure (5)

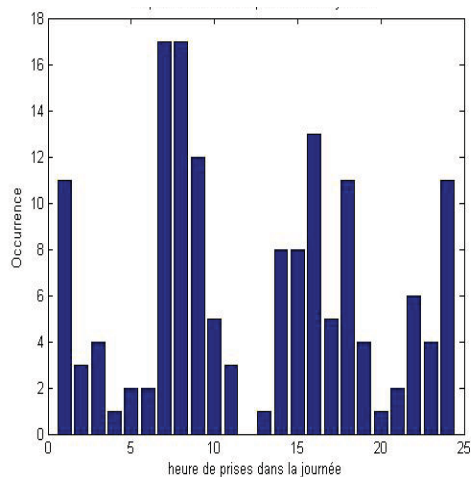


Figure (6)

### 2.1.3. Six doses par jour

Temps nominal [2 8 12 16 20 24].

Écart type =1.5.

Durée du traitement 100 jours.

Observance : parfaite, Figure 7, et beaucoup d'oublies, Figure 8.

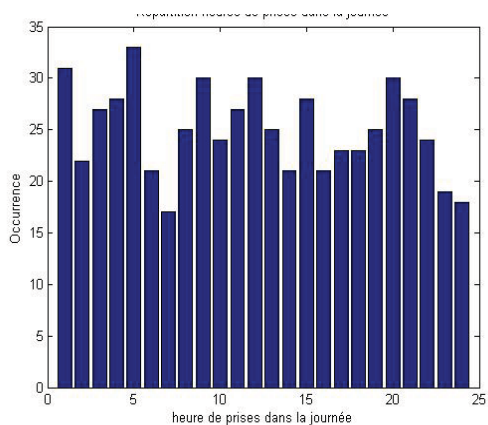


Figure (7)

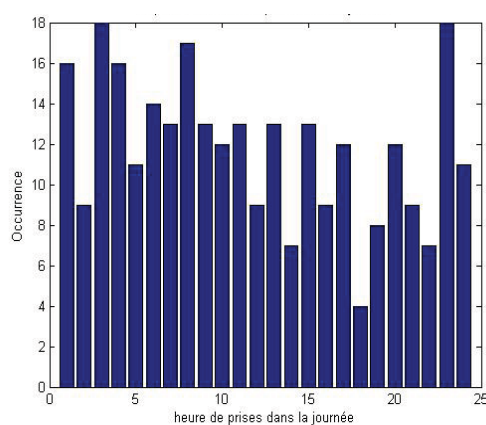


Figure (8)

## 2.2. Déterminer l'écart type selon l'intervalle entre les doses

### 2.2.1. Écart type = intervalle entre les doses/6

On a choisi cette valeur de l'écart type parce que dans ce cas : l'écart type = l'intervalle entre les doses/6, c'est-à-dire : l'intervalle entre les doses =  $6 \times$  l'écart type =  $[-3\sigma, +3\sigma]$ . Donc, l'intervalle entre les doses/2 =  $3 \times$  l'écart type et cela garantit que 99.6 % des TR de toutes les doses vont être dans la marge  $[TN-3\sigma, TN+3\sigma] = [TN - \text{intervalle entre les doses}/2, TN + \text{intervalle entre les doses}/2]$  correspondant à son propre TN (on peut facilement régler le problème du 0.4 % qui reste en recalculant l'écart entre TR et TN pour ces cas). De plus, les TR obtenus en utilisant cet écart type ont la distribution normale proposée, Figures 9, 10, 11, 12, 13 et 14. Mais, il y a des désavantages de cette approche : la probabilité que TR soit à côté du début ou de la fin de la marge  $[TN-3\sigma, TN+3\sigma]$  est trop basse de sorte que les distributions autour des TN des doses semblent être séparées (on a un problème de discontinuité) et cette remarque est due aux caractéristiques de la distribution normale, Figure 2.

#### 2.2.1.1. Une dose par jour

Temps nominal [12].

Écart type = intervalle entre les doses/6.

Durée du traitement 100 jours.

Observance : parfaite, Figure 9, et beaucoup d'oublies, Figure 10.

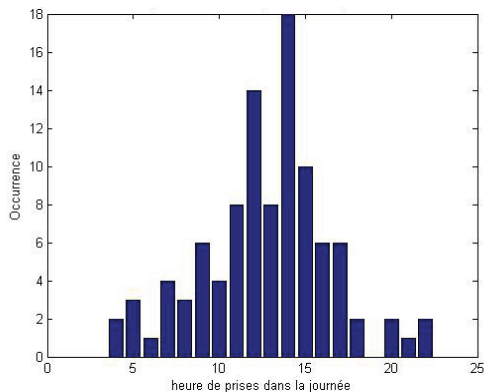


Figure (9)

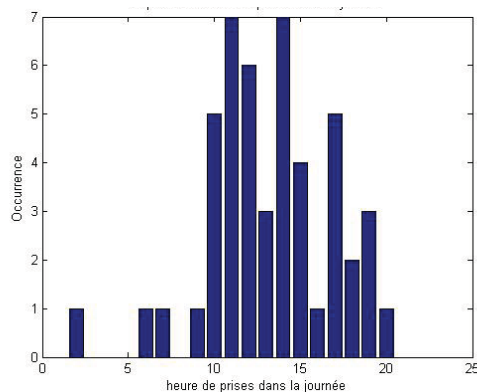


Figure (10)

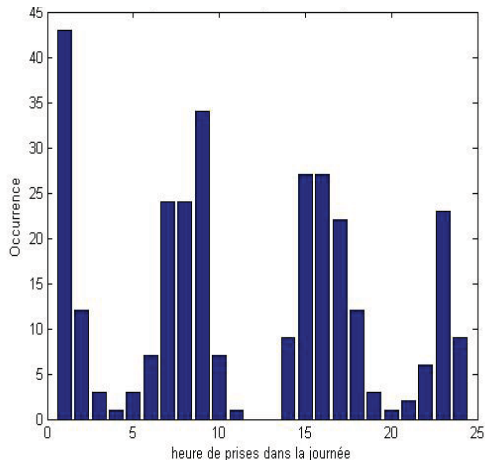
**2.2.1.2. Trois doses par jour**

Temps nominal [8 16 24].

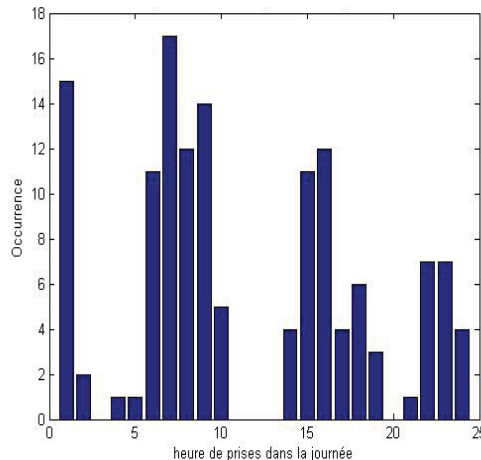
Écart type = intervalle entre les doses/6.

Durée du traitement 100 jours.

Observance : parfaite, Figure 11, et beaucoup d'oublies, Figure 12.



**Figure (11)**



**Figure (12)**

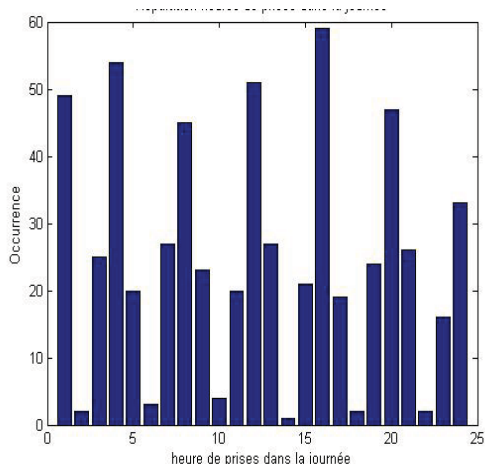
**2.2.1.3. Six doses par jour**

Temps nominal [2 8 12 16 20 24].

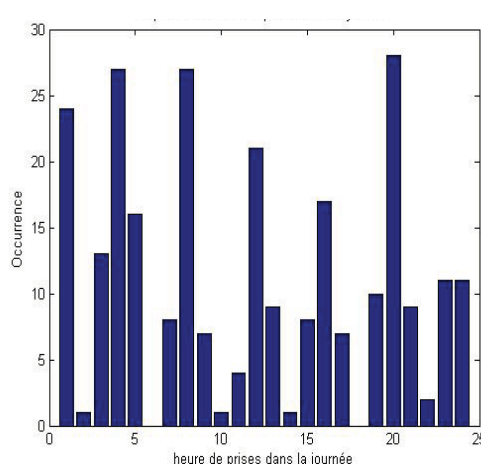
Écart type = intervalle entre les doses/6.

Durée du traitement 100 jours.

Observance : parfaite, Figure 13, et beaucoup d'oublies, Figure 14.



**Figure (13)**



**Figure (14)**



## 2.2.2. Écart type = intervalle entre les doses/4

On propose cette approche pour éviter les désavantages de l'approche précédente (discontinuité) et pour garder ses avantages (avoir une distribution normale sur toute la marge de prise). Afin de réaliser cela, on a augmenté la valeur de l'écart type. Par conséquent, le problème de discontinuité a été réglé. Mais, comme dans ce cas : l'écart type = l'intervalle entre les doses/4, c'est-à-dire : l'intervalle entre les doses =  $4 \times$  l'écart type =  $[-2\sigma, +2\sigma]$  donc l'intervalle entre les doses/2 =  $2 \times$  l'écart type et cela garantit que 95.4 % des TR de toutes les doses vont être dans la marge  $[TN-2\sigma, TN+2\sigma] = [TN - \text{intervalle entre les doses}/2, TN + \text{intervalle entre les doses}/2]$  correspondant à son propre TN. Pour éviter le mélange des TR des doses consécutives qu'on a remarqué dans les Figures 7 et 8, on peut recalculer l'écart entre les TR et les TN quand cet écart est plus grand que l'intervalle entre les doses/2. Parce que dans ces cas le TR va être en dehors de la marge correspondant à son TN. De cette manière, le TR va être autour de son TN selon une distribution normale, mais sans avoir le problème de discontinuité dans la distribution de l'ensemble des TR, Figures 15, 16, 17, 18, 19 et 20.

### 2.2.2.1. Une dose par jour

Temps nominal [12]

Écart type = intervalle entre les doses/4

Durée du traitement 100 jours

Observance : parfaite, Figure 15, et beaucoup d'oublies, Figure 16

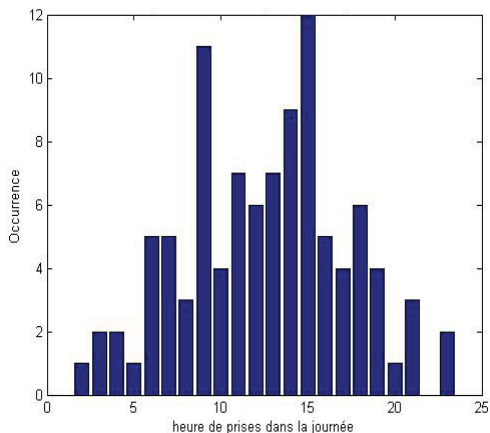


Figure (15)

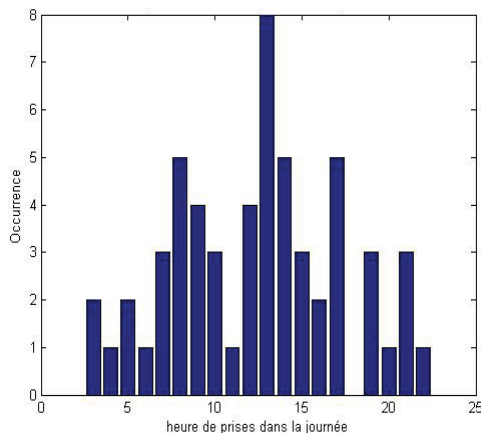


Figure (16)

### 2.2.2.2. Trois doses par jour

Temps nominal [8 16 24]

Écart type = intervalle entre les doses/4

Durée du traitement 100 jours

Observance : parfaite, Figure 17, et beaucoup d'oublies, Figure 18.

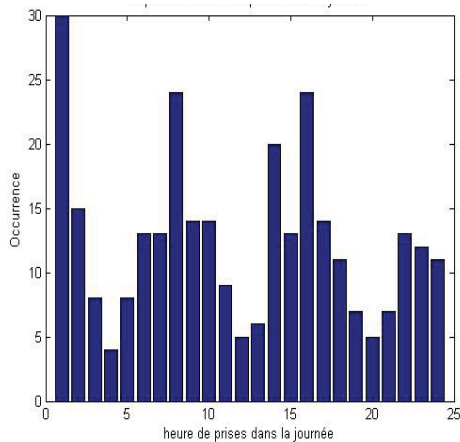


Figure (17)

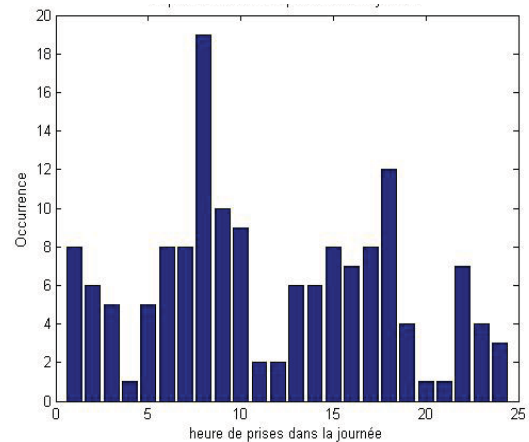


Figure (18)

### 2.2.2.3. Six doses par jour

Temps nominal [4 8 12 16 20 24]

Écart type = intervalle entre les doses/4

Durée du traitement 100 jours

Observance : parfaite, Figure 19, et beaucoup d'oublies, Figure 20.

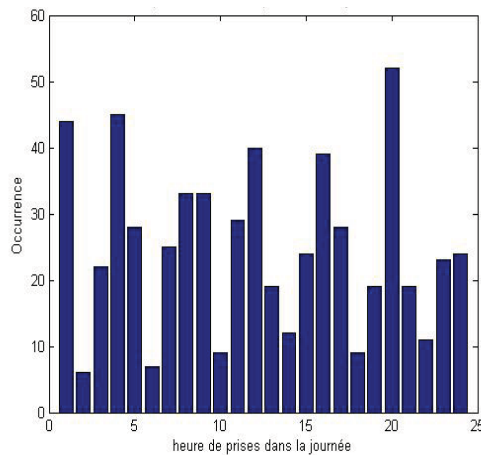


Figure (19)

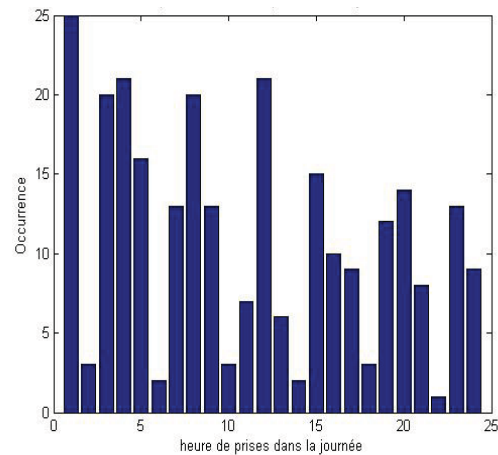


Figure (20)

## Annexe 2 : Fonction de MATLAB pour appliquer l'approche markovienne alternative

La fonction de MATLAB qui produit les séries  $X$  des événements de prise de médicament (états) en dépendant de l'approche markovienne alternative

```
function n=GenEventsN(A,NJour,ndp)

%fonction qui permet de déterminer les événements pour chaque
patient(selon la chaine de Markov d'un seul pas K fois)
%n=GenEventsN(A,NJour,ndp)
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Nom du fichier                : GenEventsN
%Description                    : fonction pour déterminer les
événements X pour chaque patient (selon les chaîne de Markov d'un seul
pas)
%Date de création              : 25/7/2008
%Date de la dernière mise à jour : 18/10/2008
%Auteur                        : Sarem Sarem
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Njour est le nombre des jours du traitement
%ndp=length (InstantPrescrit) est le nombre des doses prescrites chaque
jour

ij=1;      %les indices du premier temps nominal pour chaque jour
p=[0 1 0]; %pour la première dose on suppose que le patient a pris la
dose (virtuelle)précédente.

for J=1:NJour          %pour chaque jour
for i=ij: ndp-1       %pour chaque temps nominal
```



## **Annexe 3 : Figures des profils des paramètres d'observance pour les cas supplémentaires**

### **1. Figures des profils d'observance pour les cas supplémentaires concernant le régime BID**

Les coefficients de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique en fonction des réductions des probabilités des doses correctes de 5% jusqu'à 100% des patients virtuels soumis au régime BID pour 360 jours.

Les figures de 1 jusqu'à 21 représentent les pourcentages des doses oubliées par rapport aux doses incorrectes de 0 % jusqu'à 100% respectivement.

Les courbes d'ajustement et les points des coefficients de corrélation pour les paramètres : PDP, PJC, PDC, CT(100%) et Z sont en bleu, noir, jaune, mauve et rouge respectivement.

Chaque point dans les figures est le résultat de 30 simulations pour 360 jours. Les courbes d'ajustement sont faites selon des équations polynomiales de quatrième degré pour seulement nous aider à voir clairement les différences entre les paramètres.

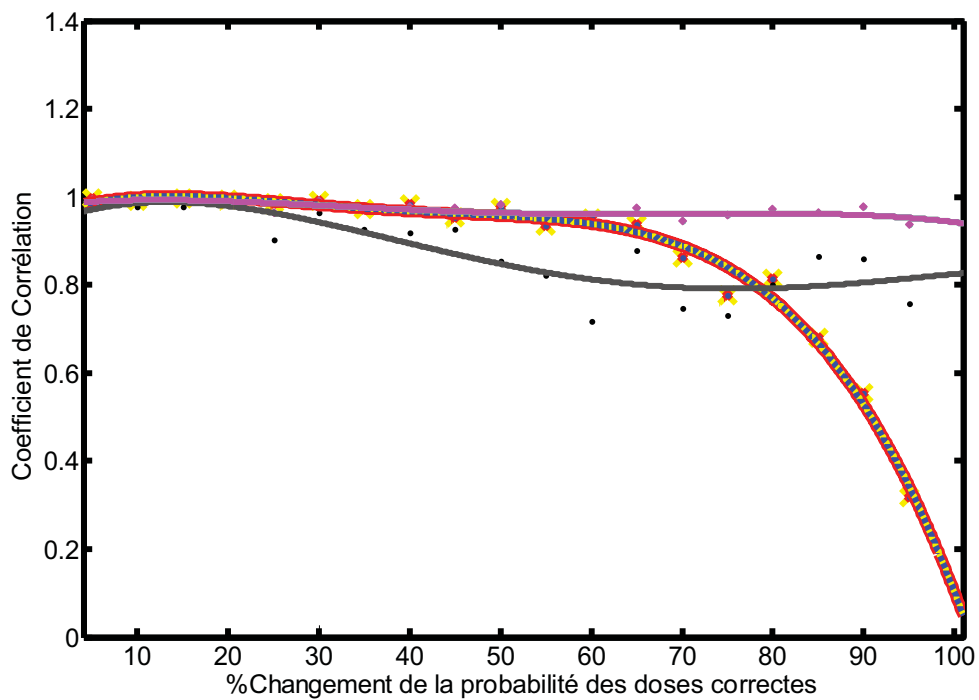


Figure (1) : PDO=100% et PDD=0%. Régime BID.

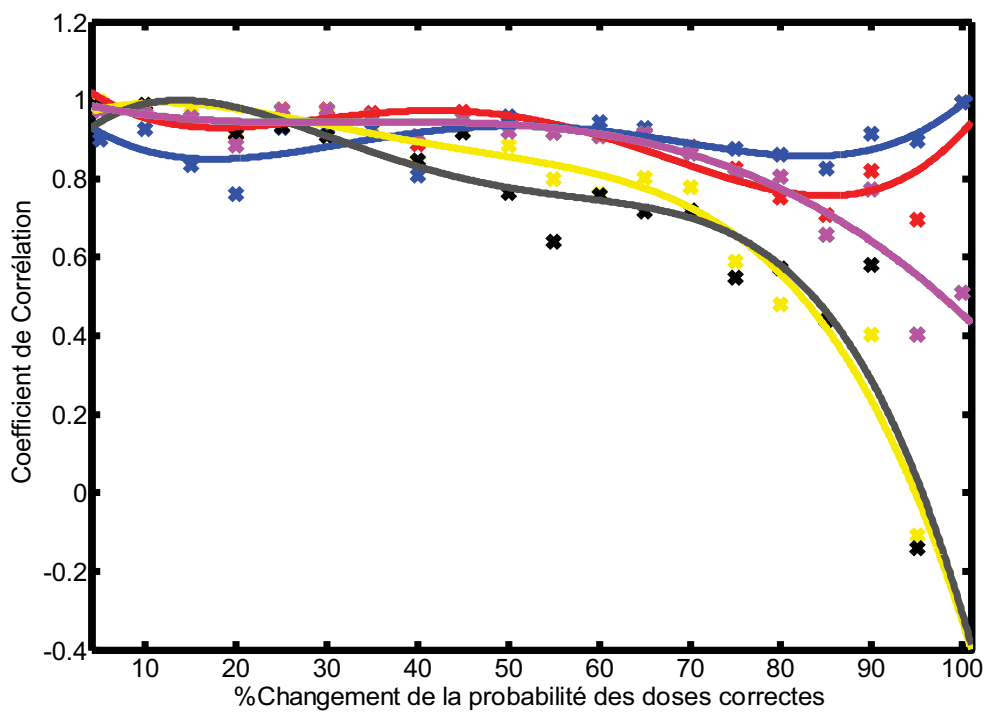


Figure (2) : PDO=95% et PDD=5%. Régime BID.

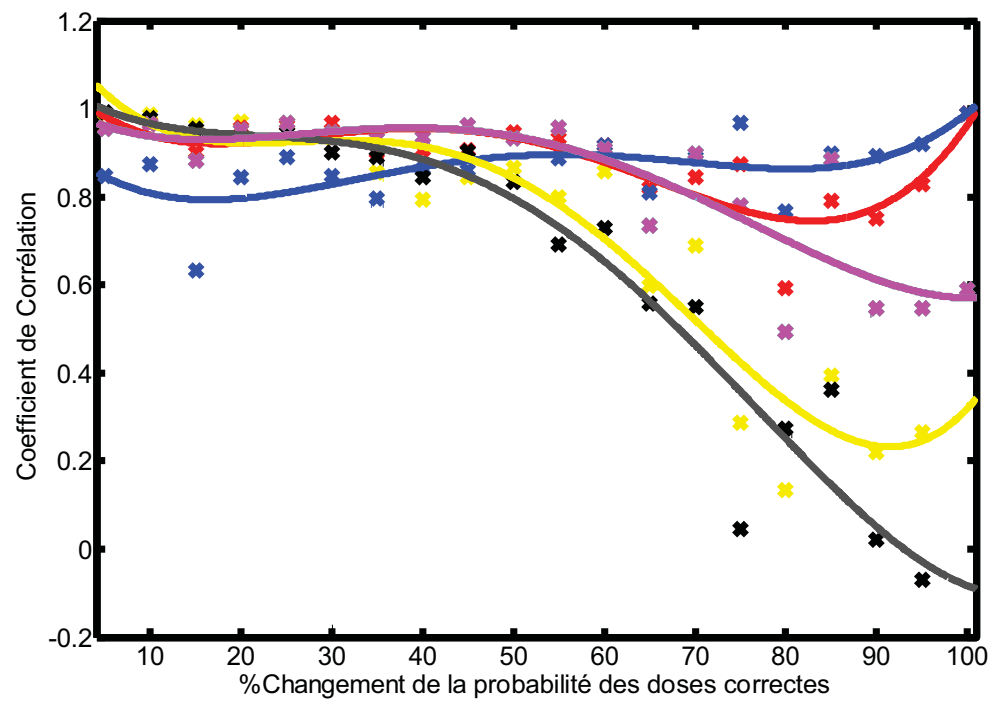


Figure (3) : PDO=90% et PDD=10%.Régime BID.

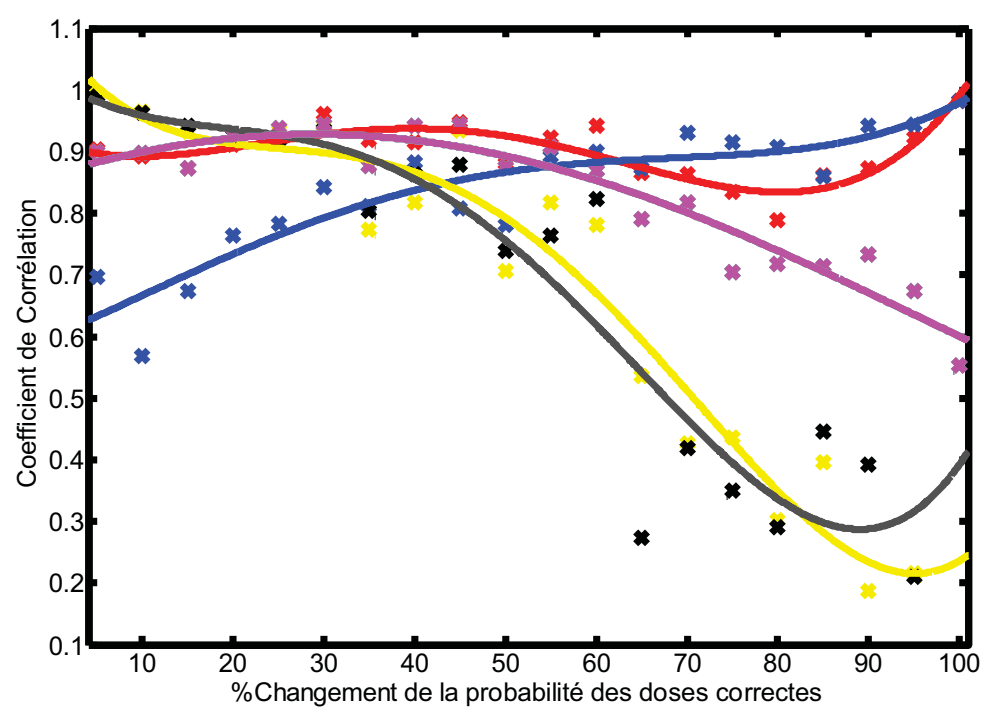


Figure (4) : PDO=85% et PDD=15%.Régime BID.

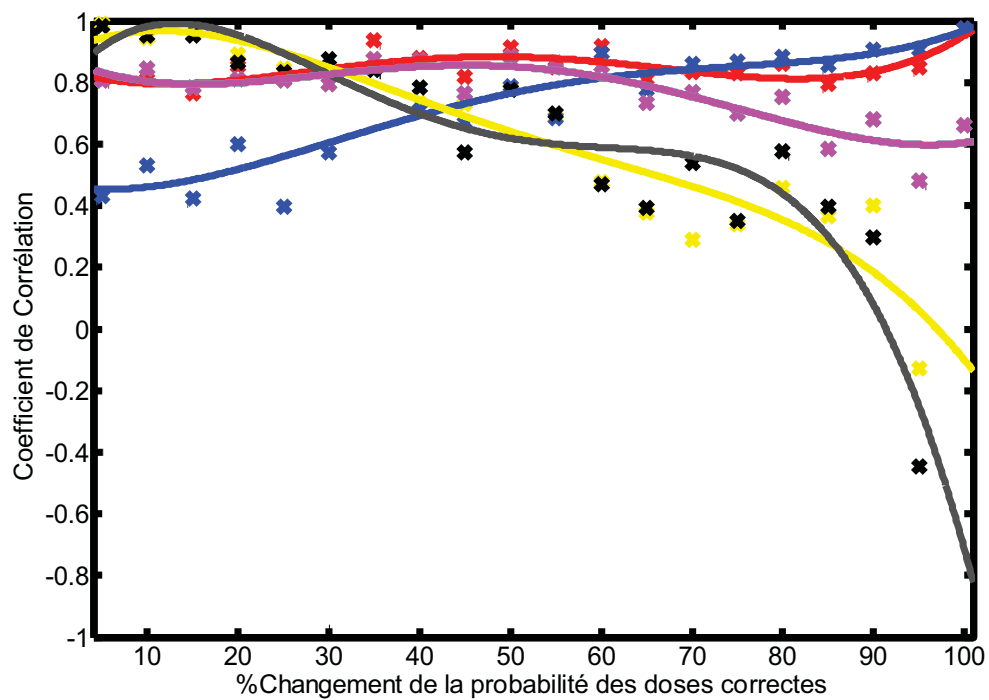


Figure (5) : PDO=80% et PDD=20%.Régime BID.

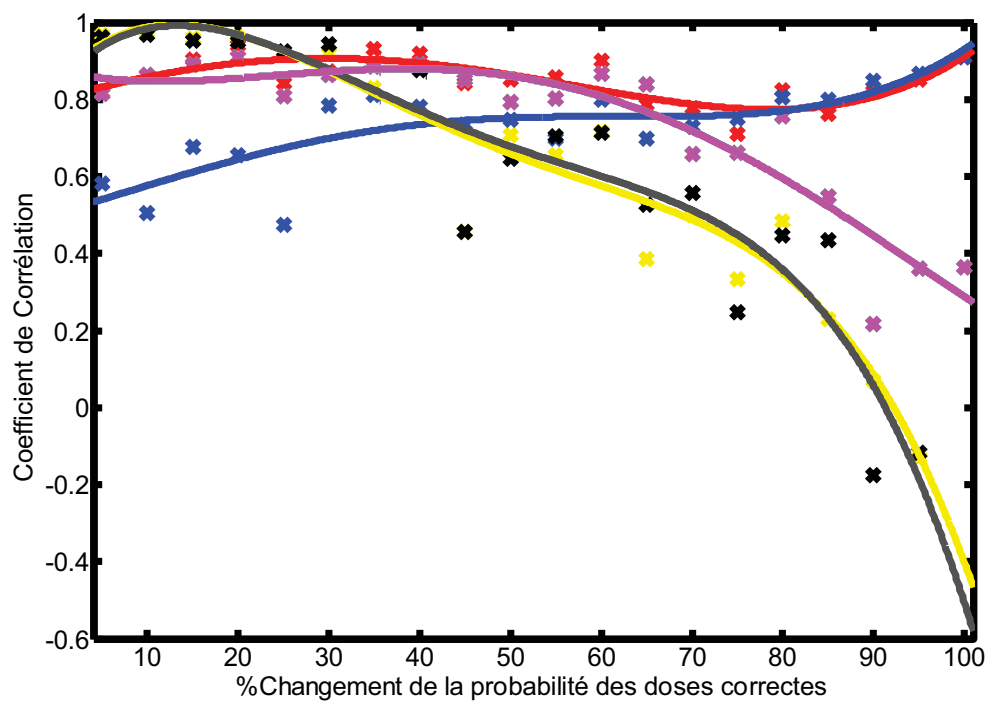


Figure (6) : PDO=75% et PDD=25%.Régime BID.



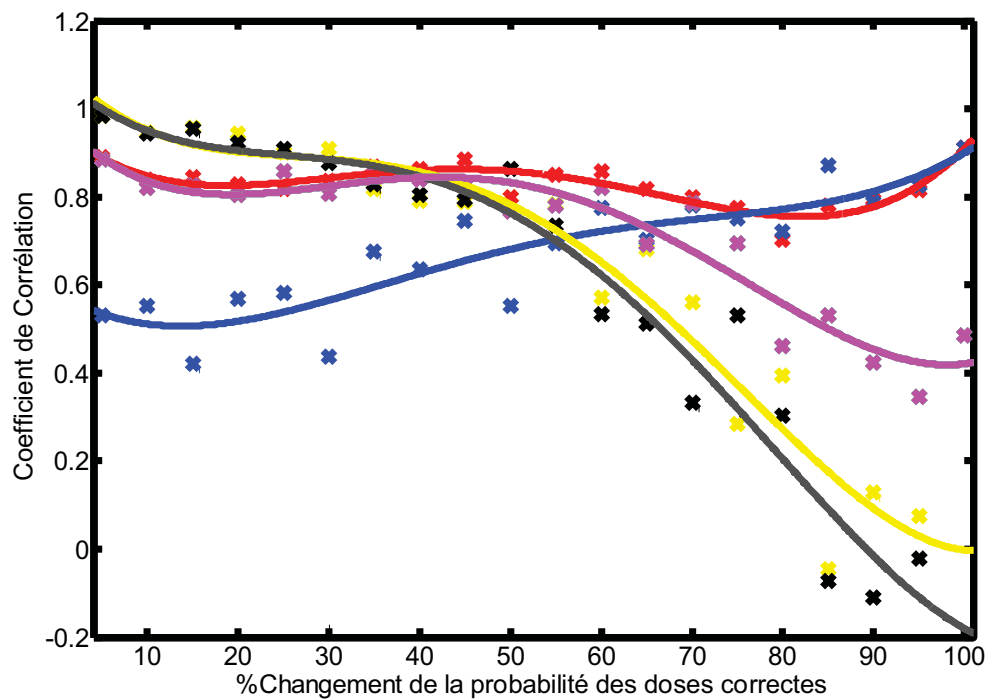


Figure (7) : PDO=70% et PDD=30%.Régime BID.

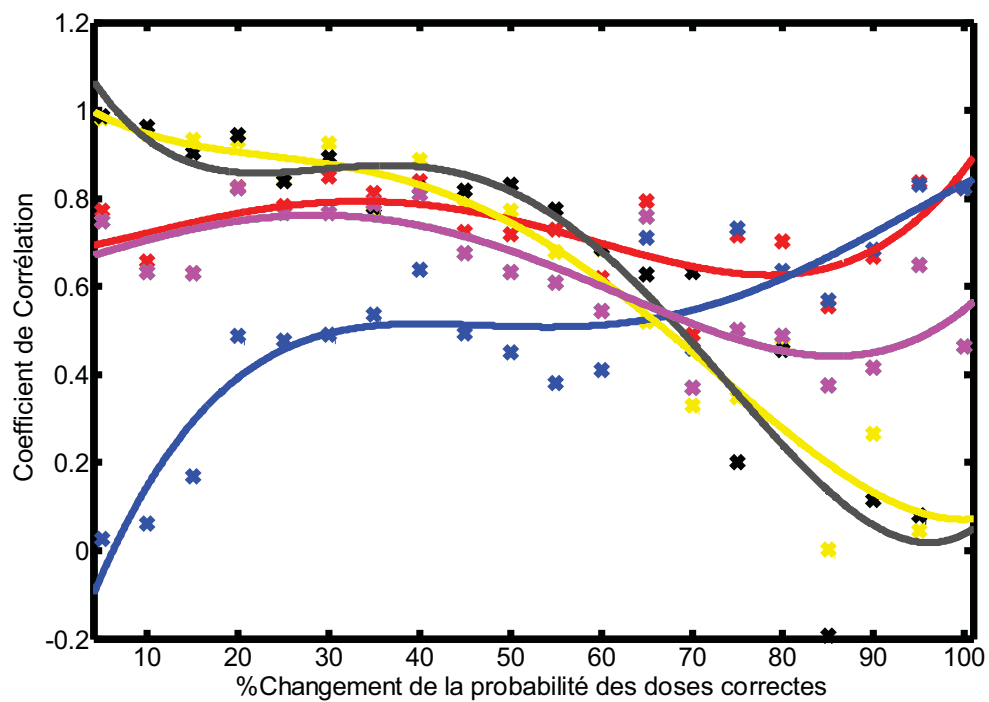


Figure (8) : PDO=35% et PDD=65%.Régime BID.

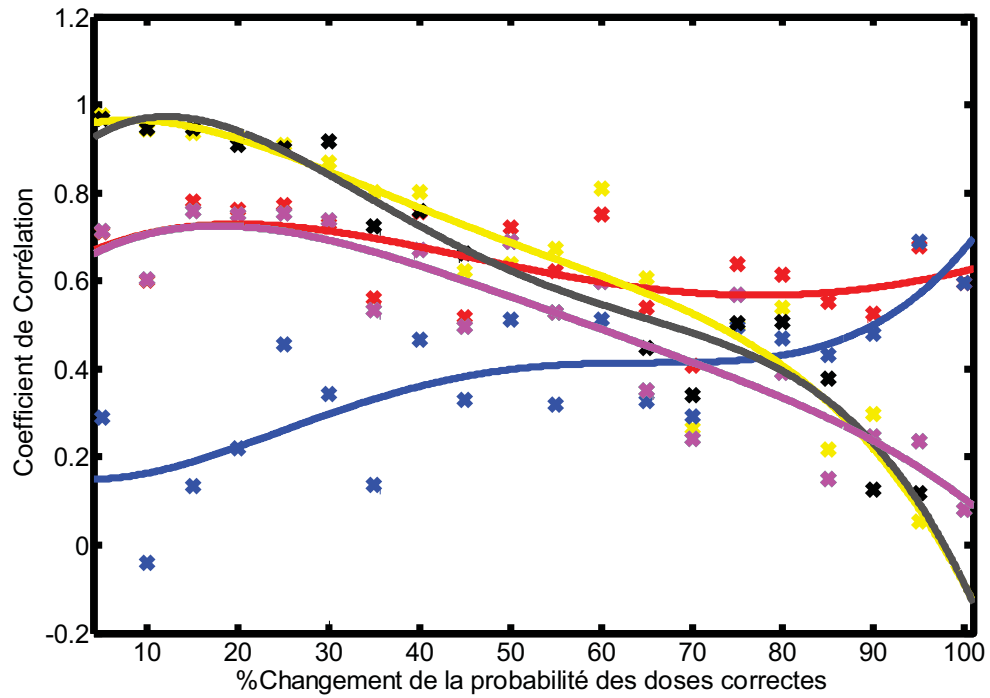


Figure (9) : PDO=60% et PDD=40%.Régime BID.

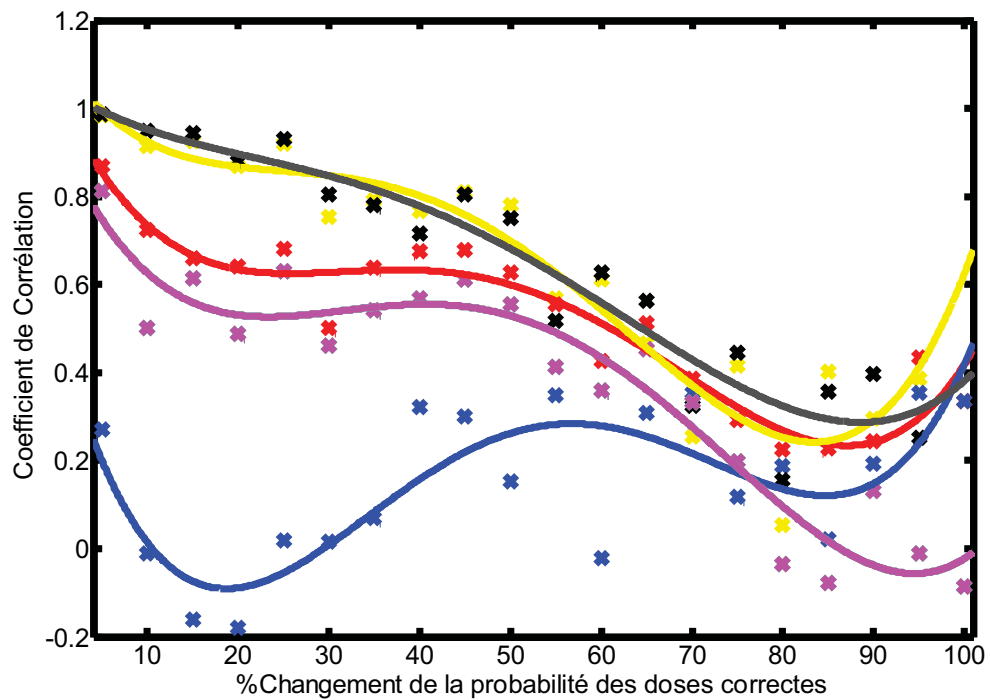


Figure (10) : PDO=55% et PDD=45%.Régime BID.

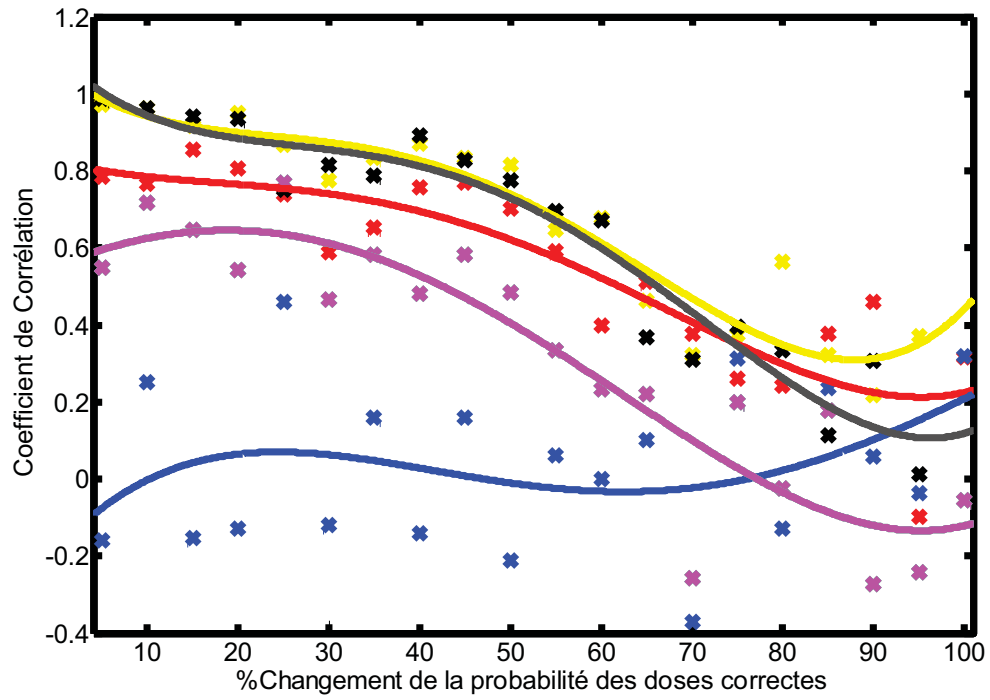


Figure (11) : PDO=50% et PDD=50%.Régime BID.

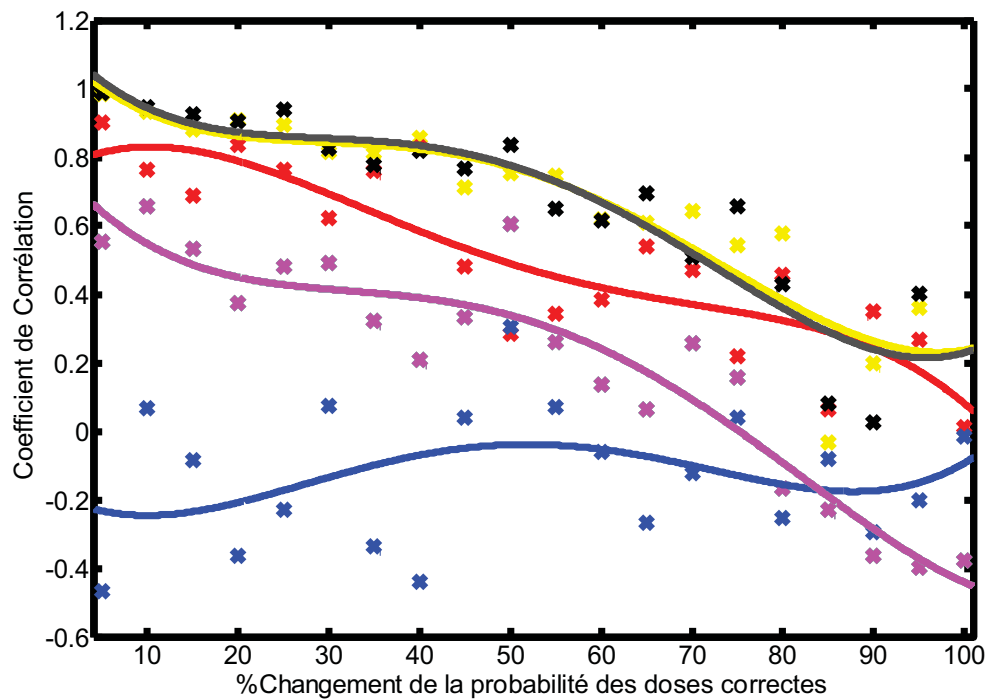
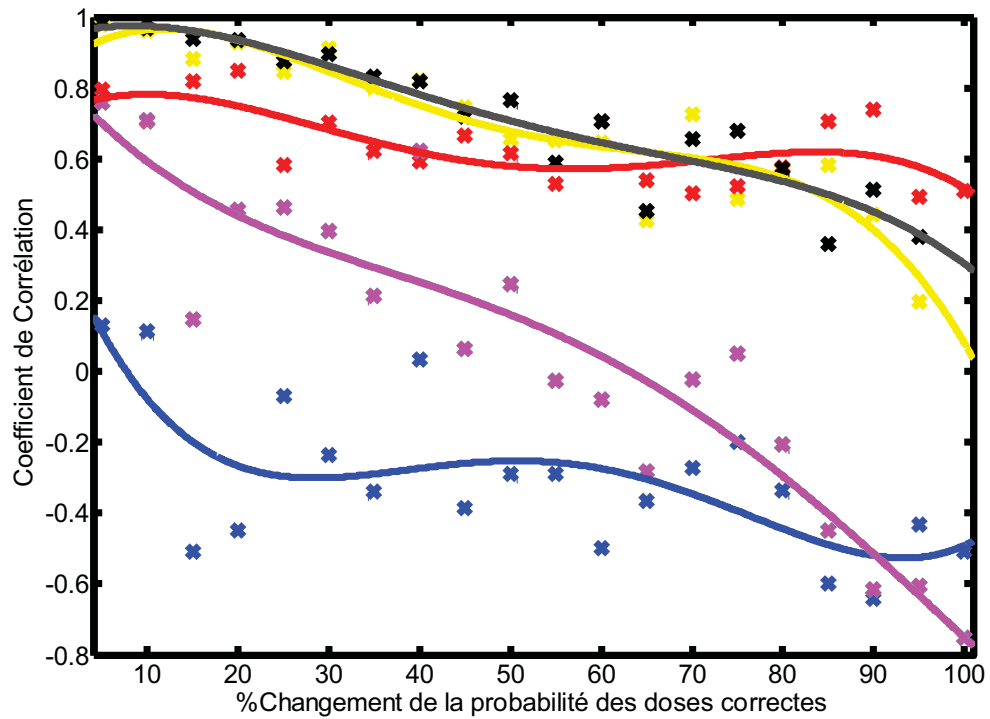
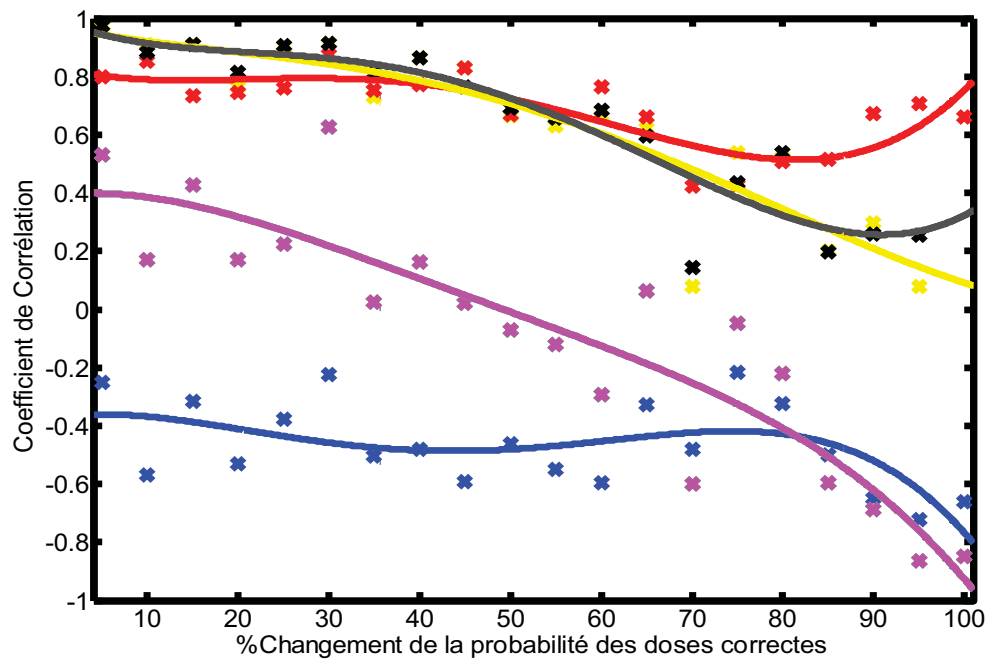


Figure (12) : PDO=45% et PDD=55%.Régime BID.



**Figure (13) :** PDO=40% et PDD=60%. Régime BID.



**Figure (14) :** PDO=35% et PDD=65%. Régime BID.

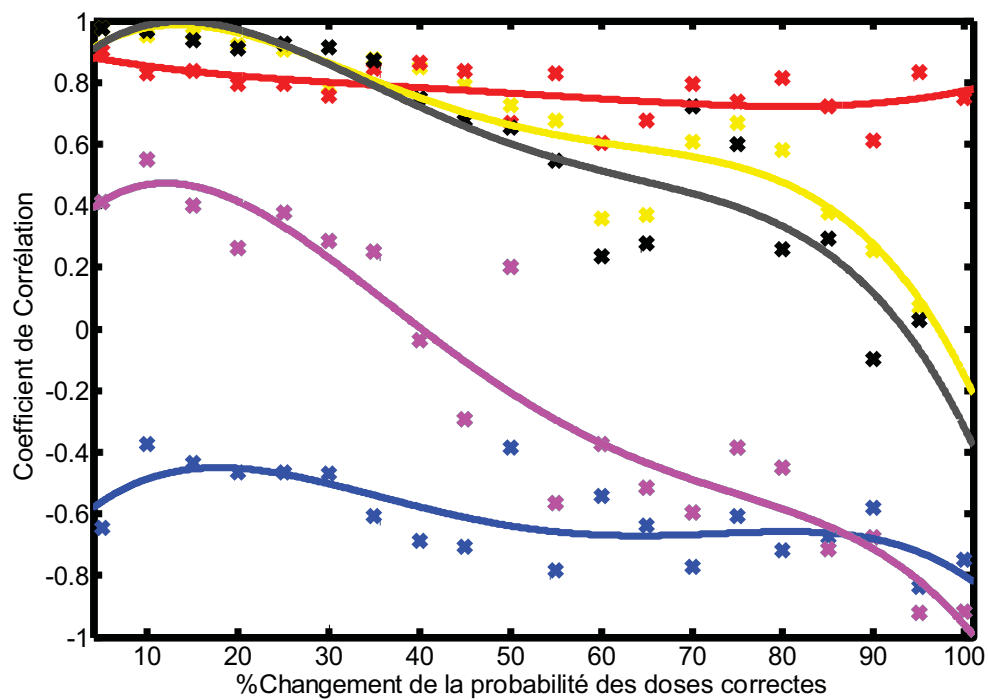


Figure (15) : PDO=30% et PDD=70%. Régime BID.

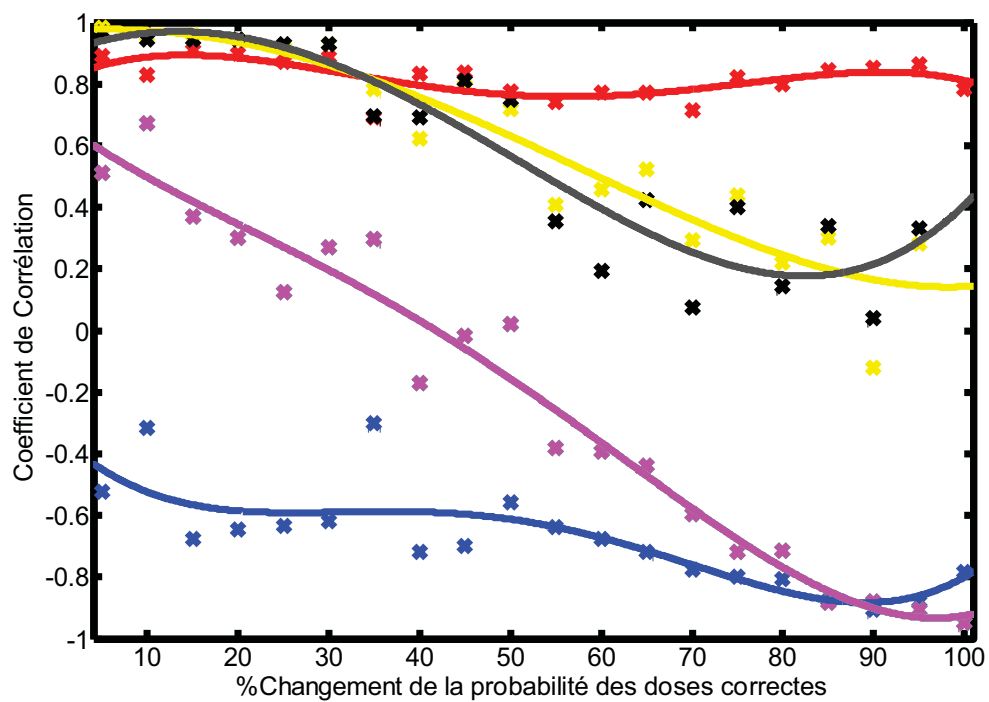


Figure (16) : PDO=25% et PDD=75% .Régime BID.

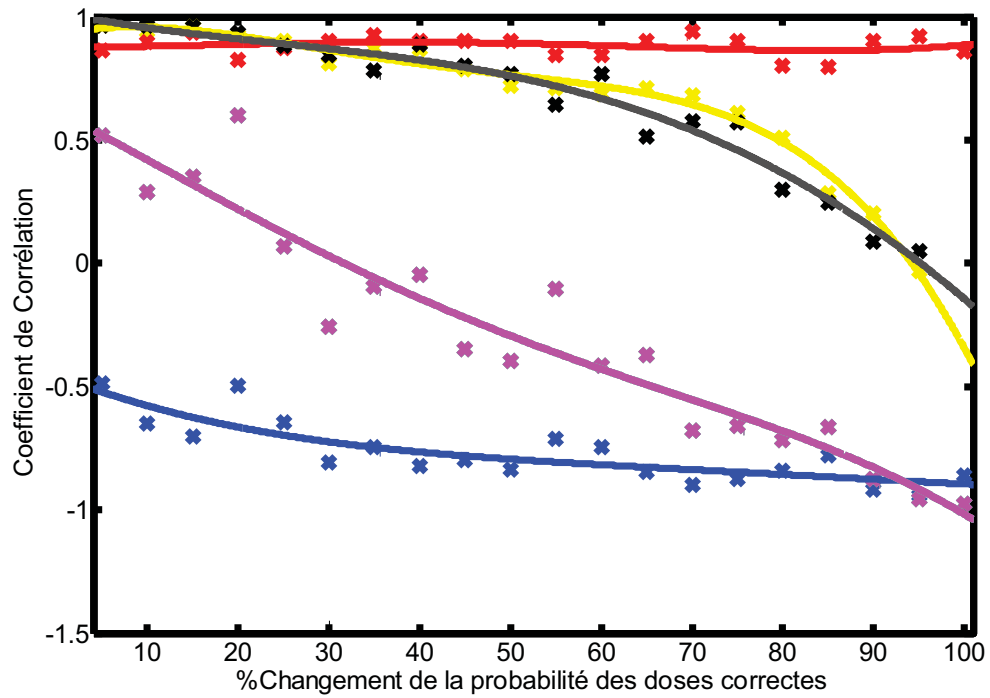


Figure (17) : PDO=20% et PDD=80%. Régime BID.

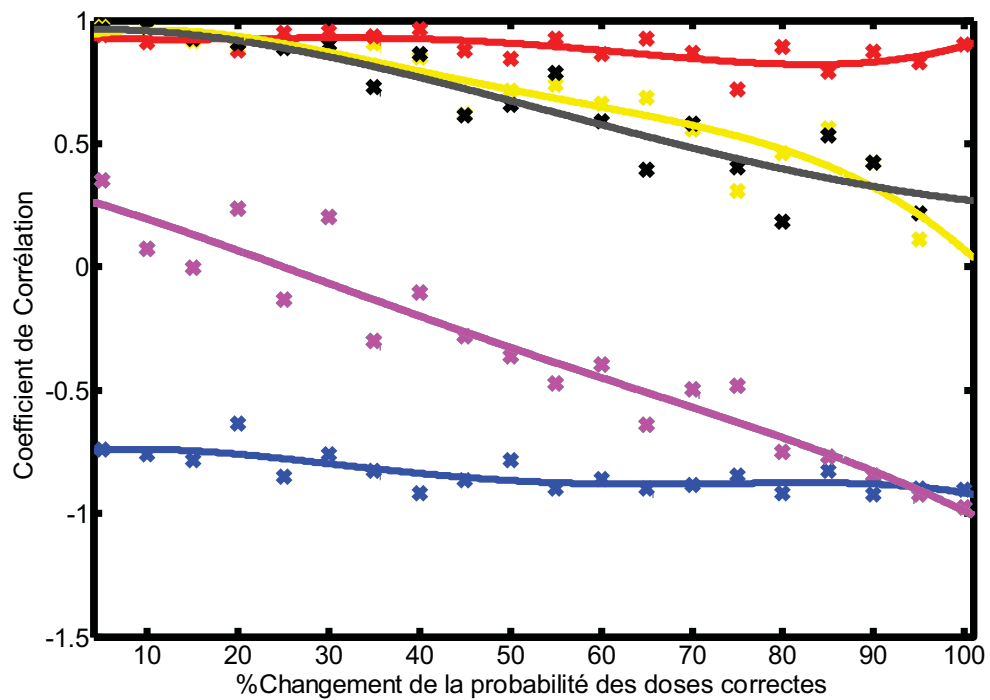


Figure (18) : PDO=15% et PDD=85%. Régime BID.

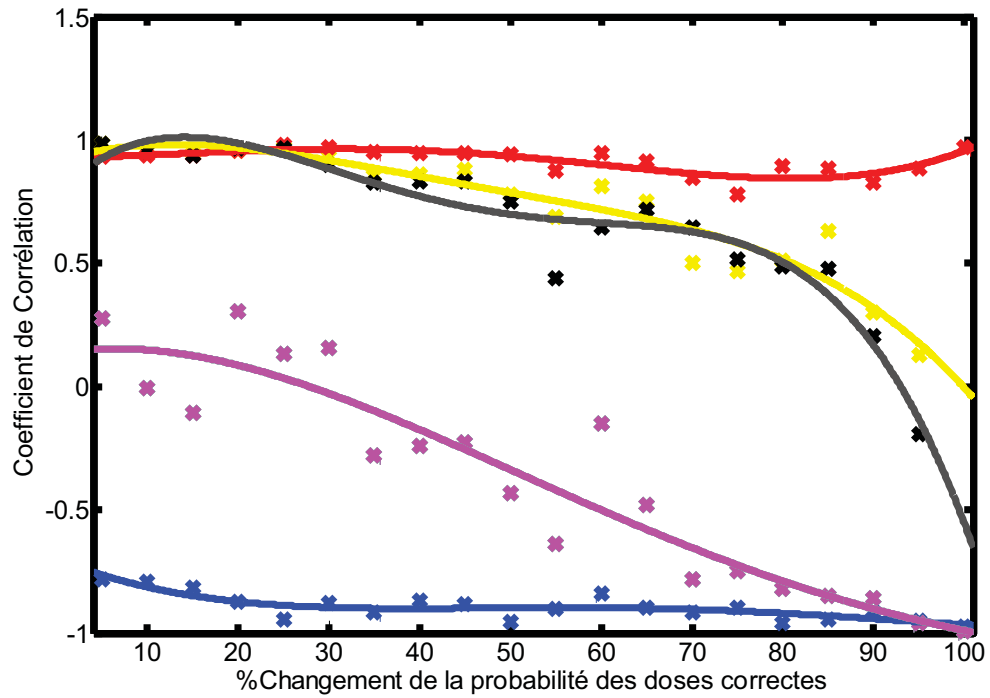


Figure (19) : PDO=10% et PDD=90%.

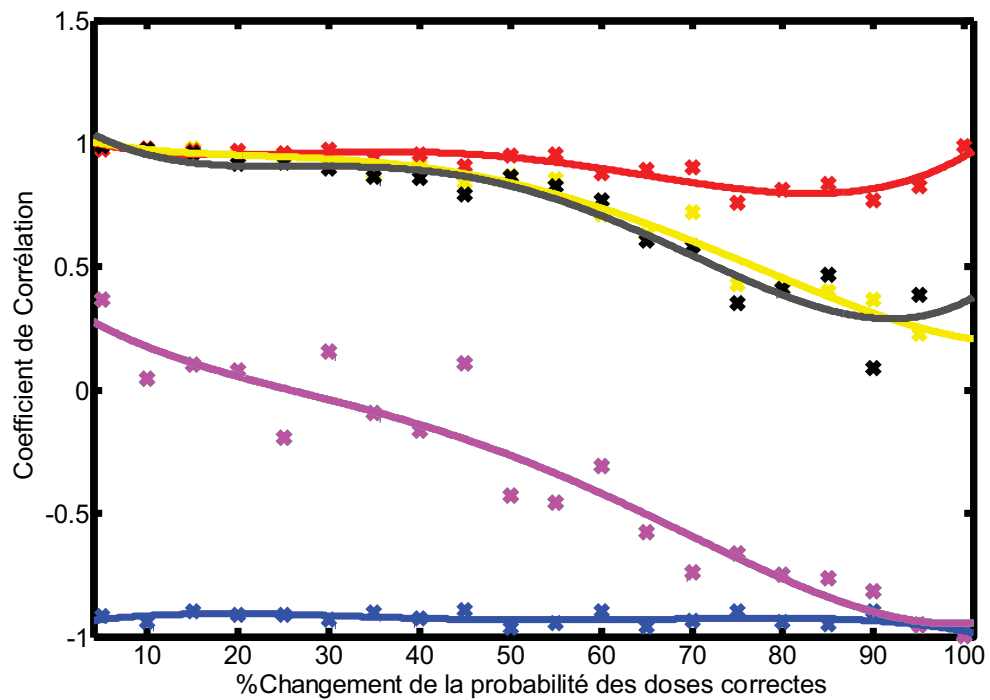
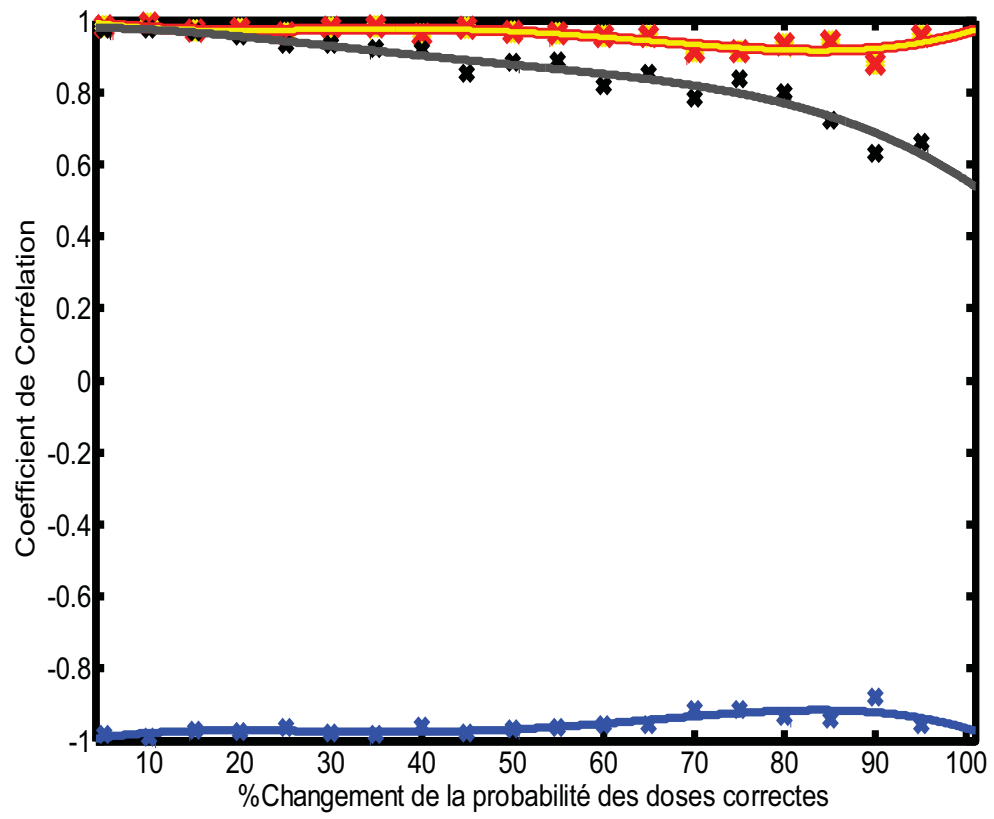


Figure (20) : PDO=5% et PDD=95%. Régime BID.



**Figure (21) :** PDO=0% et PDD=100%. Régime BID.



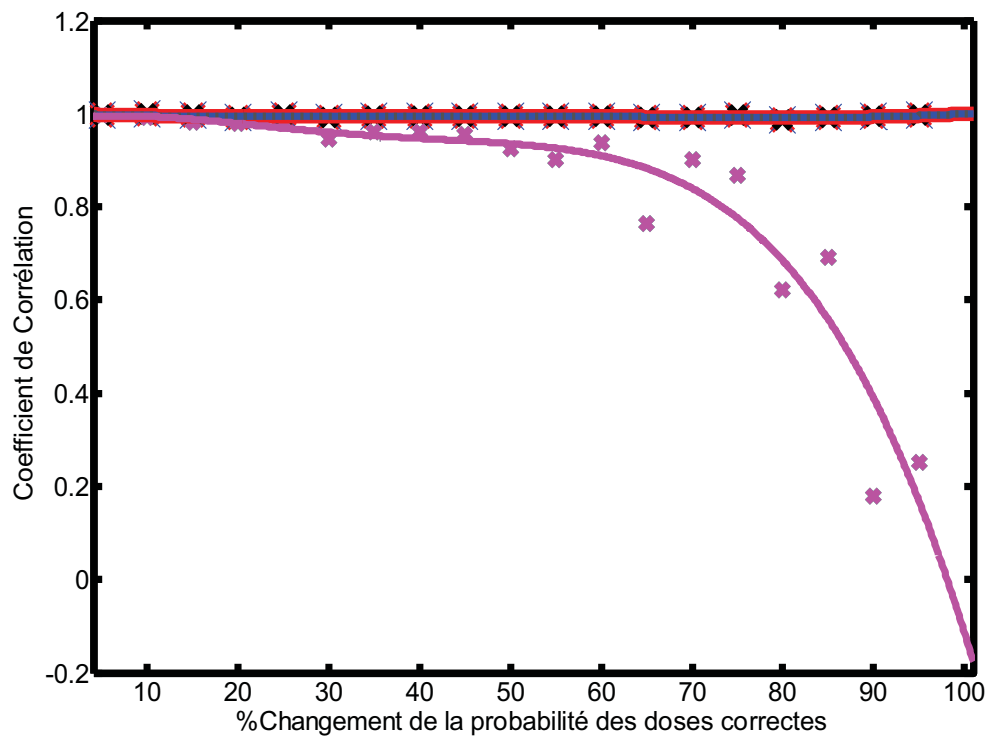
## 2. Figures des profils d'observance pour les cas supplémentaires concernant le régime QD

Les coefficients de corrélation des paramètres d'observance avec le temps thérapeutique en fonction des réductions des probabilités des doses correctes de 5 % jusqu'à 100 % des patients virtuels soumis au régime QD pour 360 jours.

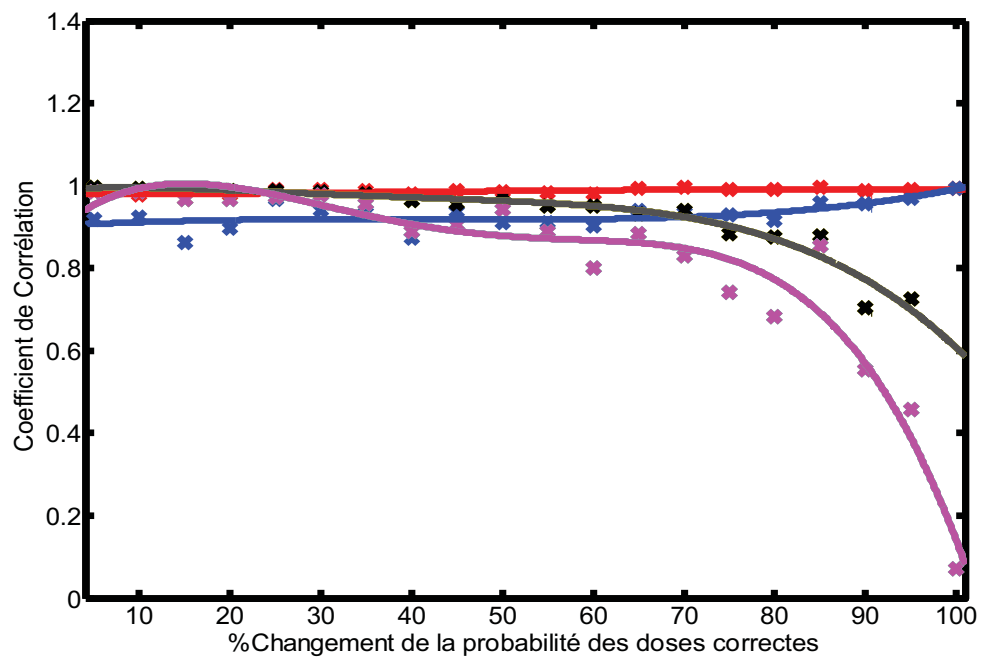
Les figures de 1 jusqu'à 21 représentent les pourcentages des doses oubliées par rapport aux doses incorrectes de 0 % jusqu'à 100 % respectivement.

Les courbes d'ajustement et les points des coefficients de corrélation pour les paramètres : **PDP**, **PJC**, **PDC**, **CT (100%)**, et **Z** sont en **bleu**, **noir**, **noir**, **mauve** et **rouge** respectivement.

Chaque point dans les figures est le résultat de 30 simulations pour 360 jours. Les courbes d'ajustement sont faites selon des équations polynomiales de quatrième degré pour seulement nous aider à voir clairement les différences entre les paramètres.



**Figure (1) :** PDO=100% et PDD=0%. Régime QD.



**Figure (2) :** PDO=95% et PDD=5%. Régime QD.

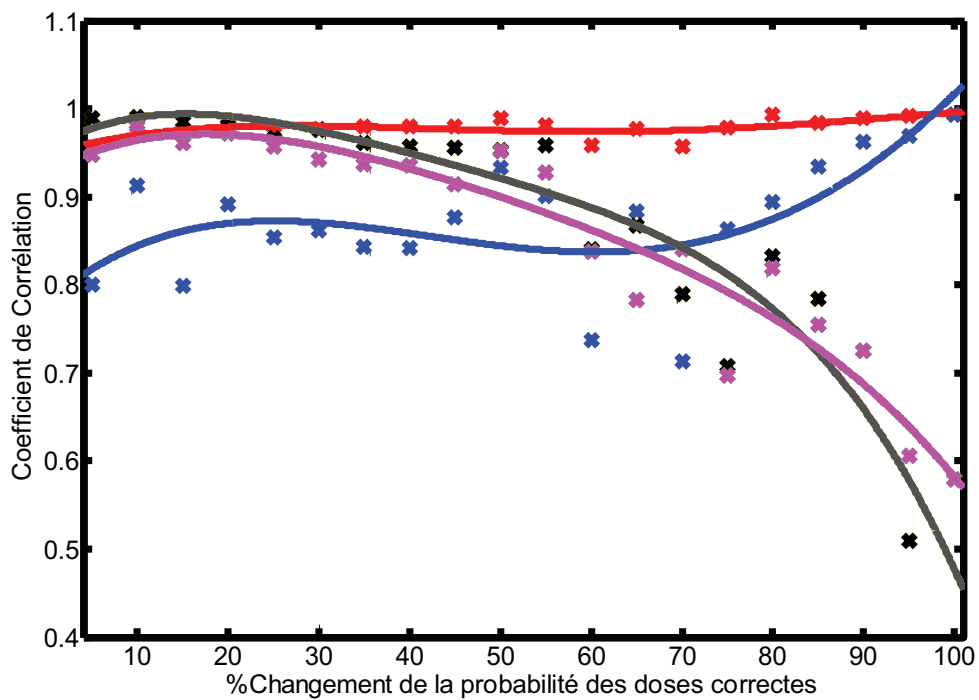


Figure (3) : PDO=90% et PDD=10%. Régime QD.

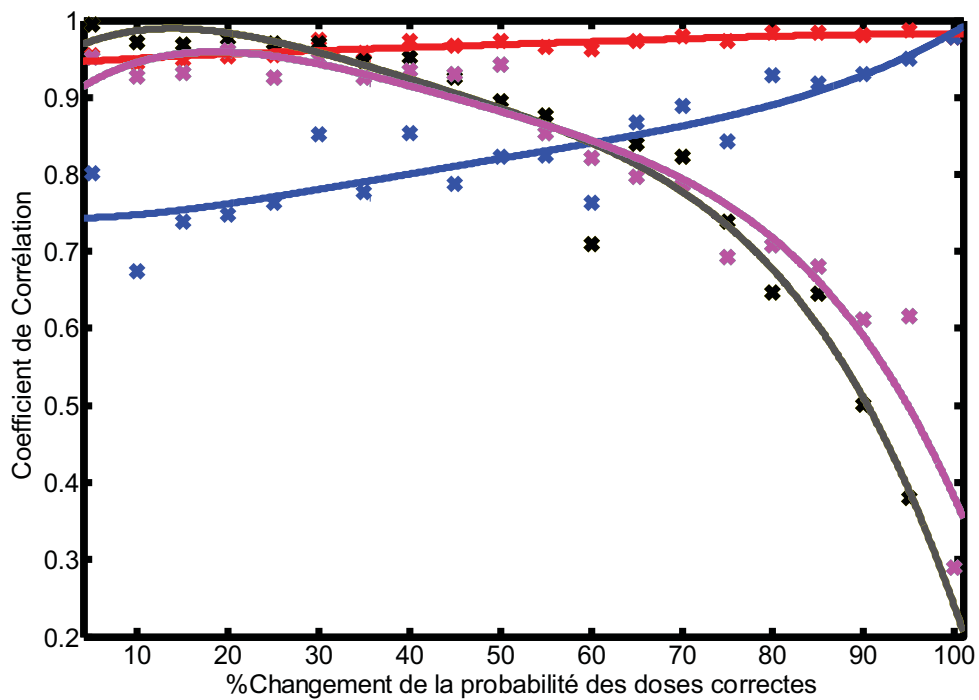


Figure (4) : PDO=85% et PDD=15%. Régime QD.

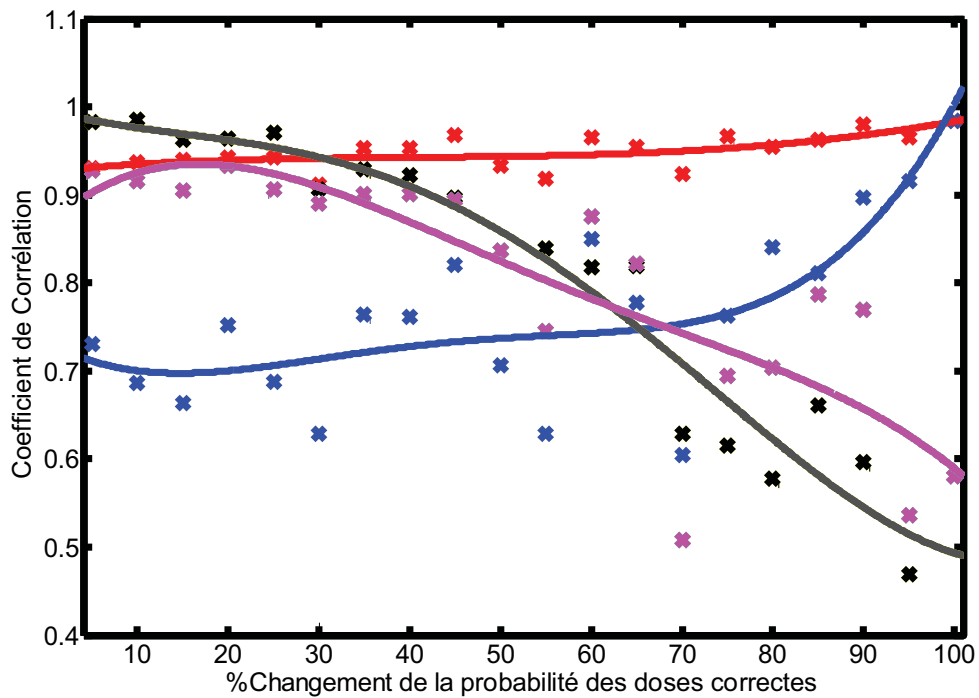


Figure (5) : PDO=80% et PDD=20%. Régime QD.

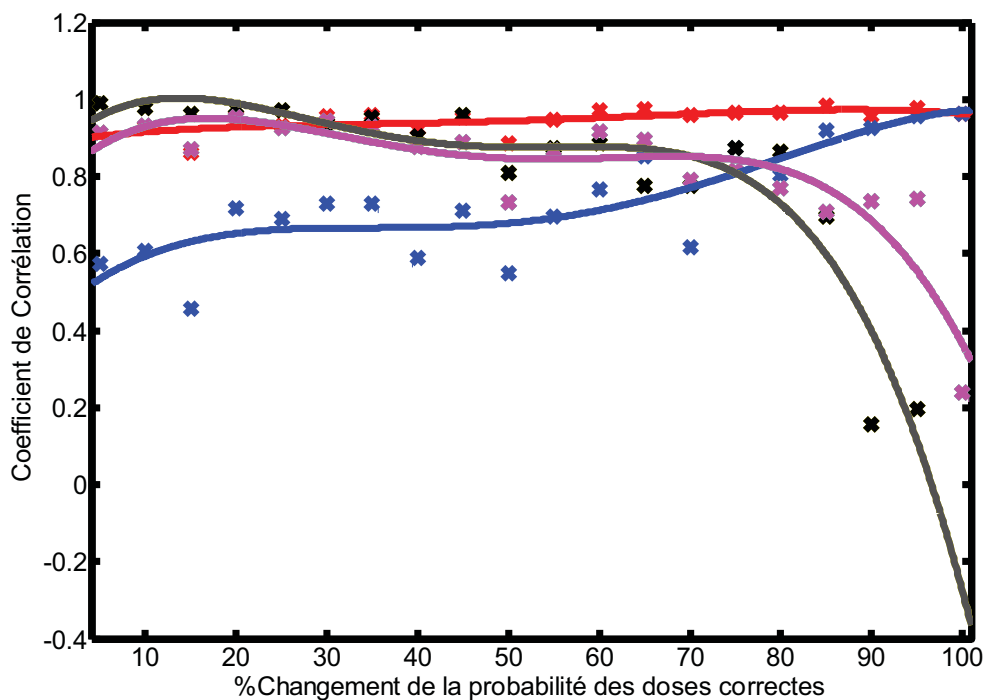


Figure (6) : PDO=75% et PDD=25%. Régime QD.

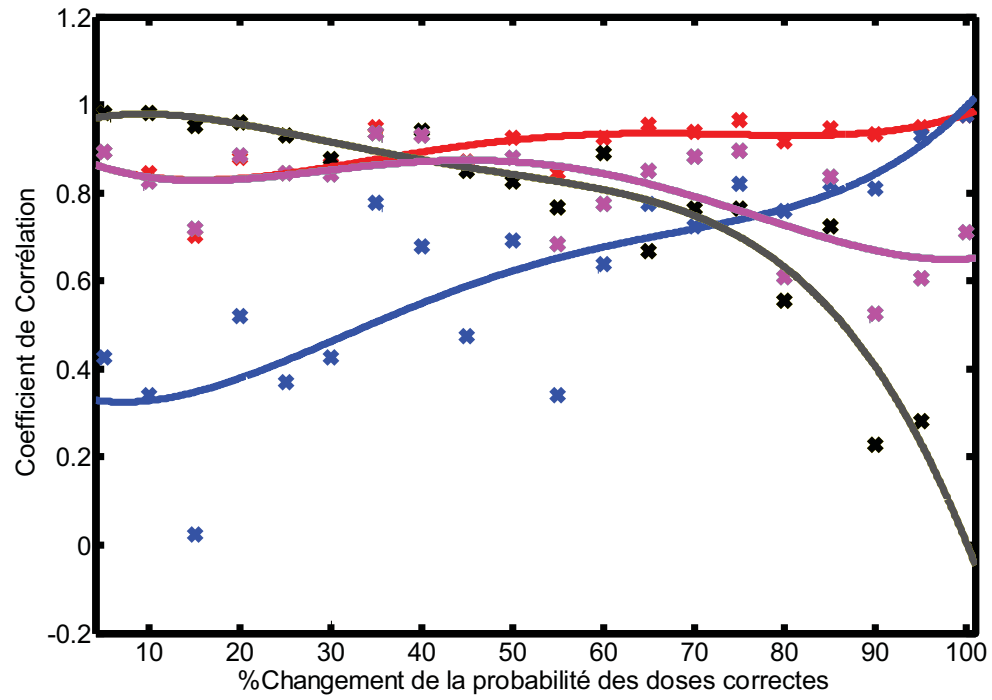


Figure (7) : PDO=70% et PDD=30%. Régime QD.

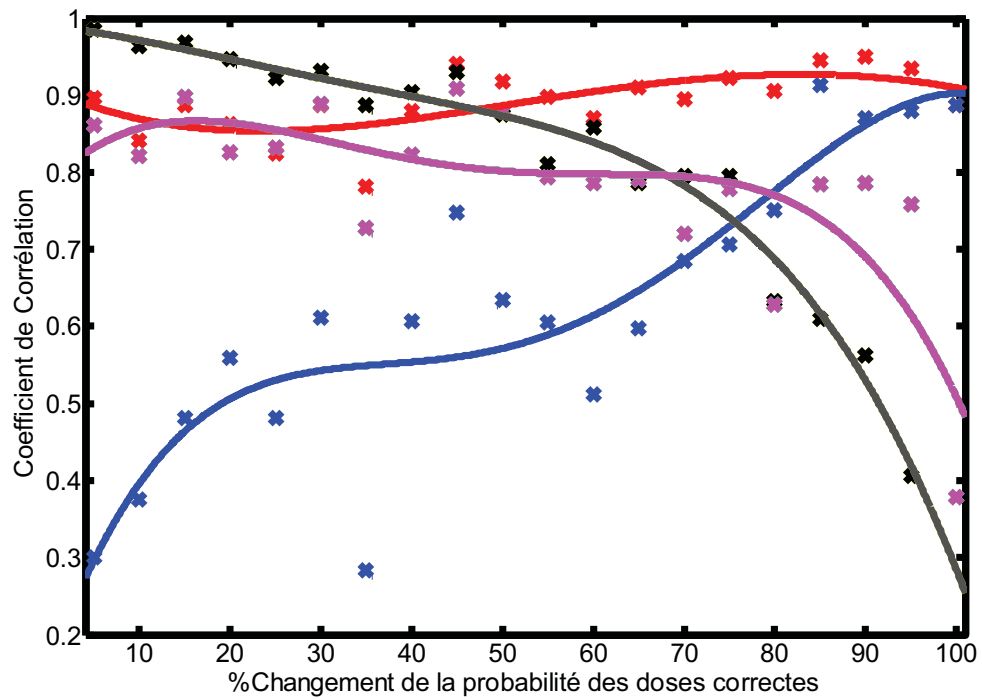


Figure (8) : PDO=65% et PDD=35%. Régime QD.

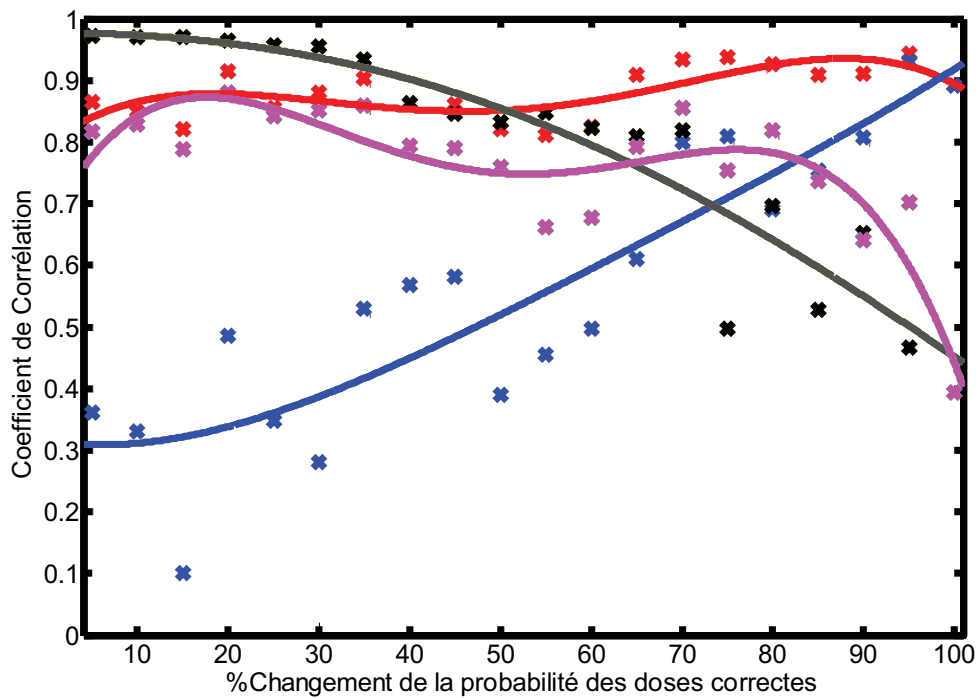


Figure (9) : PDO=60% et PDD=40%. Régime QD.

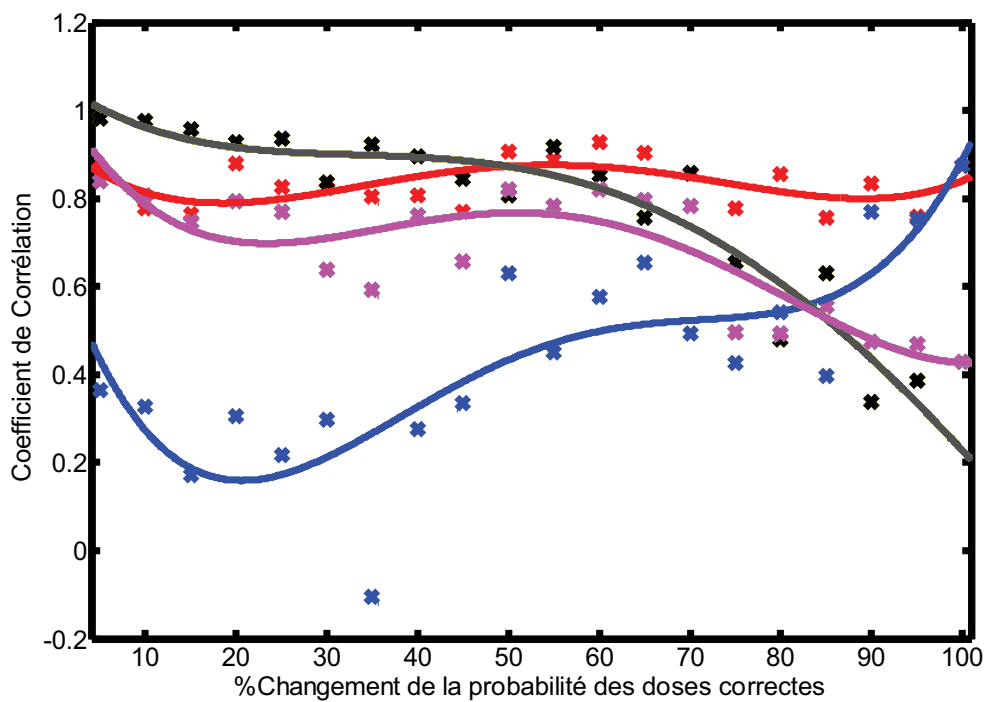


Figure (10) : PDO=55% et PDD=45%. Régime QD.

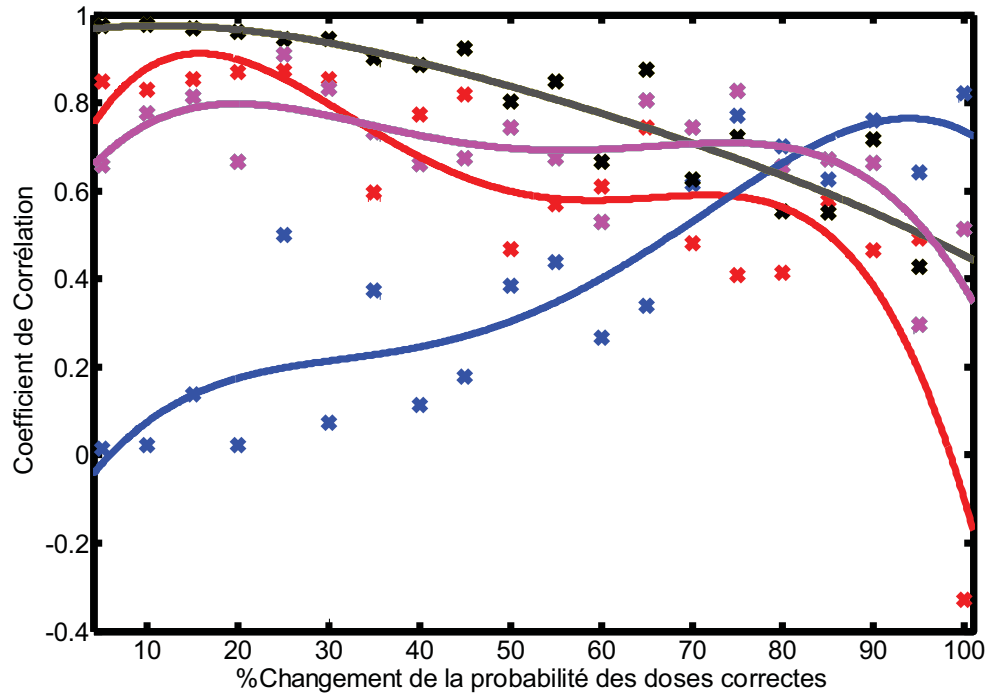


Figure (11) : PDO=50% et PDD=50%. Régime QD.

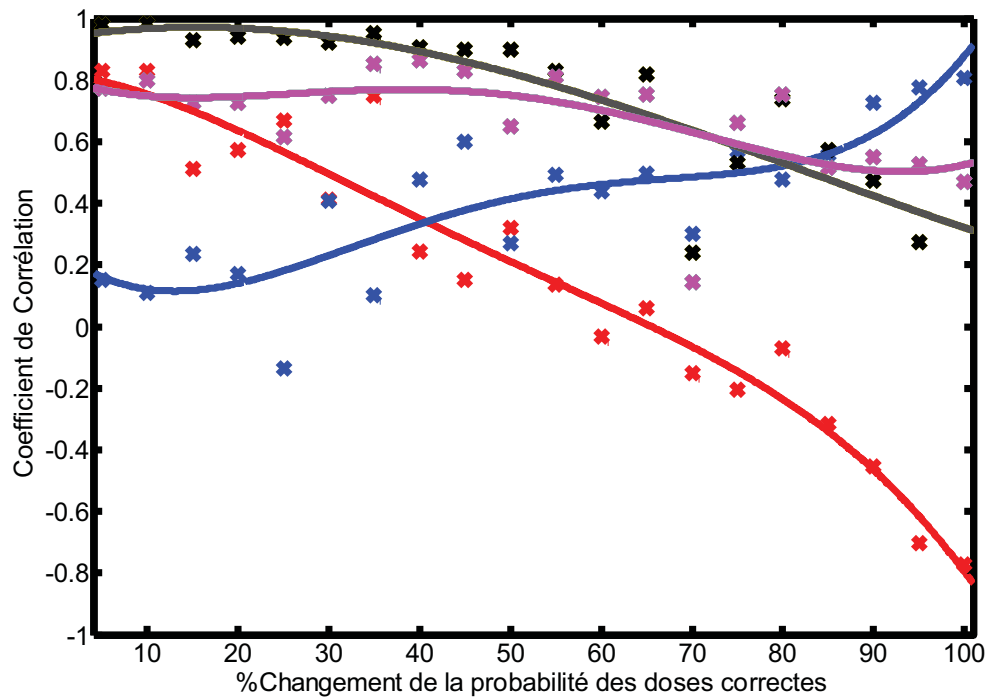


Figure (12) : PDO=45% et PDD=55%. Régime QD.

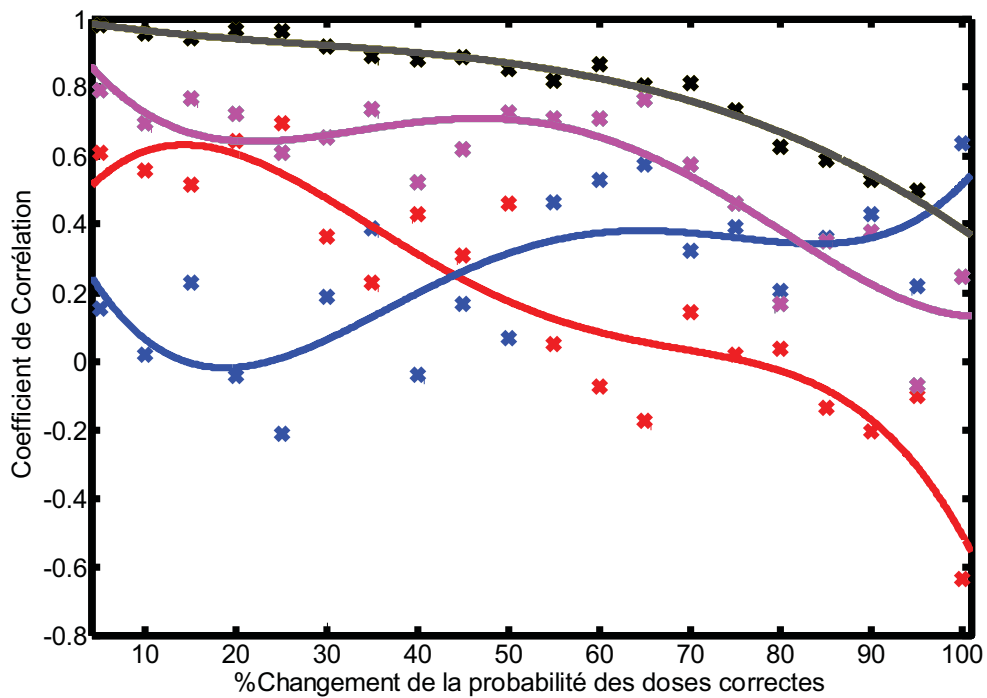


Figure (13) : PDO=40% et PDD=60%. Régime QD.

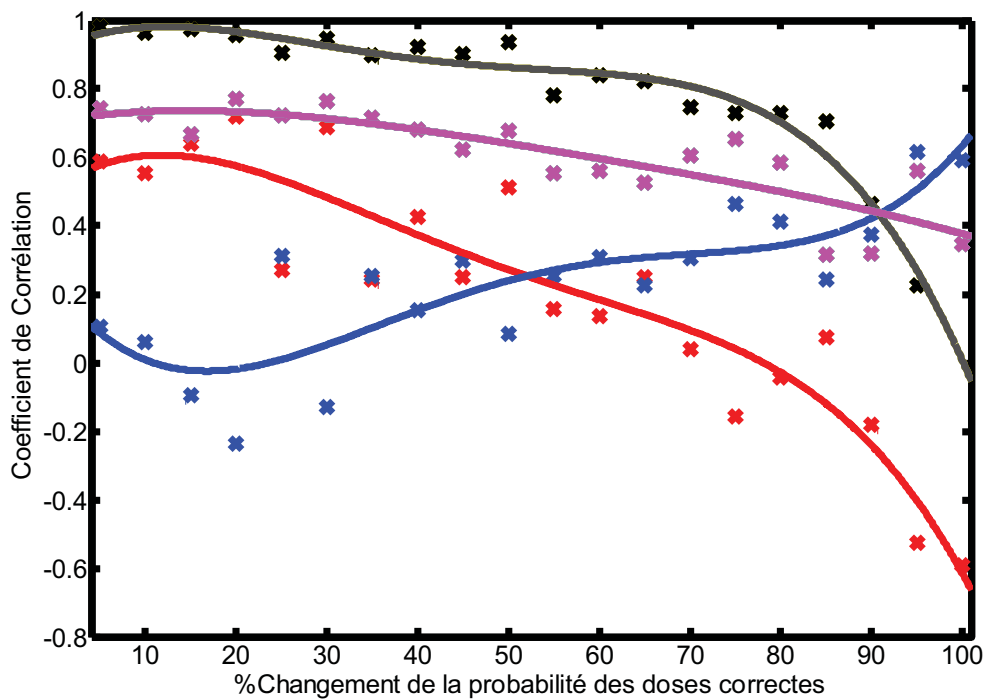


Figure (14) : PDO=35% et PDD=65%. Régime QD.



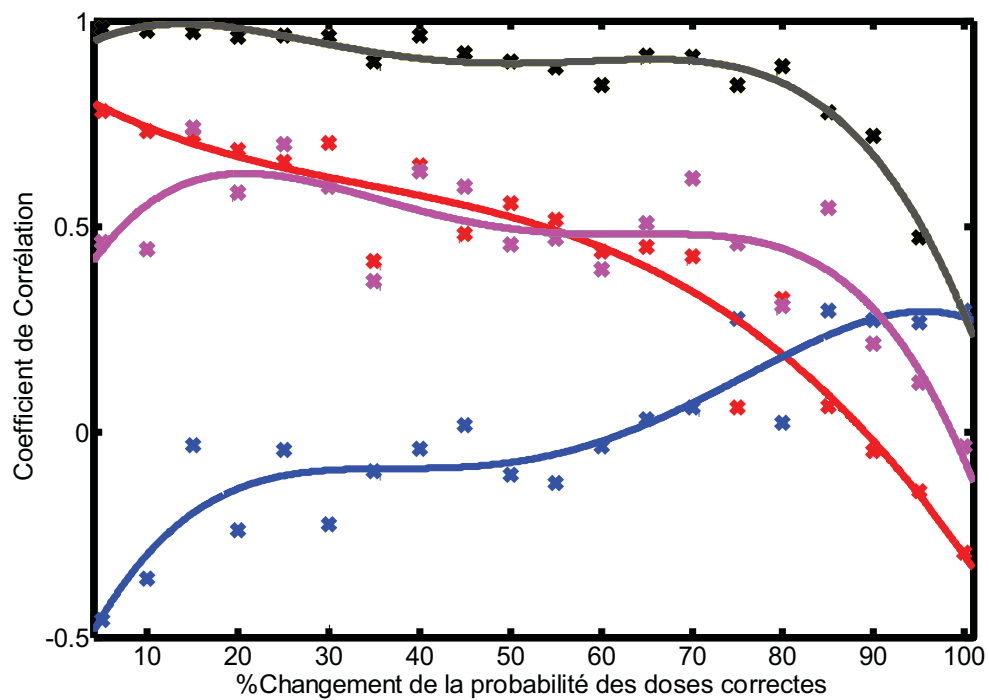


Figure (15) : PDO=30% et PDD=70%. Régime QD.

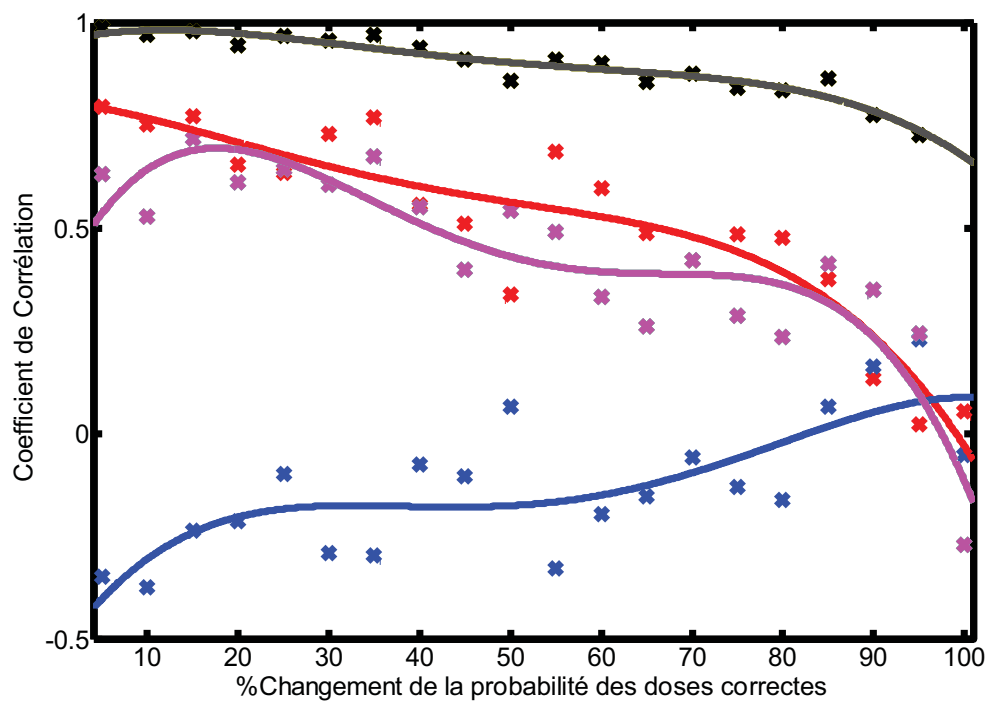


Figure (16) : PDO=25% et PDD=75%. Régime QD.

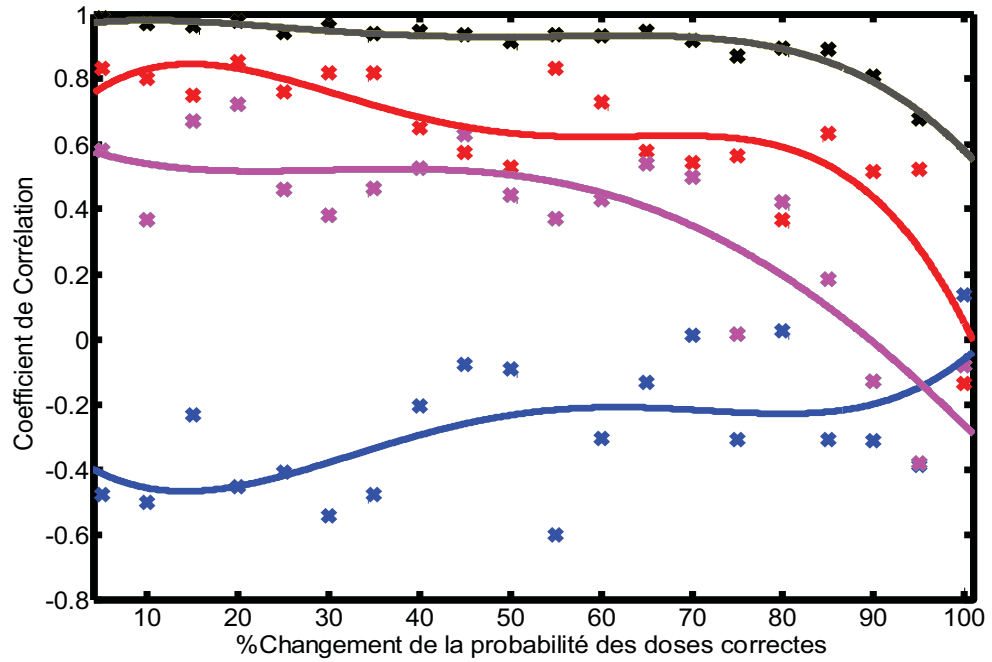


Figure (17) : PDO=20% et PDD=80%. Régime QD.

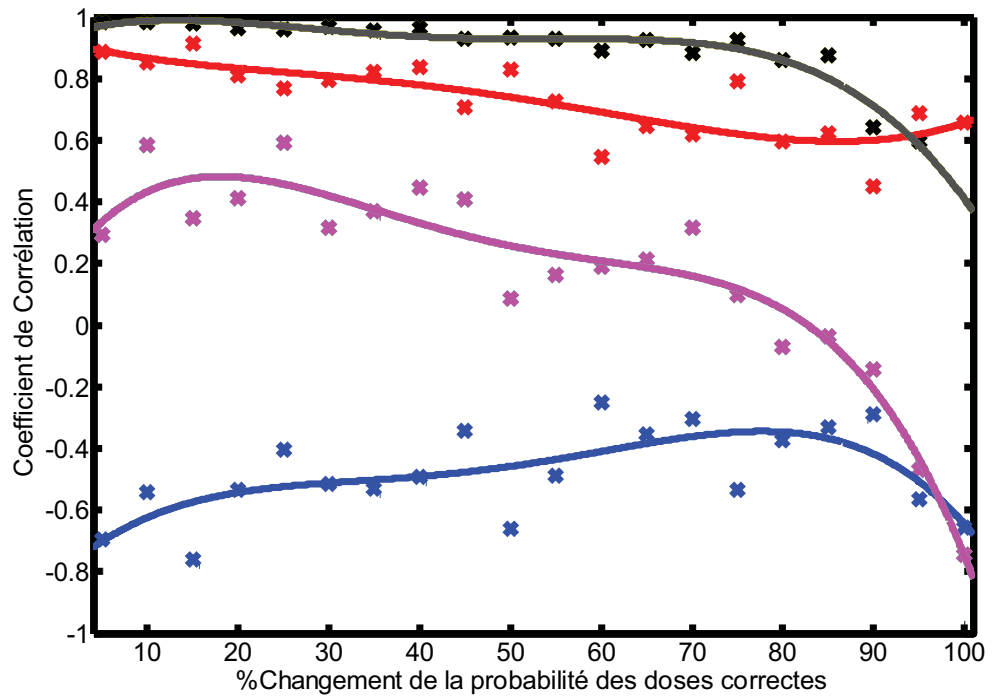


Figure (18) : PDO=15% et PDD=85%. Régime QD.

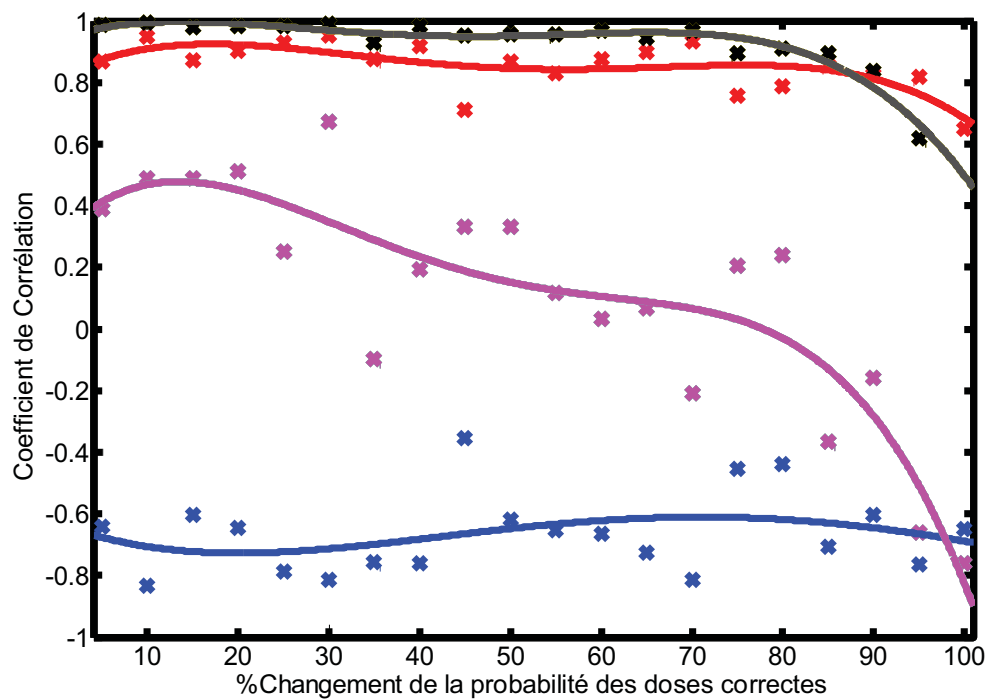


Figure (19) : PDO=10% et PDD=90%. Régime QD.

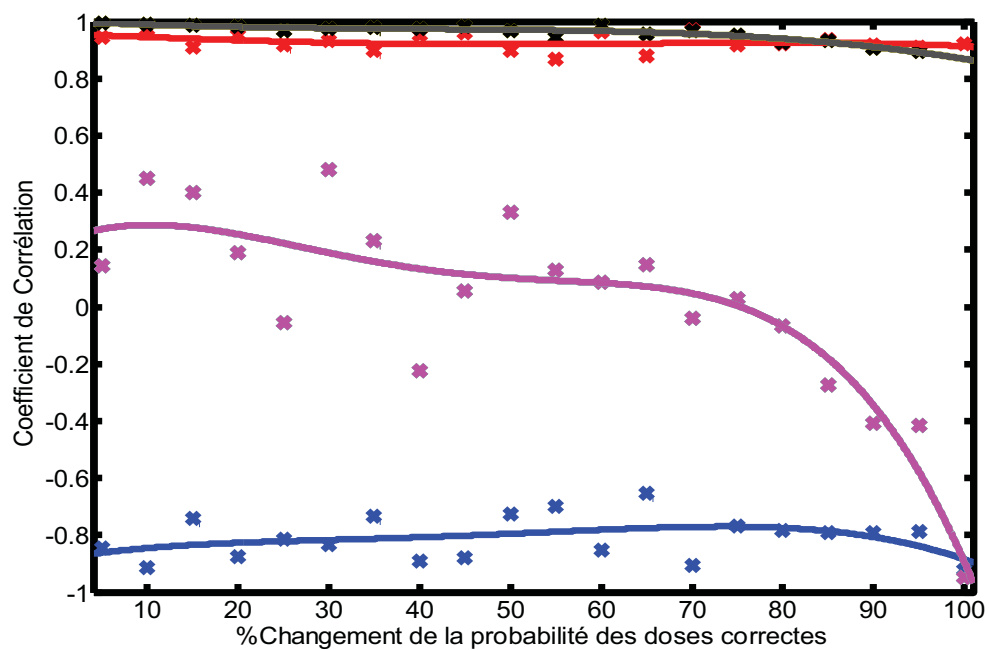
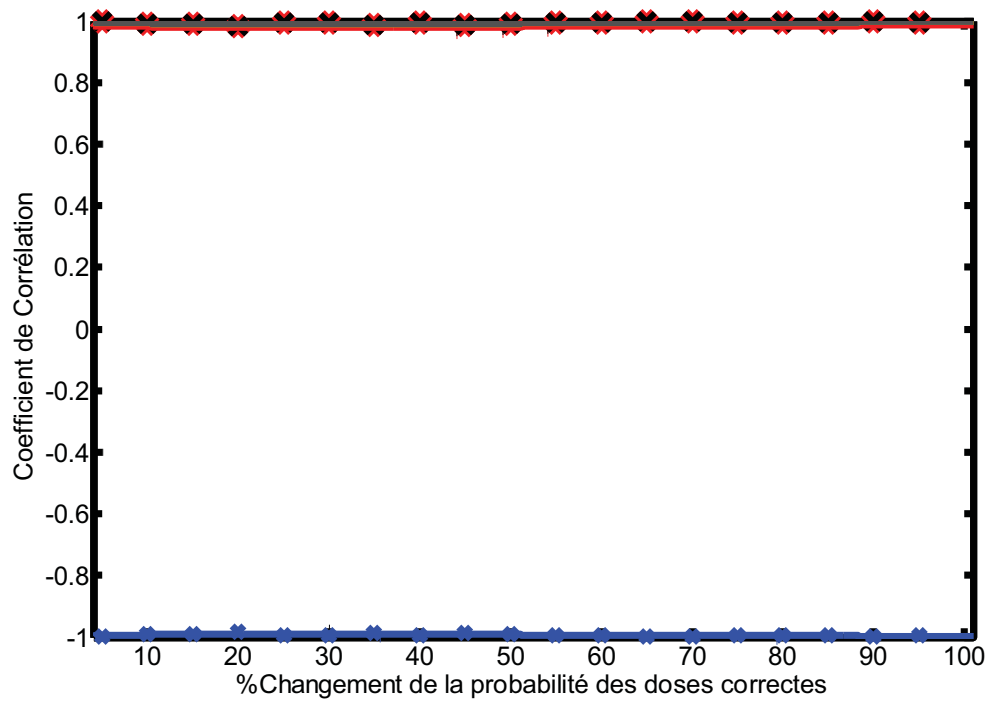


Figure (20) : PDO=5% et PDD=95%. Régime QD.



**Figure (21) :** PDO=0% et PDD=100%. Régime QD.

## Annexe 4 : Valeurs numériques des moyennes des coefficients de corrélation entre les paramètres et le temps thérapeutiques dans les différentes séries et catégories d'observance

| %DO | % DD | R de PDP | R de PDC | R de Z   | R de PJC | R de TC  |
|-----|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 100 | 0    | 0.848864 | 0.848864 | 0.848864 | 0.867801 | 0.969402 |
| 95  | 5    | 0.897279 | 0.756756 | 0.898958 | 0.736859 | 0.852981 |
| 90  | 10   | 0.866507 | 0.706083 | 0.885986 | 0.649945 | 0.838678 |
| 85  | 15   | 0.837905 | 0.684719 | 0.89958  | 0.680211 | 0.829872 |
| 80  | 20   | 0.728684 | 0.622771 | 0.846327 | 0.615745 | 0.765568 |
| 75  | 25   | 0.732647 | 0.622414 | 0.848894 | 0.626429 | 0.732348 |
| 70  | 30   | 0.67604  | 0.645646 | 0.828838 | 0.611824 | 0.715091 |
| 65  | 35   | 0.503168 | 0.637293 | 0.727632 | 0.640027 | 0.622202 |
| 60  | 40   | 0.372836 | 0.651903 | 0.641401 | 0.630109 | 0.504751 |
| 55  | 45   | 0.149688 | 0.629881 | 0.516389 | 0.641617 | 0.372808 |
| 50  | 50   | 0.033208 | 0.67103  | 0.542829 | 0.625259 | 0.306697 |
| 45  | 55   | -0.13138 | 0.674182 | 0.501854 | 0.673083 | 0.194855 |
| 40  | 60   | -0.30721 | 0.697766 | 0.638763 | 0.717511 | 0.054741 |
| 35  | 65   | -0.46704 | 0.63653  | 0.689884 | 0.647012 | -0.09617 |
| 30  | 70   | -0.6074  | 0.668371 | 0.775437 | 0.60171  | -0.18534 |
| 25  | 75   | -0.67706 | 0.600371 | 0.819705 | 0.573694 | -0.22344 |
| 20  | 80   | -0.77044 | 0.68992  | 0.881863 | 0.659978 | -0.28625 |
| 15  | 85   | -0.83902 | 0.69225  | 0.888803 | 0.659658 | -0.3534  |
| 10  | 90   | -0.89471 | 0.732133 | 0.916409 | 0.678333 | -0.38499 |
| 5   | 95   | -0.92763 | 0.740769 | 0.91106  | 0.712746 | -0.35195 |
| 0   | 100  | -0.95588 | 0.955883 | 0.955883 | 0.858335 | NaN      |

**Table (1) :** Les moyennes des coefficients de corrélation des paramètres d'observance :PDP, PDC, Z, PJC et TC (100 %) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime BID pour différents taux entre les DO et les DD. Pour chaque taux, on a simulé une série de profils de l'observance de 20 étapes selon la probabilité des DC (de 95 % à 0 %) et pour chaque profil on a simulé 30 patients pour 360 jours.

|            | R de PDP | R de PDC | R de Z   | R de PJC | R de TC  |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Moyenne    | 0.629744 | 0.693597 | 0.784065 | 0.671804 | 0.482077 |
| Écart type | 0.703713 | 0.275959 | 0.182809 | 0.290793 | 0.571167 |

**Table (2) :** Les moyennes des coefficients de corrélation de la catégorie globales des paramètres d'observance : PDP, PDC, Z, PJC et TC (100%) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime BID.

|            | CC PDP   | CC PDC   | CC Z     | CC PJC   | CC TC(100) |
|------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| Moyenne    | 0.604257 | 0.67976  | 0.771427 | 0.665984 | 0.682763   |
| Écart type | 0.327675 | 0.288365 | 0.187846 | 0.304637 | 0.273027   |

**Table (3) :** Les moyennes des coefficients de corrélation de la catégorie fréquente des paramètres d'observance : PDP, PDC, Z, PJC et TC (100%) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime BID.

|            | R de PDP | R de PDC | R de Z   | R de PJC | R de TC  |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Moyenne    | 0.552289 | 0.889392 | 0.83794  | 0.882249 | 0.805059 |
| Écart type | 0.340769 | 0.09575  | 0.117848 | 0.095437 | 0.151515 |

**Table (4) :** Les moyennes des coefficients de corrélation de la catégorie principale des paramètres d'observance : PDP, PDC, Z, PJC et TC (100%) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime BID.

| %DO | % DD | R de PDP | R de PDC | R de Z   | R de PJC | R de TC  |
|-----|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 100 | 0    | 0.994182 | 0.994182 | 0.994182 | 0.994182 | 0.802222 |
| 95  | 5    | 0.928813 | 0.92969  | 0.986816 | 0.92969  | 0.815808 |
| 90  | 10   | 0.87331  | 0.880529 | 0.978698 | 0.880529 | 0.853369 |
| 85  | 15   | 0.835455 | 0.82795  | 0.968378 | 0.82795  | 0.811756 |
| 80  | 20   | 0.763762 | 0.809427 | 0.94907  | 0.809427 | 0.801647 |
| 75  | 25   | 0.736139 | 0.817613 | 0.946552 | 0.817613 | 0.822265 |
| 70  | 30   | 0.616048 | 0.782633 | 0.902478 | 0.782633 | 0.799671 |
| 65  | 35   | 0.624438 | 0.819906 | 0.891963 | 0.819906 | 0.78369  |
| 60  | 40   | 0.560973 | 0.810626 | 0.881718 | 0.810626 | 0.762186 |
| 55  | 45   | 0.437471 | 0.787046 | 0.832483 | 0.787046 | 0.676345 |
| 50  | 50   | 0.389908 | 0.804033 | 0.610951 | 0.804033 | 0.692577 |
| 45  | 55   | 0.4016   | 0.762478 | 0.138868 | 0.762478 | 0.675595 |
| 40  | 60   | 0.25266  | 0.816506 | 0.186489 | 0.816506 | 0.556353 |
| 35  | 65   | 0.230214 | 0.812235 | 0.202507 | 0.812235 | 0.605672 |
| 30  | 70   | -0.01169 | 0.882066 | 0.408041 | 0.882066 | 0.458607 |
| 25  | 75   | -0.13101 | 0.897684 | 0.511969 | 0.897684 | 0.432403 |
| 20  | 80   | -0.28261 | 0.916846 | 0.62696  | 0.916846 | 0.355733 |
| 15  | 85   | -0.48169 | 0.902592 | 0.727786 | 0.902592 | 0.16841  |
| 10  | 90   | -0.66503 | 0.93308  | 0.85393  | 0.93308  | 0.102935 |
| 5   | 95   | -0.80994 | 0.961627 | 0.926669 | 0.961627 | 0.012098 |
| 0   | 100  | -0.99295 | 0.992948 | 0.992948 | 0.992948 | NaN      |

**Table (5) :** Les coefficients de corrélation des paramètres d’observance : PDP, PDC, Z, PJC et TC (100 %) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime QD pour différents taux entre les DO et les DD. Pour chaque taux, on a simulé une série de profils d’observance de 20 étapes selon la probabilité des DC (de 95 % à 0 %) et pour chaque profil on a simulé 30 patients pour 360 jours.

|            | R de PDP | R de PDC | R de Z   | R de PJC | R de TC  |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Moyenne    | 0.572375 | 0.86389  | 0.739022 | 0.86389  | 0.599467 |
| Écart type | 0.609564 | 0.161542 | 0.341275 | 0.161542 | 0.33137  |

**Table (6) :** Les moyennes des coefficients de corrélation de la catégorie globale des paramètres d'observance : PDP, PDC, Z, PJC et TC (100 %) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime QD.

|            | R de PDP | R de PDC | R de Z   | R de PJC | R de TC  |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Moyenne    | 0.7055   | 0.842148 | 0.903935 | 0.842148 | 0.783776 |
| Écart type | 0.251486 | 0.175514 | 0.137198 | 0.175514 | 0.166993 |

**Table (7) :** Les moyennes des coefficients de corrélation de la catégorie fréquente des paramètres d'observance : PDP, PDC, Z, PJC et TC (100 %) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime QD.

|            | R de PDP | R de PDC | R de Z   | R de PJC | R de TC  |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Moyenne    | 0.613849 | 0.945783 | 0.908199 | 0.945783 | 0.875256 |
| Écart type | 0.282365 | 0.048484 | 0.084765 | 0.048484 | 0.090894 |

**Table (8) :** Les moyennes des coefficients de corrélation de la catégorie principale des paramètres d'observance : PDP, PDC, Z, PJC et TC (100 %) avec le temps thérapeutique pour des patients virtuels soumis au régime QD.