



## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES MATHÉMATIQUES

#### Modélisation, analyse et contrôle de systèmes pharmacocinétiques : application au méropénem

Themans, Pauline

*Award date:*  
2015

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



UNIVERSITÉ DE NAMUR

Faculté des Sciences

# Modélisation, analyse et contrôle de systèmes pharmacocinétiques : application au méropénem

Promoteur :  
Joseph Winkin

Directeur :  
Flora Musuamba Tshinanu

Mémoire présenté pour l'obtention  
du grade académique de master en Sciences Mathématiques, à finalité approfondie  
Pauline THÉMANS

Juin 2015



# Remerciements

Le présent mémoire, résultat d'un travail de recherche de près d'un an et demi, n'aurait pu être mené à bien sans la contribution de certaines personnes à qui je tiens à adresser mes plus sincères remerciements.

En premier lieu, je remercie Monsieur Joseph Winkin, professeur à l'Université de Namur et promoteur de ce mémoire, ainsi que Madame Flora Musuamba Tshinanu, associée de recherche à l'*University College London* et directrice du présent travail. L'élaboration d'un tel projet n'aurait pu avoir lieu sans leur investissement. Je leur adresse toute ma gratitude pour leur disponibilité, leurs précieux conseils, leurs encouragements et la confiance qu'ils m'ont accordée.

J'adresse également mes remerciements à toute l'équipe du *Department of clinical pharmacology & therapeutics, University College London*, au sein de laquelle j'ai réalisé un stage de trois mois, stage accompli dans le cadre de mon mémoire. En particulier, je remercie Sean et Salvo pour leur aide, leurs conseils et leur patience. Je tiens évidemment à remercier Monsieur Oscar Della Pasqua, professeur à l'*University College London* et directeur de l'unité de recherche, pour son accueil, l'intérêt qu'il a pu porter à mon projet et la pertinence de ses remarques.

Je remercie aussi mes amis mathématiciens et ma famille pour leur présence et leur soutien tout au long de mes études. Un merci tout particulier s'adresse à ma maman pour le temps qu'elle a consacré aux nombreuses relectures de mon mémoire, mais aussi pour sa grande patience et ses bons conseils. Enfin, je tiens à remercier Catherine et Éric pour la dernière lecture.



---

## Résumé

Ce mémoire de Master, en mathématiques appliquées aux sciences pharmaceutiques, s'intéresse à la pharmacocinétique, discipline bien précise de la pharmacologie clinique. En quelques mots, la pharmacocinétique étudie l'évolution au cours du temps de la concentration, généralement la concentration plasmatique, d'un médicament, depuis son arrivée dans l'organisme jusqu'à son élimination. Dans le cadre de ce projet, nous étudions le méropénem, un antibiotique destiné à éradiquer les infections pulmonaires causées par certaines bactéries. En particulier, le méropénem est utilisé pour traiter les patients atteints de pneumonie nosocomiale. Nous retrouvons, dans le présent travail, trois grandes parties : une introduction aux notions de base de la pharmacocinétique et aux modèles compartimentaux, modèles les plus largement répandus dans le domaine de la pharmacocinétique ; le développement, à partir de données cliniques, de modèles pharmacocinétiques probabilistes pour le méropénem ; et la conception de lois de contrôle visant à atteindre et à rester au-dessus d'une concentration cible fixée. Notre objectif, en termes pharmaceutiques, est de déterminer la posologie optimale à appliquer.

**Mots clés** : systèmes commandés, systèmes dynamiques positifs linéaires temps invariant (L.T.I.), matrice de Metzler, modélisation pharmacocinétique, modélisation à effets mixtes non linéaires, NONMEM®, simulations, systèmes de régulation, régulateur PI, ajustement posologique

## Abstract

This present Master Thesis, in mathematics applied to pharmaceutical sciences, addresses pharmacokinetics, a specific discipline of clinical pharmacology. In few words, the pharmacokinetics studies the concentration time course, especially plasma concentration, of a drug from its arrival in the body to its elimination. In the framework of this project, we analyse meropenem, an antibiotic used to eradicate infections caused by certain bacteria and, in particular, to treat patients with severe nosomial pneumonia. In this work, we can find three main parts : an introduction to basics of pharmacokinetics and compartmental modelling, the most widely used kind of models in the pharmacokinetics field ; the development of probabilistic models for meropenem, using clinical data ; and the design of control laws that aim to reach and stay above a fixed target concentration. Our goal, in pharmacological terms, is to find the optimal dosing regimen.

**Keywords** : controlled systems, nonnegative linear time-invariant dynamical systems, Metzler matrix, pharmacokinetic modelling, nonlinear mixed effects modelling, NONMEM®, simulations, regulator systems, PI regulator, optimal dosing regimen



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Préliminaires mathématiques</b>	<b>3</b>
1.1 Terminologie et notations . . . . .	3
1.2 Systèmes dynamiques positifs . . . . .	3
1.3 Inégalité matricielle linéaire . . . . .	5
1.4 Systèmes linéaires et graphes . . . . .	7
<b>2 Introduction à la pharmacocinétique</b>	<b>9</b>
2.1 Absorption . . . . .	10
2.1.1 Résorption . . . . .	10
2.1.2 Voies d'administration et effets de premier passage . . . . .	11
2.1.3 Absorption dans le cas de l'administration orale . . . . .	11
2.2 Distribution . . . . .	12
2.3 Élimination . . . . .	14
<b>3 Modélisation pharmacocinétique classique</b>	<b>17</b>
3.1 Terminologie . . . . .	17
3.2 Modèle à un compartiment . . . . .	18
3.2.1 Administration par voie orale . . . . .	19
3.2.2 Administration par voie intraveineuse . . . . .	20
3.3 Modèle à deux compartiments . . . . .	22
3.3.1 Hypothèses du modèle . . . . .	22
3.3.2 Administration par voie orale . . . . .	23
3.3.3 Administration par voie intraveineuse . . . . .	24
3.3.4 Solutions analytiques . . . . .	24
3.4 Modèles multicompartimentaux . . . . .	27
3.5 Paramètres pharmacocinétiques . . . . .	27
3.6 Demi-vie . . . . .	28
<b>4 Modèle à base physiologique</b>	<b>31</b>
4.1 Introduction à la circulation sanguine . . . . .	31
4.2 Modèle physiologique et modèle compartimental . . . . .	32
4.3 Construction du modèle physiologique . . . . .	32
4.4 Système différentiel commandé . . . . .	35
4.5 Données cliniques et calibrage . . . . .	36
<b>5 Modélisation à effets mixtes</b>	<b>39</b>
5.1 Modèle pharmacocinétique de la population . . . . .	39
5.1.1 Variabilité . . . . .	40
5.1.2 Estimation des paramètres . . . . .	40
5.1.3 Paramètre de mise à échelle . . . . .	41

5.1.4	Introduction des covariables . . . . .	42
5.1.5	Fiabilité et validation . . . . .	42
5.2	Modèle classique à un compartiment . . . . .	44
5.3	Modèle classique à deux compartiments . . . . .	46
5.4	Modèle à trois compartiments . . . . .	47
5.5	Modèle à base physiologique . . . . .	50
<b>6</b>	<b>Analyse dynamique des modèles</b>	<b>53</b>
6.1	Description interne . . . . .	53
6.2	Stabilité . . . . .	54
6.3	Forme normale de Frobenius . . . . .	57
6.4	Observabilité . . . . .	59
6.5	Contrôlabilité . . . . .	60
6.6	Accessibilité des systèmes positifs . . . . .	61
6.7	Étude de la réponse . . . . .	64
6.7.1	Fonction de transfert . . . . .	65
6.7.2	Transformée de Laplace de la fonction d'entrée . . . . .	67
6.7.3	Réponse temporelle du système . . . . .	68
<b>7</b>	<b>Systèmes de contrôle par feedback</b>	<b>71</b>
7.1	Réponse indicielle . . . . .	72
7.2	Compensateur stabilisant . . . . .	74
7.3	Compensateur régulant . . . . .	76
7.4	Régulateur proportionnel-intégral . . . . .	77
7.4.1	Régulateur à action proportionnelle . . . . .	77
7.4.2	Régulateur à action proportionnelle et intégrale . . . . .	78
7.4.3	Sortie du compensateur et sortie du processus . . . . .	79
7.4.4	Paramètres de design . . . . .	80
7.5	Stabilité et robustesse . . . . .	81
7.5.1	Diagramme de Nyquist . . . . .	81
7.5.2	Marge de phase et marge de gain . . . . .	83
<b>8</b>	<b>Ajustement posologique</b>	<b>87</b>
8.1	Passage de NONMEM à MATLAB . . . . .	87
8.2	Perfusion continue à vitesse constante . . . . .	90
8.2.1	Application au modèle compartimental . . . . .	91
8.2.2	Application au modèle physiologique . . . . .	92
8.3	Perfusion répétée . . . . .	92
8.3.1	Application au modèle compartimental . . . . .	94
8.3.2	Application au modèle physiologique . . . . .	96
8.4	Système de régulation . . . . .	96
8.4.1	Perfusion continue à vitesse variable . . . . .	97
8.4.2	Adaptation du régime transitoire . . . . .	99
8.5	Perspectives . . . . .	102
	<b>Conclusion</b>	<b>103</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>105</b>
	<b>Liste des symboles</b>	<b>109</b>
	<b>A Démonstration de la positivité des solutions</b>	<b>113</b>

<b>B</b>	<b>Démonstration du théorème de Perron-Frobenius</b>	<b>117</b>
<b>C</b>	<b>Résultats NONMEM®</b>	<b>121</b>
C.1	Modèle à un compartiment . . . . .	121
C.2	Modèle à deux compartiments . . . . .	123
C.3	Modèle à trois compartiments . . . . .	126
C.4	Modèle à base physiologique . . . . .	131



# Introduction

Le présent mémoire de Master, en mathématiques appliquées, s’ancre dans un domaine de recherche actuel en pharmacologie clinique et se place dans la continuité du travail réalisé par Florence Peteers en 2013 dans le cadre de son mémoire intitulé *Modélisation et contrôle de systèmes non négatifs : Applications à la pharmacocinétique* [20]. Ce projet est réalisé sous la direction de Monsieur Joseph Winkin, professeur à l’Université de Namur, et de Madame Flora Musuamba Tshinanu, associée de recherche, *Department of clinical pharmacology & therapeutics, School of life and medical sciences, University College London*.

Le médicament étudié au cours du travail de mémoire, et plus particulièrement durant une période de stage de trois mois au département de thérapie et pharmacologie clinique de l’*University College London*, est un antibiotique destiné à éradiquer les infections pulmonaires causées par certaines bactéries ; cet antibiotique est connu sous le nom de **méropénem**. Le méropénem est notamment utilisé pour traiter les patients atteints de pneumonie nosocomiale. Également connue sous le nom de pneumopathie hospitalière, la pneumonie nosocomiale se définit comme une infection pulmonaire se manifestant après au moins 48 heures d’hospitalisation, contrairement à la pneumonie communautaire qui est, comme son nom l’indique, contractée suite à des contacts sociaux. Cette maladie infectieuse est associée à un taux de mortalité de 30 à 70 % parmi les patients en soins intensifs.

Le méropénem s’administre par perfusion intraveineuse, directement dans le sang artériel, et agit au niveau des poumons. On dit que les poumons représentent le *site d’action*, ou *site d’effet*. Il n’existe, à l’heure actuelle, aucun protocole de dosage clair, basé sur des considérations microbiologiques et/ou pratiques, et les schémas posologiques varient d’un centre clinique à l’autre sans raison apparente. C’est pour cette raison que des recherches pour la détermination du meilleur régime de dosage (la quantité à injecter, la durée d’administration, etc.) sont encore nécessaires. Le méropénem est un médicament relativement bien toléré qui possède un large spectre antibactérien. Le but étant d’éradiquer l’infection pulmonaire, il est nécessaire de garder la concentration au-dessus d’un certain niveau. Dans l’étude PROMESSE, menée par F. FRIPPIAT, F. MUSUAMBA TSHINANU et al. [9], des posologies sont proposées. Actuellement, les méthodes employées dans ce but sont les simulations. L’idée dans laquelle ce projet se construit est de déterminer un **outil systématique d’aide à la décision pour l’ajustement posologique**, implémentable dans la pratique clinique et adaptable dans différents contextes.

Le premier chapitre introduit ou rappelle quelques notions mathématiques. En particulier, nous discutons des systèmes dynamiques dits positifs. Ce sont ces modèles qui sont utilisés dans la modélisation pharmacocinétique des médicaments.

La partie suivante, divisée en deux chapitres, consiste en une introduction à la pharmacocinétique. En quelques mots, la pharmacocinétique est une science qui étudie l’évolution temporelle de la concentration d’un médicament, depuis son arrivée dans l’organisme jusqu’à son élimination. Dans un premier temps, le chapitre *Introduction à la pharmacocinétique* met en place la théorie liée à la pharmacocinétique en distinguant les trois grandes étapes que sont l’absorption, la distribution et l’élimination. Nous voyons alors apparaître les concepts de base de biodisponibilité, de volume de distribution et de clairance. Ensuite, nous présentons les modèles les plus largement répandus dans le domaine de la pharmacocinétique, à savoir les modèles compartimentaux ou, plus particulièrement, les modèles compartimentaux mamillaires. Ce dernier

chapitre est construit selon une approche pédagogique, en augmentant progressivement le nombre de compartiments et en distinguant les deux principales voies d'administration que sont l'administration orale et l'administration intraveineuse. Les compartiments de tels modèles sont des compartiments virtuels auxquels nous attribuons des volumes virtuels. De plus, les échanges de matière sont caractérisés par des constantes de vitesse que nous relierons par la suite à la notion de clairance intercompartimentale. Nous avons les outils pour introduire une nouvelle notion, la demi-vie apparente du médicament.

Par après, nous étudions un modèle dit à base physiologie pour décrire l'évolution de la concentration du méropénem dans l'organisme. Il est également construit à partir de compartiments mais se distingue des modèles compartimentaux classiques par son aspect physiologique et anatomique. En effet, dans ce cas, les compartiments en jeu sont caractérisés par des volumes réels, et non virtuels, et la clairance intercompartimentale, apparaissant dans les modèles compartimentaux, trouve son équivalent dans les vitesses de perfusion organique réelles.

Le chapitre suivant concerne l'élaboration de modèles pharmacocinétiques probabilistes pour le méropénem. D'une part, nous construisons le modèle compartimental décrivant au mieux les concentrations observées (données cliniques) et, d'autre part, nous estimons les paramètres du modèle physiologique. Pour ce faire, nous utilisons une approche de modélisation à effets mixtes non linéaires. Le volet aléatoire intervient pour tenir compte d'une propriété fondamentale des systèmes biologiques : la variabilité. Nous évoquons deux variabilités, la variabilité interindividuelle (entre les individus) et la variabilité intra-individuelle (chez un même individu, dans des situations différentes). Ces dernières sont captées par des variables aléatoires de loi Normale. La variabilité interindividuelle est incluse dans le modèle tandis que la variabilité intra-individuelle se retrouve dans l'erreur résiduelle, captant également le bruit dû aux mesures expérimentales. Afin de réduire la variabilité interindividuelle sur les paramètres du modèle, nous introduisons les covariables. Une covariable est une variable, catégorique ou quantitative, analysée comme facteur à l'origine de la variation des paramètres.

Nous passons ensuite à l'analyse dynamique des modèles. Nous y écrivons formellement les modèles sous la forme de systèmes commandés positifs linéaires temps invariant et nous étudions brièvement les notions de stabilité, observabilité et atteignabilité. Quelques résultats théoriques y sont développés. Enfin, nous cherchons à déterminer l'expression analytique de la réponse temporelle des systèmes en fonction des caractéristiques de l'entrée. La fonction d'entrée correspond à la vitesse de perfusion du médicament et est déterminée par la dose, la durée d'administration, la longueur de l'intervalle de dosage, appelée également période, et la durée du traitement. Cette formule est essentielle et est utilisée pour la détermination du schéma posologique, objet du chapitre 8. Le chapitre suivant, plus théorique, concerne les systèmes asservis. Nous y développons la théorie relative aux systèmes de contrôle par feedback de la sortie (prédite ou mesurée) et nous nous attardons sur les systèmes de régulation avec régulateur proportionnel-intégral (PI).

Finalement, le chapitre 8 s'intéresse à la détermination d'une posologie optimale sur base d'une concentration cible fixée. Différentes suggestions sont proposées. Après avoir analysé le cas d'une administration continue et constante du médicament, nous abordons la perfusion répétée, dite aussi par intermittence. Il est essentiel d'étudier l'administration répétée puisque c'est celle-ci qui est employée dans la pratique clinique. Enfin, nous analysons les systèmes de régulation par régulateur PI. Le problème de régulation produit une loi de contrôle, par asservissement dynamique de la sortie (prédite), que nous cherchons à modifier adéquatement en un schéma d'administration applicable dans la pratique clinique.

# PRÉLIMINAIRES MATHÉMATIQUES

Ce chapitre met en place certains concepts utilisés dans le mémoire. Après avoir présenté la terminologie et les notations employées, nous introduisons les systèmes dynamiques positifs. Les deux dernières sections abordent brièvement des concepts qui sont utilisés lors de l'étude théorique du modèle pharmacocinétique développé dans le cadre de ce projet (chapitre 6).

## 1.1 Terminologie et notations

Fixons les notations que nous utilisons dans ce mémoire. Nous notons  $\mathbb{R}^n$  l'ensemble des vecteurs (colonnes) réels de dimension  $n$  et  $\mathbb{R}^{m \times n}$  l'ensemble des matrices réelles de dimension  $m \times n$ . Soient  $A$  une matrice et  $x$  un vecteur, tous deux réels. L'élément  $(i, j)$  de la matrice  $A$  et la composante  $i$  du vecteur  $x$  sont notés respectivement  $a_{ij}$  et  $x_i$ . Nous notons  $x \geq 0$  pour indiquer que toutes les composantes de  $x$  sont positives et parlons alors de **vecteur positif**. Par ailleurs,  $x \gg 0$  indique que toutes les composantes de  $x$  sont strictement positives et nous parlons alors de **vecteur strictement positif**. La notation  $x > 0$  signifie que chaque composante est positive et qu'au moins une est strictement positive. Enfin,  $x \neq 0$  exprime le fait qu'au moins une composante est non nulle. Finalement, nous utilisons indifféremment les notations  $\mathbb{R}_n^+$  et  $[0, \infty)^n$  pour désigner l'orthant positif. Pour  $z \in \mathbb{C}$ , nous notons  $Re(z)$  pour désigner la partie réelle du nombre complexe  $z$  et, pour  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , nous notons  $\sigma(A)$  le spectre (ensemble des valeurs propres) de  $A$ ,  $\sigma(A) = \{\lambda \in \mathbb{C} \mid det(A - \lambda I) = 0\}$ . Enfin,  $\mathbb{R}_p(s)$  désigne l'ensemble des fonctions rationnelles propres.

## 1.2 Systèmes dynamiques positifs

Les systèmes dynamiques positifs sont des systèmes décrits par des équations différentielles (linéaires, dans le cadre de ce mémoire) qui, sous certaines conditions, laissent invariant l'orthant positif de l'espace des états. L'étude de tels systèmes est motivée par le fait qu'il existe de nombreuses applications dans lesquelles les variables d'état représentent typiquement des grandeurs physiques positives. C'est notamment le cas dans le domaine des sciences biomédicales, pharmaceutiques, etc. En particulier, les systèmes dynamiques positifs sont utilisés dans la modélisation pharmacocinétique, domaine de la pharmacologie clinique qui constitue le point central de ce projet, où les variables d'état représentent des quantités ou des concentrations de médicament. Pour de tels systèmes, il est évident que, pour toute condition initiale positive, la trajectoire d'état correspondante doit rester dans l'orthant positif  $\mathbb{R}_+^n$  aussi longtemps que la solution existe. Autrement dit, il doit y avoir **conservation de la positivité des variables**. Les résultats présentés dans cette section sont issus de [1] et [18].

**Définition 1.1 (Matrice positive et non négative)** Une matrice  $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$  est dite **positive** (resp. **non négative**) si, pour tous  $i, j \in \{1, \dots, n\}$ ,  $a_{ij} > 0$  (resp.  $a_{ij} \geq 0$ ). On note  $A \gg 0$  (resp.  $A \geq 0$ ). Autrement dit, une matrice est positive (resp. non négative) si tous ses éléments sont strictement positifs (resp. positifs).

**Définition 1.2 (Matrice de Metzler)** Une matrice  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  est appelée *matrice de Metzler*, ou *matrice essentiellement non négative*, si, pour tous  $i, j \in \{1, \dots, n\}$  tels que  $i \neq j$ ,  $a_{ij} \geq 0$ . Autrement dit, une matrice carrée est une matrice Metzler si ses éléments hors-diagonaux sont positifs. On dit également que  $-A$  est une *Z-matrice*.

**Définition 1.3 (Fonction essentiellement non négative)** La fonction

$$f = [f_1, \dots, f_n]^T : [0, \infty)^n \rightarrow \mathbb{R}^n$$

est *essentiellement non négative* si, pour tout  $i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $f_i(x) \geq 0$  pour tout  $x \in [0, \infty)^n$  tel que  $x_i = 0$ .

**Remarque 1.1** La fonction linéaire  $f(x) = Ax$  où  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  est essentiellement non négative si et seulement si  $A$  est une matrice de Metzler.

Pour la suite, considérons le système différentiel

$$\dot{x}(t) = f(x(t)), \quad x(0) = x_0, \quad t \in [0, T_{x_0}) \tag{1.1}$$

où  $f: \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est localement lipschitzienne,  $\mathcal{D}$  est une partie de  $\mathbb{R}^n$  et  $[0, T_{x_0})$  est l'intervalle maximal d'existence de la solution. L'hypothèse imposée sur la fonction  $f$  permet d'assurer l'existence et l'unicité de la solution locale. Pour rappel, donnons la définition de fonction localement lipschitzienne.

**Définition 1.4** La fonction  $f(t, x)$  est *localement lipschitzienne* en  $x$  sur  $[a, b] \times D \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$  si, pour tout  $x \in D$ , il existe un voisinage  $D_0$  et une constante de Lipschitz  $L_0 > 0$  tels que

$$\|f(t, y) - f(t, z)\| \leq L_0 \|y - z\|$$

pour tous  $(t, y)$  et  $(t, z)$  dans  $[a, b] \times D_0$ .

Remarquons que la constante  $L_0$  est indépendante de la variable  $t$ . On dit donc que  $f$  est localement lipschitzienne en  $x$ , uniformément en  $t$ .

**Définition 1.5 (Ensemble invariant)** Un ensemble  $\mathcal{U} \subset \mathcal{D}$  est dit *invariant* par rapport au système (1.1) si

$$x_0 \in \mathcal{U} \implies x(t) \in \mathcal{U}, \quad \forall t \in [0, T_{x_0})$$

**Théorème 1.1 (Positivité des solutions)** Supposons que l'orthant positif  $[0, \infty)^n$  est contenu dans  $\mathcal{D}$ . Alors,  $[0, \infty)^n$  est un ensemble invariant par rapport à (1.1) si et seulement si  $f$  est essentiellement non négative.

*Démonstration.* Voir Annexe A. ■

Ce théorème affirme que la classe des fonctions essentiellement non négatives vérifie la propriété de conservation de la positivité des variables. Dans ce cas, le système (1.1) est qualifié de **système positif**. À présent, nous pouvons déduire du théorème 1.1 et de la remarque 1.1 le résultat suivant.

**Corollaire 1.1** Le système différentiel

$$\dot{x}(t) = Ax(t)$$

vérifie la propriété de conservation de la positivité des variables si et seulement si  $A$  est une matrice de Metzler.

Dans le cadre des systèmes commandés, la notion de système positif doit être adaptée. Considérons un système différentiel linéaire temps invariant (L.T.I.) de la forme suivante :

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t), \quad x(0) = x_0, \quad t > 0 \tag{1.2}$$

où  $x(t) \in \mathbb{R}^n$  est le vecteur d'état,  $u(t) \in \mathbb{R}^m$  représente l'entrée et les matrices  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  et  $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$  déterminent les équations différentielles du système.

**Définition 1.6 (Système positif)** *Le système linéaire de la forme (1.2) est dit **positif** si, pour toute condition initiale  $x_0 \geq 0$  positive et pour toute entrée  $u(t) \geq 0$  positive,  $t \geq 0$ , la solution  $x(t)$  est encore positive pour tout  $t \geq 0$  (conservation de la positivité des variables).*

**Proposition 1.1** *Le système dynamique (1.2) est positif si et seulement si  $A$  est une matrice de Metzler et  $B$  est non négative ( $B \geq 0$ ).*

*Démonstration.* Voir *Modélisation et contrôle de systèmes non négatifs : applications à la pharmacocinétique* de F. PETEERS [20], pp. 16-17. ■

**Définition 1.7 (Abscisse spectrale)** *Soit  $A \in \mathbb{K}^{n \times n}$  une matrice sur le champ  $\mathbb{K}$ . L'**abscisse spectrale** se note  $\mu(A)$  et est définie par*

$$\mu(A) = \max\{\operatorname{Re}(\lambda) \mid \lambda \in \sigma(A)\}$$

**Théorème 1.2 (Perron-Frobenius)** *Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice de Metzler. Alors,  $\mu(A)$  est une valeur propre de  $A$  et il existe un vecteur propre positif  $x \geq 0$  ( $x \neq 0$ ) tel que  $Ax = \mu(A)x$ . Autrement dit, la valeur propre de  $A$  la plus à droite dans le plan complexe est réelle et admet un vecteur propre dont toutes les composantes sont positives.*

*Démonstration.* Voir Annexe B. ■

### 1.3 Inégalité matricielle linéaire

La question de stabilité est abordée dans un chapitre consacré à l'analyse théorique du modèle développé. Pour vérifier la stabilité exponentielle de la matrice d'état  $A$ , nous utilisons la théorie des inégalités matricielles linéaires que nous introduisons ici.

**Définition 1.8 (LMI)** *Une **inégalité matricielle linéaire**, connue également sous l'abréviation **LMI** (linear matrix inequality), est une expression de la forme*

$$F(x) := F_0 + x_1 F_1 + x_2 F_2 + \dots + x_n F_n \prec 0 \quad (1.3)$$

où

- $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  est un vecteur de variables réelles appelées variables de décision ;
- $F_0, F_1, \dots, F_n$  sont des matrices symétriques réelles ;
- la notation  $\prec 0$  signifie « définie négative ».

La forme (1.3) est appelée forme canonique. Néanmoins, dans la plupart des applications, les LMIs apparaissent plutôt sous la forme suivante :

$$L(X_1, \dots, X_n) \prec R(X_1, \dots, X_n) \quad (1.4)$$

où  $L(\cdot)$  et  $R(\cdot)$  sont des fonctions affines de variables matricielles structurées  $X_1, \dots, X_n$  et l'expression (1.4) signifie que la matrice  $L(X_1, \dots, X_n) - R(X_1, \dots, X_n)$  est définie négative. Nous en verrons un exemple avec l'inégalité de Lyapunov et montrerons qu'elle peut effectivement s'écrire sous la forme canonique.

L'inégalité matricielle (1.3) définit une contrainte convexe sur  $x$ . En d'autres termes, l'ensemble des solutions

$$\mathcal{S} = \{x \mid F(x) \prec 0\}$$

est un ensemble convexe. En effet, pour tous  $x_1, x_2 \in \mathcal{S}$  et pour tout  $\alpha \in (0, 1)$ , on déduit immédiatement de (1.3) que

$$F(\alpha x_1 + (1 - \alpha)x_2) = \alpha F(x_1) + (1 - \alpha)F(x_2)$$

Puisque  $\alpha > 0$  et  $1 - \alpha > 0$ , les expressions  $\alpha F(x_1)$  et  $(1 - \alpha)F(x_2)$  sont encore définies négatives.

Un système de LMIs, à savoir un ensemble fini d'inégalités matricielles linéaires

$$F_1(x) \prec 0, \dots, F_k(x) \prec 0$$

peut être considéré comme une unique LMI

$$F(x) \prec 0 \quad \text{où} \quad F(x) := \begin{pmatrix} F_1(x) & & \\ & \ddots & \\ & & F_k(x) \end{pmatrix} \quad (1.5)$$

Cette dernière expression fait sens puisqu'elle est symétrique pour tout vecteur  $x$ . Il nous reste donc à voir que  $F(x)$  est définie négative si et seulement si chacune des  $k$  expressions  $F_i(x)$  qui la définissent est définie négative. Les valeurs propres de  $F(x)$  correspondent à l'union des valeurs propres des matrices  $F_1(x), \dots, F_k(x)$  de telle sorte que tout vecteur  $x$  qui vérifie (1.5) vérifie également les inégalités  $F_1(x) \prec 0, \dots, F_k(x) \prec 0$  et inversement.

Considérons le problème de stabilité exponentielle d'un système linéaire autonome

$$\dot{x} = Ax \quad (1.6)$$

Nous savons, par le théorème de Lyapunov, que le système L.T.I (1.6) est internement (exponentiellement) stable s'il existe une matrice symétrique définie positive  $X$  telle que

$$A^T X + XA \prec 0 \quad (1.7)$$

En effet, il suffit d'observer que, dans ce cas, la fonction candidate  $L(x) = x^T X x$  est une fonction de Lyapunov.

- $L(0) = 0$ ;
- $L(x) > 0$  pour tout  $x \neq 0$ ;
- la dérivée de  $L$  le long des trajectoires du système

$$\dot{L}(x) = x^T (A^T X + XA) x$$

est strictement négative pour tout  $x \neq 0$ .

L'inégalité (1.7) est appelée **inégalité de Lyapunov**.

**Remarque 1.2** *Le théorème 6.1 énoncé au chapitre 6 indique que, dans le cas particulier où la matrice d'état  $A$  est essentiellement non négative, la matrice  $X$  peut être trouvée diagonale.*

Remarquons que l'inégalité de Lyapunov est une inégalité matricielle linéaire. Pour nous en convaincre, considérons les matrices à deux dimensions

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{21} \\ a_{12} & a_{22} \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad X = \begin{pmatrix} x_1 & x_2 \\ x_2 & x_3 \end{pmatrix}$$

Après calcul, nous constatons que nous pouvons écrire l'expression  $A^T X + XA$  sous la forme canonique

$$A^T X + XA = x_1 F_1 + x_2 F_2 + x_3 F_3$$

où

$$F_1 = \begin{pmatrix} 2a_{11} & a_{12} \\ a_{12} & 0 \end{pmatrix}, \quad F_2 = \begin{pmatrix} 2a_{21} & a_{11} + a_{22} \\ a_{11} + a_{22} & 2a_{12} \end{pmatrix}, \quad F_3 = \begin{pmatrix} 0 & a_{21} \\ a_{21} & 2a_{22} \end{pmatrix}$$

La question qui nous occupe est de déterminer si l'inégalité matricielle

$$\begin{pmatrix} A^T X + XA & 0 \\ 0 & -X \end{pmatrix} \prec 0$$

dont les variables de décision sont les composantes de la partie triangulaire supérieure de  $X$ , admet une solution.

Déterminer si une inégalité matricielle de la forme

$$L(X_1, \dots, X_n) \prec R(X_1, \dots, X_n)$$

admet une solution peut être résolu grâce à la fonction *feasp* de la Robust Control Toolbox de MATLAB®. Cette fonction résout le problème convexe auxiliaire qui consiste à minimiser la fonction  $t$  sous la contrainte  $n^T L n - m^T R m < t$ . L'inégalité matricielle linéaire admet une solution si et seulement si la solution du problème auxiliaire  $t_{min}$  est strictement négative. Dans ce cas, l'algorithme retourne un vecteur particulier  $x$  des variables de décision pour lequel la LMI est vérifiée.

## 1.4 Systèmes linéaires et graphes

Dans cette section, nous montrons comment la structure d'un système différentiel linéaire (positif) ou, plus particulièrement, de la matrice d'état (essentiellement non négative)  $A$ , peut être représentée par un graphe orienté. Au préalable, rappelons quelques définitions propres à la théorie des graphes.

**Définition 1.9 (Graphe orienté)** *Un graphe orienté est un triplet  $(V, E, \psi)$  où  $V$  est un ensemble de sommets, appelés également **nœuds**,  $E$  est un ensemble d'arêtes, appelés **arcs** dans le cadre des graphes orientés, et  $\psi$  est une fonction, appelée **fonction d'incidence**, qui associe à chaque arc un sommet (boucle) ou une paire de nœuds. Soit  $e \in E$ , si  $\psi(e) = (v_i, v_j)$  où  $v_i, v_j \in V$ , alors nous notons abusivement  $e = (v_i, v_j)$ .*

**Définition 1.10 (Parcours et chemin)** *Soit  $V$  l'ensemble des sommets d'un graphe quelconque et  $E$  l'ensemble de ses arêtes. Un **parcours**  $P$  de  $v_{p_0}$  à  $v_{p_q}$  est une suite de sommets et d'arêtes de la forme*

$$v_{p_0}(v_{p_0}, v_{p_1})v_{p_1}(v_{p_1}, v_{p_2})v_{p_2} \dots v_{p_{q-1}}(v_{p_{q-1}}, v_{p_q})v_{p_q}$$

où  $v_{p_i} \in V$  pour tout  $i \in \{0, \dots, q\}$  et  $(v_{p_{i-1}}, v_{p_i}) \in E$  pour tout  $i \in \{1, \dots, q\}$ . Le sommet  $v_{p_0}$  (resp.  $v_{p_q}$ ) est appelé **origine** (resp. **destination**) du parcours  $P$ . La **longueur** du parcours est donnée par le nombre d'arêtes dans la suite. Un parcours dont tous les sommets sont distincts est un **chemin**.

**Définition 1.11 (Graphes isomorphes)** *Deux graphes  $(V, E)$  et  $(V', E')$  sont **isomorphes** si il existe une bijection  $f : V \rightarrow V'$  telle que  $(v_1, v_2) \in E$  si et seulement si  $(f(v_1), f(v_2)) \in E'$*

Une matrice de Metzler  $A$  peut être aisément associée à un graphe orienté  $G(A) = (V_A, E_A)$ , où  $V_A$  et  $E_A$  désignent respectivement l'ensemble des sommets et l'ensemble des arcs. Ces derniers sont construits de la manière suivante.

- L'ensemble des sommets  $V_A$  est donné par

$$V_A = \{1, 2, \dots, n\}$$

où  $n$  est la dimension de la matrice  $A$ .

- L'ensemble des arcs  $E_A$  est défini par

$$(j, i) \in E_A \Leftrightarrow a_{i,j} \neq 0$$

Un sommet  $x \in V_A$  est dit **accessible** à partir d'un autre sommet  $y \in V_A$  s'il existe un chemin dont l'origine est  $y$  et la destination est  $x$ , i.e. il existe un entier  $k > 0$  tel qu'il existe une suite

$$y(y, i_1)i_1(i_1, i_2)i_2 \dots i_{k-1}(i_{k-1}, x)x$$

où  $i_l \in V_A$  et  $x \neq i_l \neq y$  pour tout  $l \in \{1, \dots, k-1\}$ . Par convention, un sommet est toujours accessible à partir de lui-même.

On définit une relation d'équivalence sur les nœuds de  $G(A)$  de la manière suivante. Deux sommets  $x, y \in V_A$  sont dits équivalents si  $x$  est accessible à partir de  $y$  et inversement. Les classes d'équivalence correspondantes coïncident avec les **composantes fortement connexes** de  $G(A)$ . Nous notons  $SCC_A$  (*Strongly Connected Components*) l'ensemble de ces classes d'équivalence.

# INTRODUCTION À LA PHARMACOCINÉTIQUE

---

La pharmacocinétique est l'étude descriptive et quantitative du devenir d'un médicament dans l'organisme. Autrement dit, la pharmacocinétique étudie l'effet de l'organisme sur un médicament qui lui est administré et cherche à décrire l'évolution de la concentration médicamenteuse, généralement plasmatique, au cours du temps. La pharmacocinétique d'un médicament se caractérise par les quatre processus suivants :

- **A**bsorption
- **D**istribution
- **M**étabolisme
- **E**xcrétion

On parle alors de système **ADME**. Cependant, on peut trouver dans la littérature une description de la pharmacocinétique en trois étapes identifiées par :

- l'absorption
- la distribution
- l'élimination

L'avantage de la distinction en trois étapes plutôt qu'en quatre réside dans le fait que l'étape de métabolisme du médicament n'est pas considérée indépendamment des trois autres. Le **métabolisme** (ou **biotransformation**) d'un médicament est une transformation biochimique de la substance par réaction enzymatique. Nous y reviendrons brièvement dans le paragraphe 2.1.2. Les substances obtenues par biotransformation sont appelées **métabolites**. Introduisons également une autre notion : le plasma sanguin. Le **plasma (sanguin)** est un liquide jaunâtre représentant 55 % du volume sanguin. Il constitue la partie liquide du sang dans laquelle baignent les autres composants, à savoir les globules rouges (érythrocytes), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes (thrombocytes), et est responsable du transport des substances médicamenteuses. Notons également qu'il se compose d'eau (91,5 %) et de solutés (8,5 %) dont la plupart sont des protéines appelées **protéines plasmatiques**.

La rédaction de ce chapitre se base principalement sur les ouvrages de J.P. LABAUNE [16] et de M. ROWLAND et T. N. TOZER [23]. Nous considérons des médicaments qui atteignent le site d'action via la circulation sanguine. Il existe de nombreuses voies d'administration mais nous portons notre attention plus particulièrement sur deux d'entre elles : la voie orale (PO)<sup>1</sup> et la voie intraveineuse (IV). Par la suite, nous privilégierons la voie intraveineuse car c'est celle-ci qui est utilisée pour l'administration du mérépénem, antibiotique étudié dans le cadre du projet de mémoire.

---

1. Abréviation du latin *per os*

## 2.1 Absorption

Il existe deux types d'administration : l'administration intravasculaire et l'administration extravasculaire. Dans le premier cas, le médicament est directement introduit dans la circulation générale tandis que, dans le second cas, le médicament doit passer de son site d'administration à la circulation sanguine et risque de subir une perte. Ce « *processus par lequel le médicament passe [sous forme inchangée] de son site d'administration à la circulation générale (sang)* » [20] est appelé **absorption**. Un des paramètres qui caractérisent ce phénomène est la biodisponibilité. La **biodisponibilité** (absolue)<sup>2</sup>, mesure quantitative du processus d'absorption, se définit comme « *la fraction [...] d'un médicament en solution qui, après administration, atteint la circulation générale* » [16] et se note  $F$ . L'absorption comprend deux phénomènes : la résorption et l'effet de premier passage (intestinal, hépatique et pulmonaire). Dans le cas d'une administration par voie orale, la **résorption** a lieu le long du tube digestif et consiste en un passage du médicament de la lumière du tube digestif (son lieu d'administration) à la veine porte. Sans entrer dans les détails, la lumière du tube digestif est la partie la plus interne du tube digestif, là où passent les aliments, et la veine porte est la veine qui conduit le sang des organes digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, gros intestin, anus, etc.) vers le foie. L'**effet de premier passage** constitue une perte de médicament par métabolisme. Si  $f$  représente la fraction de médicament résorbée et  $F'$  la fraction échappant au métabolisme lié à l'effet de premier de passage, nous pouvons écrire

$$F = f \cdot F'$$

Remarquons au passage que, même si nous ne les développons pas dans le cadre de ce travail, il existe plusieurs méthodes de mesure de la résorption et de l'effet de premier passage, mais, pour des raisons à la fois éthiques et légales, certaines d'entre elles ne sont pas applicables sur l'homme alors qu'elles le sont chez l'animal. En pratique, on se contente d'une *estimation* globale de la biodisponibilité. A la notion de biodisponibilité peut s'ajouter la notion de **recyclage entérohépatique**. Il s'agit d'un phénomène durant lequel certains composés sont éliminés au niveau du foie par excrétion biliaire et reviennent au niveau du duodénum où ils peuvent à nouveau être résorbés.

### 2.1.1 Résorption

Avant d'arriver dans la circulation générale, un médicament administré par voie orale doit franchir plusieurs obstacles dont le premier est la muqueuse gastro-intestinale. Ce phénomène s'appelle la **résorption**. Seule une fraction de la dose administrée franchira, sous forme inchangée, cette barrière physiologique et nous la notons, comme précédemment,  $f$ . C'est principalement au niveau du duodénum que la résorption se produit. L'estomac étant peu vascularisé, ce phénomène s'y produit peu. Le duodénum est le segment initial de l'intestin grêle qui fait directement suite à l'estomac (voir figure 2.1). Le médicament peut subir une biotransformation lors du passage

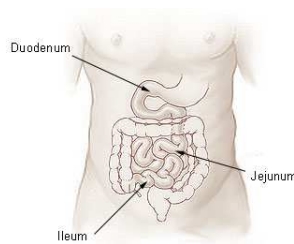


FIGURE 2.1 – Estomac et intestin grêle - image tirée du site *Wikipédia*

2. Il existe également une autre notion de biodisponibilité, la biodisponibilité *relative*, que nous n'aborderons pas dans le cadre de ce travail.

de la paroi gastro-intestinale.

La plupart des médicaments sont résorbés par diffusion passive. Cela signifie que le transfert de molécules s'effectue de la zone la plus concentrée en médicament vers la zone la moins concentrée. La liposolubilité d'une substance favorise sa diffusion à travers la paroi. Un composé est dit **liposoluble** s'il est soluble dans les graisses.

### 2.1.2 Voies d'administration et effets de premier passage

L'**effet de premier passage** « consiste en une perte de médicament par métabolisme, avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de sa biotransformation » [16]. Même si nous parlons de « perte » de médicament, cela ne signifie pas nécessairement qu'il y a diminution de l'effet thérapeutique. En effet, certains métabolites peuvent avoir des effets favorables sur une maladie. L'*imipramine*, par exemple, connu pour ses propriétés d'antidépresseur, est une substance médicamenteuse inactive qui nécessite d'être transformée par métabolisme. Selon la voie d'administration, un médicament ne sera pas soumis aux mêmes effets de premier passage. Nous considérons les voies d'administration les plus importantes (PO et IV) mais notons qu'il en existe de nombreuses autres comme les administrations sous-cutanée, intramusculaire et rectale.

1. Un médicament administré par **voie intra-artérielle** est directement inclus à la circulation générale sans passer préalablement par un organe. Il n'est donc soumis à aucun effet de premier passage. Cette voie d'administration est très peu utilisée en pratique.
2. Un médicament administré par **voie intraveineuse** peut subir une biotransformation lors de son passage au niveau des poumons. On parle d'effet de premier passage pulmonaire.
3. Un médicament administré par **voie orale** doit traverser la muqueuse gastro-intestinale pour arriver dans la circulation dite *porte* et atteindre le foie. Un tel médicament est donc soumis à des effets de premier passage de trois natures différentes : gastro-intestinale (au niveau de l'estomac et de l'intestin mais également lors du passage de la muqueuse), hépatique (le plus important) et pulmonaire.
4. En expérimentation animale, il est également possible d'injecter un médicament dans la veine porte. On parle alors de **voie hépatoportale**. Une telle injection permet d'éviter l'effet de premier passage intestinal et la perte de médicament par résorption.

**Remarque 2.1** *Par convention, on assimile la voie intraveineuse à la voie intra-artérielle car on néglige l'effet de premier passage pulmonaire, celui-ci étant extrêmement rare. Comme nous le verrons à la section 2.3 consacrée à l'élimination, les poumons ne font, a priori, pas partie des organes impliqués dans l'élimination. Ces deux voies sont reprises sous l'appellation de voie intraveineuse (IV) et correspondent à la description de l'administration intra-artérielle. Par exemple, l'administration du méropénem se fait directement dans les artères, mais on parle d'administration intraveineuse.*

L'effet de premier passage est un phénomène saturable de par sa nature enzymatique. Lors d'une réaction enzymatique, les molécules se fixent sur les sites actifs des enzymes, ce qui va permettre de les « dégrader » ; on comprend dès lors qu'un phénomène de saturation peut se produire et que la proportion de médicament échappant au métabolisme lié à l'effet de premier passage peut augmenter avec la dose administrée.

### 2.1.3 Absorption dans le cas de l'administration orale

La figure 2.2 illustre le phénomène d'absorption d'une substance administrée par voie orale. On note  $f_H$  la fraction de médicament qui n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques et, par conséquent,  $E_H = 1 - f_H$  le coefficient d'extraction hépatique. De la même manière, on note  $f_L$  (resp.  $f_I$ ) la fraction de médicament qui échappe au métabolisme pulmonaire (resp. intestinal)

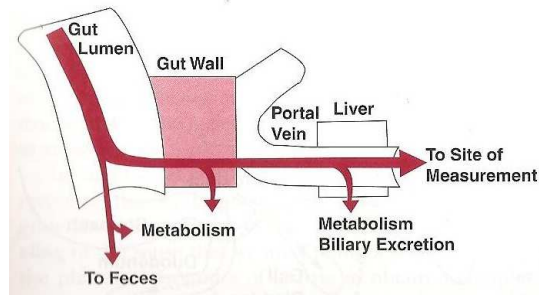


FIGURE 2.2 – Absorption après administration orale. Gut lumen, lumière intestinale; gut wall, paroi intestinale; portal vein, veine porte; liver, foie - source : [23]

et  $E_L = 1 - f_L$  (resp.  $E_I = 1 - f_I$ ) le coefficient d'extraction pulmonaire (res. intestinal). Par définition de la résorption et du paramètre  $f$ , il est raisonnable de supposer que la fraction  $f_I$  de médicament échappant au métabolisme lors de l'effet de premier passage intestinal est inclus dans  $f$ . Nous pouvons représenter les différentes étapes du processus d'absorption à l'aide du schéma de la figure 2.3. Rappelons que l'effet de premier passage pulmonaire est souvent négligé, c'est

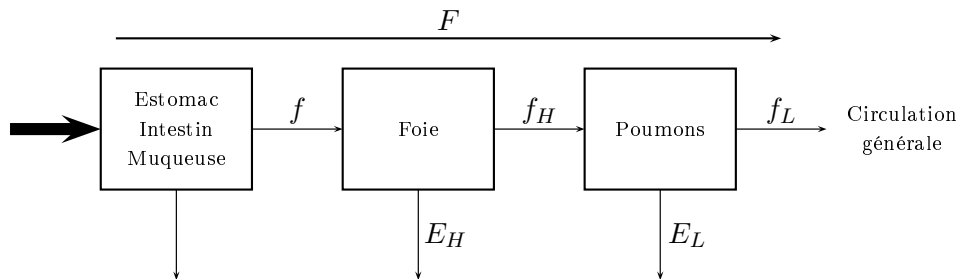


FIGURE 2.3 – Résorption et effets de premier passage après administration orale

pourquoi le passage du médicament dans les poumons n'est pas représenté sur la première figure. En notant  $E$  le coefficient d'extraction globale. Nous avons, avec la notation fixée précédemment,

$$E = 1 - F$$

Il existe plusieurs méthodes d'estimation des coefficients  $E$  et  $E_H$  en milieu clinique comme la méthode du rapport des aires, la méthode des clairances et la méthode compartimentale<sup>3</sup>.

## 2.2 Distribution

Une fois que le médicament atteint la circulation générale (après résorption et effets de premier passage dans le cas d'une prise orale), il est distribué aux différents organes et tissus de l'organisme, c'est l'étape de **distribution** où « *le sang joue le rôle de véhicule* » [16]. Dans le plasma, le médicament se trouve à la fois fixé aux protéines et sous forme libre. Seule la forme libre (active) peut diffuser à travers les membranes, vers les différents tissus. La forme liée (inactive) peut être vue comme un stockage du médicament dans le plasma. Ces deux formes sont en équilibre réversible, cela signifie qu'au fur et à mesure de l'élimination de la substance libre ou de sa diffusion à travers les tissus, une partie de la substance liée va se détacher des protéines et devenir ainsi libre. La liaison aux protéines étant relativement rapide, on suppose que la forme liée et la forme libre sont en équilibre en tout temps et la concentration médicamenteuse plasmatique libre, notée  $f_p$ , est constante.

3. Voir LABAUNE [16], pp. 46-52

La substance médicamenteuse diffuse à travers les tissus et les organes à vitesse et en quantité variables. Citons quelques facteurs influençant la distribution aux organes/tissus.

1. La quantité de médicament sous forme libre dépend de la fixation protéique plasmatique. De plus, la distribution va dépendre de la fixation protéique tissulaire. Concrètement, une substance sera distribuée en plus grande quantité dans les organes et les tissus si elle a une faible liaison aux protéines plasmatiques et une forte liaison aux protéines tissulaires.
2. Un organe bien perfusé a tendance à capter plus facilement les substances médicamenteuses. La vitesse de distribution est donc plus élevée au niveau des organes fortement irrigués comme le foie, les reins, le cœur, les poumons ou encore le cerveau.
3. Finalement, un médicament ne se distribue pas uniformément entre les différents tissus. On parle alors d'affinité des tissus.

Certaines variables comme l'âge, la grossesse, la corpulence ou encore les états pathologiques peuvent avoir une influence sur la distribution. Par ailleurs, les propriétés physicochimiques du médicament et en particulier la liposolubilité et l'hydrosolubilité sont déterminants dans la distribution (intracellulaire ou extracellulaire). En effet, les molécules doivent traverser des membranes cellulaires lipidiques pour atteindre l'espace intracellulaire. Les **lipides** sont les constituants de la matière grasse.

À présent, introduisons la notion de **volume apparent de distribution**. Le volume (apparent) de distribution est un paramètre qui permet d'estimer la quantité de médicament répartie dans les organes et tissus. Le volume de distribution, noté  $V$ , se définit comme le rapport entre la quantité de médicament présent dans l'organisme et sa concentration plasmatique à l'équilibre de distribution. Ce paramètre est constant dans le temps et s'exprime en litres ( $L$ ). L'équilibre de distribution (*distribution equilibrium*) est atteint lorsque la concentration de la forme libre est la même dans les tissus et dans le plasma. Nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} V &= \frac{A}{c_p} \\ &= \frac{A_p + A_t}{c_p} \end{aligned} \quad (2.1)$$

où  $A$  représente la quantité médicamenteuse totale présente dans l'organisme,

$A_p$  représente la quantité médicamenteuse dans le plasma,

$A_t$  représente la quantité médicamenteuse dans les tissus et les organes,

$c_p$  représente la concentration plasmatique.

Autrement dit, le volume de distribution correspond au volume **virtuel** dans lequel le médicament serait réparti si sa concentration était la même partout, à savoir sa concentration plasmatique. En notant  $V_p$  le volume plasmatique, la fraction de médicament présente dans le plasma est donnée par

$$\frac{A_p}{A} = \frac{V_p \cdot c_p}{V \cdot c_p} = \frac{V_p}{V}$$

de telle sorte que plus la valeur du volume de distribution est élevée et plus la quantité distribuée dans les tissus est grande. Cependant, ce paramètre n'apporte aucune information quant à la répartition de la substance dans les différents organes. En notant  $f_p$  (resp.  $f_t$ ) la fraction de médicament sous forme libre dans le plasma (resp. dans un tissu quelconque), nous avons, à l'équilibre, la relation suivante :

$$f_p \cdot c_p = f_t \cdot c_t$$

où  $c_p$  et  $c_t$  représentent les concentrations plasmatique et tissulaire respectivement. Il existe donc, à l'équilibre pharmacocinétique, un rapport constant entre la concentration tissulaire et la concentration plasmatique. Ce rapport est appelé **coefficient de partage tissue-to-plasma** et se note  $K_t$

$$K_t = \frac{c_t}{c_p} = \frac{f_t}{f_p}$$

Lorsque nous parlons de coefficient de partage, nous considérons le plasma efférent au tissu. La détermination du coefficient  $K_t$  permet alors de rendre compte de l'ampleur de la distribution pour l'organe/tissu correspondant.

## 2.3 Élimination

Après les étapes d'administration, de résorption, d'effets de premier passage et de distribution, des processus d'**élimination** vont permettre de nettoyer l'organisme de la substance médicamenteuse. Il est évident que les phases d'absorption, de distribution et d'excrétion ne surviennent pas l'une à la suite de l'autre mais coexistent. Nous pouvons distinguer deux types d'élimination : l'excrétion (rénale et biliaire) et le métabolisme. Alors que le **métabolisme** est la transformation du médicament en un autre composé chimique<sup>4</sup>, l'**excrétion** est la perte irréversible de substance sous forme inchangée. Le métabolisme se produit essentiellement dans le foie et l'excrétion a essentiellement lieu via les reins.

On introduit la notion de **clairance plasmatique**. La clairance, mesure quantitative du phénomène d'élimination, se définit comme le volume **virtuel** de plasma totalement débarrassé de substance médicamenteuse par unité de temps et se note  $CL$ . Ce paramètre est, pour la plupart des médicaments, constant et s'exprime en litres par heure ( $L/h$ ). Cette clairance peut se décomposer en deux types : la **clairance rénale**, notée  $CL_R$ , et la clairance extra-rénale. La clairance extra-rénale correspond principalement à la **clairance hépatique**, mais on y inclut également la biotransformation (moins importante) au niveau des poumons, des intestins, etc.

La clairance rénale correspond donc au volume *virtuel* de plasma nettoyé de toute substance médicamenteuse par les reins par unité de temps. Notons  $E_R$  la fraction de médicament présentée à l'organe qui y est éliminée. Cette fraction est appelée coefficient d'extraction rénal. La vitesse d'élimination rénale est alors obtenue en multipliant le coefficient d'extraction par la quantité de médicament passant à travers l'organe par unité de temps :

$$\text{vitesse d'élimination rénale} = Q_K \cdot c_p \cdot E_R \quad (2.2)$$

où  $Q_K$  est la vitesse de perfusion plasmatique des reins. Par définition, la clairance rénale plasmatique est donnée par la relation

$$CL_R = Q_K \cdot E_R$$

et l'équation (2.2) devient

$$\text{vitesse d'élimination rénale} = CL_R \cdot c_p$$

On voit alors que la clairance peut s'interpréter comme le terme de proportionnalité entre la vitesse d'élimination due à l'organe et la concentration plasmatique à l'entrée de l'organe.

De la même manière, nous pouvons définir la clairance de n'importe quel organe. La clairance hépatique plasmatique, par exemple, est donnée par la formule suivante :

$$CL_H = Q_{Li} \cdot E_H$$

où  $Q_{Li}$  est la vitesse de perfusion organique du foie et  $E_H$  le coefficient d'extraction hépatique (pas nécessairement le même que celui introduit lors de l'effet de premier passage). On distingue deux types de clairance au niveau du foie : l'excrétion dans la bile (avec possible recyclage entérohépatique, phénomène abordé brièvement dans la section 2.1) et la biotransformation du médicament.

**Remarque 2.2** *La clairance est additive. Autrement dit, la clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe « éliminant »*

$$Cl = Cl_R + CL_H + CL_{\text{autres organes}}$$

---

4. Un métabolite peut éventuellement être retransformé en molécule initiale, mais ceci est rare.

*La clairance due aux autres organes est plus rare et les organes impliqués dans l'élimination sont principalement le rein et le foie.*

**Remarque 2.3** *Lorsque le coefficient d'extraction est proche de 1, pratiquement toute la quantité de médicament atteignant l'organe par la circulation sanguine est éliminée et la valeur de la clairance est proche de la vitesse de perfusion sanguine (sans jamais la dépasser). La vitesse de perfusion est alors un facteur limitant.*



# MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE CLASSIQUE

---

La pharmacocinétique est une branche de la pharmacologie clinique qui étudie l'évolution temporelle de la concentration d'un médicament, principalement dans le plasma. La pharmacocinétique ne s'intéresse aucunement à l'effet du médicament sur l'évolution de la maladie, ceci relevant de la pharmacodynamie. Dans ce chapitre, nous introduisons les modèles classiques largement utilisés en pharmacologie pour décrire et s'adapter à la pharmacocinétique d'un médicament et nous y distinguons les deux grandes voies d'administration que sont la voie orale (PO) et la voie intraveineuse (IV). Cependant, dans le cadre de notre étude du *méropénem*, nous utilisons uniquement la voie intraveineuse. Concrètement, nous présentons des modèles dits *compartimentaux* et, plus précisément, les modèles *mamillaires*. En 1953, l'allemand F.H. DOST introduisit pour la première fois dans la littérature scientifique le terme *pharmacocinétique* et étudia le comportement de plusieurs médicaments en utilisant des modèles à un compartiment. Dans ce chapitre, nous abordons également les modèles multicompartimentaux (à deux compartiments ou plus). Pour ce faire, nous utilisons une démarche pédagogique en augmentant progressivement le nombre de compartiments du modèle.

## 3.1 Terminologie

Nous nous intéressons aux modèles classiques compartimentaux. Un **compartiment** est un « [volume] *virtuel de distribution dans lequel le médicament est instantanément réparti de manière homogène, puis s'élimine ou s'échange avec d'autres compartiments, suivant une cinétique identique en tous les points du compartiment* » [16]. La quantité de médicament dans un compartiment s'exprime en grammes ( $g$ ) ou en milligrammes ( $mg$ ) et sa concentration, généralement, en milligrammes par litre ( $mg/L$ ). Un **modèle compartimental** consiste en un ensemble de compartiments entre lesquels s'effectuent des transferts de matière caractérisés par des coefficients de transfert, constantes de vitesse d'absorption, de distribution, d'élimination, etc. Ces constantes sont appelées microconstantes par opposition aux macroconstantes que nous n'aborderons pas dans le cadre de ce mémoire<sup>1</sup>. Deux grandes classes de modèles compartimentaux se distinguent : les modèles caténaux et les modèles mamillaires. Les modèles utilisés en pharmacocinétique sont ceux de type mamillaire. Un **modèle mamillaire** est un modèle composé d'un compartiment central et d'un ou plusieurs compartiments périphériques, indépendants entre eux et en interaction avec le compartiment central ; tandis qu'un **modèle caténaire** est un modèle constitué d'une suite de compartiments dont chacun est l'unique successeur du précédent (excepté le compartiment d'entrée qui n'a pas de prédécesseur) et l'unique prédécesseur du suivant (excepté le compartiment de sortie qui n'a pas de successeur).

Chaque processus de transfert d'un compartiment à un autre est soit une réaction d'ordre zéro, soit une réaction d'ordre un. Une réaction **d'ordre zéro** est une réaction dont la vitesse est constante, indépendante de la quantité  $x$  de médicament dans le compartiment « sortant ».

---

1. Pour plus d'informations, voir KOCH [15], pp. 19-20

On écrit alors

$$\frac{dx}{dt} = -k$$

où la constante positive  $k$  est appelée constante de vitesse d'ordre zéro. Une réaction **d'ordre un** est une réaction dont la vitesse est directement proportionnelle à la quantité  $x$ . Dans ce cas, on écrit

$$\frac{dx}{dt} = -k \cdot x$$

où la constante positive  $k$  est appelée constante de vitesse de premier ordre. En pharmacocinétique, on suppose que les processus de résorption, de distribution et de métabolisme sont d'ordre un. De plus, la plupart des médicaments sont éliminés suivant un processus d'ordre un. Remarquons qu'en pharmacocinétique la notion de vitesse correspond à celle de débit et s'exprime donc en unité de masse par unité de temps ( $g/h$ ). Les constantes de vitesse  $k$  s'expriment en  $h^{-1}$ . Le processus d'élimination peut, pour certaines substances, être modélisé par la formule de Michælis-Menten

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{V_m \cdot c}{K_m + c}$$

où  $V_m$  est la vitesse d'élimination maximale et  $K_m$ , constante de Michælis-Menten, correspond à la concentration à laquelle 50 % de  $V_m$  est atteint. Dans ce cas, la clairance n'est plus constante mais dépend de la concentration plasmatique. On parle dès lors de clairance saturable ; l'alcool en est un exemple.

### 3.2 Modèle à un compartiment

Selon S. DHILLON et A. KOSTRZEWSKI [6], la construction d'un modèle à un compartiment suppose l'organisme homogène sur le plan cinétique. Cela signifie que la distribution du médicament aux organes et tissus est instantanée et que l'équilibre de distribution entre le plasma et les différents tissus est immédiatement atteint. Une telle modélisation de l'organisme n'implique pas que la concentration plasmatique du médicament est égale à la concentration dans les tissus et organes.

Nous notons  $x_1$  la quantité de médicament présente dans l'organisme. De plus, nous notons respectivement  $k_a$  et  $k_e$  les constantes de vitesse d'absorption et d'élimination. Ces coefficients caractérisent la vitesse des échanges de matière entre le compartiment (central) et l'extérieur. La représentation schématique d'un tel modèle se trouve à la figure 3.1. Il nous faut à présent distinguer les deux voies d'administration.

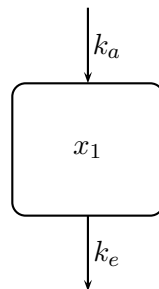


FIGURE 3.1 – Modèle à un compartiment

### 3.2.1 Administration par voie orale

Dans le cas d'une administration par voie orale, le modèle à un compartiment peut en fait être considéré comme un modèle à deux compartiments où le second compartiment représente le site d'administration (lumière du tube digestif). Nous notons  $x_2$  la quantité de médicament qui se trouve dans ce compartiment, avant de subir l'étape d'absorption et atteindre la circulation générale. Dès lors, nous pouvons adapter la représentation schématique du modèle pour obtenir celle qui se trouve à la figure 3.2.

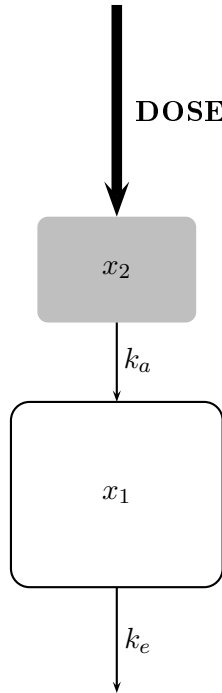


FIGURE 3.2 – Modèle à un compartiment : voie orale

Le modèle à un compartiment où les phénomènes d'absorption et d'élimination sont de premier ordre est décrit, en termes de problème de Cauchy, de la manière suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_e x_1(t) + k_a x_2(t), & x_1(0) = x_1^0 \\ \dot{x}_2(t) = -k_a x_2(t), & x_2(0) = F \cdot x_2^0 \end{cases} \quad (3.1)$$

Les conditions initiales vérifient

$$x_1^0 = 0, \quad x_2^0 > 0$$

et  $x_2^0$  représente la dose administrée. Le paramètre  $0 < F \leq 1$  représente encore la biodisponibilité. Sans perte de généralité, nous pouvons supposer  $F = 1$ , signifiant que l'entière de la dose administrée atteint la circulation générale. Sous forme matricielle, ce système s'écrit

$$\dot{x}(t) = \tilde{A}x(t), \quad x(0) = x_0 \quad (3.2)$$

où

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}, \quad \tilde{A} = \begin{pmatrix} -k_e & k_a \\ 0 & -k_a \end{pmatrix}, \quad x(0) = \begin{pmatrix} 0 \\ x_2^0 \end{pmatrix}$$

La solution d'un tel système est donnée par

$$\begin{cases} x_1(t) = x_2^0 \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \\ x_2(t) = x_2^0 e^{-k_a t} \end{cases} \quad \forall t \geq 0$$

Ces relations indiquent l'évolution temporelle de la quantité totale de médicament dans l'organisme ainsi que dans le site d'administration. L'expression analytique de l'évolution de la concentration plasmatique du médicament au cours du temps s'obtient en divisant la quantité  $x_1(t)$  par le volume de distribution  $V$  et est alors donnée par

$$c(t) = x_2^0 \frac{k_a}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

À présent, étudions l'évolution du système dans une situation de *prise multiple* du médicament. Autrement dit, nous considérons qu'une dose (identique ou non) de médicament est administrée à plusieurs reprises, avec administration périodique ou non. Dans ce cas, il nous faut tenir compte de la quantité de médicament restant dans l'organisme lors d'une nouvelle prise. En pratique, la posologie<sup>2</sup> d'un médicament indique souvent la prise d'une même dose à intervalles réguliers. Notons  $T$  la période d'administration et  $DOSE$  la dose ingérée à chaque prise. Quelques calculs (voir [20]) permettent rapidement de conclure que l'évolution temporelle de la quantité de médicament dans chacun des compartiments est donnée par :

$$\begin{cases} x_1(t) = \frac{k_a}{(k_a - k_e)} DOSE \sum_{i=0}^k (e^{-k_e(t-iT)} - e^{-k_a(t-iT)}) \\ x_2(t) = e^{-k_a t} DOSE \sum_{i=0}^k (e^{k_a i T}) \end{cases}$$

pour tout  $kT \leq t \leq (k+1)T$ , où  $k \in \mathbb{N}$ .

Un exemple de médicament dont le comportement cinétique peut être représenté par un modèle à un compartiment avec absorption et élimination d'ordre un est le rivaroxaban (voir [20]).

### 3.2.2 Administration par voie intraveineuse

Dans l'étude d'une administration par voie intraveineuse, nous négligeons les effets de premier passage que nous avons évoqués dans le paragraphe 2.1.2 et considérons donc que la totalité de la dose administrée atteint la circulation générale. Dans ce cas, le médicament n'est pas soumis à une quelconque étape d'absorption puisque son site d'administration *est* la circulation générale. Dès lors, la constante  $k_a$  est nulle et le modèle peut être représenté par le schéma de la figure 3.3.

Il existe deux types d'administration intraveineuse : l'injection d'un bolus et la perfusion continue. Un **bolus** désigne une « *quantité importante d'un médicament injectée en une seule fois par voie intraveineuse* »<sup>3</sup>. L'injection par **perfusion** est une administration continue du médicament, contrairement à l'injection d'un bolus qui peut être considérée comme ponctuelle. Notons qu'une injection par perfusion peut être réalisée par intermittence. Par exemple, lors des tests cliniques effectués dans le cadre de l'étude du méropénem, les patients reçurent une dose d'un gramme de médicament toutes les huit heures par perfusion intraveineuse ; certains furent soumis à une administration rapide (trente minutes) et d'autres à une administration lente (trois heures). La perfusion par intermittence est l'équivalent de la *prise multiple* dont nous avons discuté dans le contexte de l'administration orale.

2. Posologie : « *Étude du dosage et des modalités d'administration du médicament.* » [Larousse, 2014]

3. [Le nouveau Petit Robert, 2008]

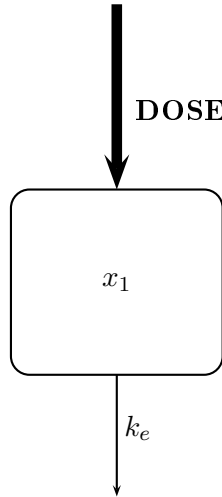


FIGURE 3.3 – Modèle à un compartiment : voie intraveineuse

Le modèle à un compartiment avec injection d'un bolus correspond, en termes de problème de Cauchy, à la première ligne du système (3.1) avec  $k_a = 0$ . Nous ne devons pas tenir compte de la deuxième équation étant donné que celle-ci correspond à l'absorption du médicament. Autrement dit, le modèle est décrit par

$$\dot{x}_1(t) = -k_e x_1(t), \quad x_1(0) = x_1^0$$

où  $x_1^0 > 0$  représente la dose administrée. La solution est alors donnée par

$$x_1(t) = x_1^0 e^{-k_e t}, \quad \forall t \geq 0$$

Dans une situation de *prise multiple* avec administration périodique de période  $T$ , l'évolution temporelle de la concentration plasmatique est donnée par :

$$c(t) = e^{-k_e t} \frac{DOSE}{V} \sum_{i=0}^k (e^{-k_e i T})$$

pour tout  $kT \leq t \leq (k+1)T$ , où  $k \in \mathbb{N}$ .

Le modèle à un compartiment avec perfusion intraveineuse est décrit par le système différentiel commandé L.T.I. à une dimension suivant :

$$\dot{x}_1(t) = -k_e x_1(t) + u(t), \quad x_1(0) = 0$$

où l'entrée  $u(t)$  correspond à la vitesse (taux) d'injection du médicament. La solution de cette équation différentielle est donnée par

$$x_1(t) = \int_0^t e^{-k_e(t-\tau)} u(\tau) d\tau, \quad t \geq 0$$

Par conséquent, l'évolution temporelle de la concentration plasmatique est donnée par la relation

$$c(t) = \frac{1}{V} \int_0^t e^{-k_e(t-\tau)} u(\tau) d\tau$$

où  $V$  désigne encore le volume de distribution. L'expression analytique de la solution dans le cas de *prise multiple* est largement étudié dans la section 6.7 consacrée à l'étude de la réponse du modèle développé pour le mérépénem.

### 3.3 Modèle à deux compartiments

Cette section s'inspire en partie de la thèse de doctorat de G. KOCH [15]. Un modèle à deux compartiments divise l'organisme en un compartiment central et un compartiment périphérique. Le compartiment central est identifié au plasma et aux organes hautement perfusés (reins, foie, cœur, poumons, etc.) et le compartiment périphérique correspond aux tissus peu irrigués (muscles, peau, os, greffes, etc.). Dans un tel modèle, on suppose que la distribution aux organes hautement perfusés est instantanée et que la concentration dans ces organes s'équilibre instantanément avec la concentration plasmatique, sans lui être pour autant égale (cf. le modèle à un compartiment). Il s'est avéré en pratique qu'un modèle à deux compartiments est suffisant pour décrire, de manière appropriée, l'évolution temporelle de la majorité des médicaments.

#### 3.3.1 Hypothèses du modèle

La construction d'un modèle à deux compartiments se base sur les hypothèses suivantes.

1. Le médicament est administré dans le compartiment central.
2. Il y a échange de matière entre le compartiment central et le compartiment périphérique dans les deux sens. C'est la phase de distribution.
3. L'élimination du médicament par excrétion et métabolisation, se produisant essentiellement au niveau du foie et des reins, se fait à partir du compartiment central.
4. Dans le cas d'une administration par voie orale (po), le médicament n'atteint pas directement et entièrement le compartiment central. Nous devons tenir compte de la phase d'absorption.
5. Dans le cas d'une injection intraveineuse (iv), le site d'administration est la circulation générale de telle sorte que la totalité du médicament atteint le compartiment central, sans phase d'absorption préalable.

La construction du modèle à un compartiment utilise également les deux dernières hypothèses (voir les sous-sections 3.2.1 et 3.2.2).

Nous notons  $x_1$  et  $x_2$  les quantités de médicament dans le compartiment central et périphérique respectivement. De plus, nous notons respectivement  $k_{31}$  et  $k_{10}$  les constantes de vitesse d'absorption et d'élimination. De la même manière, nous notons  $k_{12}$  et  $k_{21}$  les constantes de vitesse de distribution entre le compartiment central et le compartiment périphérique. La représentation schématique d'un tel modèle se trouve à la figure 3.4. Comme dans l'analyse du modèle à un compartiment, distinguons la voie orale et la voie intraveineuse.

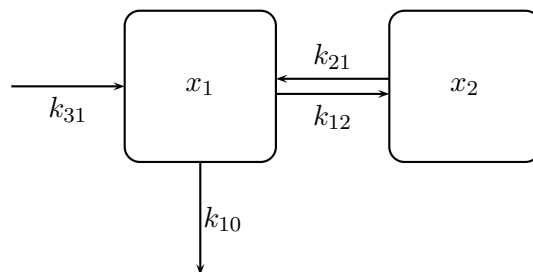


FIGURE 3.4 – Modèle à deux compartiments

### 3.3.2 Administration par voie orale

Comme précédemment, introduisons un compartiment supplémentaire pour représenter le site d'administration. Nous notons  $x_3$  la quantité de médicament dans ce compartiment. En modifiant de façon appropriée la représentation schématique du modèle, nous obtenons la figure 3.5.

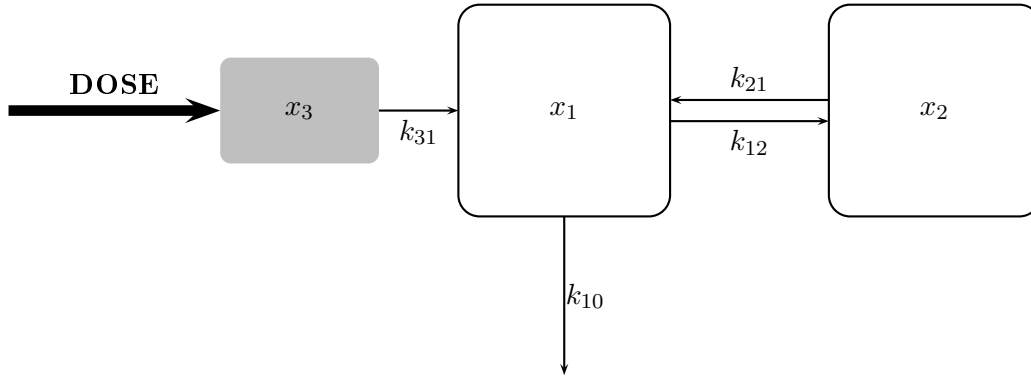


FIGURE 3.5 – Modèle à deux compartiments : voie orale

Le modèle à deux compartiments avec réactions de premier ordre est décrit, en termes de problème de Cauchy, de la manière suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_{10}x_1(t) - k_{12}x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t), & x_1(0) = x_1^0 \\ \dot{x}_2(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t), & x_2(0) = x_2^0 \\ \dot{x}_3(t) = -k_{31}x_3(t), & x_3(0) = F \cdot x_3^0 \end{cases}$$

Les conditions initiales vérifient

$$x_1^0 = 0, \quad x_2^0 = 0, \quad x_3^0 > 0$$

et  $x_3^0$  représente la dose administrée. Comme nous l'avons fait dans le cadre du modèle à un compartiment, nous pouvons supposer, sans perte de généralité, que la biodisponibilité  $F$  vaut 1 de telle sorte que l'entièreté de la dose  $x_3^0$  atteint le compartiment central. Ce système d'équations différentielles peut également s'écrire sous forme matricielle

$$\dot{x}(t) = Ax(t), \quad x(0) = x^0 \quad (3.3)$$

avec

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} -k_{10} - k_{12} & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ 0 & 0 & -k_{31} \end{pmatrix}, \quad x^0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ x_3^0 \end{pmatrix}$$

**Remarque 3.1** Les valeurs propres de la sous-matrice

$$\tilde{B} = \begin{pmatrix} -k_{10} - k_{12} & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{pmatrix}$$

sont réelles.

*Démonstration.* Les coefficients de transfert  $k_{12}$  et  $k_{21}$  étant des paramètres positifs, la sous-matrice  $\tilde{B}$  est une matrice essentiellement non négative. Par le théorème de Perron-Frobenius (théorème B), la valeur propre de  $\tilde{B}$  la plus à droite est réelle. Or,  $\tilde{B}$  est une matrice réelle de dimension deux. Par conséquent, la seconde valeur propre de  $\tilde{B}$  est nécessairement réelle. ■

### 3.3.3 Administration par voie intraveineuse

De la même manière que dans le cadre du modèle à un compartiment, la constante de vitesse liée à l'absorption est nulle et le modèle peut être représenté par le schéma de la figure 3.6.

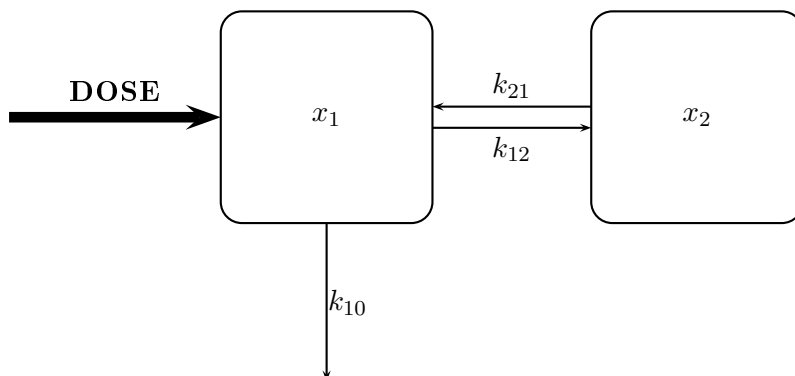


FIGURE 3.6 – Modèle à deux compartiments : voie intraveineuse

Le modèle à deux compartiments avec injection d'un bolus s'écrit, en termes de problème de Cauchy,

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_{10}x_1(t) - k_{12}x_1(t) + k_{21}x_2(t), & x_1(0) = x_1^0 \\ \dot{x}_2(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t), & x_2(0) = 0 \end{cases}$$

où  $x_1^0 > 0$  représente la dose administrée. Sous forme matricielle, ce système s'écrit

$$\dot{x}(t) = \tilde{B}x(t), \quad x(0) = x^0$$

où

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}, \quad \tilde{B} = \begin{pmatrix} -k_{10} - k_{12} & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{pmatrix}, \quad x^0 = \begin{pmatrix} x_1^0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Le modèle à deux compartiments avec perfusion intraveineuse est décrit par le système différentiel linéaire commandé L.T.I. à deux dimensions suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_{10}x_1(t) - k_{12}x_1(t) + k_{21}x_2(t) + u(t) \\ \dot{x}_2(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t) \end{cases}$$

En notation matricielle, nous obtenons

$$\dot{x}(t) = \tilde{B}x(t) + e_1 u(t), \quad x(0) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

où  $e_1 = (1 \ 0)^T$  et  $u(t)$  correspond encore au taux d'injection du médicament dans la circulation générale.

### 3.3.4 Solutions analytiques

À présent, calculons la solution analytique  $x_1(t)$ , après prise unique, dans le contexte de l'administration orale, puis dans celui de l'administration intraveineuse d'un bolus. Nous ne donnons explicitement que la solution  $x_1(t)$  du compartiment central. En effet, ce qui nous intéresse en pharmacocinétique est l'évolution temporelle de la quantité de médicament présente dans le plasma. Pour ce faire, nous utilisons la transformation de Laplace. L'idée du développement qui suit est également tirée de [15].

**Administration orale**

Repardons de la notation matricielle (3.3). Nous avons successivement

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}[\dot{x}(t)](s) = \mathcal{L}[Ax(t)](s) &\iff s \cdot \mathcal{L}[x(t)](s) - x(0) = A\mathcal{L}[x(t)](s) && \text{par les formules de la transformée} \\
 &&& \text{de Laplace} \\
 &\iff sX(s) - x(0) = AX(s) && \text{où } X(s) := \mathcal{L}[x(t)](s) \\
 &\iff (sI - A)X(s) = x(0) \\
 &\iff \begin{pmatrix} s + k_{10} + k_{12} & -k_{21} & -k_{31} \\ -k_{12} & s + k_{21} & 0 \\ 0 & 0 & s + k_{31} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1(s) \\ X_2(s) \\ X_3(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ x_3^0 \end{pmatrix} && (3.4)
 \end{aligned}$$

où  $X_1(s)$ ,  $X_2(s)$  et  $X_3(s)$  sont les transformées de Laplace des fonctions  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  et  $x_3(t)$  respectivement. En notant

$$L(s) := \begin{pmatrix} s + k_{10} + k_{12} & -k_{21} & -k_{31} \\ -k_{12} & s + k_{21} & 0 \\ 0 & 0 & s + k_{31} \end{pmatrix}, \quad x^0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ x_3^0 \end{pmatrix}$$

l'équation (3.4) s'écrit

$$L(s)X(s) = x^0 \quad (3.5)$$

Appliquons la règle de Cramer pour résoudre le système (3.5), ou plus précisément pour calculer  $X_1(s)$ . Le déterminant de la matrice  $L(s)$  est donné par

$$\begin{aligned}
 \det(L(s)) &= (s + k_{31})((s + k_{10} + k_{12})(s + k_{21}) - k_{12}k_{21}) \\
 &= (s + k_{31})(s^2 + k_{10}s + k_{12}s + k_{21}s + k_{10}k_{21} + k_{12}k_{21} - k_{12}k_{21}) \\
 &= (s + k_{31})(s^2 + (k_{10} + k_{12} + k_{21})s + k_{10}k_{21})
 \end{aligned}$$

Le second facteur du membre de droite correspond au polynôme caractéristique de la sous-matrice  $\tilde{B}$ . Notons  $s_1$  et  $s_2$  les valeurs propres de  $\tilde{B}$ . Le spectre de  $A$  est alors donné par

$$\sigma(A) = \sigma(\tilde{B}) \cup \{-k_{31}\} = \{s_1, s_2, -k_{31}\}$$

La sous-matrice  $\tilde{B}$  étant de dimension 2, nous savons que la trace de  $\tilde{B}$  est égale à l'opposé du coefficient du terme d'ordre 1 de son polynôme caractéristique et que le déterminant de  $\tilde{B}$  est égal au terme indépendant. Autrement dit, nous avons les égalités suivantes :

$$\det(\tilde{B}) = s_1s_2 = k_{10}k_{21} \quad (3.6)$$

$$\text{tr}(\tilde{B}) = s_1 + s_2 = -(k_{10} + k_{12} + k_{21}) \quad (3.7)$$

Par la remarque 3.1, les racines  $s_1$  et  $s_2$  sont réelles. De plus, par (3.6) et (3.7), on sait que  $s_1s_2 > 0$  et  $s_1 + s_2 < 0$  car les constantes de vitesse sont strictement positives. On en conclut que  $s_1, s_2 \in \mathbb{R}_0^-$  et, par conséquent, que

$$\det(L(s)) = (s + k_{31})(s - s_1)(s - s_2) > 0 \quad \forall s \geq 0$$

À ce stade du développement, nous avons prouvé que les matrices  $\tilde{B}$  et  $A$  sont (exponentiellement) stables. Ce qui confirme l'intuition selon laquelle les quantités de médicament dans chacun des compartiments convergent vers 0 après une prise unique. En utilisant la règle de Cramer, nous pouvons écrire

$$X_1(s) = \frac{\det(L_1(s))}{\det(L(s))}, \quad \text{avec } L_1(s) = \begin{pmatrix} 0 & -k_{21} & -k_{31} \\ 0 & s + k_{21} & 0 \\ x_3^0 & 0 & s + k_{31} \end{pmatrix}$$

Le déterminant de la matrice  $L_1(s)$  est donné par

$$\det(L_1(s)) = x_3^0 k_{31}(s + k_{21})$$

de telle sorte que nous obtenons

$$X_1(s) = \frac{\det L_1(s)}{\det L(s)} = \frac{x_3^0 k_{31}(s + k_{21})}{(s + k_{31})(s - s_1)(s - s_2)}$$

Pour déterminer l'expression analytique de la quantité de médicament dans le compartiment central, notée  $x_1^{po}(s)$  dans le cas de l'administration par voie orale, il reste à calculer la transformation de Laplace inverse de  $X_1(s)$ . Nous avons successivement

$$\begin{aligned} \mathcal{L}^{-1}[X_1(s)](t) &= \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{x_3^0 k_{31}(s + k_{21})}{(s + k_{31})(s - s_1)(s - s_2)}\right](t) \\ &= x_3^0 k_{31} \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{(s + k_{21})}{(s + k_{31})(s - s_1)(s - s_2)}\right](t) \end{aligned}$$

La fonction  $\frac{(s + k_{21})}{(s + k_{31})(s - s_1)(s - s_2)} := \frac{n(s)}{d(s)}$  étant rationnelle et propre, nous utilisons la méthode d'inversion rapide pour calculer sa transformée de Laplace. Les racines de  $d(s)$  sont  $-k_{31}$ ,  $s_1$  et  $s_2$ . Calculons la décomposition en fractions simples de  $\frac{n(s)}{d(s)}$ .

$$\begin{aligned} \frac{(s + k_{21})}{(s + k_{31})(s - s_1)(s - s_2)} &= \frac{F_{11}}{s + k_{31}} + \frac{F_{21}}{s - s_1} + \frac{F_{31}}{s - s_2} \\ s + k_{21} &= F_{11}(s - s_1)(s - s_2) + F_{21}(s + k_{31})(s - s_2) + F_{31}(s + k_{31})(s - s_1) \end{aligned}$$

En posant  $s = -k_{31}$ , on a

$$\begin{aligned} -k_{31} + k_{21} &= F_{11}(k_{31} + s_1)(k_{31} + s_2) \\ F_{11} &= \frac{k_{21} - k_{31}}{(k_{31} + s_1)(k_{31} + s_2)} \end{aligned}$$

En posant  $s = s_1$ , on a

$$\begin{aligned} s_1 + k_{21} &= F_{21}(s_1 + k_{31})(s_1 - s_2) \\ F_{21} &= \frac{s_1 + k_{21}}{(s_1 + k_{31})(s_1 - s_2)} \end{aligned}$$

En posant  $s = s_2$ , on a

$$\begin{aligned} s_2 + k_{21} &= F_{31}(s_2 + k_{31})(s_2 - s_1) \\ F_{31} &= \frac{s_2 + k_{21}}{(s_2 + k_{31})(s_2 - s_1)} \end{aligned}$$

Par la méthode d'inversion rapide, nous avons

$$\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{(s + k_{21})}{(s + k_{31})(s - s_1)(s - s_2)}\right](t) = F_{21}e^{s_1 t} + F_{31}e^{s_2 t} + F_{11}e^{-k_{31} t}$$

Finalement, on obtient

$$\begin{aligned} x_1^{po}(t) &= x_3^0 k_{31} \frac{s_1 + k_{21}}{(s_1 + k_{31})(s_1 - s_2)} e^{s_1 t} + x_3^0 k_{31} \frac{s_2 + k_{21}}{(s_2 + k_{31})(s_2 - s_1)} e^{s_2 t} \\ &\quad + x_3^0 k_{31} \frac{k_{21} - k_{31}}{(k_{31} + s_1)(k_{31} + s_2)} e^{-k_{31} t}, \quad t \geq 0 \end{aligned}$$

### Administration intraveineuse d'un bolus

De la même manière, nous pouvons calculer l'expression analytique de la quantité de médicament dans le compartiment central après administration par voie intraveineuse (voir [15]). Cette concentration est notée  $x_1^{iv}(t)$  et on obtient la solution suivante :

$$x_1^{iv}(t) = x_1^0 \frac{s_1 + k_{21}}{s_1 - s_2} e^{s_1 t} + x_1^0 \frac{s_2 + k_{21}}{s_2 - s_1} e^{s_2 t}, \quad t \geq 0$$

## 3.4 Modèles multicompartimentaux

Nous pouvons facilement concevoir des modèles à plus de deux compartiments. Soit  $n$  un entier supérieur à deux. La matrice d'état  $A$  de la description linéaire temps invariant  $R = [A, B, C, D]$  du modèle compartimental à  $n$  compartiments pour une administration intraveineuse est donnée par

$$A = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + \dots + k_{1n}) & k_{21} & \dots & k_{n1} \\ k_{12} & -k_{21} & & 0 \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ k_{1n} & & & -k_{n1} \end{bmatrix}$$

La matrice  $B$ , quant à elle, correspond toujours au premier vecteur de la base canonique. Par la proposition 1.1, nous pouvons conclure que les modèles compartimentaux sont toujours des systèmes dynamiques positifs.

La plupart des modèles pharmacocinétiques compartimentaux se limitent à deux ou trois compartiments. En effet, plus un modèle est complexe et plus il contient de paramètres inconnus à estimer. Par ailleurs, les compartiments de tels modèles restent des compartiments théoriques auxquels on tente d'associer des réalités physiologiques. Dans le cadre du modèle à trois compartiments, composé d'un compartiment central et de deux compartiments périphériques, le volume du compartiment central correspond au volume de distribution quasi instantané et les compartiments périphériques sont associés aux tissus à équilibration rapide (ex. tissus splanchnic) et à équilibration lente (ex. tissus adipeux). On comprend alors facilement que plus le nombre de compartiments est élevé et plus l'interprétation physiologique est délicate.

## 3.5 Paramètres pharmacocinétiques

Les microconstantes (ou constantes de vitesse) ne sont pas facilement interprétables sur le plan physiologique. Elles peuvent être vues comme la fraction de médicament qui passe d'un compartiment à un autre par unité de temps. Nous allons énoncer les relations entre ces paramètres et les notions de volume de distribution et de clairance vues au chapitre 2. Pour ce faire, plaçons-nous dans le cadre du modèle à deux compartiments pour l'administration par voie intraveineuse.

Pour rappel, le volume de distribution ( $V$ ) représente le volume virtuel qui serait occupé par un médicament si sa concentration était égale à sa concentration plasmatique dans tout l'organisme. Nous avons donc

$$V = \frac{x_1 + x_2}{c_p}$$

où  $c_p$  est la concentration plasmatique du médicament ( $mg/L$ ). En décomposant ce volume de distribution en deux volumes de distribution, nous pouvons écrire

$$V = V_1 + V_2, \quad \text{où } V_1 = \frac{x_1}{c_p}, \quad V_2 = \frac{x_2}{c_p}$$

On appelle  $V_1$  le **volume de distribution du compartiment central** et  $V_2$  le **volume de distribution du compartiment périphérique**.

La clairance, notée  $CL$ , est définie comme le volume plasmatique complètement débarrassé de substance médicamenteuse par unité de temps. La relation fondamentale est donnée par

$$CL = k_{10}V_1$$

À présent, introduisons la notion de **clairance intercompartimentale**. Dans le cas du modèle à deux compartiments, nous pouvons distinguer deux distributions intercompartimentales : le transfert  $CL^{12}$  du compartiment central vers le compartiment périphérique et le transfert  $CL^{21}$  du compartiment périphérique vers le compartiment central. De la même manière que pour la clairance, nous avons les relations

$$CL^{12} = k_{12}V_1 \quad \text{et} \quad CL^{21} = k_{21}V_2$$

Comme le système est à l'équilibre de distribution, la quantité de médicament qui passe du compartiment central vers le compartiment périphérique est égale à la quantité qui passe du compartiment périphérique vers le compartiment central de telle sorte que nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} k_{12}x_1 &= k_{21}x_2 \\ k_{12}\frac{x_1}{c_p} &= k_{21}\frac{x_2}{c_p} \\ k_{12}V_1 &= k_{21}V_2 \\ CL^{12} &= CL^{21} \end{aligned}$$

On écrit alors

$$CL^{12} = CL^{21} := Q$$

où  $Q$  dénote la clairance (ou distribution) intercompartimentale.

Le modèle à deux compartiments peut être défini par ces nouveaux paramètres plutôt que par les constantes de vitesse. Pour l'administration par voie orale et par voie intraveineuse, le modèle se note respectivement

$$M^{po} = (CL, Q, V_1, V_2, k_{31}) \quad \text{et} \quad M^{iv} = (CL, Q, V_1, V_2, k_{31})$$

### 3.6 Demi-vie

La **demi-vie** correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique donnée à sa moitié, ou, de manière équivalente, pour passer qu'une quantité de médicament totale dans l'organisme à sa moitié. Considérons un modèle à un compartiment pour l'administration par voie intraveineuse et notons  $x$  la quantité totale de médicament dans l'organisme. La trajectoire d'état libre (entrée nulle) est donnée par la relation

$$x(t) = x_0 e^{-k_e(t-t_0)}$$

où  $x_0$  est la quantité de médicament présente au temps  $t_0$  et  $k_e$  est la constante d'élimination du premier ordre. Sans perte de généralité, nous choisissons  $t_0 = 0$ . Notons  $t_{1/2}$  la demi-vie du médicament de telle sorte que nous pouvons écrire à la fois

$$x(t_{1/2}) = \frac{x_0}{2}$$

et

$$\ln(x(t_{1/2})) = \ln(x_0) - k_e t_{1/2}$$

En combinant ces deux dernières équations, nous obtenons que la demi-vie du médicament est donnée par la formule

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$

ou, en utilisant la relation fondamentale  $k_e = CL/V$ ,

$$t_{1/2} = \ln(2) \frac{V}{CL}$$

où  $V$  est le volume de distribution apparent du médicament.



# MODÈLE PHARMACOCINÉTIQUE À BASE PHYSIOLOGIQUE

Cette partie du travail tend à comprendre le modèle physiologique proposé dans l'article de F. MUSUAMBA TSHINANU et al. [17], premier rapport sur un modèle à base physiologique pour le méropénem. Ce chapitre évolue en quatre étapes. Les deux premières sections introduisent brièvement les notions de circulation sanguine et de modèle physiologique. La suite concerne la construction du modèle en tant que telle et sa traduction en termes de système commandé.

## 4.1 Introduction à la circulation sanguine

Afin de mieux comprendre la construction du modèle qui va suivre, il est important de comprendre dans les grandes lignes comment fonctionne la **circulation sanguine** chez l'homme. Les deux grandes voies de la circulation sont la circulation pulmonaire et la circulation systémique.

La **circulation pulmonaire**, appelée également **petite circulation**, transporte le sang désoxygéné (sang veineux) du cœur aux alvéoles pulmonaires où les échanges gazeux vont permettre de réoxygéner complètement le sang. Ce sang, complètement oxygéné, (sang artériel) retourne dans le cœur pour être ensuite éjecté dans la circulation systémique. La **circulation systémique**, connue également sous le nom de **grande circulation**, a pour fonction d'amener le sang oxygéné (sang artériel) du cœur à tous les organes et tissus de l'organisme. La circulation systémique apporte donc à chaque organe de l'oxygène, des nutriments ainsi que toutes les ressources nécessaires à son bon fonctionnement et le nettoie de ses déchets tels que le gaz carbonique.

La figure 4.1 représente certains vaisseaux sanguins de la circulation. Nous pouvons y consta-

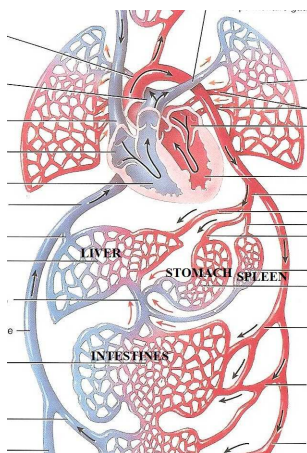


FIGURE 4.1 – Voies de la circulation (sang artériel en rouge et sang veineux en bleu) - source : [27]

ter que la perfusion sanguine<sup>1</sup> du foie ne se fait pas uniquement par l'**artère hépatique propre**. En effet, celui-ci reçoit également le sang veineux provenant de la rate et du système digestif. Le sang provenant de ces organes atteint le foie par la **veine porte hépatique**. Le foie reçoit donc, d'une part, du sang riche en oxygène par l'artère hépatique et, d'autre part, du sang désoxygéné mais riche en nutriments par le système porte.

Bien que ce résumé soit, certes, fortement simplifié, il suffit à comprendre grossièrement le parcours de la substance médicamenteuse atteignant la circulation générale et, par conséquent, la construction du modèle ci-dessous.

## 4.2 Modèle physiologique et modèle compartimental

À présent, introduisons les **modèles** dits **physiologiques** (*physiologically-based PK models, PBPK models*). Ces modèles, plus complexes que les modèles compartimentaux classiques (habituellement utilisés en pharmacocinétique), ont l'avantage d'être construits à partir de considérations physiologiques<sup>2</sup> et anatomiques. Ils sont, par conséquent, plus facilement interprétables. Alors que les compartiments considérés dans les modèles compartimentaux sont fictifs (cf. chapitre 3), ceux des modèles physiologiques correspondent à des organes ou tissus bien particuliers. Typiquement, nous retrouvons les reins et/ou le foie impliqués dans l'étape d'élimination ; le site d'effet impliqué inévitablement dans la distribution ; etc. Les interconnexions entre ces différents compartiments correspondent au flux sanguin. On peut décrire l'évolution de la concentration du médicament dans chaque compartiment par un système d'équations différentielles dont les paramètres correspondent à des volumes et des perfusions *réels*.

Rappelons qu'un modèle est une simplification de la réalité à des fins d'analyse et de conception et est, par conséquent, toujours approximatif, inexact et critiquable. Un modèle aide à comprendre et à appréhender la réalité et sa qualité se justifie par son utilité. Les modèles physiologiques sont, par exemple, utilisés pour la simulation numérique afin de déterminer plus précisément la disposition<sup>3</sup> du médicament tandis que les modèles compartimentaux, généralement plus simples (systèmes de deux ou trois dimensions), suffisent généralement pour répondre au problème posé par la détermination rationnelle du meilleur schéma posologique du médicament (quantité à injecter, durée d'administration, etc.). La conception d'une loi de contrôle à partir d'un modèle compartimental pourrait éventuellement ensuite être appliquée au modèle physiologique.

Comme nous le verrons dans les sections suivantes, le modèle physiologique construit pour l'étude du méropénem est décrit mathématiquement par un système d'équations différentielles à six dimensions.

## 4.3 Construction du modèle physiologique

Nous avons à présent tous les outils pour aborder la **construction du modèle** physiologique pour le méropénem. Pour se faire, nous nous aidons de notes de cours de l'Université de Toulouse [29].

La première étape de la construction d'un tel modèle est la **sélection des compartiments**. Comme proposé dans [17], trois compartiments *organes* interviennent dans le modèle : les poumons (« **lungs** »), le foie (« **liver** ») et les reins (« **kidneys** »). Les poumons étant impliqués, il

---

1. La perfusion sanguine d'un organe, notée généralement  $Q$ , correspond à l'apport sanguin et se mesure en unité de volume par unité de temps.

2. La **physiologie** est « *la science qui étudie les fonctions et les propriétés des organes et des tissus des êtres vivants. [Plus précisément, la physiologie humaine] étudie les fonctions [...] de l'organisme humain (nutrition, motricité, sensibilité, régulation, etc.).* » [LE NOUVEAU PETIT ROBERT, 2008]

3. « *Diposition may be defined as all the kinetic processes that occur to a drug subsequent to its systemic absorption. By definition, the components of disposition are distribution and elimination.* » [23]

nous faut distinguer le sang (plasma) veineux et le sang (plasma) artériel (« **arterial pool** » et « **venous pool** »), les concentrations médicamenteuses n’y étant alors pas égales. Finalement, tous les autres organes et tissus sont agrégés pour former un sixième compartiment nommé « **rest of the body** ». Chaque compartiment est considéré comme homogène (*well-stirred, well-mixed*) et la vitesse de perfusion sanguine des organes/tissus est un facteur limitant (*distribution is perfusion rate limited*) (i.e. les milieux interstitiels et intracellulaires sont agrégés et on décrit la concentration globale). Par ailleurs, nous supposons que l’élimination du médicament se fait uniquement via les reins et le foie et que la clairance rénale représente 80 % de la clairance totale.

Une fois les différents compartiments bien définis, il nous faut les connecter entre eux en respectant « *les données anatomiques en matière de circulation sanguine* » [29]. Dès lors, on obtient l’**architecture du modèle** dont la représentation schématique se situe à la figure 4.2.

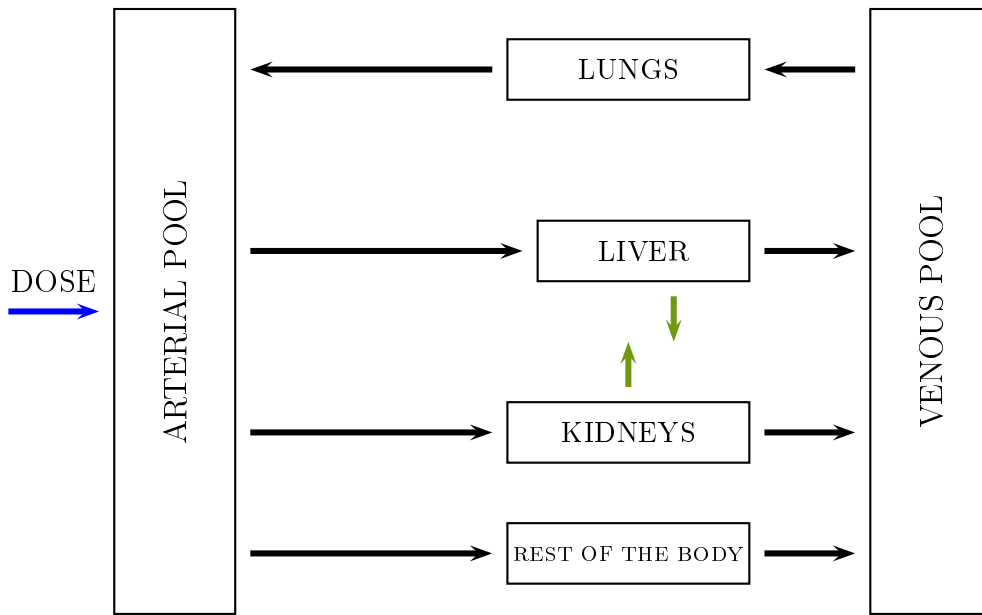


FIGURE 4.2 – Représentation schématique du modèle PBPK

La dernière étape consiste à **décrire mathématiquement** ce modèle en termes d’équations différentielles décrivant l’état complet du système. Ces équations sont des équations de *bilan massique* (application du principe de conservation de la masse), signifiant que la variation (par unité de temps) de la masse de méropénem dans chacun des compartiments est égale à la différence entre la masse « entrante » et la masse « sortante » (par unité de temps).

- (1) Commençons par écrire l’équation de bilan massique pour les tissus uniquement impliqués dans l’étape de distribution. Nous pouvons identifier deux compartiments dans cette catégorie : les poumons (« lungs ») et le compartiment regroupant le reste des tissus et organes (« rest of the body »). Notons  $c_{RB}$  la concentration médicamenteuse dans « rest of the body » ( $mg/L$ ). L’équation de bilan massique correspondant à ce compartiment est donnée par l’équation suivante :

$$V_{RB} \frac{dc_{RB}}{dt} = Q_{RB} (c_{in} - c_{out})$$

où  $V_{RB}$  est le volume total des tissus inclus dans ce compartiment ( $L$ ) et  $Q_{RB}$  est la vitesse de perfusion plasmatique à l’entrée du compartiment ( $L/h$ ). Le volume (resp. la perfusion sanguine) d’un ensemble d’organes est égal à la somme des volumes (resp. perfusions sanguines) de chacun des organes. Enfin,  $c_{in}$  et  $c_{out}$  représentent la concentration plasmatique totale respectivement à l’entrée et à la sortie du compartiment ( $mg/L$ ). Notons que  $c_{in}$  correspond à la concentration artérielle mais que  $c_{out}$  ne correspond pas à la concentration veineuse. La

concentration à la sortie est déterminée par le **coefficient de partage *tissue-to-plasma***<sup>4</sup>. Dans le cas d'un ensemble d'organes, ce dernier paramètre nous informe sur la concentration de médicament qu'on peut s'attendre à trouver, en moyenne, dans le reste du corps. Enfin, nous pouvons écrire

$$V_{RB} \frac{dc_{RB}}{dt} = Q_{RB} \left( c_a - \frac{c_{RB}}{K_{RB}} \right)$$

où  $c_a$  représente la concentration artérielle ( $mg/L$ ) et  $K_{RB}$  le coefficient de partage du compartiment. De la même manière, nous avons, en notant  $c_{Lu}$  la concentration dans les poumons ( $mg/L$ ), l'équation de bilan massique suivante :

$$V_{Lu} \frac{dc_{Lu}}{dt} = Q_{Lu} (c_{in} - c_{out})$$

où  $V_{Lu}$  désigne le volume *réel* de l'organe ( $L$ ) et  $Q_{Lu}$  correspond à la vitesse de perfusion plasmatique *réelle* de l'organe ( $L/h$ ). D'après l'architecture du modèle (voir figure 4.2), cette dernière équation devient

$$V_{Lu} \frac{dc_{Lu}}{dt} = Q_{Lu} \left( c_v - \frac{c_{Lu}}{K_{Lu}} \right)$$

où  $K_{Lu}$  est le coefficient de partage du poumon.

- (2) À présent, considérons les organes impliqués dans l'étape d'élimination. Dans ce modèle, on suppose que l'élimination du méropénem a uniquement lieu au niveau du foie et des reins et les équations décrivant les taux de variation de la concentration tissulaire pour ces compartiments doivent tenir compte de ce processus. Pour ce faire, nous ajoutons un terme supplémentaire dit *d'élimination*. Notons  $c_K$  et  $c_{Li}$  les concentrations dans les reins et dans le foie respectivement ( $mg/L$ ). Le taux de variation de la concentration dans les reins est modélisé par l'équation suivante :

$$V_K \frac{dc_K}{dt} = Q_K \left( c_a - \frac{c_K}{K_K} \right) - CL_R \frac{c_K}{K_K}$$

ou, de manière équivalente,

$$V_K \frac{dc_K}{dt} = Q_K c_a - \frac{Q_K + CL_R}{K_K} c_K$$

où  $V_K$  et  $K_K$  représentent respectivement le volume ( $L$ ) et le coefficient de partage des reins,  $Q_K$  la vitesse de perfusion plasmatique de l'organe ( $L/h$ ) et  $CL_R$  la clairance rénale ( $L/h$ ). En ce qui concerne le foie, l'équation prend la forme suivante :

$$V_{Li} \frac{dc_{Li}}{dt} = Q_{Li} c_a - Q_{Li} \frac{c_{Li}}{K_{Li}} - CL_H \frac{c_{Li}}{K_{Li}}$$

ou, de manière équivalente,

$$V_{Li} \frac{dc_{Li}}{dt} = Q_{Li} c_a - \frac{Q_{Li} + CL_H}{K_{Li}} c_{Li}$$

où  $V_{Li}$  est le volume du foie ( $L$ ) et  $K_{Li}$  son coefficient de partage. Le paramètre  $CL_H$  représente la clairance hépatique ( $L/h$ ) et  $Q_{Li}$  correspond à la somme du flux sanguin de l'artère hépatique propre et du flux sanguin de la veine porte. ( $L/h$ ).

---

4. « À l'équilibre, il existe un rapport de concentration entre la concentration du sang efférent et la concentration totale de l'analyte dans l'organe [...] » [29] Ce coefficient est appelé **coefficient de partage**.

(3) Finalement, il nous faut encore établir les équations pour les compartiments vasculaires. En notant  $c_a$  et  $c_v$  les concentrations plasmatiques dans les compartiments « arterial blood » et « venous blood » respectivement, nous pouvons écrire les équations décrivant la disposition médicamenteuse dans ces compartiments de la manière suivante. Pour le sang veineux, nous avons

$$V_v \frac{dc_v}{dt} = \sum_i Q_i \frac{c_i}{K_i} - Q_{co} c_v$$

où  $V_v$  représente le volume du compartiment et où la somme est une somme finie dans laquelle l'indice  $i$  représente successivement le foie, les reins et le reste du corps. Le paramètre  $Q_i$  et le rapport  $\frac{c_i}{K_i}$  correspondent respectivement au flux sanguin issu du  $i^{\text{e}}$  organe ( $L/h$ ) et à la concentration « sortant » du  $i^{\text{e}}$  organe ( $mg/L$ ). Le paramètre  $Q_{co}$  représente le débit sanguin, appelé aussi débit cardiaque (*cardiac output*)<sup>5</sup> ( $L/h$ ). Finalement, pour le sang artériel, nous écrivons

$$V_a \frac{dc_a}{dt} = Q_{Lu} \frac{c_{Lu}}{K_{Lu}} - Q_{co} c_a + u(t)$$

où  $Q_{Lu}$  représente le flux sanguin issu des poumons ( $L/h$ ) et le rapport  $\frac{c_{Lu}}{K_{Lu}}$  correspond à la concentration « sortant » des poumons ( $mg/L$ ). Enfin,  $u(t)$  est la fonction d'entrée qui modélise l'injection intraveineuse ( $mg/h$ ).

## 4.4 Système différentiel commandé

Nous pouvons maintenant écrire l'ensemble de ces équations différentielles sous la forme d'un **système différentiel commandé** linéaire temps invariant (L.T.I.)

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + bu(t)$$

où  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  caractérise l'évolution libre du système et  $b \in \mathbb{R}^n$  caractérise l'interaction de ce système avec la fonction d'entrée scalaire  $u(t)$ . Les variables d'état, i.e. les composantes du vecteur  $x(t)$ , représentant les concentrations dans les différents compartiments, la dimension  $n$  du système vaut 6. Nous avons les relations suivantes (cf. raisonnement ci-dessus) :

$$\begin{cases} \dot{c}_a(t) = -\frac{Q_{co}}{V_a} c_a + \frac{Q_{Lu}}{K_{Lu} V_a} c_{Lu} + \frac{u(t)}{V_a} \\ \dot{c}_{RB}(t) = \frac{Q_{RB}}{V_{RB}} c_a - \frac{Q_{RB}}{K_{RB} V_{RB}} c_{RB} \\ \dot{c}_v(t) = \frac{Q_{RB}}{K_{RB} V_v} c_{RB} - \frac{Q_{co}}{V_v} c_v + \frac{Q_{Li}}{K_{Li} V_v} c_{Li} + \frac{Q_K}{K_K V_v} c_K \\ \dot{c}_{Lu}(t) = \frac{Q_{Lu}}{V_{Lu}} c_v - \frac{Q_{Lu}}{K_{Lu} V_{Lu}} c_{Lu} \\ \dot{c}_{Li}(t) = \frac{Q_{Li}}{V_{Li}} c_a - \frac{Q_{Li} + c_{LH}}{K_{Li} V_{Li}} c_{Li} \\ \dot{c}_K(t) = \frac{Q_K}{V_K} c_a - \frac{Q_K + c_{LR}}{K_K V_K} c_K \end{cases}$$

où

- $c_i$  ( $i \in \{a, RB, v, Lu, Li, K\}$ ) représente la concentration de médicament dans le compartiment  $i$  ( $mg/L$ );
- $V_i$  ( $i \in \{a, RB, v, Lu, Li, K\}$ ) représente le volume *réel* du compartiment  $i$  ( $L$ );
- $Q_{co}$  représente le débit cardiaque (*cardiac output*) ( $L/h$ );
- $Q_i$  ( $i \in \{Lu, Li, K\}$ ) représente la vitesse de perfusion sanguine *réelle* de l'organe  $i$  ( $L/h$ );

5. « Le débit cardiaque est la quantité de sang éjectée par les ventricules cardiaques, c'est-à-dire le volume éjecté à chaque battement cardiaque multiplié par la fréquence cardiaque par [unité de temps]. » [36]

- $Q_{RB}$  représente la somme des perfusions sanguines de chaque organe/tissu présent dans le compartiment « rest of the body » ( $L/h$ );
- $K_i$  ( $i \in \{Lu, Li, K, RB\}$ ) représente le coefficient de partage *tissue-to-plasma* du compartiment  $i$ ;
- $CL_R$  et  $CL_H$  représentent respectivement la clairance rénale et la clairance hépatique ( $L/h$ );
- $u(t)$  (continue par morceaux) est la fonction d'entrée **positive** (taux d'injection) ( $mg/h$ ).

**Remarque 4.1** *La vitesse de perfusion des poumons  $Q_{Lu}$  est égale au débit cardiaque (cardiac output)  $Q_{co}$ .*

En notant le vecteur  $x(t)$

$$x = \begin{pmatrix} c_a \\ c_{RB} \\ c_v \\ c_{Lu} \\ c_{Li} \\ c_K \end{pmatrix}$$

la matrice  $A$  prend la forme suivante :

$$A = \begin{pmatrix} -\star & 0 & 0 & \star & 0 & 0 \\ \star & -\star & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \star & -\star & 0 & \star & \star \\ 0 & 0 & \star & -\star & 0 & 0 \\ \star & 0 & 0 & 0 & -\star & 0 \\ \star & 0 & 0 & 0 & 0 & -\star \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

Le vecteur  $b$ , quant à lui, est un multiple du premier vecteur de la base canonique, à savoir

$$b = \begin{pmatrix} \frac{1}{V_a} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Dans (4.1), les étoiles représentent des quantités à valeur strictement positive et on remarque directement que la matrice  $A$  est une matrice de **Metzler**. Le système

$$\dot{x} = Ax + bu$$

est donc positif (voir proposition 1.1). Ceci confirme la réalité clinique; il y a conservation de la positivité des variables. En d'autres mots, à partir d'une condition initiale  $x(0)$  positive, la quantité de médicament dans chaque compartiment reste positive pour tout temps  $t$  positif.

## 4.5 Données cliniques et calibrage

Afin de terminer complètement la construction du modèle, il nous faut encore ajuster la valeur des différents paramètres ( $CL_H$ ,  $CL_R$  et les coefficients de partage  $K_i$ ) afin de décrire au mieux les observations cliniques. Ceci fait l'objet du chapitre suivant.

Les données de concentration à partir desquelles on ajuste les paramètres correspondent à des échantillons prélevés à l'équilibre dit **pharmacocinétique** (*steady-state*)<sup>6</sup>. Cet équilibre est

---

6. « All patients had received at least 3 doses at the time of the first PK measurement and were therefore assumed to be at PK steady state. » [17]

atteint lorsqu'il n'y a plus d'accumulation de médicament (due à la dose précédente), i.e. lorsque ce qui entre dans l'organisme, en moyenne, est égal à ce qui en sort, en moyenne.

Les données cliniques que nous possédons sont issues d'une étude clinique réalisée à l'Hôpital Universitaire du Sart Tilman, Liège, entre janvier et septembre 2012. Cette étude fut menée sur 60 patients, hospitalisés aux soins intensifs et diagnostiqués avec une pneumonie nosocomiale. On y distingue deux catégories d'individus : ceux ayant une activité rénale normale et ceux souffrant d'insuffisance rénale. La fonction rénale est un facteur important en ce sens qu'elle intervient dans l'étape d'élimination du médicament. Chaque patient reçut, par perfusion intraveineuse, une dose d'un gramme toutes les huit heures et fut soumis soit à une administration rapide (sur 30 minutes), soit à une administration lente (sur trois heures). Les mesures de concentration du médicament dans le plasma et au niveau du site d'action (ELF) furent prises à partir de la 3<sup>e</sup> ou de la 4<sup>e</sup> dose et consistèrent, pour chaque patient, en sept échantillons : six échantillons sanguins et un échantillon issu du site d'action. Ces mesures sont prises juste avant l'injection de la dose, puis 30 minutes, une, trois, quatre et six heures après le début de la perfusion.



# MODÉLISATION À EFFETS MIXTES (NONMEM®)

Nous présentons dans ce chapitre l'élaboration du modèle compartimental (cf. chapitre 3) décrivant au mieux les concentrations mesurées, ainsi que l'estimation des paramètres du modèle à base physiologique (cf. chapitre 4). Pour ce faire, nous procédons par étapes de la manière suivante.

- Construction du modèle compartimental classique qui décrit au mieux les concentrations plasmatiques (tests des modèles à un et à deux compartiments) - utilisation des observations plasmatiques uniquement ;
- Ajout d'un compartiment supplémentaire pour décrire les concentrations pulmonaires - utilisation des données plasmatiques et pulmonaires ;
- Ajustement des paramètres du modèle pharmacocinétique à base physiologique.

Ces résultats sont essentiels car ils sont à la base de l'ajustement posologique étudié dans les chapitres ultérieurs. L'ensemble des modèles testés supposent que les phénomènes d'élimination et de distribution intercompartimentale sont des réactions d'ordre un.

**Remarque 5.1** *Le méropénem étant un médicament qui ne pénètre pas dans les cellules et se distribue uniquement dans le liquide interstitiel, la concentration pulmonaire correspond plus précisément à la concentration médicamenteuse dans le liquide du revêtement épithélial (epithelial lining fluid, **ELF**) présent au niveau des poumons.*

Les modèles compartimentaux sont développés dans le but d'estimer la clairance totale et d'identifier les facteurs influençant l'élimination et la distribution, i.e la pharmacocinétique du méropénem. Ces facteurs sont appelés covariables. En ce qui concerne le modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK), nous tentons d'estimer les coefficients de partage à partir de paramètres physiologiques connus *a priori* (volumes organiques et vitesses de perfusion organique). Les principaux résultats sont décrits dans le présent rapport, y compris dans les annexes. Pour plus de détails, les fichiers de résultats complets sont disponibles en ligne à partir du lien suivant :

<https://www.dropbox.com/sh/6wyr0acz11uc92u/AACvEZe874uPUFCFF6h71t2ua?dl=0>

## 5.1 Modèle pharmacocinétique de la population

Les différents modèles sont construits en utilisant une méthode de modélisation à effets mixtes non linéaires implémentée dans le logiciel statistique NONMEM® (NONlinear Mixed Effects Modeling), méthode FOCE (*First Order Conditional Estimate*) avec interaction<sup>1</sup>. Une telle approche permet de résoudre des problèmes d'ajustement d'un modèle à des données cliniques en tenant compte de variabilités à la fois entre les individus (variabilité intra-individuelle) et au sein d'un

1. L'option *interaction* est utilisée lorsqu'on veut tenir compte de l'interaction entre les variabilités inter- et intra-individuelles.

même individu (variabilité interindividuelle). Les paragraphes qui suivent s'inspirent à la fois de l'ouvrage de J. S. OWEN et J. FIEDLER-KELLY [19] et du livre de N. SIMON [26].

### 5.1.1 Variabilité

La **variabilité interindividuelle** des paramètres pharmacocinétiques est décrite par un modèle exponentiel de la forme

$$P_i = TVP \cdot exp(\eta_i)$$

où  $P_i$  est la valeur du paramètre pour l'individu  $i$ ,  $TVP$  (*population typical value*) est la valeur centrale de la population pour le paramètre  $P$  (effet fixe) et  $\eta_i$  est une variable aléatoire distribuée selon une loi Normale (effet aléatoire). Les variables aléatoires  $\eta_{i_s}$  sont indépendantes et identiquement distribuées avec une moyenne nulle et une variance  $\omega^2$ . Nous constatons alors que le paramètre  $P$  est distribué, au sein de la population, selon une loi log-Normale de paramètres  $\ln(TVP)$  et  $\omega^2$ . Rappelons qu'une variable aléatoire  $X$  est dite **log-Normale** de paramètres  $\mu$  et  $\sigma^2$  si la variable  $Y = \ln(X)$  suit une loi Normale d'espérance  $\mu$  et de variance  $\sigma^2$ .

La valeur centrale  $TVP$  est modélisée, au sein de NONMEM<sup>®</sup>, par une variable  $\theta$ . Un modèle à compartiments possédant toujours au moins deux paramètres (la clairance et le volume de distribution pour le modèle à un unique compartiment), nous utilisons les notations  $\Theta$  et  $\Omega$  pour désigner l'ensemble des paramètres  $\theta_s$  et  $\omega_s^2$  à estimer.

La **variabilité intra-individuelle** des paramètres, quant à elle, est supposée incluse dans l'erreur résiduelle du modèle. Cette dernière capte également le bruit dû aux mesures expérimentales. L'erreur résiduelle est, la plupart du temps, décrite par un modèle d'erreurs additive et proportionnelle. Autrement dit, nous supposons l'existence d'une erreur proportionnelle à la valeur de la concentration effectivement mesurée et d'une erreur indépendante. L'erreur résiduelle est, dès lors, modélisée par

$$Y_{ij}^k = F_{ij}^k(1 + \epsilon_p^k) + \epsilon_a^k, \quad k \in \{1, 2\}$$

où  $Y_{ij}^k$  est la concentration effectivement observée du  $j^e$  échantillon de l'individu  $i$  dans le compartiment  $k$ ,  $F_{ij}^k$  est la concentration correspondante prédite par le modèle et  $\epsilon_p^k$  et  $\epsilon_a^k$  sont des variables aléatoires indépendantes et distribuées selon des lois Normales de moyenne nulle et de variances  $\sigma_p^2$  et  $\sigma_a^2$  respectivement. Ces deux dernières variables modélisent respectivement l'erreur proportionnelle et l'erreur additive au niveau du  $k^e$  compartiment. Notons d'ores et déjà que  $k = 1$  désigne le compartiment central (plasmatique) tandis que  $k = 2$  correspond au compartiment ELF représentant le site d'action. Nous désignons par  $\Sigma$  les variances  $\sigma_p^2$  et  $\sigma_a^2$ .

### 5.1.2 Estimation des paramètres : méthode des moindres carrés étendus

Afin d'estimer les paramètres  $\Theta, \Omega, \Sigma$ , NONMEM<sup>®</sup> utilise un critère permettant de quantifier l'adéquation du modèle aux observations. Ce critère est appelé fonction objectif. Concrètement, NONMEM<sup>®</sup> utilise un algorithme d'optimisation afin de calculer les valeurs des paramètres permettant de minimiser la fonction objectif  $f$  suivante :

$$f = \sum_{i=1}^N \frac{(Y_i - F_i)^2}{v_i} + \sum_{i=1}^N \ln(v_i)$$

où  $N$  est le nombre total d'observations et  $Y_i$  et  $F_i$  représentent respectivement la  $i^e$  observation et la  $i^e$  valeur prédite par le modèle. Les observations  $Y_i$  sont des variables aléatoires supposées indépendantes et chacune d'entre elles est distribuée selon une loi Normale de moyenne  $m_i$  et de variance  $v_i$ . Autrement dit, la fonction de densité de la variable  $Y_i$  ( $i \in \{1, \dots, N\}$ ) est donnée par

$$p_i(Y_i) = \frac{1}{\sqrt{v_i \cdot 2\pi}} e^{-\frac{(Y_i - m_i)^2}{2v_i}}$$

La variance  $v_i$  de la distribution n'est pas connue *a priori* et doit donc être estimée en même temps que les autres paramètres. La moyenne, quant à elle, correspond à la valeur prédite  $F_i$ . L'algorithme d'optimisation utilisé par NONMEM® est une méthode itérative de type quasi-Newton.

La fonction objectif décrite ci-dessus découle de la méthode du maximum de vraisemblance. La fonction de vraisemblance de l'échantillon  $Y_1, \dots, Y_N$  est, par définition, la fonction de densité conjointe des  $N$  variables aléatoires de l'échantillon, considérée comme fonction des paramètres  $\Theta, \Omega$  et  $\Sigma$ . Elle est donc donnée par

$$\begin{aligned} L(\Theta, \Omega, \Sigma; Y_1, \dots, Y_N) &= \prod_{i=1}^N p_i(Y_i) \\ &= \prod_{i=1}^N (v_i \cdot 2\pi)^{-1/2} e^{-\frac{(Y_i - F_i)^2}{2v_i}} \end{aligned} \quad (5.1)$$

Les estimateurs du maximum de vraisemblance sont donnés par les valeurs des paramètres qui maximisent la fonction de vraisemblance (5.1) ou, de manière équivalente, qui minimisent la fonction

$$-2 \cdot \ln L(\Theta, \Omega, \Sigma; C_1, \dots, C_N) = \sum_{i=1}^N \frac{(Y_i - F_i)^2}{v_i} + \sum_{i=1}^N \ln(v_i)$$

Cette fonction est choisie comme fonction objectif et la méthode de minimisation correspondante est appelée méthode des moindres carrés étendus.

### 5.1.3 Paramètre de mise à échelle

Le paramètre de mise à échelle  $S$  (*scaling factor*) permet d'obtenir les prédictions dans les mêmes unités que les valeurs observées. Typiquement, les données observées (*dependant variable*,  $DV$ ) sont des concentrations et les équations différentielles implémentées dans NONMEM® décrivent l'évolution de quantités au cours du temps; les quantités prédites sont divisées par le paramètre  $S$  pour obtenir des concentrations. Il est nécessaire de définir un paramètre d'échelle pour tous les compartiments où les concentrations sont directement observées. En effet, pendant le processus d'estimation, NONMEM® cherche à diminuer la fonction objectif dans laquelle intervient le résidu entre les concentrations prédites et les concentrations observées; il est donc nécessaire que les données prédites et observées soient exprimées dans les mêmes unités. Si aucun paramètre d'échelle n'est modélisé, les valeurs prédites correspondent à des quantités dont l'unité est identique à celle utilisée dans le fichier de données pour exprimer la dose administrée (colonne AMT).

Le paramètre d'échelle  $S_n$ , où  $n$  est le numéro du compartiment dans lequel les concentrations sont observées, est défini comme le produit du volume de distribution et d'une valeur scalaire sans unité, i.e.

$$S_n = V_n \cdot usv$$

Il nous faut donc déterminer  $usv$  de telle sorte que les concentrations prédites et observées soient exprimées dans les mêmes unités lorsque  $V_n$  est remplacé par  $S_n$  dans l'expression

$$c_n = \frac{AMT_n}{V_n}$$

où  $AMT_n$  et  $V_n$  représentent respectivement la quantité de médicament dans le compartiment  $n$  et le volume de distribution du compartiment  $n$ . Supposons que les concentrations observées soient exprimées en  $DV_{massUnits}/DV_{volUnits}$  et que la dose soit donnée en  $AMT_{Units}$ , alors  $usv$  est obtenu à partir de la relation

$$\frac{DV_{massUnits}}{DV_{volUnits}} = \frac{AMT_{Units}}{DV_{volUnits} \cdot usv}$$

Prenons un exemple. Dans la base de données à notre disposition pour l'étude pharmacocinétique du méropénem, la dose est exprimée en grammes et les concentrations observées sont données en milligrammes par litre. Dans ce cas, la valeur scalaire  $usv$  vaut

$$usv = \frac{g}{1000g} = \frac{1}{1000}$$

et le facteur de mise à échelle  $S$  est modélisé par  $S = V/1000$ .

#### 5.1.4 Introduction des covariables

Une **covariable** est une variable (quantitative ou catégorique) qui joue un rôle explicatif et qui est étudié comme facteur à l'origine de la variation des paramètres du modèle. Les covariables permettent d'expliquer la variabilité interindividuelle et sont introduites dans le modèle afin de diminuer la variance des variables aléatoires  $\eta_s$ , modélisant dès lors la variabilité interindividuelle inexpliquée.

Dans chacun des modèles mentionnés ci-dessus, le modèle paramètres-covariables est étudié. Les covariables démographiques généralement testées reprennent entre autres l'âge, le sexe et le poids. De nombreuses autres covariables peuvent également être analysées ; citons, par exemple, la concentration d'albumine, le cholestérol total, le débit de filtration glomérulaire (*Glomerular Filtration Rate*, **GFR**) ou encore la présence d'autres médicaments. Le débit de filtration glomérulaire représente la quantité de sang filtré par les reins par unité de temps et permet de quantifier l'activité rénale. Il est exprimé en millilitres par minute. Par la suite, nous parlons d'insuffisance rénale lorsque le débit de filtration glomérulaire est strictement inférieur à  $40 \text{ mL/min}$ . Dans le cadre du travail relatif au méropénem, nous testons les covariables sur la clairance ainsi que sur les volumes de distribution. Les covariables testées sont restreintes au nombre de deux :

- le poids (WT) sur les volumes de distribution,
- le débit de filtration glomérulaire (GFR) sur la clairance plasmatique.

Le choix des variables testées est basé sur l'analyse précédemment réalisée par F. FRIPPIAT, F. MUSUAMBA et al. dans l'étude PROMESSE [9].

L'effet d'une covariable continue sur un paramètre du modèle est décrit par une relation allométrique, c'est-à-dire une relation de la forme

$$TVP = \theta_p \left( \frac{COV}{rCOV} \right)^{\theta_{COV}}$$

où  $COV$  est la valeur prise par la covariable,  $TVP$  est la valeur centrale du paramètre prédite par le modèle étant donnée la valeur de la covariable,  $\theta_p$  est la tendance centrale de la population,  $rCOV$  est une valeur de référence, choisie comme étant la valeur médiane de la population, et  $\theta_{COV}$  quantifie l'effet de la covariable sur le paramètre  $P$ . Notons d'ores et déjà que les valeurs médianes des variables  $WT$  et  $GFR$  sont  $75 \text{ kg}$  et  $65 \text{ mL/min}$  respectivement.

#### 5.1.5 Fiabilité et validation

Avant de regarder les estimations fournies par NONMEM<sup>®</sup>, il nous faut vérifier la fiabilité du modèle construit. Pour ce faire, nous examinons plusieurs éléments, appelés **critères d'ajustement**. Typiquement, nous observons

1. les p-valeurs attestant de la nullité de la moyenne des variables aléatoires  $\eta_s$  modélisant les erreurs interindividuelles,
2. les graphiques de diagnostique (concentrations observées vs. concentrations prédites et résidus vs. concentrations prédites et temps),
3. la convergence de l'algorithme de minimisation,
4. la précision des estimations.

Le quatrième point est évalué à partir de l'écart-type des estimations (*standard error of estimate*). L'estimation du paramètre  $P$  suit une loi Normale d'espérance  $TVP$ ; la valeur de l'écart-type de cette loi Normale doit idéalement être inférieure à la moitié de la valeur  $TVP$  de telle sorte que l'intervalle à 95 % ne contienne pas 0. En ce qui concerne les graphiques de diagnostique, la figure 5.1 en est un exemple. Les graphiques supérieurs représentent les concentrations observées

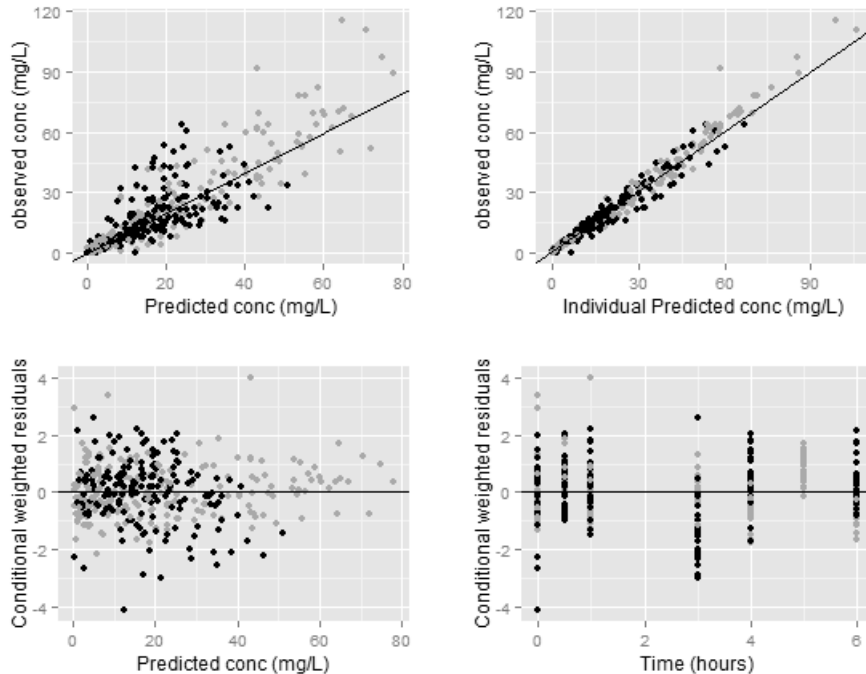


FIGURE 5.1 – Graphiques de diagnostique : exemple

en fonction des concentrations prédites. Le graphique de gauche correspond aux prédictions de la population, i.e. les concentrations prédites par le modèle sans tenir compte de la variabilité interindividuelle captée par les variables aléatoires  $\eta_s$  (ceci explique la grande dispersion des points autour de la droite identité). Le graphique de droite, quant à lui, tient compte de la variabilité interindividuelle, de telle sorte que l'axe des abscisses correspond aux concentrations prédites individuelles. Plus les points sont proches de la droite identité, plus l'adéquation du modèle aux données peut être affirmée. Les graphiques inférieurs permettent une analyse des résidus. Les résidus représentés (en fonction des concentrations prédites de la population et en fonction du temps) sont des résidus pondérés conditionnés. L'utilisation de résidus dits *conditionnés* est due à l'utilisation de la méthode de minimisation FOCE. Ces résidus ont été étudiés par A. HOOKER et al. dans une publication de 2007 [13]. Ces derniers ont démontré que les résidus pondérés standards ne permettent plus d'étudier le bon ajustement d'un modèle lors de l'utilisation de la méthode FOCE, tandis que les résidus conditionnés se sont avérés être de bons indicateurs de la performance d'un modèle dans ce cas. Notons que ces résidus sont également supposés distribués selon une loi Normale  $(0, 1)$ . Par conséquent, la qualité du modèle se juge à la répartition des résidus autour de la droite  $y = 0$ . Dans le cadre de nos analyses, nous distinguerons les individus en deux groupes en fonction de la durée d'administration. Cela permet de rendre compte que la qualité de la prédiction n'est pas meilleure dans un des deux groupes.

Finalement, une fois le modèle construit, il nous faut le valider. Dans le cadre de ce travail, nous effectuons des validations internes, à savoir à partir des données utilisées pour établir le modèle. Deux méthodes sont généralement utilisées : le *visual predictive check* (VPC) et la technique du bootstrap. L'idée du **visual predictive check** est que les paramètres estimés à partir d'un ensemble d'observations devraient permettre de produire des simulations similaires aux données observées. Le VPC consiste à simuler un certain nombre de fois les données de départ

et à évaluer si l'intervalle de prédiction à 90 % (intervalle compris entre le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> centiles) recouvre au moins 90 % des observations. La méthode du **bootstrap** est une autre technique utilisée afin d'évaluer la précision des estimations. Le bootstrapping consiste à générer un grand nombre de bases de données par échantillonnages avec remplacement des individus figurant dans le fichier de données initial. Ensuite, pour chacune d'entre elles, chaque paramètre du modèle est à nouveau estimé. Nous obtenons une distribution de l'estimation pour chaque paramètre et nous investiguons l'intervalle à 95 % pour déterminer la précision des estimations.

## 5.2 Modèle classique à un compartiment

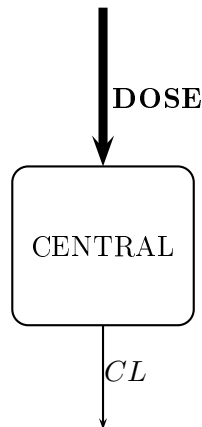


FIGURE 5.2 – Méropénem : modèle à un compartiment

Commençons par tester le modèle compartimental classique à un compartiment (voir figure 5.2). Nous estimons, dans ce cas, la partie fixe et la partie aléatoire de la clairance plasmatique totale  $CL$  et du volume de distribution  $V$ . Le fichier de résultats fourni par NONMEM® (soubroutine ADVAN1, TRANS2) indique que l'estimation des paramètres est correcte. En effet, l'algorithme de minimisation s'est terminé avec succès, les deux p-valeurs correspondant aux tests d'hypothèse pour confirmer la nullité de la moyenne des variables  $\eta_s$  sont de l'ordre de  $10^{-1}$  (l'hypothèse nulle est la nullité de la vraie moyenne) et les écarts-types des différentes estimations sont suffisamment petits (voir colonne SD de la table 5.1). Cependant, les graphiques de diagnostique, repris en annexe, montrent une mauvaise distribution des résidus en fonction du temps.

$FO = 1709$			
PK param.	$TV$	$\omega^2$	$SD$
$CL$ (L/h)	8,01	0,38	0,481
$V$ (L)	22,2	0,0698	1,08

TABLE 5.1 – Modèle de base à un compartiment. FO, fonction objectif; PK param., paramètre pharmacocinétique; TV, valeur centrale;  $\omega^2$ , variance modélisant la variabilité interindividuelle; SD, écart-type de l'estimation

L'étape suivante consiste à introduire les covariables. Pour des raisons de pertinence à la fois clinique et statistique, nous ajoutons la covariable quantifiant l'état de la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire) pour expliquer la variabilité de la clairance et la variable poids pour expliquer la variabilité du volume de distribution. Notons que le poids a également été testé pour expliquer la variabilité observée sur la clairance mais n'a pas été retenu. En effet, la valeur de la fonction objectif ne diminue pas significativement pour conclure à une pertinence statistique de la présence de cette covariable dans le modèle. Les estimations du modèle paramètres-covariables

résultant sont reprises à la table 5.2 et les graphiques de diagnostique sont inclus dans les annexes. Le graphique des concentrations observées en fonction des prédictions individuelles semble identique à celui obtenu avec le modèle de base. L'erreur proportionnelle est de 25,96 % et l'erreur additive est caractérisée par un écart-type de 0.814 mg/L. L'effet du débit de filtration glomérulaire sur la clairance et l'effet du poids sur le volume de distribution sont de 0,71 et 0,51 respectivement, indiquant tous les deux une augmentation de la valeur du paramètre lorsque la valeur de la covariable augmente.

$FO = 1634$			
PK param.	$\theta_p$	$\omega^2$	effet des covariables
$CL$ (L/h)	7,54 L/h	0,115	$\theta_{GFR} = 0,716$
$V$ (L)	21,8 L	0,0473	$\theta_{WT} = 0,51$

TABLE 5.2 – Modèle paramètres-covariables à un compartiment. FO, fonction objectif; PK param., paramètre pharmacocinétique;  $\theta_p$ , tendance centrale;  $\omega^2$ , variance modélisant la variabilité interindividuelle

Nous pouvons à présent investiguer les méthodes du VPC (voir figure 5.3) et du bootstrap (voir Annexe C.1) afin d'évaluer la validité du modèle ainsi construit. Via le VPC, nous pouvons constater que le modèle à un seul compartiment semble déjà faire preuve de bonnes performances de prédictions. En effet, les concentrations prédites (représentées par les médianes et par les intervalles de prédiction à 90 %) et observées (représentées par les points) sont acceptablement superposées. Les résultats du bootstrap présentés en annexe confirment la validation des estimations.

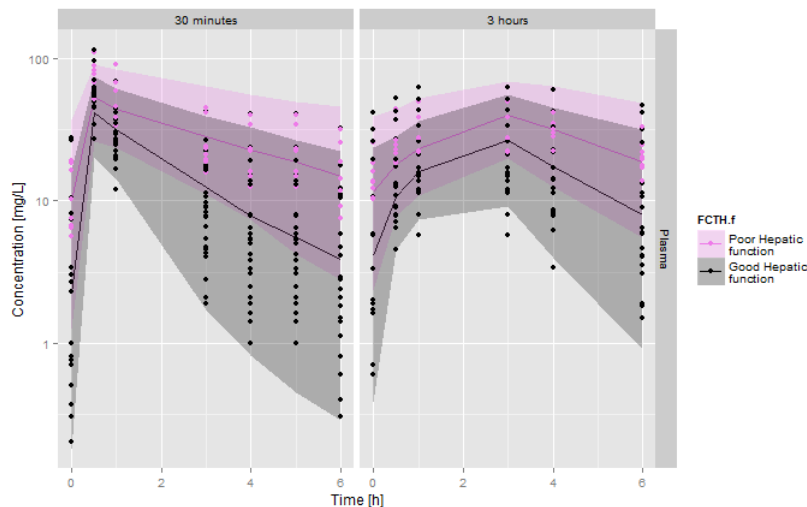


FIGURE 5.3 – Modèle final à un compartiment : visual predictive check (lignes en trait continu, valeurs médianes; zones colorées, intervalles de prédiction à 90 %)

Même si le modèle à un compartiment ne semble pas mauvais, il nous faut analyser le modèle à deux compartiments pour deux raisons :

1. Les estimations du modèle compartimental doivent être utilisées pour établir le modèle physiologique.
2. L'ajout d'un compartiment permet souvent de mieux décrire les données.

### 5.3 Modèle classique à deux compartiments

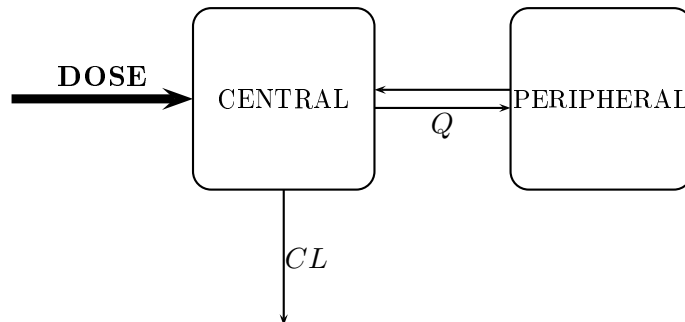


FIGURE 5.4 – Méropénem : modèle à deux compartiments

Le modèle compartimental classique à deux compartiments (voir figure 5.4) est étudié dans le but d'estimer la clairance plasmatique  $CL$ , le volume de distribution du compartiment central  $V_1$ , le volume de distribution du compartiment périphérique  $V_2$  et la clairance intercompartimentale  $Q$  (effets fixes et effets aléatoires).

L'analyse du fichier de résultats du modèle de base, à savoir sans covariable, implémenté dans NONMEM<sup>®</sup> (subroutine ADVAN3, TRANS4) permet de conclure à la fiabilité des estimations. En effet, l'algorithme de minimisation s'est terminé avec succès, les tests d'hypothèse ne conduisent pas au rejet de la nullité des moyennes des variables  $\eta$  et les écarts-types des différentes estimations sont suffisamment petits (voir colonne SD de la table 5.3). Les graphiques de diagnostic repris dans les annexes indiquent que le modèle à deux compartiments semble bien s'ajuster aux données plasmatiques. De plus, les graphiques des résidus montrent une meilleure répartition des points autour de la droite  $y = 0$  par rapport aux graphiques obtenus pour le modèle à un seul compartiment.

$FO = 1498$			
PK param.	TV	$\omega^2$	SD
$CL$ (L/h)	8,45	0,409	0,638
$V_1$ (L)	14,3	0,149	1,12
$V_2$ (L)	13,7	.	1,12
$Q$ (L/h)	12,7	0,333	1,89

TABLE 5.3 – Modèle de base à deux compartiments. FO, fonction objectif; PK param., paramètre pharmacocinétique; TV, valeur centrale;  $\omega^2$ , variance modélisant la variabilité interindividuelle; SD, écart-type de l'estimation

Une fois le modèle de base construit, nous ajoutons les covariables (le poids sur les volumes  $V_1$  et  $V_2$  ainsi que l'état de la fonction rénale sur la clairance  $CL$ ). Les estimations des paramètres pharmacocinétiques et l'effet dû aux covariables sont présentés à la table 5.4. Les écarts-types des erreurs proportionnelle et additive valent respectivement 0,413 (41,3 %) et 0,845 ( $mg/L$ ). Les graphiques de diagnostic révèlent, par rapport au modèle de base sans covariable, une moins bonne répartition des résidus (et donc une moins bonne performance du modèle?), certains points se situant au-delà des droites  $y = -2$  et  $y = 2$ , mais restent toutefois acceptables. Lors de l'inclusion des covariables dans le modèle, la variable représentant le poids du patient ne s'est pas avérée statistiquement pertinente sur le volume de distribution du second compartiment dans le sens où, lorsque nous l'ajoutons au modèle de base, la valeur de la fonction objectif ne diminue pas significativement. Néanmoins, cette variable est cliniquement pertinente et doit absolument apparaître dans la construction du modèle.

$FO = 1434$			
PK param.	$\theta_p$	$\omega^2$	effet des covariables
$CL$ (L/h)	7,96	0,129	$\theta_{GFR} = 0,743$
$V_1$ (L)	14,5	0,149	$\theta_{WT} = 0,789$
$V_2$ (L)	12,9	0,0746	$\theta_{WT} = 0,66$
$Q$ (L/h)	11,4	.	.

TABLE 5.4 – Modèle paramètres-covariables à deux compartiments. FO, fonction objectif; PK param., paramètre pharmacocinétique;  $\theta_p$ , tendance centrale;  $\omega^2$ , variance modélisant la variabilité interindividuelle

Enfin, les méthodes d'évaluation du modèle (VPC - voir figure 5.5 - et bootstrap - voir Annexe C.2) certifient une amélioration du pouvoir prédictif du modèle à deux compartiments comparé au modèle à un unique compartiment.

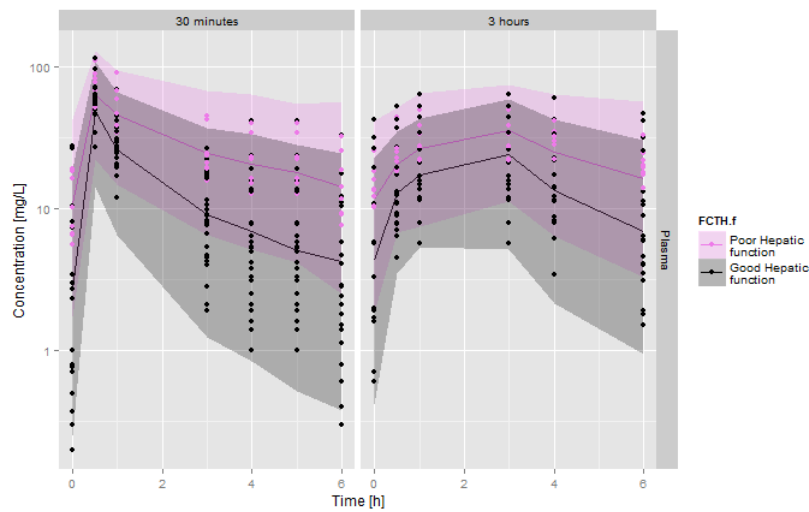


FIGURE 5.5 – Modèle final à deux compartiments : visual predictive check (lignes en trait continu, valeurs médianes; zones colorées, intervalles de prédiction à 90 %)

Le modèle à un seul compartiment étant déjà relativement fiable et le modèle à deux compartiments l'améliorant notablement, nous n'investiguons pas le modèle à trois compartiments pour décrire les concentrations plasmatiques et retenons le modèle à deux compartiments. Des études antérieures (voir notamment l'analyse présentée dans la publication [9]) ont déjà conclu à la non pertinence du modèle plus complexe à trois compartiments.

Cependant, il est essentiel de créer un compartiment supplémentaire pour pouvoir, d'une part, tenir compte des mesures dans le liquide épithélial pulmonaire et, d'autre part, simuler et prédire les concentrations dans le site d'effet. Ce compartiment est un compartiment artificiel représentant le site d'effet ELF. Nous obtenons finalement un modèle à trois compartiments, appelé, plus justement, modèle à deux plus un compartiments.

## 5.4 Modèle à trois compartiments

La représentation schématique du modèle à trois, ou plus précisément à deux plus un, compartiments est située à la figure 5.6. Dans ce cas, les paramètres pharmacocinétiques à estimer sont la clairance plasmatique  $CL$ , les volumes de distribution  $V_1$ ,  $V_2$  et  $V_3$ , correspondant aux compartiments central, pulmonaire et périphérique respectivement, ainsi que les clairances inter-compartimentales  $Q_2$  et  $Q_3$ . Les poumons, et donc en particulier le site ELF, étant initialement

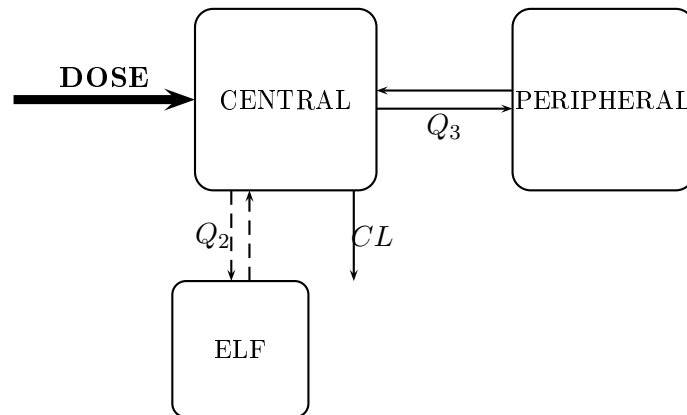


FIGURE 5.6 – Méropénem : modèle à 2 + 1 compartiments

supposés inclus dans le compartiment central, il est naturel de s'attendre à une distribution intercompartimentale élevée entre le compartiment central et le nouveau compartiment.

Ayant déjà discuté de l'importance des covariables dans le modèle pharmacocinétique, nous pouvons directement ajouter les variables  $GFR$  et  $WT$  dans le modèle à trois compartiments. Analysons le fichier de résultats de NONMEM<sup>®</sup> (subroutine ADVAN11, TRANS4). L'algorithme de minimisation s'est terminé avec succès et les p-valeurs sont suffisamment élevées pour ne pas conduire au rejet de l'hypothèse de la nullité des moyennes des variables aléatoires  $\eta_s$ . Néanmoins, la rubrique *standard error of estimate* (dont les valeurs sont indiquées dans la table 5.5) montre qu'il faut être prudent quant à l'estimation de certains paramètres. Les estimations des paramètres pharmacocinétiques, la variabilité interindividuelle et l'effet des covariables sont reprises à la table 5.5. L'erreur résiduelle sur le compartiment central est caractérisée par un écart-type de 0,415 pour la partie proportionnelle (i.e. erreur proportionnelle de 41.5 %) et de 0,843 mg/L pour la partie additive. L'erreur résiduelle sur le second compartiment est modélisée par un modèle proportionnel où l'écart-type de la variable aléatoire  $\epsilon_p$  est estimé à 0,873 (i.e. erreur proportionnelle de 87 %). Les graphiques de diagnostique sont illustrés en annexe. Ceux correspondant au compartiment central sont très similaires aux graphiques précédemment obtenus pour le modèle à deux compartiments. Ceux correspondant au compartiment pulmonaire, quant à eux, révèlent déjà une mauvaise adéquation entre le modèle et les concentrations observées dans le liquide épithélial.

$FO = 1719$			
PK param.	$\theta_p$ (SD)	$\omega^2$	effet des covariables (SD)
$CL$ (L/h)	8.01 (0,403)	0,13	$\theta_{GFR} = 0,736$ (0,0635)
$V_1$ (L)	14 (FIX)	0,159	$\theta_{WT} = 0,803$ (0,340)
$Q_2$ (L/h)	46 (FIX)	.	.
$V_2$ (L)	0,417 (1,36)	2.11	$\theta_{WT} = 0,517$ (2,77)
$Q_3$ (L/h)	11,8 (1,67)	.	.
$V_3$ (L)	12,9 (1,23)	0,0776	$\theta_{WT} = 0,627$ (0,454)

TABLE 5.5 – Premier modèle paramètres-covariables à 2+1 compartiments. FO, fonction objectif; PK param., paramètre pharmacocinétique;  $\theta_p$ , tendance centrale;  $\omega^2$ , variance modélisant la variabilité interindividuelle; SD, écart-type de l'estimation

Afin de comprendre l'origine du problème, nous investiguons les concentrations prédites par le modèle à partir des estimations décrites ci-dessus (voir figure 5.7). Comme attendu au vu des graphiques de diagnostique supérieurs, le modèle prédit des concentrations dans le site ELF trop

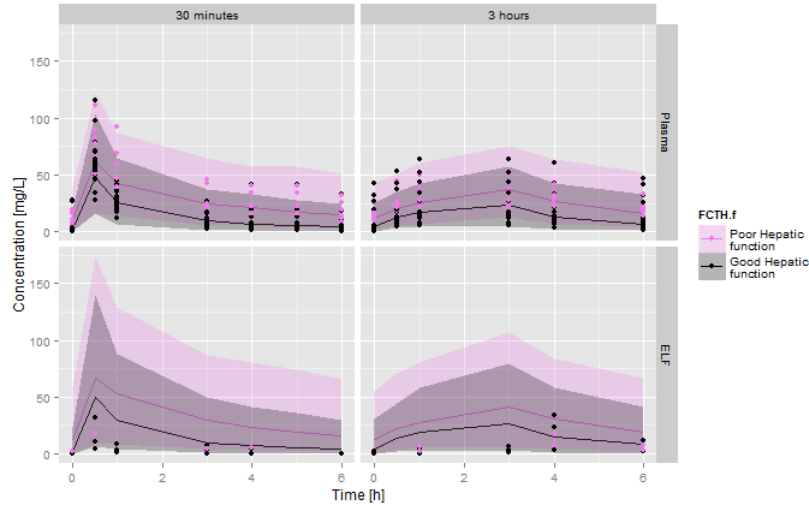


FIGURE 5.7 – Prédictions du premier modèle paramètres-covariables à 2 + 1 compartiments (VPC)

élevées. Ceci s'explique par la définition du volume de distribution. Rappelons la relation

$$V_2 = \frac{x_2(t)}{c_p(t)}$$

où  $c_p$  est la concentration plasmatique et  $x_2$  est la quantité de médicament dans le deuxième compartiment. En d'autres mots, le volume de distribution du compartiment ELF est le volume qui justifierait des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques de telle sorte qu'il n'est pas correct d'utiliser le paramètre de mise à échelle de la même manière que pour le compartiment central, i.e.

$$S_2 \neq V_2/1000$$

L'étape suivante consiste à repartir du modèle classique à deux compartiments, à ajouter un compartiment pour le site d'effet comme illustré à la figure 5.6 et à modifier le *scaling factor* de la manière suivante

$$S_2 = V_2/\theta_{11}$$

où  $\theta_{11}$  est un nouveau paramètre à estimer. Nous obtenons finalement les estimations présentées à la table 5.6. L'erreur résiduelle proportionnelle du modèle sur le compartiment central est de 17% et l'erreur résiduelle additive est de 0,72 mg/L. De plus, l'erreur (proportionnelle uniquement) sur le compartiment ELF est de 71%. Une erreur aussi élevée sur le second compartiment n'est pas surprenante. En effet, nous savons que les méthodes d'échantillonnage pour obtenir les données pulmonaires sont sujettes à divers types d'erreurs. Malgré quelques doutes au niveau de la précision des estimations, la valeur favorable de la fonction objectif et les graphiques de diagnostic repris en annexe semblent supporter ces derniers résultats.

Au vu du tableau des estimations, une remarque s'impose. En comparant ces dernières aux estimations correspondant au modèle à deux compartiments (table 5.4) nous constatons que les valeurs des clairances (effets fixes et effets aléatoires) sont quasi identiques et que la somme des volumes de distribution du compartiment central et du compartiment ELF du modèle à trois compartiments correspond grossièrement au volume de distribution central du modèle à deux compartiments. Cette dernière constatation était attendue puisque nous supposons que le liquide épithélial pulmonaire est inclus dans le compartiment central du modèle décrivant les concentrations plasmatiques uniquement.

$FO = 1576$ 

PK param.	$\theta_p$ (SD)	$\omega^2$	effet des covariables (SD)
$CL$ (L/h)	7,97 (0,403)	0,127	$\theta_{GFR} = 0,73$ (0,064)
$V_1$ (L)	3,83 (2,22)	0,867	$\theta_{WT} = 0,853$ (2,1)
$Q_2$ (L/h)	132 (44,9)	.	.
$V_2$ (L)	12 (2,46)	0,154	$\theta_{WT} = 0,786$ (0,824)
$Q_3$ (L/h)	9,21 (2,75)	.	.
$V_3$ (L)	12,9 (FIX)	0,0791	$\theta_{WT} = 0,614$ (0,435)

TABLE 5.6 – Second modèle paramètres-covariables à 2 + 1 compartiments. FO, fonction objectif; PK param., paramètre pharmacocinétique;  $\theta_p$ , tendance centrale;  $\omega^2$ , variance modélisant la variabilité interindividuelle; SD, écart-type de l'estimation

Le VPC pour le modèle final à deux plus un compartiments se situe à la figure 5.8. Au vu de ce dernier, le modèle ne semble pas décrire correctement les observations au temps  $t = 4h$  pour le compartiment pulmonaire lors d'une administration sur trois heures. Ceci n'est pas dérangeant et est même souhaitable : il n'est pas normal que les observations révèlent un pic au temps 4 alors qu'elles devraient en révéler un au temps 3 comme c'est le cas avec les simulations. Les prédictions sont plus fiables que les observations.

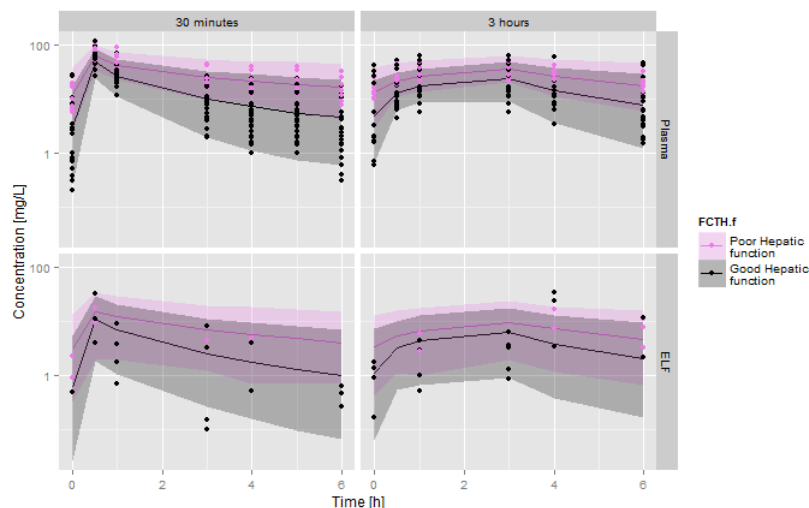


FIGURE 5.8 – Modèle final à 2 + 1 compartiments : visual predictive check (lignes en trait continu, valeurs médianes; zones colorées, intervalles de prédiction à 90 %)

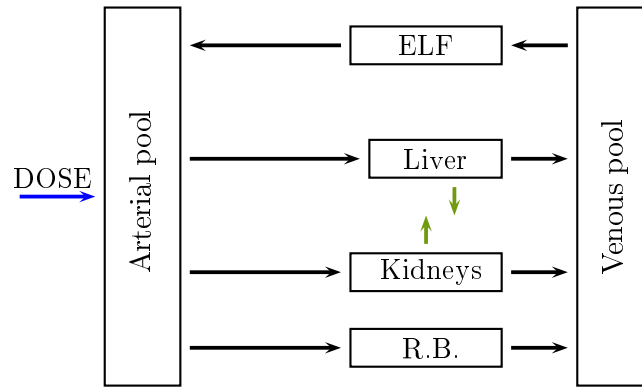
## 5.5 Modèle à base physiologique (PBPK)

Un modèle pharmacocinétique compartimental est dit « physiologique » ou « classique » selon que les compartiments décrivent une réalité anatomique ou non. Un modèle physiologique a des avantages clairs sur le modèle compartimental. Il est plus facilement interprétable et il permet d'avoir des informations sur la concentration du médicament dans le site d'effet, mais également dans les organes d'élimination, à savoir les reins et le foie. De plus, son aspect physiologique et le fait qu'il soit cohérent avec ce que nous connaissons *a priori* sur le médicament (cf. l'élimination<sup>2</sup>) lui donne une plus grande valeur prédictive en ce qui concerne la prédiction pour un nouveau

2. L'élimination a lieu uniquement à partir du foie et des reins, la clairance rénale correspond à 80 % de la clairance totale et la clairance est additive ( $CL = CL_R + CL_H = \frac{5CL_R}{4}$ )

patient.

Le modèle PBPK vise à caractériser les coefficients de partage *tissue-to-plasma* des poumons, des organes d'élimination et du compartiment « rest of the body ». La clairance totale est également estimée. Pour ce faire, nous imputons certaines des estimations déterminées pour le modèle à trois (deux plus un) compartiments. L'effet du poids sur les volumes *réels* sanguins ainsi que sur les volumes *réels* des reins et du foie<sup>3</sup> correspond à l'effet du poids sur le volume de distribution du compartiment central ; l'effet du poids sur le volume pulmonaire est égal à l'effet du poids sur le volume de distribution du liquide de revêtement épithélial, le deuxième compartiment ; enfin, l'effet du poids sur le volume du reste du corps est associé à l'effet du poids sur le volume de distribution du compartiment périphérique, le troisième compartiment. Le volume pulmonaire correspond plus exactement au volume *réel* du liquide du revêtement épithélial, de telle sorte que le compartiment « lungs » est en fait plus précisément appelé compartiment « ELF ».



Les équations différentielles décrivant le modèle PBPK sont les suivantes.

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}c_a = -\frac{Q_{co}}{V_a}c_a + \frac{Q_{Lu}}{K_{Lu}V_a}c_{Lu} + \frac{u(t)}{V_a} \\ \frac{d}{dt}c_{RB} = \frac{Q_{RB}}{V_{RB}}c_a - \frac{Q_{RB}}{K_{RB}V_{RB}}c_{RB} \\ \frac{d}{dt}c_v = \frac{Q_{RB}}{K_{RB}V_v}c_{RB} - \frac{Q_{co}}{V_v}c_v + \frac{Q_{Li}}{K_{Li}V_v}c_{Li} + \frac{Q_K}{K_KV_v}c_K \\ \frac{d}{dt}c_{Lu} = \frac{Q_{Lu}}{V_{Lu}}c_v - \frac{Q_{Lu}}{K_{Lu}V_{Lu}}c_{Lu} \\ \frac{d}{dt}c_{Li} = \frac{Q_{Li}}{V_{Li}}c_a - \frac{Q_{Li}+C_{LH}}{K_{Li}V_{Li}}c_{Li} \\ \frac{d}{dt}c_K = \frac{Q_K}{V_K}c_a - \frac{Q_K+C_{LR}}{K_KV_K}c_K \end{cases}$$

Par définition de modèle à base physiologique, les valeurs des volumes et des débits de perfusion organique ne sont pas estimées et sont fixées aux valeurs issues de la littérature. Ces données sont reprises dans la table 5.7. Les estimations obtenues avec NONMEM® (ADVAN 8) des autres paramètres du modèle sont données à la table 5.8. Les écarts-types des erreurs proportionnelle et additive sur le compartiment artériel sont respectivement de 28,5 % de 0,349 mg/L et l'erreur proportionnelle sur le compartiment pulmonaire vaut 70,8 %. Nous ne sommes pas parvenus à estimer la variabilité interindividuelle pour les coefficients de partage. Nous pouvons constater que l'estimation de la clairance totale (8,39 L/h, dont 80 % correspond à la clairance rénale) est proche de la valeur correspondante dans le modèle à trois compartiments (7,97 L/h). Le même constat peut être noté pour l'effet du débit de filtration glomérulaire (0,8 et 0,73 respectivement). La figure 5.9 correspond au VPC du modèle à base physiologique ainsi construit. Ce dernier valide le modèle en illustrant une adéquation acceptable entre les prédictions et les observations, et ce pour les deux catégories de l'état de la fonction rénale.

3. Les reins et le foie sont des organes hautement perfusés et peu gras.

Compartiment	Volume(L)	Perfusion sanguine(L/h)
Sang artériel	1,7	360
Sang veineux	3,9	360
Poumons (ELF)	0,5	360
Reins	0,3	68,4
Foie	1,8	77,4
Reste du corps	60,3	214,2

TABLE 5.7 – Volumes et vitesses de perfusions organiques utilisés pour le développement du modèle à base physiologique - source : [17]

$FO = 1628$			
Paramètres	$\theta_p$	$\omega^2$	effets des covariables
$CL$ (L/h)	8,39	0,13 (FIX)	$\theta_{GFR} = 0,8$
$K_{Lu}$	0,275	-	.
$K_p$	1,24	-	.
$K_{RB}$	0,241	-	.

TABLE 5.8 – Modèle à base physiologique. FO, fonction objectif; Param., paramètre pharmacocinétique;  $\theta_p$ , tendance centrale;  $\omega^2$ , variance modélisant la variabilité interindividuelle;  $K_p$ , coefficient de partage *tissue-to-plasma* des organes non grasieus  $K_{Li}$  et  $K_K$

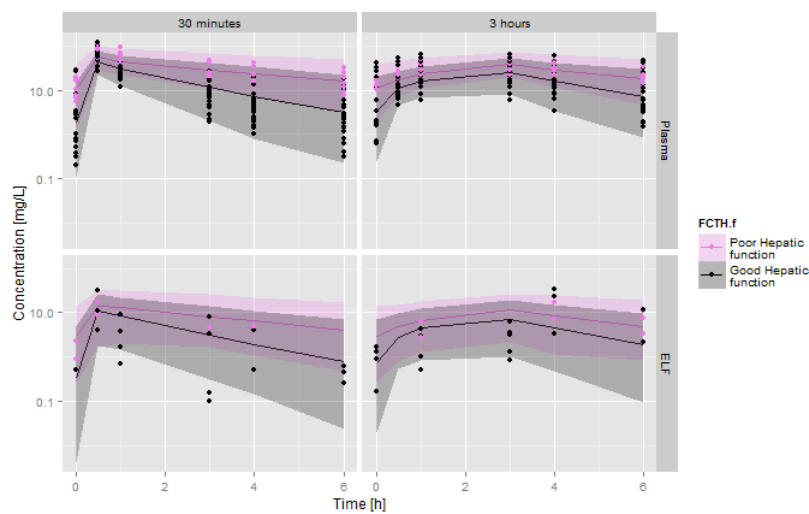


FIGURE 5.9 – Modèle à base physiologique : visual predictive check (lignes en trait continu, valeurs médianes ; zones colorées, intervalles de prédiction à 90 %)

# ANALYSE DYNAMIQUE DES MODÈLES

À travers les précédents chapitres, nous avons construit deux modèles pour décrire la pharmacocinétique du méropénem dans le plasma et dans le site d'effet : le modèle compartimental à deux plus un compartiments et le modèle à base physiologique. Ce nouveau chapitre consiste en une analyse dynamique de ces deux modèles.

Après en avoir donné la description interne complète, nous traitons les notions de stabilité, observabilité et accessibilité des modèles, avec une attention plus particulière pour le modèle physiologique. Enfin, une section plus conséquente consacrée à l'étude de la réponse du système conduit à l'expression analytique des concentrations observées.

## 6.1 Description interne

Les modèles pharmacocinétiques décrivant l'évolution du méropénem dans l'organisme sont décrits par des systèmes différentiels commandés L.T.I. de la forme

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + bu(t)$$

où  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  et  $b \in \mathbb{R}^n$ . La dimension  $n$  de l'espace des états vaut 3 pour le modèle compartimental et 6 pour le modèle à base physiologique. La fonction d'entrée scalaire  $u(t)$  correspond à la vitesse d'administration, par voie intraveineuse, du médicament dans la circulation générale et est exprimée en grammes par unité de temps ( $g/h$ ). Les matrices  $A$  et  $b$  du **modèle physiologique** sont données par

$$A = \begin{pmatrix} -\frac{Q_{co}}{V_a} & 0 & 0 & \frac{Q_{Lu}}{K_{Lu}V_a} & 0 & 0 \\ \frac{Q_{RB}}{V_{RB}} & -\frac{Q_{RB}}{K_{RB}V_{RB}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{Q_{RB}}{K_{RB}V_v} & -\frac{Q_{co}}{V_v} & 0 & \frac{Q_{Li}}{K_{Li}V_v} & \frac{Q_K}{K_KV_v} \\ 0 & 0 & \frac{Q_{Lu}}{V_{Lu}} & -\frac{Q_{Lu}}{K_{Lu}V_{Lu}} & 0 & 0 \\ \frac{Q_{Li}}{V_{Li}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{Q_{Li}+CL_H}{K_{Li}V_{Li}} & 0 \\ \frac{Q_K}{V_K} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{Q_K+CL_R}{K_KV_K} \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad b = \begin{pmatrix} \frac{1}{V_a} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

et celles du **modèle compartimental** sont données par

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \tilde{b} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

où  $k_{10} = CL/V_1$ ,  $k_{12} = Q_2/V_1$ ,  $k_{21} = Q_2/V_2$ ,  $k_{13} = Q_3/V_1$ ,  $k_{31} = Q_3/V_3$  et  $V_1$ ,  $V_2$  et  $V_3$  sont les volumes de distribution du compartiment central, du compartiment additionnel représentant le site ELF et du compartiment périphérique respectivement. Les variables d'état correspondent à des concentrations pour le modèle physiologique et à des quantités pour le modèle compartimental.

Afin d'obtenir la description interne complète des systèmes, il nous faut encore déterminer les matrices  $C \in \mathbb{R}^{p \times n}$  et  $D \in \mathbb{R}^p$  décrivant la sortie du système suivant la relation

$$y(t) = Cx(t) + Du(t)$$

Posons directement  $D = 0$  (pas de transmission directe). Dans la réalité clinique, les seuls états mesurables sont la concentration plasmatique artérielle et la concentration dans le site d'effet (ELF), exprimées en milligrammes par unité de volume ( $mg/L$ ). Dès lors,  $p = 2$  et les matrices  $C$  s'écrivent

$$C = \begin{pmatrix} 1000 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1000 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \tilde{C} = \begin{pmatrix} 1/S_1 & 0 & 0 \\ 0 & 1/S_2 & 0 \end{pmatrix}$$

pour le **modèle physiologique** et le **modèle compartimental** respectivement. Les paramètres  $S_1$  et  $S_2$  sont les facteurs de mise à échelle du compartiment central et du compartiment ELF respectivement.

## 6.2 Stabilité

La stabilité est une caractéristique essentielle, voire indispensable, de ce type de systèmes. En effet, la stabilité assure l'élimination du médicament et confirme l'intuition selon laquelle il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme.

Intuitivement, les systèmes étudiés sont (internement exponentiellement) stables. En d'autres termes, à partir du moment où le médicament n'est plus administré, la concentration dans chaque compartiment décroît exponentiellement vers zéro. Ceci se traduit mathématiquement par le fait que les valeurs propres des matrices d'état du modèle sont à partie réelle strictement négative. Dans cette section, nous utilisons trois résultats clés issus de l'ouvrage de W.M. HADDAD et V. CHELLABOINA [11] afin de déterminer des conditions suffisantes de stabilité à imposer sur les entrées de la matrice d'état  $A$  du **modèle à base physiologique** ou, plus précisément, sur les paramètres de ce modèle.

**Remarque 6.1** *Nous avons déjà discuté du caractère stable des modèles compartimentaux dans le chapitre 3.*

La première idée est d'étudier la stabilité du système à travers la fonction de Lyapunov qui représente la masse totale du système :

$$L(x) = V^T x$$

où

$$V = \begin{pmatrix} V_a \\ V_{RB} \\ V_v \\ V_{Lu} \\ V_{Li} \\ V_K \end{pmatrix}$$

Cette fonction est effectivement candidate à la fonction de Lyapunov puisque

- $L(0) = 0$  (si la concentration est nulle dans chaque compartiment, la masse totale est nulle) ;
- $L(x) > 0$  pour tout  $x \in [0, \infty)^n \setminus \{0\}$  (si la concentration est non nulle dans au moins un compartiment, la masse totale est strictement positive).

Pour que le point d'équilibre  $x_e = 0$  soit asymptotiquement stable, il est suffisant que la dérivée temporelle de  $L$  le long des trajectoires du système soit strictement négative, i.e.

$$\dot{L}(x) = V^T \dot{x} = V^T A x < 0, \quad \forall x \in [0, \infty)^n \setminus \{0\} \quad (6.1)$$

Il nous reste donc à développer l'expression ci-dessus afin de déterminer des conditions de stabilité.

$$\begin{aligned} V^T A x = & \left( -Q_{co}c_a + \frac{Q_{Lu}}{K_{Lu}}c_{Lu} \right) + \left( Q_{RB}c_a - \frac{Q_{RB}}{K_{RB}}c_{RB} \right) + \left( \frac{Q_{RB}}{K_{RB}}c_{RB} - Q_{co}c_v + \frac{Q_{Li}}{K_{Li}}c_{Li} + \frac{Q_K}{K_{Lu}}c_K \right) \\ & \left( Q_{Lu}c_v - \frac{Q_{Lu}}{K_{Lu}}c_{Lu} \right) + \left( Q_{Li}c_a - \frac{Q_{Li}+C_{LH}}{K_{Li}}c_{Li} \right) + \left( Q_Kc_a - \frac{Q_K+C_{LR}}{K_K} \right) \end{aligned}$$

Après simplification et en tenant compte de la remarque selon laquelle  $Q_{Lu} = Q_{co}$ , nous déduisons de (6.1) la condition suivante :

$$-Q_{co}c_a + Q_{RB}c_a + Q_{Li}c_a - \frac{C_{LH}}{K_{Li}}c_{Li} - \frac{C_{LR}}{K_K}c_K < 0$$

qui est satisfaite, en particulier, lorsque

$$\boxed{Q_{co} > Q_{RB} + Q_{Li}}$$

Cette condition a du sens physiologiquement car le débit cardiaque  $Q_{co}$  est égal à la somme des vitesses de perfusion des autres compartiments physiologiques, excepté le compartiment représentant les poumons. En particulier, le débit cardiaque est supérieur à la somme des vitesses de perfusion du foie et du compartiment « rest of the body ». Ceci se confirme en observant les valeurs issues de la littérature et utilisées lors de l'estimation des paramètres du modèle (voir table 5.7).

La deuxième étape consiste à appliquer le théorème ci-dessous.

**Théorème 6.1** *Considérons le système dynamique linéaire  $\dot{x}(t) = Ax(t)$  où  $A$  est une matrice de Metzler. Ce système est (exponentiellement) stable si et seulement si il existe une matrice diagonale  $D \in \mathbb{R}^{n \times n}$  dont les entrées diagonales sont strictement positives et une matrice  $R \in \mathbb{R}^{n \times n}$  définie positive telle que*

$$A^T D + D A = -R \prec 0 \quad (6.2)$$

Nous retrouvons l'**inégalité de Lyapunov**, introduite à la section 1.3 consacrée aux inégalités matricielles linéaires, dans le cas particulier où la matrice d'état est une matrice de Metzler. Nous pouvons donc répondre à la question de stabilité en déterminant si l'inégalité matricielle linéaire (6.2), dont les variables de décision sont les entrées diagonales de  $D$ , admet une solution. En fixant les covariables aux valeurs médianes

$$WT = 75 \text{ kg} \text{ et } GFR = 65 \text{ mL/min}$$

et en négligeant la variabilité interindividuelle de telle sorte que le niveau de la clairance correspond à la tendance centrale de la population  $\theta_{CL}$ , nous obtenons, au moyen de la fonction *feasp* de MATLAB®, que l'inégalité matricielle admet une solution pour les variables de décision données par les entrées diagonales de la matrice de Lyapunov

$$D = \begin{pmatrix} 0.0036 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.5238 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.0093 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.0041 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0027 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0004 \end{pmatrix}$$

Néanmoins, il nous faut « prouver » que l'inégalité de Lyapunov admet une solution quelque soit l'individu de la population. Pour ce faire, nous réalisons une série de tests numériques sur les

individus de la base de données en incluant la variabilité interindividuelle (*LMImeth1.m*). Une variable booléenne permet de déterminer si l'inégalité de Lyapunov admet toujours une solution. Ceci s'est vérifié.

Enfin, le troisième résultat utilisé pour vérifier la stabilité est le suivant.

**Théorème 6.2** *Considérons le système dynamique linéaire  $\dot{x}(t) = Ax(t)$  où  $A$  est une matrice de Metzler. Ce système est (exponentiellement) stable si et seulement si il existe un vecteur  $p \in \mathbb{R}^n$  strictement positif ( $p \gg 0$ ) tel que  $Ap \ll 0$ .*

La condition  $Ap \ll 0$  peut s'écrire sous la forme du système de six inéquations suivant :

$$\begin{cases} a_{11}p_1 + a_{14}p_4 < 0 \\ a_{21}p_1 + a_{22}p_2 < 0 \\ a_{32}p_2 + a_{33}p_3 + a_{35}p_5 + a_{36}p_6 < 0 \\ a_{43}p_3 + a_{44}p_4 < 0 \\ a_{51}p_1 + a_{55}p_5 < 0 \\ a_{61}p_1 + a_{66}p_6 < 0 \end{cases}$$

Cette condition est équivalente à dire que la matrice diagonale, dont les entrées non nulles sont les membres de gauche du système ci-dessus, est définie négative. Répondre à la question de stabilité revient donc à vérifier que le système des deux inégalités matricielles ci-dessous, dont les variables de décision sont les variables  $p_i$  ( $i \in \{1, \dots, 6\}$ ), admet une solution.

$$\begin{aligned} p_1 \begin{pmatrix} a_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_{21} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{51} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{61} \end{pmatrix} + p_2 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{32} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + p_3 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_{43} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \\ p_4 \begin{pmatrix} a_{14} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + p_5 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{35} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + p_6 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{36} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{66} \end{pmatrix} \prec 0 \end{aligned}$$

et

$$\begin{pmatrix} -p_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -p_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -p_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -p_6 \end{pmatrix} \prec 0$$

De nouveau, nous commençons par fixer les covariables aux valeurs

$$WT = 75 \text{ kg et } GFR = 65 \text{ mL/min}$$

et nous enlevons la variabilité interindividuelle, gardant ainsi uniquement les effets fixes. Dans ce cas, nous obtenons que les LMIs admettent une solution pour les variables de décision

$$p = \begin{pmatrix} 0,6137 \\ 0,1347 \\ 0,6100 \\ 0,1576 \\ 1,1346 \\ 1,0410 \end{pmatrix}$$

Ensuite, nous réalisons des tests numériques pour tenir compte de toute la population ainsi que de la variabilité interindividuelle sur la clairance (*LMImeth2.m*). Une variable booléenne permet encore de vérifier que le système des LMIs admet toujours une solution.

Nous pouvons finalement conclure, sur base des données disponibles, que le système est stable, comme attendu.

### 6.3 Forme normale de Frobenius

Dans cette section, nous étudions la forme normale de Frobenius de la matrice d'état  $A$  et ses conséquences.

**Définition 6.1 (Matrice réductible)** Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice de Metzler.  $A$  est **réductible** s'il existe une matrice de permutation  $P$  telle que

$$P^T A P = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} \\ 0 & A_{22} \end{pmatrix} \quad (6.3)$$

où  $A_{11} \in \mathbb{R}^{p \times p}$ ,  $A_{22} \in \mathbb{R}^{k \times k}$  et les dimensions  $p \geq 1$  et  $k \geq 1$  sont telles que  $p + k = n$ . Dans ce cas, il n'existe pas d'arc des  $p$  premiers sommets vers l'un des  $k$  suivants dans le graphe associé à la matrice  $P^T A P$ . S'il n'existe pas de matrice de permutation  $P$  telle que la relation (6.3) est vérifiée, la matrice  $A$  est dite **irréductible**.

**Définition 6.2 (Forme normale de Frobenius)** Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice de Metzler. La **forme normale de Frobenius** de  $A$  est la matrice semblable

$$\tilde{A} = P^T A P = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & \dots & A_{1l} \\ 0 & A_{22} & \dots & A_{2l} \\ 0 & 0 & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & A_{ll} \end{bmatrix} \quad (6.4)$$

où  $P$  est une matrice de permutation et  $A_{ii}$  est irréductible pour tout  $i \in \{1, \dots, l\}$ .

Les graphes  $G(A) = (V_A, E_A)$  et  $G(\tilde{A}) = (V_{\tilde{A}}, E_{\tilde{A}})$  sont isomorphes et la bijection définissant l'isomorphisme est donnée par

$$f : V_A \longrightarrow V_{\tilde{A}}$$

$$i \longmapsto P(i, :) \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \\ \vdots \\ n \end{pmatrix}$$

La matrice de permutation a simplement pour effet de renommer les sommets de  $G(A)$  mais ne modifie pas la structure du graphe.

**Propriété 6.1** Soient  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice de Metzler et  $G(A)$  le graphe orienté associé.  $A$  est irréductible si et seulement si  $G(A)$  possède une unique composante fortement connexe.

*Démonstration.* Commençons par démontrer la condition suffisante. Pour cela, supposons par l'absurde que  $A$  soit réductible. Par définition, il existe une matrice de permutation  $P$  telle que (6.3) est vérifié. Autrement dit, on peut renommer les sommets de  $G(A)$  de telle sorte qu'il n'y ait pas de chemin des  $p > 0$  premiers sommets vers les  $k = n - p$  derniers. Il existe dès lors au moins deux composantes fortement connexes dans le graphe de  $G(A)$ , ce qui contredit l'hypothèse.

Supposons à présent que  $A$  est irréductible. Le résultat se déduit directement de la définition de matrice irréductible. ■

**Corollaire 6.1** Les blocs diagonaux  $A_{ii}$  ( $i \in \{1, \dots, l\}$ ) de la forme normale de Frobenius (6.4) correspondent aux classes d'équivalence  $SCC_{\tilde{A}}$  de  $G(\tilde{A})$ .

**Exemple 6.1** Considérons la matrice

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \star & 0 \\ \star & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \star & 0 & 0 \\ 0 & \star & 0 & \star \end{pmatrix}$$

où les symboles  $\star$  désignent des entrées non nulles. La matrice  $\tilde{A}$  définie par

$$\tilde{A} = P^T A P = \begin{pmatrix} \boxed{\star} & \star & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \star \\ 0 & \star & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \star & 0 \end{pmatrix} \quad \text{où} \quad P = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

constitue la forme normale de Frobenius de  $A$ . En effet, les blocs diagonaux sont irréductibles. Ceci se vérifie assez aisément en observant, sur le graphe associé  $G(\tilde{A})$  situé à la figure 6.1, que les sommets correspondant aux blocs diagonaux coïncident avec les composantes fortement connexes, i.e. les classes d'équivalence.

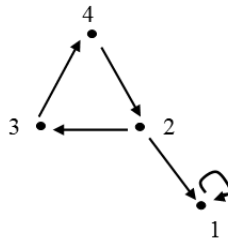


FIGURE 6.1 – Exemple 6.1 : graphe orienté associé à  $\tilde{A}$

Revenons au modèle PBPK décrivant l'évolution du mériopénem. Le graphe orienté associé à la matrice d'état  $A$  se trouve à la figure 6.2. Il s'avère dès lors que la matrice est déjà sous sa forme normale de Frobenius. En effet, nous constatons que le graphe ne contient qu'une seule composante fortement connexe et donc, par les résultats énoncés ci-dessus, que la matrice est irréductible à partir de matrices de permutation.

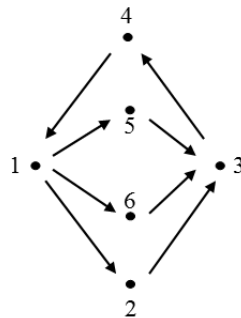


FIGURE 6.2 – Modèle PBPK : graphe associé à la matrice d'état

**Définition 6.3 (Schéma non nul)** Soit  $A \in \mathbb{R}^{q \times r}$  où  $q$  et  $r$  sont deux entiers strictement positifs. On appelle **schéma non nul** de  $A$  l'ensemble des paires d'indices correspondant aux entrées non nulles. Cet ensemble se note  $\overline{ZP}(A)$ , i.e.

$$\overline{ZP}(A) := \{(i, j) \mid a_{ij} \neq 0\}$$

**Lemme 6.1** Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice de Metzler. Les deux énoncés suivants sont satisfaits.

1.  $e^{At} \geq 0$  pour tout  $t \geq 0$  et, si  $A$  est irréductible, alors  $e^{At} \gg 0$  pour tout  $t > 0$ .
2.  $\overline{ZP}(e^{At}) = \overline{ZP}(e^A)$  pour tout  $t > 0$ .

*Démonstration.* Démontrons le point 2. La matrice  $A$  étant une matrice de Metzler, il existe une matrice  $\bar{A} \geq 0$  et une constante  $\alpha \geq 0$  telles que  $A = \bar{A} - \alpha I$  et nous pouvons écrire

$$e^{At} = e^{-\alpha I t} e^{\bar{A} t} = e^{-\alpha t} e^{\bar{A} t} = e^{-\alpha t} \left( \sum_{k \geq 0} \frac{t^k}{k!} \bar{A}^k \right)$$

Le schéma non nul est identique quelque soit la valeur de  $t$  strictement positive et donc, en particulier, avec  $t = 1$ . ■

Le premier résultat nous apporte une information supplémentaire sur le modèle pharmacocinétique. Pour toute condition initiale positive et non nulle  $x_0 > 0$ , la trajectoire d'état libre  $x(t) = e^{At} x_0$  est strictement positive ( $\gg 0$ ) pour tout temps  $t > 0$ . Cela signifie que, si, au temps initial  $t = 0$ , une dose est injectée dans le compartiment artériel, le médicament est instantanément distribué dans tous les compartiments du modèle. Le système ainsi modélisé néglige la phase transitoire pendant laquelle le médicament atteint tous les compartiments (poumons, foie, reins, etc.). Le second résultat peut s'interpréter comme une invariance par rapport au temps du schéma non nul de l'exponentielle matricielle.

**Remarque 6.2** Une analyse similaire pour le modèle compartimental conduit à la même conclusion. Ainsi, les deux modèles, compartimental et physiologique, négligent la phase transitoire.

## 6.4 Observabilité

Nous pouvons caractériser l'observabilité d'un système L.T.I. grâce à la matrice d'observabilité définie par

$$\mathcal{O} = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{bmatrix}$$

où  $A$  détermine l'évolution libre du système et  $C$  détermine les sorties.

**Théorème 6.3** La paire  $(C, A)$  est observable si et seulement si la matrice d'observabilité  $\mathcal{O}$  est de rang plein, i.e.

$$\text{rg } \mathcal{O} = n$$

Considérons les matrices  $A$  et  $C$  de la description du modèle PBPK. À l'aide du logiciel de calculs symboliques MuPAD (toolbox de MATLAB), nous vérifions que, pour toute matrice  $A'$  dont le schéma non nul coïncide avec  $\overline{ZP}(A)$  et dont les entrées non nulles sont différentes deux à deux, la matrice d'observabilité de la paire  $(A', C)$  est de rang plein. En pratique, il est raisonnable de penser que les entrées non nulles de la matrice d'état  $A$  sont distinctes deux à deux de telle sorte que le test symbolique de rang reste valable. Il est également très intéressant

de mettre en évidence le fait que le système reste, selon le test symbolique, observable lorsque nous choisissons d'observer uniquement la concentration plasmatique artérielle, i.e. lorsque la matrice  $C$  est donnée par

$$C = (1000 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0)$$

Pour tester numériquement l'observabilité du système, nous utilisons la caractérisation algébrique.

**Théorème 6.4 (Caractérisation algébrique)** *La paire  $(C, A)$  est observable si et seulement si, pour tout  $s \in \sigma(A)$ ,*

$$\text{rg} \begin{bmatrix} sI - A \\ C \end{bmatrix} = n$$

où  $\sigma(A)$  désigne le spectre de  $A$ .

Une série de tests permet de vérifier que le système est effectivement observable.

## 6.5 Contrôlabilité

Pour les définitions qui suivent, considérons une paire  $(A, B)$  d'une description différentielle L.T.I.  $R = [A, B, C, D]$ .

**Définition 6.4** *Un état  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  est dit **contrôlable** sur  $[t_0, t_1]$  si cet état, considéré comme état initial au temps  $t_0$ , peut être ramené à l'état nul au temps  $t_1$  à l'aide d'un contrôle  $u(t)$  approprié. Autrement dit, il existe  $u \in \mathcal{U}_{[t_0, t_1]} = \{u : [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}^m \mid u \text{ CPM}\}$  tel que*

$$x(t_1) = \phi(t_1, t_0, x_0, u(\cdot)) = 0$$

où  $\phi$  est la fonction de transition d'état. On note  $C(A, B, t_0, t_1) := \{x_0 \in \mathbb{R}^n \mid x_0 \text{ est contrôlable sur } [t_0, t_1]\}$  le sous-espace vectoriel des états contrôlables sur  $[t_0, t_1]$ .

**Définition 6.5** *Un état  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  est dit **contrôlable** en  $t_0$  s'il existe  $t_1 > t_0$  tel que  $x_0$  est contrôlable sur  $[t_0, t_1]$ . On note  $C(A, B, t_0) := \{x_0 \in \mathbb{R}^n \mid x_0 \text{ est contrôlable en } t_0\}$  le sous-espace vectoriel des états contrôlables en  $t_0$ .*

**Définition 6.6** *La paire  $(A, B)$  est **contrôlable** sur  $[t_0, t_1]$  (resp. en  $t_0$ ) si tout état  $x \in \mathbb{R}^n$  est contrôlable sur  $[t_0, t_1]$  (resp. en  $t_0$ ), i.e.  $C(A, B, t_0, t_1) = \mathbb{R}^n$  (resp.  $C(A, B, t_0) = \mathbb{R}^n$ ).*

Étant donné la nature du problème, il semble plus intéressant de considérer le problème inverse. Soit  $x$  un état considéré comme état final, existe-t-il une entrée admissible qui permette d'atteindre cet état (à partir de l'état nul)? C'est ce qu'on appelle l'accessibilité.

**Définition 6.7** *Un état  $x_1 \in \mathbb{R}^n$  est dit **accessible** sur  $[t_0, t_1]$  si cet état, considéré comme état final au temps  $t_1$ , peut être atteint à partir de l'état nul au temps  $t_0$  à l'aide d'un contrôle  $u(t)$  approprié. Autrement dit, il existe  $u \in \mathcal{U}_{[t_0, t_1]} = \{u : [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}^m \mid u \text{ CPM}\}$  telle que*

$$x(t_1) = \phi(t_1, t_0, 0, u(\cdot))$$

où  $\phi$  est la fonction de transition d'état. On note  $R(A, B, t_0, t_1) := \{x_0 \in \mathbb{R}^n \mid x_0 \text{ est accessible sur } [t_0, t_1]\}$  le sous-espace vectoriel des états accessibles sur  $[t_0, t_1]$ .

**Définition 6.8** *Un état  $x_1 \in \mathbb{R}^n$  est dit **accessible** en  $t_0$  s'il existe  $t_1 > t_0$  tel que  $x_1$  est accessible sur  $[t_0, t_1]$ . On note  $R(A, B, t_0) := \{x_0 \in \mathbb{R}^n \mid x_0 \text{ est accessible en } t_0\}$  le sous-espace vectoriel des états accessibles en  $t_0$ .*

**Définition 6.9** La paire  $(A, B)$  est **accessible** sur  $[t_0, t_1]$  (resp. en  $t_0$ ) si tout état  $x \in \mathbb{R}^n$  est accessible sur  $[t_0, t_1]$  (resp. en  $t_0$ ), i.e.  $R(A, B, t_0, t_1) = \mathbb{R}^n$  (resp.  $R(A, B, t_0) = \mathbb{R}^n$ ).

**Théorème 6.5 (Invariance par rapport au temps)** Les sous-espaces contrôlables et accessibles sont invariants par rapport au temps, i.e. pour tout  $t_1 > t_0 > 0$ ,

$$C(A, B, t_0, t_1) = C(A, B, t_0) = \text{Im}C = C(A, B);$$

$$R(A, B, t_0, t_1) = R(A, B, t_0) = \text{Im}C = R(A, B)$$

Dès lors,  $C(A, B) = R(A, B)$  est appelé **sous-espace contrôlable** ou, de manière équivalente, **sous-espace accessible** du système  $R$ , ou de la paire  $(A, B)$ .

*Démonstration.* Voir les notes de cours de *Système et contrôle* de J. WINKIN [31]. ■

Enfin, nous pouvons caractériser l'accessibilité grâce à la matrice de contrôlabilité définie par

$$C = [B \quad AB \quad A^2B \quad \dots \quad A^{n-1}B]$$

**Théorème 6.6** La paire  $(A, B)$  est accessible si et seulement si la matrice de contrôlabilité  $C$  est de rang plein, i.e.

$$\text{rg}C = n$$

Considérons les matrices  $A$  et  $b$  de la description du modèle PBPK. À l'aide du logiciel de calculs symboliques MuPAD (toolbox de MATLAB), nous vérifions que cette condition est vérifiée sous les mêmes conditions que celles discutées dans l'analyse de l'observabilité. Cela signifie que tout état  $x \in \mathbb{R}^n$  et, en particulier, tout état  $x \geq 0$  peut être atteint en un temps fini  $t_1$  (arbitraire), à partir de l'état nul, à l'aide d'un contrôle approprié  $u(t)$  (fonction continue par morceaux). Autrement dit, si nous fixons les concentrations dans chaque compartiment du modèle, alors il existe une fonction continue par morceaux qui nous permet d'atteindre cet état. Cependant, une telle conclusion ne nous apporte qu'une pauvre information sur les états effectivement accessibles. En effet, dans la pratique, la fonction d'entrée ne peut pas être n'importe quelle fonction continue par morceaux mais doit être positive ( $u(t) \geq 0, t \geq 0$ ).

## 6.6 Accessibilité des systèmes positifs

Une des questions de l'analyse du système est de déterminer s'il est possible d'atteindre tous les états  $x$  positifs à l'aide d'entrées également positives. Dans le cadre de ce mémoire, nous parlons d'atteignabilité lorsque nous évoquons l'accessibilité par des entrées positives.

**Définition 6.10 (État atteignable)** Un état  $x_f \in \mathbb{R}_n^+$  est **atteignable** au temps  $T > 0$  fini si cet état peut être atteint au temps  $T$  à partir de l'état nul à l'aide d'une entrée  $u : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}_n^+$  positive continue par morceaux. Autrement dit, il existe  $u \in \{u : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}_n^+ \mid u \text{ CPM}\}$  telle que

$$x_f = \int_0^T e^{A(T-t)} Bu(t) dt$$

**Définition 6.11 (Système atteignable)** Un système dynamique linéaire positif est **atteignable** en temps fini si, pour tout état  $x_f \in \mathbb{R}_n^+$ , il existe un temps fini  $T > 0$  tel que  $x_f$  est atteignable au temps  $T$ .

**Définition 6.12 (Système fortement atteignable)** Un système dynamique linéaire positif est **fortement atteignable** si, pour tout temps  $T > 0$  et pour tout état  $x_f \in \mathbb{R}_n^+$ ,  $x_f$  est atteignable au temps  $T$ .

Le lien entre les notions d'atteignabilité et d'atteignabilité forte fait l'objet de la proposition suivante. Celle-ci indique que les deux notions sont équivalentes. La preuve s'inspire de l'article de M. E. VALCHER [30].

**Proposition 6.1** *Soit  $R$  un système linéaire positif de la forme*

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (6.5)$$

où  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  est une matrice de Metzler et  $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$  est non négative. Les affirmations suivantes sont équivalentes.

1.  $R$  est atteignable.
2. Pour tout vecteur  $e_i \in \mathbb{R}^n$ ,  $i \in \{1, \dots, n\}$ , de la base canonique, il existe un temps fini  $T_i$  tel que  $e_i$  est atteignable au temps  $T_i$ .
3.  $R$  est fortement atteignable.

*Démonstration.* Il est évident que 1 implique 2 et que 3 implique 1. Pour prouver ce résultat, il nous faut encore montrer que 2 implique 3. Soit  $x_f \in \mathbb{R}_n^+$  un état considéré comme état final. Soit  $i \in \{1, \dots, n\}$ , l'hypothèse 2 nous indique qu'il existe une fonction positive continue par morceaux  $u_i$  telle que

$$e_i = \int_0^{T_i} e^{A(T_i-\tau)} Bu_i(\tau) d\tau$$

Soit  $T > 0$  une constante arbitraire. Il nous faut distinguer deux cas.

- Supposons que  $T \geq T_i$ . Posons

$$\bar{u}_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \in [0, T - T_i] \\ u_i(t - T + T_i) & \text{si } t \in [T - T_i, T] \end{cases}$$

Le vecteur  $e_i$  est atteignable au temps  $T$  à l'aide de l'entrée  $\bar{u}_i$ . En effet,

$$\begin{aligned} \int_0^T e^{A(T-t)} B \bar{u}_i(t) dt &= \int_{T-T_i}^T e^{A(T-t)} Bu_i(t - T + T_i) dt \\ &= \int_0^{T_i} e^{A(T_i-\tau)} Bu_i(\tau) d\tau \\ &= e_i \end{aligned}$$

- Supposons que  $T < T_i$ . Dans ce cas, nous avons que, pour tout  $t \in [0, T_i - T]$ ,  $[t, t+T]$  est un sous-intervalle de  $[0, T_i]$  et toutes les composantes de la fonction vectorielle  $e^{A(T_i-\tau)} Bu_i(\tau)$  sont positives sur ce sous-intervalle, de telle sorte que

$$\overline{ZP} \left( \int_t^{t+T} e^{A(T_i-\tau)} Bu_i(\tau) d\tau \right) \subset \{i\}, \quad \forall t \in [0, T_i - T] \quad (6.6)$$

Autrement dit, si l'intégrale admet une composante non nulle, celle-ci ne peut être que la  $i^e$ . De plus, il doit exister un sous-intervalle de  $[0, T_i]$  sur lequel l'intégrale est non nulle. En particulier, il existe  $\bar{t} \in [0, T_i - T]$  tel que

$$\begin{aligned} \overline{ZP} \left( \int_{\bar{t}}^{\bar{t}+T} e^{A(T_i-\tau)} Bu_i(\tau) d\tau \right) &= \overline{ZP} \left[ e^{A(T_i-T-\bar{t})} \left( \int_{\bar{t}}^{\bar{t}+T} e^{A(T+\bar{t}-\tau)} Bu_i(\tau) d\tau \right) \right] \\ &= \{i\} \end{aligned}$$

Par un résultat issu de [24],  $\overline{ZP}(e^{As}v) \supset \overline{ZP}(v) \neq \emptyset$  pour tout  $s \geq 0$  et pour tout  $v > 0$ . Par conséquent,

$$\{i\} \supset \overline{ZP} \left( \int_{\bar{t}}^{\bar{t}+T} e^{A(T+\bar{t}-\tau)} Bu_i(\tau) d\tau \right) \neq \emptyset$$

Le vecteur  $e_i$  est atteignable au temps  $T$  à l'aide de l'entrée définie par

$$\bar{u}_i(t) = \frac{u_i(t + \bar{t})}{e_i^T \left( \int_{\bar{t}}^{\bar{t}+T} e^{A(T+\bar{t}-\tau)} B u_i(\tau) d\tau \right)}, \quad t \in [0, T]$$

En effet, en notant  $l > 0$  la  $i^e$  composante de  $\int_{\bar{t}}^{\bar{t}+T} e^{A(T+\bar{t}-\tau)} B u_i(\tau) d\tau$ , nous avons successivement

$$\begin{aligned} \int_0^T e^{A(T-t)} B \bar{u}_i(t) dt &= \frac{1}{l} \int_0^T e^{A(T-t)} B u_i(t + \bar{t}) dt \\ &= \frac{1}{l} \int_{\bar{t}}^{T+\bar{t}} e^{A(T+\bar{t}-\tau)} B u_i(\tau) d\tau \\ &= \frac{1}{l} \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ l \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} \\ &= e_i \end{aligned}$$

On en conclut alors que, pour tout vecteur  $e_i$ ,  $i \in \{1, \dots, n\}$ , de la base canonique,  $e_i$  est atteignable au temps  $T > 0$  arbitraire avec une fonction d'entrée positive  $\bar{u}_i(t)$ . Dès lors, en posant

$$u(t) = \sum_{i=1}^n \bar{u}_i(t) [x_f]_i$$

où  $[x_f]_i$  désigne la  $i^e$  composante du vecteur  $x_f$ , nous avons

$$\begin{aligned} \int_0^T e^{A(T-t)} B u(t) dt &= \sum_{i=1}^n \int_0^T e^{A(T-t)} B \bar{u}_i(t) dt [x_f]_i \\ &= \sum_{i=1}^n e_i [x_f]_i \\ &= x_f \end{aligned}$$

Autrement dit,  $x_f$  est atteignable au temps  $T > 0$  arbitraire et,  $x_f$  étant un vecteur arbitraire de  $\mathbb{R}_+^n$ , le système est fortement atteignable.  $\blacksquare$

Selon [30], le système (6.5) est atteignable si et seulement si, après un éventuel réarrangement des entrées, la matrice  $A$  est diagonale et la matrice  $B$  peut s'écrire sous la forme  $B = (D, B_1)$  où  $D \in \mathbb{R}^{n \times n}$  est une matrice diagonale dont les entrées non nulles sont strictement positives et  $B_1 \in \mathbb{R}^{n \times (m-n)} \geq \geq 0$  possède au moins une composante non nulle. Il est clair que la matrice  $B_1$  existe uniquement lorsque le nombre  $m$  d'entrées est au moins égal au nombre  $n$  d'états, ce qui arrive peu en pratique. Ainsi, la majorité des systèmes L.T.I. positifs ne sont pas atteignables et c'est le cas, en particulier, des modèles PBPK et à deux plus un compartiments pour le méropénem. Néanmoins, nous pouvons caractériser l'ensemble des états atteignables.

L'ensemble des états (fortement) atteignables, i.e.

$$\mathcal{R} = \{x_f \in \mathbb{R}_+^n \mid \text{pour } x(0) = 0 \text{ et quel que soit } T > 0, \exists u(\cdot) \geq 0 \text{ CPM telle que } x(T) = x_f\}$$

est un cône convexe contenu dans le cône généré par les colonnes de  $B$  et contenant l'intérieur de ce même cône. Ceci est énoncé dans le théorème suivant.

**Théorème 6.7** *L'ensemble  $\mathcal{R}$  des états (fortement) atteignables d'un système positif de la forme (6.5) est un cône convexe dont la fermeture coïncide avec le cône généré par les colonnes de  $B$ .*

*Démonstration.* Voir l'article *On the reachability in any fixed time for positive continuous-time linear systems* de C. COMMAULT et M. ALAMIR [4]. ■

**Définition 6.13 (État presque atteignable)** *Un état  $x_f \in \mathbb{R}_+^n$  est presque atteignable si, pour  $x(0) = 0$ , pour tout  $\epsilon > 0$  et pour tout  $T > 0$ , il existe une fonction  $u(\cdot)$  positive continue par morceaux telle que  $\|x_f - x(T)\| \leq \epsilon$ .*

**Corollaire 6.2** *L'ensemble des états presque atteignables d'un système positif (6.5) est le cône généré par les colonnes de la matrice  $B$ .*

Revenons à l'analyse des modèles pharmacocinétiques. Il est clair, au vu de la matrice d'entrée  $b$ , que les seuls états positifs presque atteignables à partir d'une entrée  $u(t)$  positive sont les états de la forme

$$x = \lambda \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \lambda \geq 0$$

à savoir tous les multiples du premier vecteur de la base canonique. Autrement dit, lorsque le temps final  $T$  et le degré de précision  $\epsilon$  sont fixés *a priori*, les seuls états presque atteignables sont les états où le méropénem est présent dans le sang (artériel) et nulle part ailleurs. Nous pouvons approcher ces états aussi près que l'on veut, mais sans jamais les atteindre exactement. Effectivement, le point 1 du lemme 6.1 permet de conclure que

$$x(t) = \int_0^t \underbrace{e^{A(t-\tau)} b}_{>>0} \underbrace{u(\tau)}_{\geq 0} d\tau \gg 0$$

## 6.7 Étude de la réponse

Cette section du chapitre étudie la réponse de la description des modèles à base physiologique et compartimental. Plus précisément, nous cherchons à écrire l'expression analytique des sorties du système en fonction des paramètres caractéristiques de l'entrée  $u(t)$ . L'entrée est caractérisée par les quatre paramètres suivants :

- la dose injectée  $DOSE$  (exprimée en grammes),
- la durée d'administration  $\Delta$  (exprimée en heures),
- la période  $T$  (exprimée en heures) et
- la durée du traitement  $N$  (exprimée en nombre de doses).

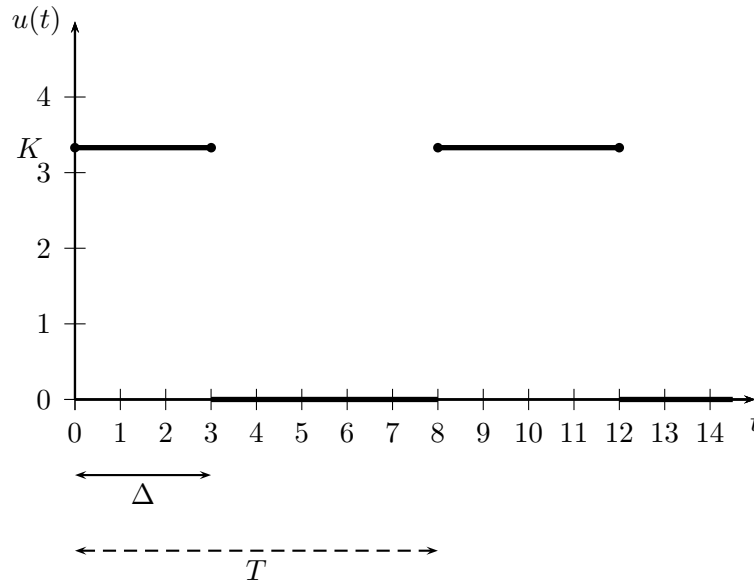
La vitesse d'injection du médicament vaut

$$K = \frac{DOSE}{\Delta} \text{ g/h}$$

Dans le cadre de l'étude clinique décrite à la section 4.5, les patients furent soumis à une perfusion continue et répétée, par voie intraveineuse, d'un gramme de méropénem toutes les huit heures. L'administration fut soit « lente », soit « rapide ». Dans le cas d'une administration lente, les trois premiers paramètres prennent les valeurs suivantes :

$$DOSE = 1, \quad \Delta = 3, \quad T = 8$$

La représentation graphique d'une telle entrée se situe à la figure 6.3.

FIGURE 6.3 – Entrée  $u(t)$  en fonction de trois de ses paramètres caractéristiques

Pour une entrée  $u(t)$  donnée, la réponse fréquentielle à l'état nul  $x(0) = 0$  est donnée par l'expression

$$\hat{y}(s) = \hat{G}(s)\hat{u}(s), \quad \forall s \in \mathbb{C} \quad (6.7)$$

où  $\hat{G}(s) = C(sI - A)^{-1}b \in \mathbb{R}^{2 \times 1}$  est appelée **fonction de transfert** du système différentiel L.T.I.  $R = [A, b, C, 0]$ . En appliquant la transformation de Laplace inverse, nous retrouvons la réponse à l'état nul

$$y(t) = \rho(t, 0, 0, u(\cdot)) = G(t) * u(t) = \int_0^t G(t - \tau)u(\tau)d\tau, \quad \forall t \geq 0$$

où la notation  $*$  dénote le produit de convolution de deux fonctions et  $G(t) = Ce^{At}b \in \mathbb{R}^{2 \times 1}$  est la **réponse impulsionnelle**. Les fonctions de sortie sont données par

$$y(t) = (c_a(t), c_{Lu}(t))^T \quad \text{et} \quad \tilde{y}(t) = (c_p(t), c_{Lu}(t))^T$$

pour le **modèle physiologique** et le **modèle compartimental** respectivement.

**Remarque 6.3** *Pour rappel, la concentration pulmonaire  $c_{Lu}$  correspond plus exactement à la concentration médicamenteuse dans le liquide interstitiel des poumons, noté ELF. Par ailleurs,  $c_p$  correspond à la concentration plasmatique moyenne tandis que  $c_a$  est la concentration plasmatique artérielle. C'est une des différences fondamentales entre le modèle à compartiments et le modèle à base physiologique.*

L'idée de ce qui suit est de calculer la transformée de Laplace inverse de la réponse fréquentielle (6.7) sous les hypothèses suivantes.

- Les valeurs propres de la matrice  $A$  sont simples et à partie réelle strictement négatives.
- La réalisation est minimale, de telle sorte que les pôles de la fonction de transfert coïncident avec les valeurs propres de  $A$ .

Divers tests numériques ont permis de vérifier que ces hypothèses sont satisfaites. Par la suite, nous utilisons la notation  $L(s)$  pour désigner la matrice  $(sI - A)$ .

### 6.7.1 Fonction de transfert

Dans un premier temps, nous cherchons à déterminer l'expression de la fonction de transfert  $\hat{G}(s) = (\hat{g}_1(s), \hat{g}_2(s))^T$  de la description L.T.I. du **modèle à base physiologique**. Étant donnée

la forme des matrices  $b$  et  $C$ , calculer  $\widehat{G}(s)$  demande uniquement l'identification des éléments (1,1) et (4,1) de la matrice  $(sI - A)^{-1}$ . Par hypothèse,  $A$  possède six valeurs propres de multiplicité algébrique égale à 1. Notons ces valeurs propres  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  et  $\lambda_6$  de telle sorte que le déterminant de  $L(s) = (sI - A)$  est donné par

$$\det(L(s)) = (s - \lambda_1)(s - \lambda_2)(s - \lambda_3)(s - \lambda_4)(s - \lambda_5)(s - \lambda_6)$$

Par ailleurs, le cofacteur (1,1) de  $L(s)$ , noté  $C_{1,1}(s)$ , et le cofacteur (1,4) de  $L(s)$ , noté  $C_{1,2}(s)$ , sont donnés respectivement par

$$C_{1,1}(s) = (s - a_{22})(s - a_{33})(s - a_{44})(s - a_{55})(s - a_{66})$$

et

$$\begin{aligned} C_{1,2}(s) = & (a_{21} a_{32} a_{43} + a_{35} a_{43} a_{51} + a_{36} a_{43} a_{61}) s^2 + \\ & (-a_{21} a_{32} a_{43} a_{55} - a_{22} a_{35} a_{43} a_{51} - a_{21} a_{32} a_{43} a_{66} - a_{22} a_{36} a_{43} a_{61} - a_{35} a_{43} a_{51} a_{66} - a_{36} a_{43} a_{55} a_{61}) s \\ & + a_{21} a_{32} a_{43} a_{55} a_{66} + a_{22} a_{35} a_{43} a_{51} a_{66} + a_{22} a_{36} a_{43} a_{55} a_{61} \end{aligned}$$

Le calcul de la seconde expression a été vérifié via un logiciel de calculs symboliques. Finalement, la fonction de transfert est donnée par l'expression  $\widehat{G}(s) = (\hat{g}_1(s), \hat{g}_2(s))^T$  où

$$\hat{g}_k(s) = \frac{(C_{1,k}(s)/V_a) \cdot 1000}{\det(L(s))}, \quad \forall s \in \mathbb{C}, \quad k \in \{1, 2\}$$

En utilisant les valeurs des estimations (effets fixes), nous pouvons vérifier numériquement que les facteurs (de la forme  $(s - \lambda_i)$ ) présents aux dénominateurs ne se simplifient pas avec les numérateurs. En d'autres termes, cela signifie que les pôles de la fonction de transfert coïncident avec les valeurs propres de  $A$ , ou encore que la réalisation est minimale.

Soit  $k \in \{1, 2\}$ . Concentrons-nous sur la décomposition en fractions simples de  $\hat{g}_k(s)$ .

$$\hat{g}_k(s) = \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{s - \lambda_i}$$

Soit  $i \in \{1, \dots, 6\}$ . En multipliant les deux membres de l'égalité par  $(s - \lambda_i)$  et en évaluant l'expression en  $s = \lambda_i$  (calcul du résidu de  $\hat{g}_k(s)$  en  $\lambda_i$ ), nous déduisons que le coefficient  $F_{ki}$  est donné par la formule

$$F_{ki} = \frac{1000 \cdot C_{1,k}(\lambda_i)}{V_a \prod_{j \neq i} (\lambda_i - \lambda_j)}$$

La fonction de transfert  $\widehat{G}(s) = (\hat{g}_1(s), \hat{g}_2(s))^T$  dépend donc explicitement des 18 paramètres

$$F_{11}, \dots, F_{16}, F_{21}, \dots, F_{26}, \lambda_1, \dots, \lambda_6$$

que nous supposons connus une fois les paramètres du modèle fixés.

Par un raisonnement similaire, nous obtenons, dans le cas du **modèle à deux plus un compartiments**, que la fonction de transfert de la description L.T.I. correspond aux deux fonctions  $\hat{g}_1(s)$  et  $\hat{g}_2(s)$  données par

$$\hat{g}_k(s) = \frac{\tilde{C}_{1,k}(s)/S_k}{\det(\tilde{L}(s))}, \quad \forall s \in \mathbb{C}, \quad k \in \{1, 2\}$$

où  $S_k$  est le facteur de mise à échelle et  $\tilde{C}_{1,1}(s) = (s + k_{21})(s + k_{31})$  et  $\tilde{C}_{1,2}(s) = k_{12}(s + k_{31})$  sont les cofacteurs (1,1) et (1,2) de  $\tilde{L}(s) = (sI - \tilde{A})$ . Les coefficients de la décomposition en fractions simples sont alors donnés par la formule

$$\tilde{F}_{ki} = \frac{\tilde{C}_{1,k}(\lambda_i)}{S_k \prod_{j \neq i} (\lambda_i - \lambda_j)}, \quad i \in \{1, 2, 3\}, \quad k \in \{1, 2\}$$

où les  $\lambda_i, i \in \{1, 2, 3\}$ , sont les valeurs propres de la matrice d'état  $\tilde{A}$ .

### 6.7.2 Transformée de Laplace de la fonction d'entrée

La fonction d'entrée peut s'interpréter comme une superposition de fonctions de la forme

$$U_i(t) = K\chi_{[t_i, t_i + \Delta]}(t), \quad t \geq 0$$

où  $K = \frac{DOSE}{\Delta}$ ,  $\chi_I$  est la fonction caractéristique de support  $I$  et  $t_i = iT$ . En tenant compte de la durée  $N$  du traitement, l'entrée  $u(t)$  s'écrit de la manière suivante :

$$u(t) = \sum_{i=0}^{N-1} U_i(t), \quad t \geq 0$$

Nous appelons **entrée de référence** la fonction

$$U(t) = U_0(t) = K\chi_{[0, \Delta]}(t), \quad t \geq 0$$

correspondant à la première perfusion intraveineuse. Les autres fonctions  $U_i$  coïncident avec l'entrée de référence modulo un décalage de  $iT$  unités de temps sur la droite. Mathématiquement, ceci correspond à un effet de retard et se note

$$U_i(t) = U(t - iT), \quad t \geq iT$$

La transformée de Laplace  $\widehat{U}(s)$  de l'entrée de référence se calcule comme suit.

$$\widehat{U}(s) = \mathcal{L}[U(t)](s) = \int_0^\infty e^{-st}U(t)dt = \int_0^\Delta e^{-st}Kdt = K\left(\frac{1}{s} - \frac{e^{-\Delta s}}{s}\right), \quad \forall s \in \mathbb{C}$$

Par ailleurs,

$$\begin{aligned} \widehat{U}_i(s) &= \mathcal{L}[U_i(t)](s) = \int_0^\infty e^{-st}U_i(t)dt = \int_0^\infty e^{-st}U(t - iT)dt \\ &= \int_{-iT}^\infty e^{-s(\tau+iT)}U(\tau)d\tau \\ &= e^{-siT} \int_{-iT}^\infty e^{-s\tau}U(\tau)d\tau \\ &= e^{-siT} \int_0^\infty e^{-s\tau}U(\tau)d\tau = e^{-siT}\widehat{U}(s), \quad \forall s \in \mathbb{C} \end{aligned}$$

**Remarque 6.4** Nous constatons que la multiplication par  $e^{-sT}$  d'une fonction  $\hat{f}(s)$  exprimée en unités fréquentielles équivaut à un décalage temporel de  $T$  unités de temps sur la droite de la transformée de Laplace inverse, i.e.

$$\mathcal{L}^{-1}\left[e^{-sT}\hat{f}(s)\right](t) = f(t - T), \quad t \geq T$$

Par linéarité de la transformation de Laplace, nous pouvons donner l'expression de la transformée de Laplace inverse de l'entrée  $u(t)$  :

$$\hat{u}(s) = \sum_{i=0}^{N-1} \widehat{U}_i(s) = \sum_{i=0}^{N-1} e^{-siT}\widehat{U}(s), \quad \forall s \in \mathbb{C}$$

où

$$\widehat{U}(s) = K\left(\frac{1}{s} - \frac{e^{-\Delta s}}{s}\right)$$

### 6.7.3 Réponse temporelle du système

Nous avons à présent tous les outils pour calculer la réponse temporelle à l'état nul  $y(t) = \rho(t, 0, 0, u(\cdot)) = (y_1(t), y_2(t))^T$  des systèmes décrivant les modèles physiologique et compartimental, en fonction des paramètres caractéristiques de l'entrée.

Soit  $k \in \{1, 2\}$ . À l'instar de la relation (6.7), la transformée de Laplace de  $y_k(t)$  s'écrit

$$\hat{y}_k(s) = \hat{g}_k(s)\hat{u}(s)$$

En utilisant les calculs effectués dans les deux sections précédentes, nous avons

$$\begin{aligned} \hat{y}_k(s) &= \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{s - \lambda_i} \sum_{l=0}^{N-1} e^{-slT} \hat{U}(s) \\ &= \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{s - \lambda_i} \left( \sum_{l=0}^{N-1} e^{-slT} \right) K \left( \frac{1}{s} - \frac{e^{-\Delta s}}{s} \right) \\ &= \sum_{l=0}^{N-1} e^{-slT} \hat{Y}_k(s), \quad \forall s \in \mathbb{C} \end{aligned}$$

où  $N$  désigne le nombre de doses administrées au patient et

$$\hat{Y}_k(s) = \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{s - \lambda_i} K \left( \frac{1}{s} - \frac{e^{-\Delta s}}{s} \right), \quad \forall s \in \mathbb{C}$$

Calculons la transformée de Laplace inverse de cette dernière fonction. En réarrangeant quelque peu les termes, nous pouvons écrire

$$\hat{Y}_k(s) = K \left[ \left( \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{s - \lambda_i} \cdot \frac{1}{s} \right) - e^{-\Delta s} \left( \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{s - \lambda_i} \cdot \frac{1}{s} \right) \right] \quad (6.8)$$

On y retrouve deux fois la même expression, à savoir

$$\hat{h}_k(s) = \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{s - \lambda_i} \cdot \frac{1}{s}, \quad \forall s \in \mathbb{C}$$

Cette fonction étant rationnelle et propre, nous pouvons utiliser la méthode de l'inversion rapide pour déterminer sa transformée de Laplace inverse. Considérons la décomposition en fractions simples

$$\hat{h}_k(s) = \sum_{j=1}^6 \frac{\bar{F}_{kj}}{s - \lambda_j} + \frac{\bar{F}_{k7}}{s}$$

Soit  $j \in \{1, \dots, 7\}$ . Le coefficient  $\bar{F}_{kj}$  est égal au résidu de  $\hat{h}_k(s)$  en  $\lambda_j$ . Après calcul, nous obtenons les résultats suivants :

$$\begin{cases} \bar{F}_{ki} = \frac{F_{ki}}{\lambda_i} & i = 1, \dots, 6 \\ \bar{F}_{ki} = -\sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{\lambda_i} & i = 7 \end{cases}$$

Les coefficients  $F_{ki}$  ( $i \in \{1, \dots, 6\}$ ) sont donnés explicitement au paragraphe 6.7.1. Posons  $\lambda_7 = 0$ . La méthode d'inversion rapide permet d'écrire

$$h_k(t) = \mathcal{L}^{-1} \left[ \hat{h}_k(s) \right] (t) = \sum_{i=1}^7 \bar{F}_{ki} e^{\lambda_i t} = \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{\lambda_i} \left( e^{\lambda_i t} - 1 \right), \quad t \geq 0$$

En utilisant la linéarité de la transformation de Laplace inverse appliquée à (6.8) et en tenant compte de la remarque 6.4, nous obtenons

$$Y_k(t) = \mathcal{L}^{-1} \left[ \widehat{Y}_k(s) \right] (t) = K \left[ h_k(t) - h_k(t - \Delta) \chi_{[\Delta, +\infty[}(t) \right], \quad t \geq 0$$

Finalement, la réponse  $y_k(t)$  est donnée par la formule suivante :

$$y_k(t) = \mathcal{L}^{-1} \left[ \widehat{y}_k(s) \right] (t) = \sum_{l=0}^{N-1} Y_k(t - lT) \chi_{[lT, +\infty[}(t), \quad t \geq 0$$

**Remarque 6.5** *La forme de la réponse est semblable à celle de la fonction d'entrée  $u(t)$ . L'effet de retard se répercute sur la sortie. Ceci est une caractéristique des systèmes temps invariant.*

En synthétisant le développement ci-dessus, nous obtenons, pour le **modèle à base physiologique**, la fonction de sortie suivante :

$$y_k(t) = \sum_{l=0}^{N-1} \frac{DOSE}{\Delta} \left[ h_k(t - lT) \chi_{[lT, +\infty[}(t) - h_k(t - lT - \Delta) \chi_{[lT+\Delta, +\infty[}(t) \right]$$

où

$$h_k(t) = \sum_{i=1}^6 \frac{F_{ki}}{\lambda_i} \left( e^{\lambda_i t} - 1 \right) \quad \text{et} \quad F_{ki} = 1000 \cdot \frac{C_{1,k}(\lambda_i)}{V_a \prod_{j \neq i} (\lambda_i - \lambda_j)}, \quad \forall i \in \{1, \dots, 6\}$$

Pour rappel,

$$C_{1,1}(s) = (s - a_{22})(s - a_{33})(s - a_{44})(s - a_{55})(s - a_{66})$$

et

$$C_{1,2}(s) = (a_{21} a_{32} a_{43} + a_{35} a_{43} a_{51} + a_{36} a_{43} a_{61}) s^2 + (-a_{21} a_{32} a_{43} a_{55} - a_{22} a_{35} a_{43} a_{51} - a_{21} a_{32} a_{43} a_{66} - a_{22} a_{36} a_{43} a_{61} - a_{35} a_{43} a_{51} a_{66} - a_{36} a_{43} a_{55} a_{61}) s + a_{21} a_{32} a_{43} a_{55} a_{66} + a_{22} a_{35} a_{43} a_{51} a_{66} + a_{22} a_{36} a_{43} a_{55} a_{61}$$

Dans le cas du **modèle compartimental**, l'expression de la réponse à l'état nul devient :

$$y_k(t) = \sum_{l=0}^{N-1} \frac{DOSE}{\Delta} \left[ h_k(t - lT) \chi_{[lT, +\infty[}(t) - h_k(t - lT - \Delta) \chi_{[lT+\Delta, +\infty[}(t) \right]$$

où

$$h_k(t) = \sum_{i=1}^6 \frac{\tilde{F}_{ki}}{\lambda_i} \left( e^{\lambda_i t} - 1 \right) \quad \text{et} \quad \tilde{F}_{ki} = \frac{\tilde{C}_{1,k}(\lambda_i)}{S_k \prod_{j \neq i} (\lambda_i - \lambda_j)}, \quad \forall i \in \{1, 2, 3\}$$

Pour rappel,

$$\tilde{C}_{1,1}(s) = (s + k_{21})(s + k_{31})$$

et

$$\tilde{C}_{1,2}(s) = k_{12}(s + k_{31})$$

Considérons la  $l + 1^{\text{e}}$  administration ( $0 \leq l \leq N - 1$ ) ; l'injection débute au temps  $lT$ . Selon le point de temps  $t$  après le début de la perfusion, l'expression

$$h_k(t - lT) \chi_{[lT, +\infty[}(t) - h_k(t - lT - \Delta) \chi_{[lT+\Delta, +\infty[}(t)$$

prend une forme différente.

$$\sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} (e^{\lambda_i(t-lT)} - 1)$$

$$\sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} (e^{\lambda_i(t-lT)} - 1) - \sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} (e^{\lambda_i(t-lT)} e^{-\lambda_i \Delta} - 1)$$

$$\sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} (e^{\lambda_i(t-lT)} - 1 - e^{\lambda_i(t-lT)} e^{-\lambda_i \Delta} + 1)$$

$$\sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} [e^{\lambda_i(t-lT)} (1 - e^{-\lambda_i \Delta})]$$

Notons  $N_t$  le nombre de doses reçues, y compris celle en cours d'administration le cas échéant, au temps  $t$ . Le point de temps  $t$  se situe alors soit dans l'intervalle  $T_1 = [(N_t - 1)T, (N_t - 1)T + \Delta]$ , soit dans l'intervalle  $T_2 = ](N_t - 1)T + \Delta, N_t T[$  et la réponse du système, à l'état nul, est finalement donnée par l'expression reprise dans l'encadré ci-dessous.

$$y_k(t) = \begin{cases} \frac{DOSE}{\Delta} \left[ \sum_{l=0}^{N_t-2} \sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} e^{\lambda_i(t-lT)} (1 - e^{-\lambda_i \Delta}) + \sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} (e^{\lambda_i(t-(N_t-1)T)} - 1) \right] & \text{si } t \in T_1 \\ \frac{DOSE}{\Delta} \sum_{l=0}^{N_t-1} \sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} e^{\lambda_i(t-lT)} (1 - e^{-\lambda_i \Delta}) & \text{si } t \in T_2 \end{cases}$$

où  $n$  est la dimension du système et les coefficients  $F_{ki}$  sont à adapter selon le modèle considéré. Les dimensions valent respectivement 6 et 3 pour le modèle physiologique et pour le modèle compartimental.

Malheureusement, dans le cas du **modèle à base physiologique**, cette formule est mal conditionnée et n'est dès lors pas utilisable telle quelle numériquement. En effet, nous pouvons vérifier que les valeurs propres de la matrice d'état  $A$  de la description L.T.I. sont de l'ordre de  $10^3$ , les exponentielles prennent la valeur inf et la fonction  $y_k$  n'est plus définie.

# SYSTÈMES DE CONTRÔLE PAR FEEDBACK

La question traitée au chapitre suivant sur l'ajustement posologique s'inspire, en partie, de la théorie des systèmes commandés et, plus particulièrement, de la théorie des systèmes asservis par feedback de la sortie (mesurée ou prédite). Nous y concevons des méthodes de régulation pour les modèles développés précédemment. Le présent chapitre introduit ou rappelle certains concepts liés à la théorie de la régulation et s'adresse aux lecteurs intéressés par aborder plus aisément la section 8.4.

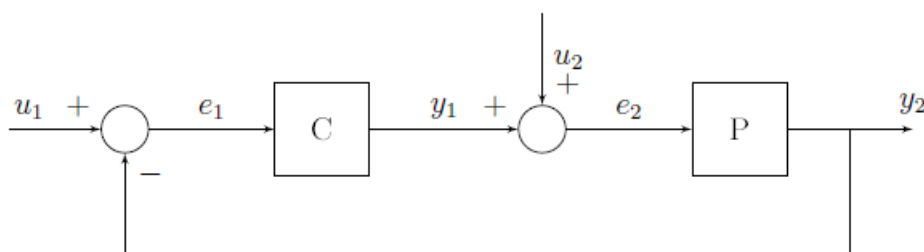


FIGURE 7.1 – Système contrôlé par feedback

Considérons le système en boucle fermée (*closed-loop system*) à une seule entrée et une seule sortie représenté par le diagramme en bloc de la figure 7.1. Ce système est constitué de deux sous-systèmes : un **processus** (*plant*), appelé également système à régler, ou système contrôlé, et un **compensateur (dynamique)** (*controller*), appelé également système de réglage, ou système de contrôle. Nous désignons par  $P$  la fonction de transfert (strictement) propre du processus et par  $C$  la fonction de transfert du compensateur. Dans la suite, nous utilisons indifféremment les notations  $P$  et  $C$  pour désigner les fonctions de transfert et les systèmes qu'elles décrivent. Les différents signaux présents dans le diagramme sont interprétés comme suit :

- $u_1 = r$  | référence, consigne
- $u_2 = d$  | perturbation
- $y_1$  | sortie du compensateur
- $y_2 = y$  | sortie du processus
- $e_1 = r - y$  | erreur de poursuite
- $e_2 = y_1 + d$  | entrée du processus

Lorsque la perturbation est supposée nulle ( $d(\cdot) = 0$ ), la sortie du compensateur coïncide avec l'entrée du processus. Par la suite, nous supposons toujours, sans nécessairement le rappeler, que c'est le cas et nous notons  $y_1 = u$ . Le **problème de régulation** (*asymptotic tracking*) consiste à concevoir un compensateur stabilisant  $C$  tel que l'erreur de poursuite  $e_1$  converge vers 0 quelle que soit la consigne constante  $r$  fixée, appelé signal de référence. Les signaux  $u_1 = r$  et  $u_2 = d$  sont appelés **entrées exogènes** du système en boucle fermée. Introduisons les notations suivantes :

$$u = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix}, \quad y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad e = \begin{pmatrix} e_1 \\ e_2 \end{pmatrix}$$

Dans de nombreux cas, comme l'analyse d'un **régulateur proportionnel-intégral**, nous sommes intéressés par la valeur asymptotique du signal de sortie. Le théorème suivant, issu de

[2], exprime la relation entre une fonction exprimée dans le domaine fréquentiel (transformée de Laplace) et la valeur asymptotique du signal exprimé dans le domaine temporel.

**Théorème 7.1 (Théorème de la valeur finale)** *Soit  $\hat{y}(s)$  une transformée de Laplace rationnelle propre. Si tous les pôles de  $\hat{y}$  sont dans le demi-plan gauche ouvert excepté, éventuellement, un pôle simple en  $s = 0$ , alors  $y(t)$  admet une limite à l'infini et cette dernière est égale au résidu de sa transformée de Laplace en  $s = 0$ , i.e.*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = \lim_{s \rightarrow 0} s\hat{y}(s)$$

**Définition 7.1** *Un système est dit d'ordre zéro si sa fonction de transfert  $\hat{G}(s)$  n'admet pas de pôle en  $s = 0$ .*

## 7.1 Réponse indicielle

Ce chapitre s'écrivant dans l'esprit du problème de régulation, la réponse étudiée du système en boucle fermée est la réponse à une entrée constante. Il est donc primordial de rappeler quelques concepts de la réponse dite indicielle.

Considérons la description L.T.I. d'un système quelconque et notons  $\hat{G}(s)$  sa fonction de transfert. Nous supposons que les hypothèses suivantes sont vérifiées.

1. La fonction  $\hat{G}(s)$  est rationnelle et propre. Autrement dit, chaque entrée est de la forme

$$\frac{n(s)}{d(s)} \quad \text{avec} \quad \delta[n] \leq \delta[d]$$

où  $\delta[f]$  dénote le degré de la fonction polynomiale  $f$ .

2. Le système est extérieurement stable, i.e. les pôles de  $\hat{G}(s)$  sont à partie réelle strictement négative.

**Définition 7.2 (Réponse indicielle)** *La réponse indicielle (step response) est la réponse à l'état nul  $x(0) = 0$  correspondant à l'entrée de Heaviside*

$$u(t) = \mathbb{1}(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases}$$

Une telle entrée est également appelée échelon unitaire et est représentée à la figure 7.2.

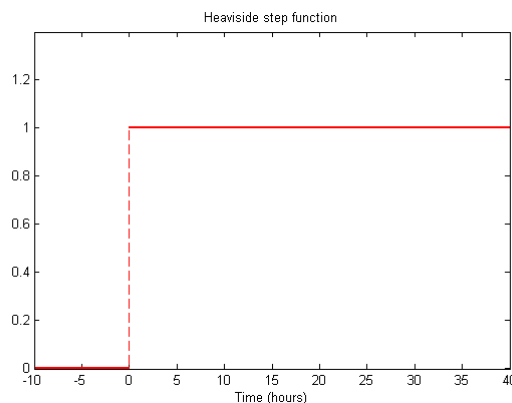


FIGURE 7.2 – Fonction de Heaviside

La transformée de Laplace de la réponse indicielle est donnée par la relation

$$\hat{y}(s) = \hat{G}(s) \frac{1}{s}$$

Au vu des hypothèses, nous concluons, par le théorème de la valeur finale, que la réponse indicielle converge vers la constante

$$\mathcal{K} = \lim_{s \rightarrow 0} \hat{y}(s)s = \hat{G}(0)$$

appelée **gain statique**.

**Remarque 7.1** Par linéarité, la réponse à l'état nul correspondant à l'entrée

$$u(t) = \alpha \cdot \mathbb{1}(t)$$

converge vers  $\alpha \hat{G}(0) = \alpha \mathcal{K}$ .

Une réponse indicielle est souvent caractérisée par les quantités suivantes.

- La **valeur finale**  $y_{ss}$  (*steady-state value*), appelée également valeur stationnaire, est la valeur asymptotique, à condition que le système soit stable.
- Le **temps de montée** (*rise time*) est le temps pris par le signal pour passer de 10 % à 90 % de sa valeur finale.
- Le **temps de réponse** (*settling time*) est le temps mis par la réponse pour atteindre et rester dans une bande qui ne dépasse pas 2 % de sa valeur finale. Une fois que le système a atteint cet état, on dit que le système est à l'état stationnaire. Avant d'atteindre l'état stationnaire, le système est dit en régime transitoire.
- Enfin, on dit qu'il y a **dépassement** (*overshoot*) lorsque le signal dépasse sa valeur finale. Le pourcentage d'overshoot est donné par la formule

$$\frac{\text{valeur maximale} - \text{valeur finale}}{\text{valeur finale}} \%$$

Dans le cas des systèmes linéaires, les trois dernières quantités sont indépendantes de l'amplitude de la fonction d'entrée, i.e. la valeur de  $\alpha$  figurant à la remarque 7.1. Un exemple de réponse indicielle est représenté graphiquement à la figure 7.3.

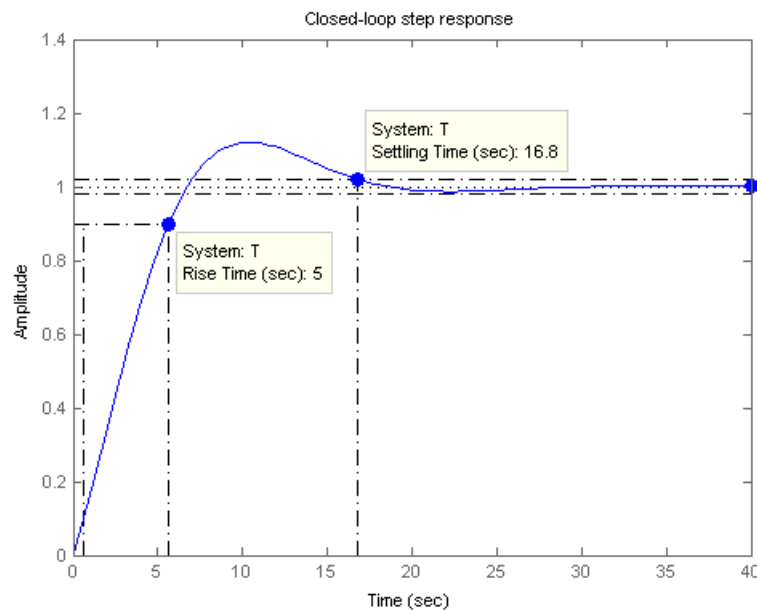


FIGURE 7.3 – Réponse indicielle : exemple

**Définition 7.3 (Erreur statique)** *Considérons la réponse indicielle d'un système stable correspondant à l'entrée*

$$u(t) = \alpha \cdot \mathbf{1}(t)$$

*On appelle **erreur statique** la différence permanente en régime stationnaire entre la valeur réelle asymptotique et l'amplitude  $\alpha$  de l'entrée. En d'autres termes, on appelle erreur statique la quantité*

$$\alpha - \alpha\mathcal{K}$$

## 7.2 Compensateur stabilisant

Nous précisons dans cette section la notion de compensateur stabilisant et énonçons un résultat essentiel de la théorie des systèmes commandés, le théorème de paramétrisation de tous les compensateurs stabilisants.

**Définition 7.4 (Compensateur stabilisant)** *Un compensateur  $C$  est dit **stabilisant** pour le processus  $P$  si le système en boucle fermée résultant est (externement) stable.*

À présent, écrivons les fonctions de transfert du système en boucle fermée. Dans un premier temps, calculons la fonction de transfert de  $u$  vers  $e$ . Il résulte du diagramme en bloc que

$$\hat{e}_1 = \hat{u}_1 - \hat{y}_2 = \hat{u}_1 - P\hat{e}_2$$

$$\hat{e}_2 = \hat{y}_1 + \hat{u}_2 = C\hat{e}_1 + \hat{u}_2$$

Ces relations peuvent s'exprimer, en notation matricielle, de la manière suivante :

$$\begin{pmatrix} 1 & P \\ -C & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{e}_1 \\ \hat{e}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \hat{u}_1 \\ \hat{u}_2 \end{pmatrix}$$

de telle sorte que la **matrice de transfert entrée-erreur** est donnée par

$$H_{eu} = \frac{1}{1+PC} \begin{pmatrix} 1 & -P \\ C & 1 \end{pmatrix}$$

De la même manière, nous pouvons établir la fonction de transfert de  $u$  vers  $y$ . Le diagramme en bloc conduit aux relations ci-dessous.

$$\hat{y}_1 = C\hat{e}_1 = C\hat{u}_1 - C\hat{y}_2$$

$$\hat{y}_2 = P\hat{e}_2 = P\hat{y}_1 + P\hat{u}_2$$

Ces relations peuvent s'exprimer, en notation matricielle, de la manière suivante :

$$\begin{pmatrix} C^{-1} & 1 \\ -1 & P^{-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{y}_1 \\ \hat{y}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \hat{u}_1 \\ \hat{u}_2 \end{pmatrix}$$

de telle sorte que la **matrice de transfert entrée-sortie** est donnée par

$$H_{yu} = \frac{1}{1+PC} \begin{pmatrix} C & -PC \\ PC & P \end{pmatrix}$$

Nous avons ainsi tous les outils pour déterminer une condition suffisante pour que le système en boucle fermée décrit dans l'introduction du chapitre soit bien-posé. Un système est dit **bien-posé** si la fonction de transfert entrée-sortie  $H_{yu}$  est rationnelle et propre. La seconde condition est vérifiée si et seulement si  $1 + PC$  ne s'annule pas à l'infini, de telle sorte que la matrice de transfert admet une limite à l'infini. Une condition nécessaire et suffisante pour que le système soit bien-posé est alors que la fonction  $1 + PC$  ne soit pas strictement propre, ce qui est vérifié lorsque  $P$  et  $C$  sont propres et qu'une d'entre elles est strictement propre.

**Remarque 7.2** Les fonctions de transfert des modèles pharmacocinétiques développés précédemment sont strictement propres puisque les matrices  $D$  de la description interne sont nulles.

**Proposition 7.1** Le système en boucle fermée est stable si et seulement si les quatre fonctions de transfert de la matrice  $H_{eu}$  sont stables.

*Démonstration.* Par définition, le système est (externement) stable si la matrice de transfert entrée-sortie  $H_{yu}$  est stable. Soit  $J$  la matrice symplectique

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix}$$

Nous avons successivement

$$\begin{aligned} \hat{e}(s) &= \hat{u}(s) - J\hat{y}(s) \\ H_{eu}(s)\hat{u}(s) &= \hat{u}(s) - J\hat{y}(s) \\ J\hat{y}(s) &= [I - H_{eu}(s)]\hat{u}(s) \\ \hat{y}(s) &= J^{-1}[I - H_{eu}(s)]\hat{u}(s) \end{aligned}$$

Puisque  $J$  est une matrice orthogonale, nous avons finalement

$$H_{yu} = J^T(I - H_{eu}) = J^T - J^T H_{eu}$$

et

$$H_{eu} = -J(H_{yu} - J^T) = I - JH_{yu}$$

Le résultat est immédiat en observant alors que les pôles des matrices de transfert  $H_{yu}$  et  $H_{eu}$  coïncident.  $\blacksquare$

Une conséquence directe de la stabilité du système en boucle fermée est que, si les entrées exogènes sont bornées, alors les entrées internes  $e_1$  et  $e_2$  sont bornées ainsi que les sorties  $y_1 = u$  et  $y_2 = y$ .

Le théorème de paramétrisation de tous les compensateurs stabilisants est énoncé dans le cas particulier où la fonction de transfert  $P$  est stable.

**Théorème 7.2 (Paramétrisation de tous les compensateurs stabilisants)** *Supposons que la fonction de transfert  $P$  soit stable. Le compensateur  $C$  est stabilisant pour le processus  $P$  si et seulement si il existe une fonction rationnelle propre  $Q(s) \in \mathbb{R}_p(s)$  stable telle que*

$$C = \frac{Q}{1 - PQ}$$

Dans ce cas, la matrice de transfert  $H_{eu}$  s'écrit

$$H_{eu} = \begin{bmatrix} 1 - PQ & -P(1 - PQ) \\ Q & PQ - 1 \end{bmatrix} \quad (7.1)$$

*Démonstration.* Supposons que la fonction de transfert  $C$  soit celle d'un compensateur stabilisant et notons  $Q$  la fonction de transfert **stable** de  $u_1 = r$  vers  $y_1 = u$ , i.e.

$$Q = \frac{C}{1 + PC}$$

Les fonctions  $P$  et  $C$  étant des fonctions de transfert propres, la fonction  $Q$  est réelle, rationnelle et propre. Nous concluons en observant que

$$C = \frac{Q}{1 - PQ}$$

Inversement, considérons  $Q \in \mathbb{R}_p(s)$  stable et posons

$$C = \frac{Q}{1 - PQ}$$

Les fonctions  $P$  et  $Q$  étant stables, les quatre entrées de (7.1) sont stables et la proposition 7.1 permet de déduire que le système en boucle fermée résultant est stable. ■

### 7.3 Compensateur régulant

Un compensateur dit régulant est un compensateur qui répond au problème de régulation, à savoir un compensateur stabilisant tel que la sortie du processus converge asymptotiquement vers un signal de référence constant fixé. Le signal de référence est donc une fonction constante à support positif

$$r(t) = \alpha \mathbb{1}(t)$$

où  $\mathbb{1}(t)$  est la fonction de Heaviside et  $\alpha$  est un réel. Appliqué au problème de l'ajustement posologique,  $\alpha$  sera une constante strictement positive au moins égale au seuil de concentration cible. Nous développons dans cette section une condition nécessaire et suffisante pour qu'un compensateur stabilisant ait également la propriété d'être régulant pour le processus.

Supposons l'entrée exogène  $u_2 = d$  nulle. Nous avons successivement

$$\begin{aligned} \hat{e}_1(s) &= H_{e_1 u_1}(s) \hat{r}(s) \\ &= H_{e_1 u_1}(s) \frac{\alpha}{s} \end{aligned}$$

Grâce au théorème 7.1 de la valeur finale, nous pouvons donner l'expression asymptotique de  $e_1(t)$ .

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e_1(t) = \lim_{s \rightarrow 0} s \hat{e}_1(s) = \alpha H_{e_1 u_1}(0)$$

L'erreur de poursuite  $e_1(t)$  converge vers 0 quelque soit l'amplitude  $\alpha$  de l'entrée de référence si et seulement si le gain statique de la fonction de transfert  $H_{e_1 u_1}(s)$  est nul, i.e.

$$H_{e_1 u_1}(0) = 0 \tag{7.2}$$

En combinant cette condition avec l'expression (7.1), nous déduisons une seconde condition nécessaire et suffisante pour que le compensateur stabilisant  $C$  soit régulant, à savoir

$$\begin{aligned} 1 - P(0)Q(0) &= 0 \\ Q(0) &= \frac{1}{P(0)} \end{aligned}$$

où  $Q \in \mathbb{R}_p(s)$  stable paramétrise le compensateur  $C$ . La condition (7.2) signifie que le gain de boucle  $P(s)C(s)$  admet un pôle en  $s = 0$ . En effet,

$$\begin{aligned} H_{e_1 u_1}(0) &= 0 \\ \frac{1}{1 + P(0)C(0)} &= 0 \\ \frac{D(0)}{D(0) + N(0)} &= 0 \\ D(0) &= 0 \end{aligned}$$

où nous avons exprimé la fonction rationnelle  $PC$  sous la forme d'un rapport de polynômes relativement premiers  $N$  et  $D$ . Cette condition est connue sous le nom de **principe du modèle interne**.

La résolution du problème de régulation par un compensateur stabilisant peut être envisagée de deux manières.

1. La première solution consiste à choisir le paramètre  $Q(s) \in \mathbb{R}_p(s)$  comme la fonction constante

$$Q(s) = \frac{1}{P(0)}$$

Par le théorème de tous les compensateurs stabilisants, on obtient ainsi un unique compensateur  $C$  donné par l'expression

$$C(s) = \frac{1}{P(0) \left(1 - \frac{P(s)}{P(0)}\right)} = \frac{1}{P(0) - P(s)}$$

2. La deuxième solution consiste à choisir  $C(s)$  sous la forme d'un **régulateur proportionnel-intégral** et de vérifier l'existence d'un paramètre  $Q(s) \in \mathbb{R}_p(s)$  stable vérifiant la condition

$$Q(0) = \frac{1}{P(0)}$$

Nous choisissons d'étudier le problème de régulation à partir de la seconde méthode.

## 7.4 Régulateur proportionnel-intégral

La présente section s'inspire de notes de cours publiées sur internet au sujet des régulateurs PID [54].

La fonction du régulateur est de fournir au processus du système l'entrée  $u(t)$  de telle sorte que la sortie  $y(t)$  (mesurée ou prédite) converge vers le signal de référence constant  $r(t)$ . Comme illustré sur le schéma fonctionnel de la figure 7.1 (où l'entrée et la sortie du processus sont notées  $e_2$  et  $y_2$  respectivement), le signal de sortie génère l'entrée du régulateur et apparaît également comme conséquence de l'action effectuée par ce régulateur. L'entrée  $u_1(t) = r(t)$  du système en boucle fermée étant une fonction échelon d'amplitude  $\alpha$ , la sortie  $y_2(t)$  correspond donc à la **réponse indicielle** du système en boucle fermée, multipliée par  $\alpha$ .

**Définition 7.5** *La fonction de transfert d'un régulateur proportionnel-intégral, noté PI, est une fonction  $C \in \mathbb{R}_p(s)$  de la forme*

$$C(s) = k_p + k_i \frac{1}{s}, \quad \forall s \in \mathbb{C}$$

où les constantes  $k_p$  et  $k_i$  sont appelées gain proportionnel et gain intégral respectivement.

Dans le cas d'un régulateur proportionnel-intégral, la sortie  $y_1$  du compensateur est alors donnée par l'expression

$$y_1(t) = k_p e_1(t) + k_i \int_0^t e_1(\tau) d\tau, \quad t \geq 0$$

où nous voyons apparaître clairement les actions proportionnelle et intégrale du compensateur.

### 7.4.1 Régulateur à action proportionnelle

Le compensateur le plus simple que nous pouvons concevoir est un compensateur dont la fonction de transfert  $C$  est constante, i.e.

$$C(s) = k_p$$

Par linéarité de la transformation de Laplace, un tel compensateur produit une loi de commande  $u(t)$  pour processus proportionnelle à l'erreur de poursuite  $e_1(t)$

$$u(t) = k_p e_1(t)$$

L'avantage de ce type de compensateur est son action relativement dynamique par transmission instantanée du signal d'erreur. Néanmoins, un tel compensateur ne permet pas d'annuler l'erreur statique du système en boucle fermée, i.e. la valeur finale de  $e_1(t)$  ne peut être nulle. Considérons la sortie  $y_1(t)$  du compensateur (qui est également l'entrée du processus),

$$y_1(t) = k_p e_1(t)$$

nous constatons dès lors qu'il est nécessaire que le système présente une erreur statique non nulle afin qu'une entrée non nulle soit appliquée au processus et que la sortie du système en boucle fermée puisse converger vers la valeur désirée (l'entrée de référence). Plus formellement, puisque le processus est stable, la fonction de transfert  $P(s)$  n'admet pas de pôle en zéro, le gain de boucle

$$P(s)C(s) = k_p P(s)$$

est donc encore d'ordre zéro et le principe du modèle interne n'est pas respecté.

Il nous faut compléter l'action proportionnelle afin d'annuler l'erreur statique et obtenir ainsi un compensateur à action régulante. Pour que le principe du modèle interne soit respecté, un terme  $\frac{1}{s}$  doit nécessairement apparaître dans la fonction de transfert du compensateur, puisque que  $s = 0$  n'est pas un pôle de la fonction de transfert du processus. Nous concevons alors un compensateur à action intégrale.

#### 7.4.2 Régulateur à action proportionnelle et intégrale

En ajoutant un terme  $\frac{k_i}{s}$  au gain proportionnel, nous obtenons la fonction de transfert

$$C(s) = k_p + \frac{k_i}{s}$$

En appliquant les formules de la transformation de Laplace inverse

$$\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{1}{s}\right](t) = \mathbb{1}(s), \quad \text{et} \quad \mathcal{L}^{-1}\left[\hat{f}(s) \cdot \hat{g}(s)\right](t) = f(t) * g(t)$$

nous observons qu'un régulateur proportionnel-intégral génère une loi de commande pour le processus de la forme

$$u(t) = k_p e_1(t) + k_i \int_0^t e_1(\tau) d\tau, \quad t \geq 0$$

Cette sortie est la réponse indicielle à l'entrée échelon  $r(t)$  pour la fonction de transfert  $H_{y_1 u_1}$ .

L'**action intégrale** atteint son maximum lorsque l'erreur de poursuite  $e_1(t)$  s'annule pour la première fois. Aussi longtemps que l'erreur est de même signe ( $e_1 > 0$ ,  $y < r$ ), l'action intégrale « pousse » la réponse de plus en plus en appliquant au système une entrée de plus en plus importante, et ceci d'autant plus violemment que le gain proportionnel  $k_i$  est élevé. Soit  $t_{01}$ , l'instant auquel l'erreur s'annule pour la première fois. Si  $u(t_{01})$  est au-delà de la valeur finale requise pour maintenir le système à son nouvel état d'équilibre  $y_{ss}$  déterminé par l'amplitude de la référence  $r$ , alors l'erreur doit forcément changer de signe afin de diminuer la valeur de l'intégrale. Lorsque l'erreur change de signe ( $y > r$ ), cela signifie que la réponse dépasse la référence, il y a donc **overshoot**. Contrairement à l'action intégrale, l'**action proportionnelle** consiste à diminuer, d'autant plus rapidement que le gain  $k_p$  est élevé, l'amplitude du signal d'entrée  $u(t)$  jusqu'à ce que l'erreur change de signe. L'action proportionnelle atteint donc son minimum lorsque l'erreur de poursuite s'annule pour la première fois.

Interprétons les actions proportionnelle et intégrale dans le cadre du problème qui nous occupe. Lorsque l'entrée du modèle, et donc la posologie, est déterminée à partir d'un régulateur PI (sur base de concentrations directement mesurées ou prédites), celle-ci consiste en une perfusion continue. L'action proportionnelle consiste à administrer beaucoup de médicament au début puis à diminuer la vitesse de perfusion progressivement, jusqu'à atteindre la valeur finale ; l'action intégrale, à l'inverse, démarre avec une vitesse nulle et l'augmente jusqu'à ce que la concentration atteigne, pour la première fois, la concentration cible.

### 7.4.3 Sortie du compensateur et sortie du processus

Analysons plus précisément les deux sorties du système en boucle fermé résultant du problème de régulation.

#### Sortie du compensateur

L'effet du régulateur est de générer une sortie  $u(t) = y_1(t)$  qui serve d'entrée au processus de telle sorte à accomplir les performances voulues. Cette entrée est appelée **loi de contrôle** et s'écrit, dans le domaine fréquentiel

$$\hat{u}(s) = H_{y_1 u_1} \hat{r}(s)$$

avec

$$\begin{aligned} H_{y_1 u_1} &= \frac{C}{1 + PC} \\ &= \frac{k_p + \frac{k_i}{s}}{1 + \frac{n(s)}{d(s)}(k_p + \frac{k_i}{s})} \\ &= \frac{(sk_p + k_i)d(s)}{sd(s) + sk_p n(s) + k_i n(s)} \end{aligned} \quad (7.3)$$

où  $n(s)/d(s)$  est l'expression de la fonction de transfert  $P$  sous la forme de polynômes relativement premiers. L'entrée  $u$  du processus  $P$  est donnée, dans le domaine temporel, par la formule

$$u(t) = \alpha H(0) + \alpha \sum_{l=1}^n \frac{K_l}{p_l} e^{p_l t}$$

où les coefficients  $p_l$ ,  $l \in \{1, \dots, n\}$ , sont les pôles de  $H(s) = H_{y_1 u_1}(s)$ , chaque coefficient  $K_l$  correspondant au résidu de la fonction  $H(s)$  en  $s = p_l$  et  $H(0) = d_0/n_0$  où  $d_0$  et  $n_0$  sont les termes indépendants de  $d(s)$  et  $n(s)$  respectivement. Si le compensateur est stabilisant pour le processus  $P$ , les pôles  $p_l$  sont stables et l'entrée  $u(t)$  converge vers la valeur

$$u_\infty = \alpha \frac{d_0}{n_0}$$

La fonction  $H = H_{y_1 u_1}$  (7.3) correspond au paramètre  $Q$  du théorème 7.2 de paramétrisation de tous les compensateurs stabilisants et est rationnelle, propre et vérifie

$$H(0) = \frac{1}{P(0)}$$

Pour vérifier que le régulateur PI est stabilisant pour  $P$ , il est encore nécessaire de vérifier la stabilité de la fonction de transfert  $H$ , via le calcul des racines du dénominateur

$$sd(s) + sk_p n(s) + k_i n(s)$$

par exemple. Cependant, nous pouvons également vérifier la stabilité du système en boucle fermée via le diagramme de Nyquist (voir section 7.5).

**Remarque 7.3** *Considérons un système de régulation par régulateur PI pour le processus  $P$  correspondant à un modèle pharmacocinétique. L'entrée  $u(t)$  du processus doit être une fonction positive puisqu'elle correspond à la vitesse d'injection du médicament. Il n'est pas aisé de vérifier la positivité de  $u(t)$  en tout temps positif. Néanmoins, la valeur asymptotique  $u_\infty$ , qui coïncide avec le rapport des termes indépendants du dénominateur et du numérateur de  $P$  modulo un facteur  $\alpha$ , est strictement positive. En effet,*

1. le dénominateur correspondant au polynôme caractéristique de la matrice d'état  $A$ , le terme indépendant est

$$d_0 = (-1)^n \prod_{i=1}^n \lambda_i > 0$$

où  $n$  est la dimension de l'espace des états et les  $\lambda_i$ ,  $i \in \{1, \dots, n\}$ , sont les valeurs propres stables de  $A$ ;

2. le terme indépendant  $n_0$  du numérateur est strictement positif au vu des termes indépendants de  $C_{1,2}(s)$  et  $C_{1,1}(s)$  (voir paragraphe 6.7.1 sur le calcul de la fonction de transfert).

### Sortie du processus

Soumis à une entrée correspondant à la sortie du compensateur dynamique, le processus  $P$  produit une sortie  $y$  dont l'expression, dans le domaine fréquentiel, est donnée par

$$\hat{y}(s) = H_{y_2 u_1} \hat{r}(s)$$

avec

$$\begin{aligned} H_{y_2 u_1} &= \frac{PC}{1 + PC} \\ &= \frac{\frac{n(s)}{d(s)} \left( k_p + \frac{k_i}{s} \right)}{1 + \frac{n(s)}{d(s)} \left( k_p + \frac{k_i}{s} \right)} \\ &= \frac{(sk_p + k_i)n(s)}{sd(s) + sk_p n(s) + k_i n(s)} \end{aligned}$$

À condition que le régulateur soit stabilisant, la sortie du  $y = y_2$  du système en boucle fermée converge, dans le domaine temporel, vers la valeur désirée

$$\boxed{y_\infty = \alpha}$$

#### 7.4.4 Paramètres de design

Le régulateur proportionnel-intégral dépend de deux paramètres : le gain proportionnel ( $k_p$ ) et le gain intégral ( $k_i$ ). Ces paramètres sont appelés **paramètres de design**. Lors de la conception du régulateur PI, il faut régler ces deux coefficients de manière à obtenir un système en boucle fermée stable et avec la réponse désirée. Le tableau repris à la table 7.1 indique comment modifier les paramètres de manière à améliorer les performances de régulation du système. Un régulateur

	Rise time	Overshoot	Settling time	Erreur statique
$k_p \nearrow$	$\searrow$	$\nearrow$	Faible changement	$\searrow$
$k_i \nearrow$	$\searrow$	$\nearrow$	$\nearrow$	Nulle

TABLE 7.1 – Effet des paramètres de design sur la réponse du système en boucle fermée

proportionnel a donc pour effet de diminuer le temps de montée ainsi que de diminuer l'erreur statique, mais sans jamais l'annuler. Un régulateur intégral, quant à lui, élimine l'erreur statique mais a pour conséquence d'augmenter la phase transitoire (temps de réponse) de la réponse indicielle.

Le logiciel MATLAB® fournit des outils qui permettent de choisir les gains de telle sorte à trouver un compromis entre robustesse (voir section 7.5) et performances. La robustesse fait l'objet de la section suivante.

## 7.5 Stabilité et robustesse

Cette section du travail se base sur un tutoriel de MATLAB® & Simulink [38] et aborde les aspects de stabilité et de robustesse du système en boucle fermée. Plus précisément, nous présentons une méthode graphique (diagramme de Nyquist) qui permet de vérifier la stabilité du système obtenu et nous en déduisons des critères de robustesse. Un compensateur est dit **robuste** lorsque ses performances (de régulation par exemple), sont peu dépendantes des variations des paramètres définissant le système à régler. La robustesse d'un compensateur est quantifiée par des valeurs appelées marge de gain et marge de phase.

Les méthodes présentées dans les paragraphes suivants sont basées sur la représentation graphique de la réponse fréquentielle de la description différentielle L.T.I. d'un système.

**Définition 7.6 (Réponse fréquentielle)** *La réponse fréquentielle du système dont la fonction de transfert est donnée par  $\widehat{G}$  est la fonction*

$$\begin{aligned} f &: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C} \\ \omega &\mapsto \widehat{G}(j\omega) = M(\omega)e^{j\varphi(\omega)} \end{aligned}$$

où  $M(\omega) = |\widehat{G}(j\omega)|$  est appelé le **gain** en la fréquence  $\omega \in \mathbb{R}$  et  $\varphi(\omega) = \arg(\widehat{G}(j\omega))$  est appelée la **phase** en la fréquence  $\omega \in \mathbb{R}$ .

### 7.5.1 Diagramme de Nyquist

Le diagramme de Nyquist est un outil qui permet de vérifier la stabilité du système en boucle fermée à partir du comportement de la réponse fréquentielle du système en boucle ouverte. La stabilité est déterminée à partir du critère de Cauchy, critère dérivé du théorème homonyme d'analyse complexe, le théorème de Cauchy.

**Théorème 7.3 (Théorème de Cauchy)** *Soit  $f(s)$  une fonction de la variable complexe  $s$ . Supposons que  $f$  admette  $\bar{P}$  pôles et  $Z$  zéros à l'intérieur d'un contour fermé  $\mathcal{C}$  du plan complexe. Alors, lorsque  $s$  décrit le contour  $\mathcal{C}$ , la courbe  $f(\mathcal{C})$  effectue  $T = Z - \bar{P}$  tours autour de l'origine. Le nombre de tours  $T$  est compté positivement lorsque  $\mathcal{C}$  et  $f(\mathcal{C})$  sont orientés dans la même direction et négativement si non.*

Considérons un système en boucle fermée dont la fonction de transfert du système en boucle ouverte est notée  $G(s)$ , comme celui illustré à la figure 7.4. À partir de la relation

$$\hat{y}(s) = G(s)[\hat{u}(s) - \hat{y}(s)]$$

nous déduisons que la fonction de transfert du système en boucle fermée est

$$H(s) = \frac{G(s)}{1 + G(s)} \quad (7.4)$$

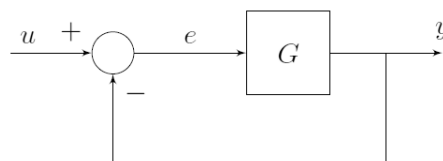


FIGURE 7.4 – Système en boucle fermée

**Définition 7.7 (Diagramme de Nyquist)** *Le **diagramme de Nyquist** est la représentation, dans le plan complexe, de  $G(j\omega)$  lorsque  $\omega$  varie de  $-\infty$  à  $+\infty$ , où  $G$  est la fonction de transfert en boucle ouverte.*

**Remarque 7.4** *Lorsque  $\omega$  varie de  $0$  à  $+\infty$  puis de  $0$  à  $-\infty$ ,  $j\omega$  décrit un contour fermé qui englobe tout le demi-plan droit. Les diagrammes de Nyquist sont représentés avec deux couleurs : la portion rouge correspond aux fréquences positives et la portion verte correspond aux fréquences négatives.*

Dans un premier temps, appliquons le théorème de Cauchy pour étudier la stabilité (externe) d'un système quelconque dont la fonction de transfert est notée  $F$ . Le système est extérieurement stable si et seulement si  $F$  n'admet pas de pôles dans le demi-plan droit  $\mathbb{C}^+$ .

**Définition 7.8 (Contour de Bromwich)** *Le **contour d'exclusion de Bromwich** (voir figure 7.5) est le contour fermé, dans le plan complexe, qui englobe tout le demi-plan droit.*

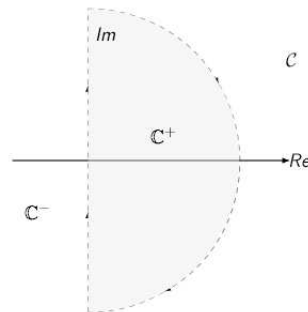


FIGURE 7.5 – Contour d'exclusion de Bromwich - source : [22]

L'intérieur du contour de Bromwich coïncide donc avec le demi-plan droit ouvert  $\mathbb{C}_0^+$ . L'image du contour de Bromwich par  $F(s)$  est le diagramme de Nyquist. Par conséquent, le nombre de fois que la courbe de Nyquist entoure l'origine est égal au nombre de zéros dans le contour de Bromwich moins le nombre de pôles dans le contour de Bromwich ; le nombre de tours est compté négativement si le diagramme de Nyquist est orienté dans le sens trigonométrique et positivement si non.

Lorsque nous étudions un système asservi, nous sommes plutôt intéressés par l'étude de la stabilité du système en boucle fermée. Le système en boucle fermée est stable si et seulement si la fonction de transfert (7.4) n'admet pas de pôles dans le demi-plan droit fermé. Si  $1 + G$  entoure l'origine, alors  $G$  entoure  $-1$ . Ce qui importe est donc le comportement du diagramme de Nyquist autour de  $-1$ , appelé **point critique**. Le nombre de fois que la courbe de Nyquist entoure  $-1$  correspond au nombre de zéros de  $1 + G(s)$  dans le demi-plan droit ouvert moins le nombre de pôles de  $1 + G(s)$  dans le demi-plan droit ouvert. C'est ce que nous appelons le **critère de Cauchy**. Les zéros et les pôles de  $1 + G(s)$  coïncident avec les pôles de  $H(s)$  et les pôles de  $G(s)$  respectivement.

Finalement, nous retenons la relation suivante

$$\boxed{\mathcal{Z} = \mathcal{P} + \mathcal{T}} \tag{7.5}$$

- où
- $\mathcal{Z}$  est le nombre de pôles antistables (à partie réelle strictement positive) du système en boucle fermée
  - $\mathcal{P}$  est le nombre de pôles antistables de la fonction de transfert en boucle ouverte
  - $\mathcal{T}$  est le nombre de tours effectués par la courbe de Nyquist autour de  $-1$ , comptés positivement si orientée dans le sens horlogique.

Ainsi, à partir de la connaissance de  $\mathcal{P}$  et  $\mathcal{T}$ , nous pouvons déterminer la stabilité du système en boucle fermée. Si le système est stable, la courbe de Nyquist est orientée dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et le nombre de tours effectués autour de -1 est égal au nombre de pôles antistables de la fonction de transfert en boucle ouverte  $G$ . Le nombre de tours n'est pas toujours simple à déterminer.

Dans un système de régulation, la fonction de transfert du système en boucle ouverte correspond au gain de boucle, i.e.

$$G(s) = P(s)C(s) \quad (7.6)$$

où  $C(s) = k_p + \frac{k_i}{s}$  pour un régulateur proportionnel-intégral. Supposons que le système à régler est stable. Le nombre  $\mathcal{P}$  de pôles antistables de la fonction (7.6) est zéro, de telle sorte que, si le système en boucle fermée est stable, alors la courbe de Nyquist ne doit pas entourer  $-1$ . Le diagramme de Nyquist nous permet également de visualiser les valeurs de gains qui rendent stable le système en boucle fermée. En effet, lors du réglage des coefficients (cf. section 7.4.4), nous faisons varier les valeurs des gains afin d'améliorer les caractéristiques (temps de montée, par exemple) de la réponse indicielle du système en boucle fermée; néanmoins, ces paramètres ne peuvent varier que dans une certaine limite puisque nous concevons un système de contrôle par feedback stabilisant.

### 7.5.2 Marge de phase et marge de gain

Les marges de phase et de gain sont des quantités qui permettent d'évaluer la robustesse du système en boucle fermée à partir de la réponse fréquentielle en boucle ouverte. Considérons encore un système en boucle fermée dont la fonction de transfert en boucle ouverte est notée  $G$  (cf. figure 7.4).

**Définition 7.9 (Marge de gain)** *La **marge de gain** est le changement (amplification) dans le gain  $|G(j\omega)|$  nécessaire pour rendre le système en boucle fermée instable.*

**Définition 7.10 (Marge de phase)** *La **marge de phase** est la variation dans la phase  $\arg(G(j\omega))$  nécessaire pour rendre le système en boucle fermée instable.*

Considérons un système de contrôle par feedback pour le modèle pharmacocinétique du mériopénem et supposons que les paramètres déterminant le compensateur dynamique sont fixés à partir d'un processus particulier déterminé par les valeurs des deux covariables (ex.  $WT = 75 \text{ kg}$  et  $GFR = 65 \text{ mL/min}$ ). Les marges de gain et de phase indiquent dans quelle mesure nous pouvons espérer que le système en boucle fermée reste stable si on ajoute la variabilité interindividuelle sur les paramètres du modèle. Des valeurs élevées indiquent que le système de régulation conçu est robuste.

Notons  $W_{pc}$  la fréquence à laquelle la phase vaut  $-180^\circ$  et  $W_{gc}$  la fréquence à laquelle le gain vaut 1 ( $0 \text{ dB}^1$ ). Ces fréquences sont appelées respectivement fréquence d'inversion de la phase (*phase crossover frequency*) et fréquence de coupure (*gain crossover frequency*).

#### Marge de gain

La marge de gain  $G_m$  correspond au gain nécessaire pour rendre le gain de la réponse fréquentielle en boucle ouverte unitaire lorsque  $\omega = W_{pc}$ , i.e.

$$\begin{aligned} G_m \cdot |G(jW_{pc})| &= 1 \\ G_m &= \frac{1}{|G(jW_{pc})|} \end{aligned}$$

---

1. Soit  $x$  un rapport sans unité. La valeur de  $x$  en décibels s'écrit  $\tilde{x} = 20 \log_{10}(x)$ .

En exprimant cette dernière relation en décibels ( $dB$ ), nous obtenons que la marge de gain correspond à la différence entre  $0dB$  et le gain de la réponse fréquentielle lorsque  $\omega = W_{pc}$ . Autrement dit, en notant  $\widetilde{G}_{pc} = 20 \log_{10} (|G(jW_{pc})|)$ ,

$$\widetilde{G}_m = -\widetilde{G}_{pc} \text{ dB}$$

où  $\widetilde{G}_m$  est la marge de gain exprimé en décibels.

*Démonstration.* Soit  $G(s)$  la fonction de transfert d'un système en boucle ouverte quelconque dont le système en boucle fermée est stable ( $\Rightarrow \mathcal{Z} = 0$ ). Sans perte de généralité, supposons que la courbe de Nyquist de  $G$  n'entoure pas  $-1$  ( $\Rightarrow \mathcal{T} = 0$ ). Par la relation (7.5), nous déduisons que  $\mathcal{P} = 0$ , i.e. la fonction de transfert en boucle ouverte n'admet pas de pôles antistables. Le diagramme de Nyquist d'un tel système est représenté à la figure 7.6.

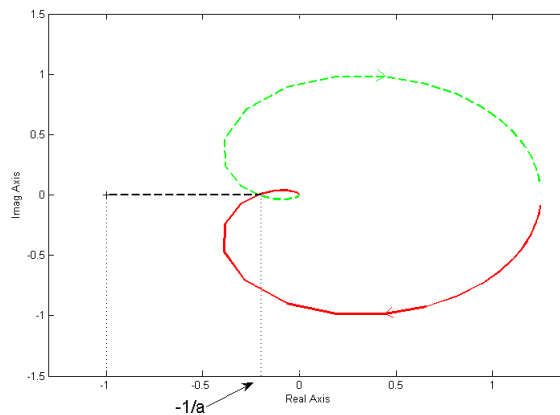


FIGURE 7.6 – Diagramme de Nyquist de la fonction de transfert  $G(s) = \frac{50}{s^3 + 9s^2 + 30s + 40}$

La question est de déterminer jusqu'à quel point on peut amplifier le gain de la réponse fréquentielle avant que le système en boucle fermée ne devienne instable. Considérons le point dans le plan complexe où la phase de la réponse fréquentielle vaut  $-180^\circ$ . Puisque la courbe de Nyquist croise l'axe des réels en ce point, la fonction de transfert y est réelle ; notons sa valeur  $-1/a$ . La portion de l'axe réel compris entre  $-1/a$  et  $-1$  (représentée en pointillés sur la figure 7.6) symbolise cette variation de gain. Supposons que nous multiplions le gain de la réponse fréquentielle d'un facteur  $a$ , alors

$$a \cdot G(jW_{pc}) = a \cdot \left(-\frac{1}{a}\right) = -1$$

La courbe de Nyquist touche le point critique  $-1$  et le système en boucle fermée devient instable. On dit alors, par définition, que la marge de gain  $G_m$  vaut  $a$ . ■

### Marge de phase

La marge de phase  $P_m$  correspond à la différence entre  $-180^\circ$  et la phase de la réponse fréquentielle en boucle ouverte lorsque  $\omega = W_{gc}$ , i.e.

$$-180^\circ - \arg(G(jW_{gc}))$$

*Démonstration.* Considérons encore une fonction de transfert en boucle ouverte  $G(s)$  dont le système en boucle fermée est stable et dont la courbe de Nyquist n'entoure pas le point critique  $-1$ . La question est de déterminer à quel point on peut modifier la phase de la réponse fréquentielle avant que le système en boucle fermée ne perde sa stabilité. Considérons l'amplitude  $\theta$ , exprimée en degrés, de l'angle tel que, si le diagramme de Nyquist subit une rotation de  $\theta^\circ$ , la courbe passe

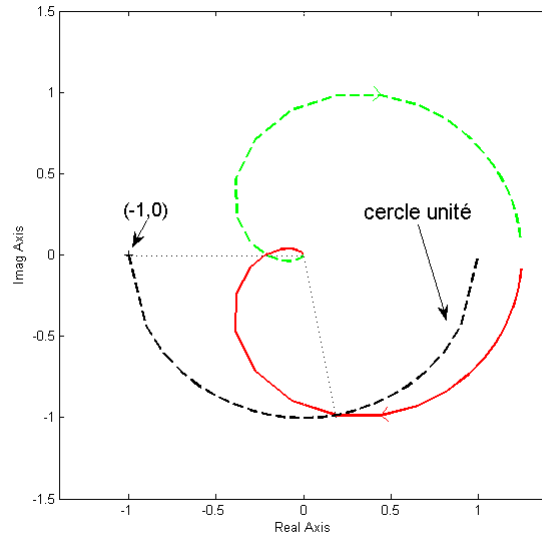


FIGURE 7.7 – Diagramme de Nyquist de la fonction de transfert  $G(s) = \frac{50}{s^3+9s^2+30s+40}$

par le point  $(-1, 0)$ . Cet angle est, par définition, la marge de phase  $P_m$ . Le point à l'intersection de la courbe de Nyquist et du cercle centré à l'origine et de rayon 1 (voir figure 7.7) correspond à la fréquence à laquelle le gain vaut 1, de telle sorte que la marge de phase est donnée par l'expression

$$P_m = -180^\circ - \arg(G(jW_{gc}))$$

■

**Remarque 7.5** Les valeurs des marges de gain et de phase sont directement déterminées à partir du diagramme de Bode (voir figure 7.8).

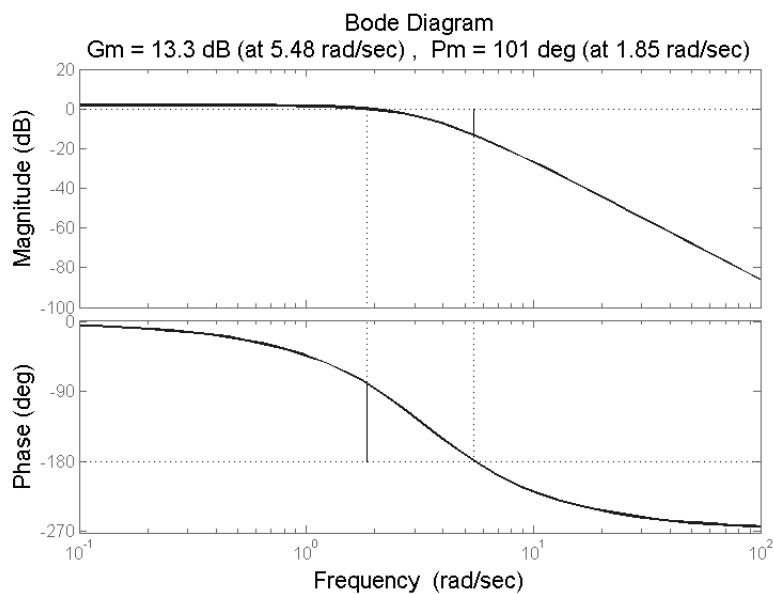


FIGURE 7.8 – Diagramme de Bode de la fonction de transfert  $G(s) = \frac{50}{s^3+9s^2+30s+40}$

L'aide de MATLAB® indique qu'un système peut être qualifié de robuste lorsqu'il admet une marge de gain d'au moins 3 ( $\simeq 9,5 \text{ dB}$ ) et une marge de phase entre 30 et 60 degrés.



# AJUSTEMENT POSOLOGIQUE (MATLAB<sup>®</sup>)

Ce chapitre, plus orienté recherche, concerne la détermination d'une posologie optimale sur base d'une concentration cible fixée. En d'autres termes, nous nous intéressons à la conception de lois de contrôle visant à atteindre et à rester au-dessus d'une concentration cible fixée. Des études microbiologiques sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques ont menées à la détermination de trois classes de concentrations minimales inhibitrices selon le degré de sensibilité (recommandations de l'EUCAST<sup>1</sup>).

- Sensible :  $\leq 2 \text{ mg/L}$
- Intermédiaire :  $4 - 8 \text{ mg/L}$
- Résistant :  $> 8 \text{ mg/L}$

Après avoir traduit en MATLAB<sup>®</sup> les modèles conçus avec NONMEM<sup>®</sup>, nous divisons les réflexions en trois étapes. La première partie s'intéresse à une situation d'administration continue à vitesse constante du médicament tandis que la seconde aborde la perfusion répétée, plus réaliste dans la pratique clinique. Enfin, la dernière étape consiste à développer un système de régulation par régulateur PI. Au vu de la théorie présentée au chapitre 7, la loi de contrôle ainsi déterminée est une fonction continue qui varie au cours du temps. Ce type d'entrée n'est pas facilement implémentable dans la pratique clinique et il nous faut la modifier adéquatement en un schéma d'administration applicable. L'ensemble des codes MATLAB<sup>®</sup> utilisés pour réaliser cette partie du travail ainsi que des graphiques supplémentaires, supportant certains résultats, sont disponibles en ligne à partir du lien ci-dessous.

<https://www.dropbox.com/sh/6wyr0acz11uc92u/AACvEZe874uPUFCFF6h71t2ua?dl=0>

## 8.1 Passage de NONMEM à MATLAB

Deux modèles pharmacocinétiques ont été retenus comme pertinents pour décrire la pharmacocinétique du méropénem : le modèle compartimental à trois (deux plus un) compartiments et le modèle à base physiologique. C'est à partir de ces deux modèles que nous étudions, à l'aide du logiciel MATLAB<sup>®</sup>, l'ajustement posologique du médicament. Commençons par répliquer avec le logiciel MATLAB les modèles précédemment développés avec NONMEM.

Le **modèle compartimental** à trois compartiments est décrit par le système dynamique positif L.T.I.

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + bu(t) \\ y(t) = Cx(t) \end{cases}$$

où

$$A = \begin{pmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} \end{pmatrix}, \quad b = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

et

$$C = \begin{pmatrix} 1/S_1 & 0 & 0 \\ 0 & 1/S_2 & 0 \end{pmatrix}$$

Les facteurs de mise à échelle  $S_1$  et  $S_2$  correspondent à  $V_1/1000$  et  $V_2/253$  respectivement. Par ailleurs, rappelons que les constantes de vitesse sont reliées aux paramètres pharmacocinétiques de la manière suivante :

$$k_{10} = \frac{CL}{V_1}, \quad k_{12} = \frac{Q_2}{V_1}, \quad k_{13} = \frac{Q_3}{V_1}, \quad k_{21} = \frac{Q_2}{V_2} \quad \text{et} \quad k_{31} = \frac{Q_3}{V_3}$$

Après avoir implémenté ce modèle en MATLAB<sup>®</sup> et utilisé les différentes estimations obtenues avec NONMEM<sup>®</sup>, nous pouvons comparer graphiquement, entre les deux logiciels, le résultat de trente simulations de la base de données. La figure 8.1 révèle des résultats similaires.

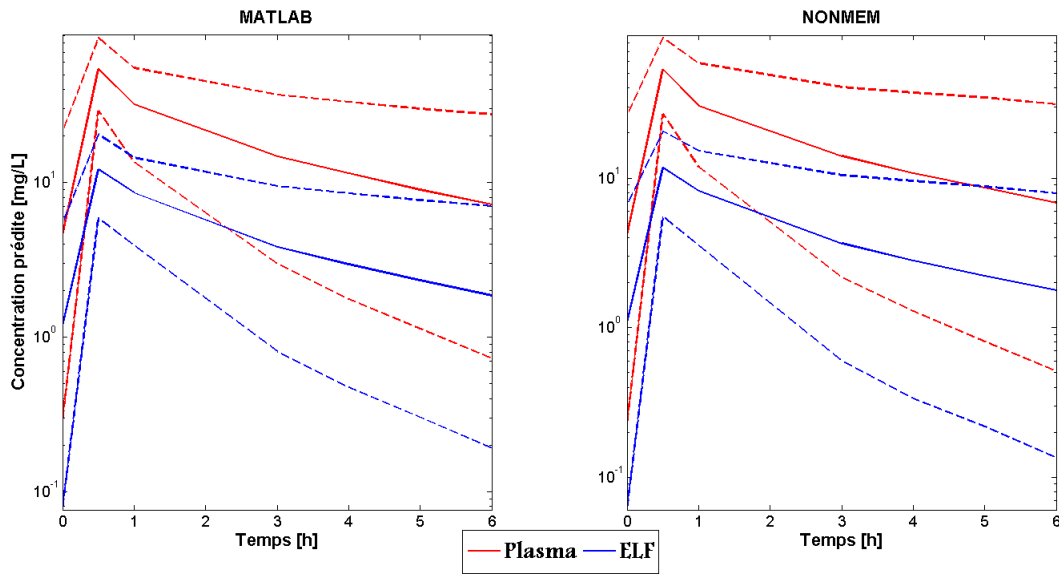


FIGURE 8.1 – Modèle à trois compartiments : comparaison MATLAB/NONMEM de trente simulations (lignes en trait continu, valeurs médianes; lignes en pointillés, intervalles de prédiction à 90 %)

Le **modèle à base physiologique** (PBPK) est décrit par le système dynamique positif L.T.I.

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + bu(t) \\ y(t) = Cx(t) \end{cases}$$

où

$$A = \begin{pmatrix} -\frac{Q_{co}}{V_a} & 0 & 0 & \frac{Q_{Lu}}{K_L V_a} & 0 & 0 \\ \frac{Q_{RB}}{V_{RB}} & -\frac{Q_{RB}}{K_{RB} V_{RB}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{Q_{RB}}{K_{RB} V_v} & -\frac{Q_{co}}{V_v} & 0 & \frac{Q_{Li}}{K_{Li} V_v} & \frac{Q_K}{K_K V_v} \\ 0 & 0 & \frac{Q_{Lu}}{V_{Lu}} & -\frac{Q_{Lu}}{K_L V_{Lu}} & 0 & 0 \\ \frac{Q_{Li}}{V_{Li}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{Q_{Li} + CL_H}{K_{Li} V_{Li}} & 0 \\ \frac{Q_K}{V_K} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{Q_K + CL_R}{K_K V_K} \end{pmatrix}, \quad b = \begin{pmatrix} 1/V_a \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

et

$$C = \begin{pmatrix} 1/S_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1/S_2 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Les facteurs de mise à échelle  $S_1$  et  $S_2$  sont identiques et valent  $1/1000$ . De la même manière que pour le modèle compartimental, nous comparons les résultats de trente simulations de la base de données (voir figure 8.2).

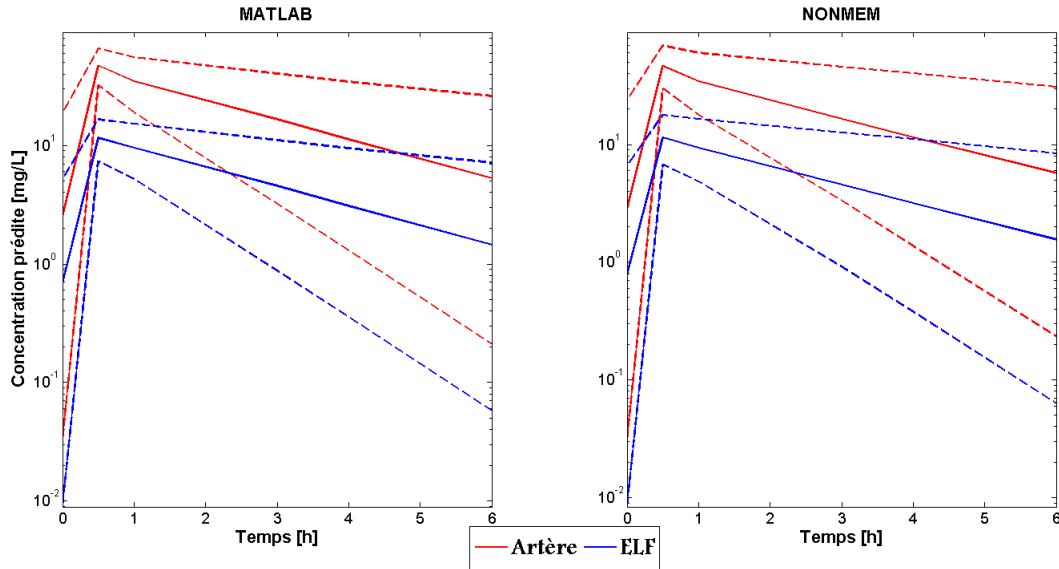


FIGURE 8.2 – Modèle physiologique : comparaison MATLAB/NONMEM de trente simulations (lignes en trait continu, valeurs médianes ; lignes en pointillés, intervalles de prédiction à 90 %)

Il est également important de vérifier que les deux modèles prédisent des concentrations voisines. Pour ce faire, nous représentons, sur un même graphique, les courbes médianes des simulations réalisées ci-dessus (voir figure 8.3). Nous constatons que les concentrations dans le site d'effet (ELF) sont très proches (quasiment superposées). La différence au niveau des courbes sanguines peut s'expliquer par le fait que le modèle compartimental cherche à décrire des concentrations plasmatiques moyennes tandis que le modèle à base physiologique décrit séparément les concentrations artérielles et veineuses. Ce sont les concentrations artérielles qui sont mesurées.

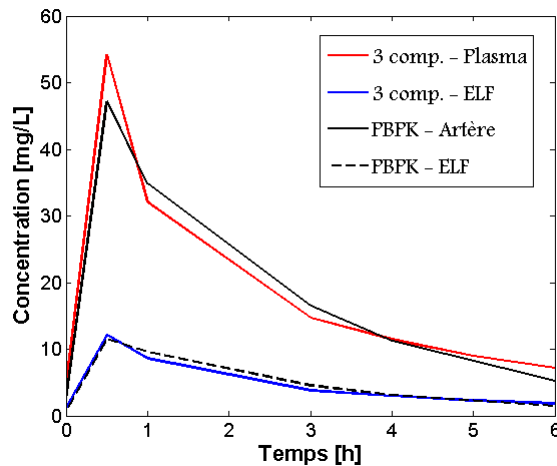


FIGURE 8.3 – Modèle compartimental/modèle physiologique : comparaison des prédictions

## 8.2 Perfusion continue à vitesse constante

Lors d'une perfusion continue à vitesse constante, l'évolution des concentrations (plasma-tiques et pulmonaires) coïncide avec la réponse de la description L.T.I. correspondant à une entrée échelon dont l'amplitude est égale à la vitesse d'injection (réponse indicielle). Afin d'estimer le temps de réponse (*settling time*), considérons le modèle à un compartiment

$$\dot{x}(t) = -k_e x(t) + u(t) \quad (8.1)$$

où  $x$  représente la quantité totale de médicament dans l'organisme,  $k_e = CL/V$  est la constante de vitesse d'élimination du premier ordre et  $u(t) = R_{inf}$  est le taux d'injection constant du médicament. La solution à l'état nul  $x(0) = 0$  est donnée par

$$x(t) = R_{inf} \frac{1 - e^{-k_e t}}{k_e}$$

En termes de concentration plasmatique, nous avons

$$c_p(t) = \frac{R_{inf}}{CL} (1 - e^{-k_e t})$$

indiquant que la concentration plasmatique converge asymptotiquement vers la valeur finale

$$V_f = \frac{R_{inf}}{CL}$$

En posant

$$c_p(t_1) = \frac{98}{100} V_f$$

on détermine que le temps  $t_1$  nécessaire pour atteindre 98 % de la valeur finale vaut

$$t_1 = \left( \frac{\ln(100)}{\ln(2)} - 1 \right) t_{1/2} \simeq 5,5 t_{1/2}$$

Autrement dit, il faut attendre environ cinq demi-vies pour que la concentration **plasmatique** atteigne une bande qui ne dépasse pas 2 % de sa valeur finale. En termes pharmacocinétiques, on dit qu'on atteint le **plateau**. Le compartiment ELF étant un compartiment artificiel représentant une partie de l'organisme supposée initialement incluse dans le compartiment central, il est raisonnable de tirer la même conclusion pour la concentration dans le site d'effet.

Deux méthodes sont envisagées pour déterminer la valeur de la vitesse de perfusion. La première est une formule générale applicable à n'importe quel modèle pharmacocinétique, la seconde convient uniquement pour les modèles compartimentaux.

### Première méthode : fonction de transfert

Soit  $\alpha$  la valeur cible, exprimée en milligrammes par litre, que l'on désire atteindre dans le site d'effet ELF. Notons  $P$  la fonction de transfert, d'une des deux descriptions L.T.I. rappelées à la section 8.1, de l'entrée  $u$  vers la sortie  $y_2 = c_{Lu}$ . L'entrée constante à appliquer au système doit être donnée par l'expression

$$u = \frac{\alpha}{P(0)} \quad \text{grammes/heure}$$

afin que la valeur finale de la réponse soit égale à  $\alpha$  milligrammes par litre.

## Seconde méthode : paramètres pharmacocinétiques

Considérons à nouveau le modèle à un compartiment (8.1). En termes de concentration  $c_p$  de médicament dans le plasma, nous avons

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= -k_e \cdot c_p(t) \cdot V + R_{inf} \\ &= -CL \cdot c_p(t) + R_{inf}\end{aligned}$$

À l'équilibre pharmacocinétique, la variation de masse est nulle, i.e.  $\dot{x}(t) = 0$ . Par conséquent, la concentration plasmatique à l'équilibre est donnée par la formule

$$c_p^{ss} = \frac{R_{inf}}{CL} \quad (8.2)$$

Soit  $\alpha_p$  la concentration **plasmatique**, exprimée en milligrammes par litre, que l'on désire atteindre à l'équilibre. Le vitesse  $R_{inf}$  avec laquelle il faut administrer le médicament est alors donnée par la formule

$$R_{inf} = \alpha_p \cdot CL \quad \text{milligrammes/heure}$$

Cependant, nous sommes plutôt intéressés par une concentration cible dans le site d'effet et c'est pourquoi il nous faut déterminer le rapport des concentrations à l'équilibre. Considérons le modèle à trois compartiments

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -(k_{10} + k_{12} + k_{13})x_1 + k_{21}x_2 + k_{31}x_3 \\ \dot{x}_2(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) = k_{13}x_1(t) - k_{31}x_3(t) \end{cases}$$

Supposons que l'équilibre est atteint dans le second compartiment. Dans ce cas, l'équilibre est également atteint dans le compartiment central et nous avons  $\dot{x}_1(t) = 0$  et  $\dot{x}_2(t) = 0$ . La seconde égalité indique que les quantités à l'équilibre sont liées par la relation

$$x_2^{ss} = \frac{k_{12}}{k_{21}} x_1^{ss}$$

En termes de concentrations, nous obtenons

$$c_2^{ss} S_2 = \frac{Q_2/V_1}{Q_2/V_2} S_1 c_1^{ss}$$

où  $S_1 = V_1/1000$  et  $S_2 = V_2/253$ , de telle sorte que le rapport des concentrations à l'équilibre est donné par

$$\frac{c_1^{ss}}{c_2^{ss}} = \frac{1000}{253} = 3,95 \simeq 4$$

### 8.2.1 Application au modèle compartimental

Considérons un patient pour lequel les covariables prennent les valeurs

$$\begin{cases} WT = 75 \text{ kg} \\ GFR = 65 \text{ mL/min} \end{cases}$$

et choisissons une concentration cible de 2 milligrammes par litre. Sans inclure la variabilité interindividuelle, les deux méthodes ci-dessus nous donne le résultat identique d'une perfusion de

$$0,063 \text{ g/h}$$

La figure 8.4 montre l'évolution de la concentration dans le compartiment ELF au cours du temps, indiquant que celle-ci converge effectivement vers la concentration souhaitée.

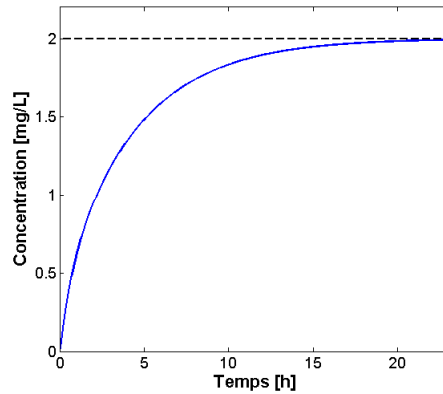


FIGURE 8.4 – Perfusion continue à vitesse constante : évolution de la concentration pulmonaire au cours du temps ( $WT = 75\text{ kg}$  et  $GFR = 65\text{ mL/min}$ )

### 8.2.2 Application au modèle physiologique

Considérons un patient ayant encore les caractéristiques

$$\begin{cases} WT = 75\text{ kg} \\ GFR = 65\text{ mL/min} \end{cases}$$

Pour une concentration cible de 2 milligrammes par litre, la formule utilisant la fonction de transfert suggère une vitesse d'injection constante de

$$0,058\text{ g/h}$$

afin que la sortie converge vers la concentration souhaitée.

## 8.3 Perfusion répétée

Dans la pratique clinique, le méropénem est un médicament qui ne s'administre pas en continu tout au long du traitement, mais par intermittence et à intervalles réguliers, d'une dose fixée. Cette dose est appelée **dose de maintient**. Nous envisageons deux méthodes (équivalentes) qui permettent de déterminer la dose à administrer afin de rester au-dessus d'une concentration minimale (concentration cible) **une fois l'équilibre pharmacocinétique atteint**. Le méropénem ayant une demi-vie relativement courte, il est généralement raisonnable de penser que l'équilibre pharmacocinétique est atteint après quatre ou cinq administrations. Néanmoins, il est parfois souhaitable d'atteindre la concentration minimale dès la première dose, plutôt que d'attendre que l'équilibre pharmacocinétique soit établi après prise multiple, à intervalles réguliers, d'une dose fixée. Il nous faut alors déterminer cette première dose, appelée **dose de charge** (*loading dose*).

Les méthodes présentées tendent uniquement à déterminer les doses à administrer. Autrement dit, la période  $T$  et la durée d'administration  $\Delta$  sont fixées. L'étude PROMESSE, menée par F. FRIPPIAT, F. MUSUAMBA TSHINANU et al. [9], a conclu à une pénétration des tissus significativement meilleure dans le groupe des patients recevant une administration lente<sup>2</sup>. Pour cette raison, les résultats présentés dans la suite de cette section supposent une administration du médicament sur  $\Delta = 3\text{ h}$  et toujours un intervalle de dosage de  $T = 8\text{ h}$ .

2. « (...) the penetration of meropenem in ELF was only described using the ratio between the AUC in ELF and the AUC in plasma (...) » [9]

### Première méthode : passage du continu au répété

Soit  $R_{inf}$  la vitesse de perfusion continue, exprimée en grammes par heure, déterminée dans la section précédente. Il est naturel de déterminer la dose à administrer, dans une situation de perfusion répétée, en utilisant la relation suivante :

$$DOSE = T \cdot R_{inf}$$

Cette dose correspond à une vitesse d'injection de

$$K_1 = \frac{DOSE}{\Delta} = \frac{T \cdot R_{inf}}{\Delta} \text{ grammes/heure}$$

Dans ce cas, c'est la concentration **moyenne** à l'équilibre qui est égale à la concentration cible  $\alpha$ . En effet, par définition d'équilibre pharmacocinétique, la variation de masse, en moyenne sur un intervalle de dosage, est nulle une fois le **plateau** atteint. Autrement dit, à partir de l'équation du modèle à un compartiment (8.1), nous pouvons écrire, à l'équilibre pharmacocinétique,

$$\frac{K_1 \cdot \Delta - k_e x}{T} = 0$$

de telle sorte que la concentration moyenne  $C_m$  sur un intervalle de dosage vaut

$$C_m = \frac{K_1 \cdot \Delta}{T \cdot k_e \cdot V} = \frac{R_{inf}}{k_e \cdot V} = \frac{R_{inf}}{CL}$$

Cette valeur correspond exactement à la concentration plasmatique atteinte au plateau dans le cadre d'une perfusion continue constante de  $R_{inf}$  grammes par heure (voir formule 8.2). Afin de rester au-dessus de la concentration cible tout au long de l'intervalle de dosage, il est nécessaire d'ajuster la vitesse d'injection (et donc la dose). Notons  $C_{min}$  la concentration minimale sur un intervalle de dosage à l'équilibre. Cette valeur correspond au temps  $t = 8h$  après la dernière administration. La vitesse de perfusion est ajustée de la manière suivante :

$$K_2 = \frac{K_1 \cdot \alpha}{C_{min}}$$

En effet, la transformation de Laplace étant une opération linéaire, si on multiplie l'entrée  $u(t)$  par une constante  $a$ , la sortie  $y(t)$  du système est également multipliée par  $a$ , de telle sorte que nous obtenons, à la fin de l'intervalle de dosage,

$$C_{min} = \alpha$$

Le calcul de  $C_{min}$  peut se faire via la formule de la réponse (cf. deuxième méthode).

### Deuxième méthode : formule de la réponse

La seconde méthode consiste à utiliser uniquement la formule exprimant la réponse du système calculée à la section 6.7. Nous rappelons cette formule.

$$y_k(t) = \begin{cases} \frac{DOSE}{\Delta} \left[ \sum_{l=0}^{N_t-2} \sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} e^{\lambda_i(t-lT)} (1 - e^{-\lambda_i \Delta}) + \sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} (e^{\lambda_i(t-(N_t-1)T)} - 1) \right] & \text{si } t \in T_1 \\ \frac{DOSE}{\Delta} \sum_{l=0}^{N_t-1} \sum_{i=1}^n \frac{F_{ki}}{\lambda_i} e^{\lambda_i(t-lT)} (1 - e^{-\lambda_i \Delta}) & \text{si } t \in T_2 \end{cases}$$

où  $n$  est la dimension du système, les coefficients  $F_{ki}$  sont à adapter selon le modèle considéré,  $N_t$  correspond à l'administration en cours,  $T_1$  est la partie de l'intervalle de dosage sur laquelle

a lieu l'administration et  $T_2$  est la deuxième partie de l'intervalle de dosage. Notons  $S(N_t)$  la dernière double somme, pour  $k = 2$ , évaluée en  $t = N_t \cdot T$ , i.e.

$$S(N_t) = \sum_{l=0}^{N_t-1} \sum_{i=1}^n \frac{F_{2i}}{\lambda_i} e^{\lambda_i(N_t-l)T} (1 - e^{-\lambda_i \Delta})$$

L'expression

$$\bar{y} = \frac{DOSE}{\Delta} S(N_t)$$

correspond à la concentration médicamenteuse, en milligrammes par litre, dans le liquide épithélial pulmonaire à la fin du  $N_t^e$  intervalle de dosage. La dose à administrer afin d'être, à l'équilibre pharmacocinétique, au-delà d'une concentration fixée  $\alpha$ , exprimée en milligrammes par litre, est alors donnée par

$$DOSE = \frac{\alpha \cdot \Delta}{S|_{N_t=4}} \text{ grammes}$$

La dose de charge, quant à elle, est donnée par

$$D_L = \frac{\alpha \cdot \Delta}{S|_{N_t=1}} \text{ grammes}$$

### 8.3.1 Application au modèle compartimental

Considérons encore un patient caractérisé par les valeurs suivantes :

$$\begin{cases} WT = 75 \text{ kg} \\ GFR = 65 \text{ mL/min} \end{cases}$$

La table 8.1 indique, pour chaque concentration recommandée par l'EUCAST, la dose de charge et la dose de maintien à utiliser dans le cas d'une administration sur trois heures toutes les huit heures.

Concentration cible [mg/L]	Dose [g] ( $\Delta = 3h$ )
2	1,46
	1,23
4	2,94
	2,46
6	4,41
	3,7
8	5,88
	4,93
10	7,35
	6,16

TABLE 8.1 – Perfusion répétée : dose de charge et dose de maintien pour différentes concentrations cibles ( $WT = 75 \text{ kg}$  et  $GFR = 65 \text{ mL/min}$ )

La figure 8.5 illustre, pour un patient soumis à une administration répétée, l'évolution de la concentration médicamenteuse au cours des quatre premières administrations pour une concentration cible de 6 milligrammes par litre. Nous pouvons constater que l'utilisation des doses de charge et de maintien présentées dans le tableau permet d'atteindre les résultats désirés.

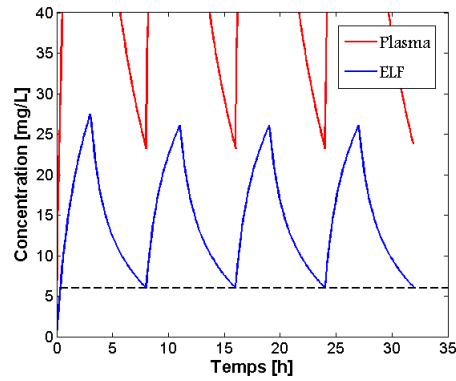


FIGURE 8.5 – Perfusion répétée : évolution de la concentration pulmonaire pour une concentration cible de  $6 \text{ mg/L}$  avec le modèle compartimental ( $WT = 75 \text{ kg}$  et  $GFR = 65 \text{ mL/min}$ )

Dans le développement ci-dessus, nous ne tenons pas compte de la variabilité interindividuelle afin de déterminer les doses optimales. Cette erreur sur le modèle peut mener à une sous- ou sur-évaluation de la dose à administrer comme l'illustrent les graphiques de la figure 8.6.

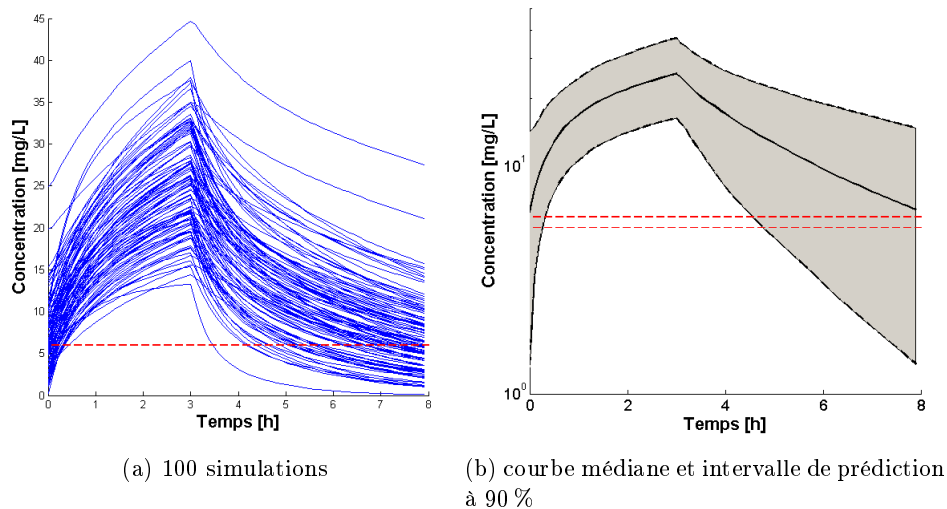


FIGURE 8.6 – Perfusion répétée : évolution de la concentration pulmonaire, avec variabilité interindividuelle, pour une concentration cible de  $6 \text{ mg/L}$  avec le modèle compartimental ( $WT = 75 \text{ kg}$  et  $GFR = 65 \text{ mL/min}$ ) - temps après la quatrième administration

Notons néanmoins deux observations favorables.

1. La courbe médiane, courbe au-dessus de laquelle se situe 50 % des observations, est 100 % du temps **au-dessus** de la concentration cible.
2. La courbe du 5<sup>e</sup> centile est pendant presque 60 % de l'intervalle de dosage au-dessus de la droite représentant 90 % de la concentration cible<sup>3</sup>.

Le médicament étant bien toléré, il n'y a pas de problème **clinique** lorsque la concentration est trop élevée. Néanmoins, le méropénem est un médicament cher et il est préférable de ne pas dépasser inutilement la concentration voulue. Si nécessaire, une analyse au pire des cas peut facilement permettre d'adapter les doses présentées à la table 8.1 de manière à être presque toujours pendant 100 % du temps au-dessus de la concentration minimum désirée.

3. « [...] maintaining unbound drug concentrations in plasma above the MIC for pathogens for at least 40 % of the time between doses is usually required for optimal bactericidal activity. » [9]

### 8.3.2 Application au modèle physiologique

La méthode utilisée pour déterminer les doses de charge et de maintien demande l'implémentation numérique de la formule exprimant la réponse de la description L.T.I. Comme nous le précisons à la fin de la section 6.7, cette dernière n'est pas gérable numériquement et nous ne pouvons dès lors pas nous en servir.

Ayant déjà déterminé un régime de dosage à partir du modèle compartimental, nous pouvons appliquer cette « loi de contrôle » au modèle PBPK. La figure 8.7 montre l'évolution de la concentration pulmonaire au cours du temps pour un patient soumis à une administration répétée dont les doses sont celles du tableau 8.1 correspondant à une concentration cible de 6 milligrammes par litre.

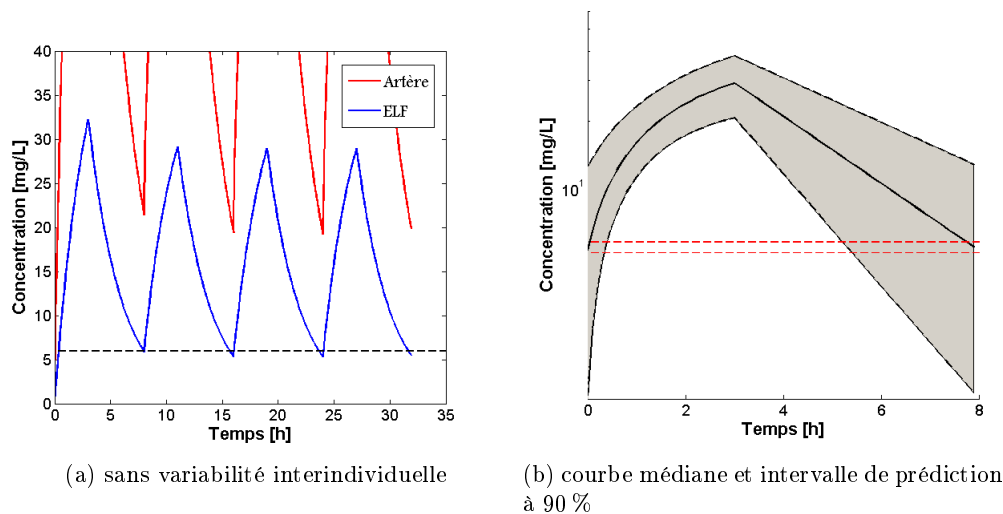


FIGURE 8.7 – Perfusion répétée : évolution de la concentration pulmonaire pour une concentration cible de 6 mg/L avec le modèle physiologique ( $WT = 75\text{ kg}$  et  $GFR = 65\text{ mL/min}$ ) - temps après la quatrième administration

## 8.4 Système de régulation

L'idée de cette section est de concevoir un système de régulation par asservissement dynamique de la sortie, capable d'ajuster la dose afin d'atteindre la concentration désirée le plus rapidement possible. Pour ce faire, nous utilisons la fonction *pidtune* de MATLAB®. Cette fonction fournit, pour une description  $R = [A, B, C, D]$  donnée, des valeurs pour les gains proportionnel et intégral d'un régulateur PI. Ces valeurs sont déterminées de manière à obtenir une marge de gain 60 degrés. Celle-ci correspond généralement à un bon équilibre entre robustesse et performances. La seconde partie de cette section met en place un problème d'optimisation destiné à traduire la loi de contrôle, déterminée par feedback de la sortie prédite, en un schéma posologique applicable dans la réalité clinique.

Nous travaillons sur le **modèle compartimental** à trois (deux plus un) compartiments. Ce modèle correspond au processus, ou système à régler, du système en boucle fermée. Dans le cadre de nos recherches, nous faisons de la régulation sur la concentration dans le compartiment ELF. En effet, nous voulons que la concentration dans le site d'effet converge vers une constante fixée  $\alpha$ , la concentration cible. Dès lors, l'entrée de référence est la fonction échelon d'amplitude  $\alpha$  et la fonction de transfert  $P$  est la composante  $y_2$  de la sortie  $y = Cx$ .

### 8.4.1 Perfusion continue à vitesse variable

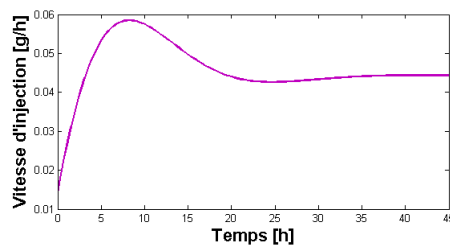
Considérons un individu de  $70\text{ kg}$  dont le débit de filtration glomérulaire vaut  $40\text{ mL/min}$ . Sans tenir compte de la variabilité interindividuelle sur le modèle, la fonction *pidtune* propose les valeurs de gains suivantes :

$$k_p = 0,00713 \quad \text{et} \quad k_i = 0,00683$$

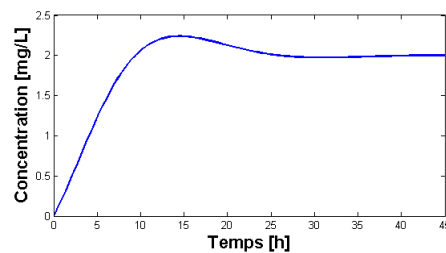
À partir de la sortie prédite, nous pouvons déterminer la fonction d'entrée du processus, produite par le compensateur, ainsi que la réponse du système en boucle fermée pour une concentration cible de

$$\alpha = 2\text{ mg/L}$$

Ces dernières sont représentées à la figure 8.8.



(a) Entrée du processus



(b) Sortie du système (ELF)

FIGURE 8.8 – Perfusion continue à vitesse variable : sorties du système en boucle fermée pour  $k_p = 0.00713$  et  $k_i = 0.00683$  ( $WT = 70\text{ kg}$  et  $GFR = 40\text{ mL/min}$ )

Dans ce cas, le temps nécessaire pour que la concentration atteigne 10 % de la valeur finale vaut approximativement huit heures. Cette valeur est élevée et le système de régulation ne semble pas être plus performant que les méthodes utilisées dans la section précédente pour la perfusion répétée. Cependant, l'interface graphique *pidtool* de MATLAB® permet de régler manuellement les gains  $k_p$  et  $k_i$  de manière à améliorer les performances du système. Le régime transitoire de la fonction représentant la vitesse d'injection peut alors devenir compliqué (voir figure 8.9).

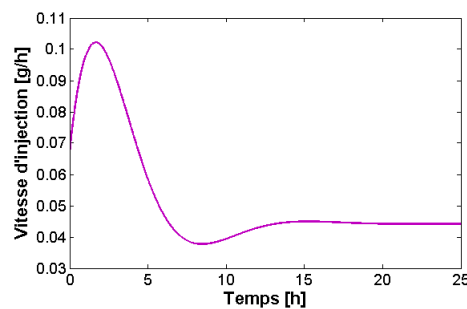


FIGURE 8.9 – Perfusion continue à vitesse variable : entrée du processus pour  $k_p = 0.0333$  et  $k_i = 0.0409$  ( $WT = 70\text{ kg}$  et  $GFR = 40\text{ mL/min}$ )

Le compensateur ainsi construit est robuste. Ceci peut se vérifier de deux manières. La première méthode est d'investiguer le diagramme de Nyquist du système en boucle ouverte, repris à la figure 8.10 (a). Comme déjà discuté à la section 7.5.1, le diagramme de Nysquist ne doit pas tourner autour du point critique -1. C'est effectivement le cas et on en conclut que le système en boucle fermée est stable. De plus, la marge de gain est infinie. La seconde méthode consiste à ajouter la variabilité interindividuelle sur les paramètres du modèle et à vérifier que le système en boucle fermée est encore stable. La figure 8.10 (b) montre une famille de profils pharmacocinétiques obtenus en faisant varier les paramètres conformément aux résultats obtenus avec NONMEM<sup>®</sup>. Nous y constatons que chacune des courbes converge vers la concentration cible.

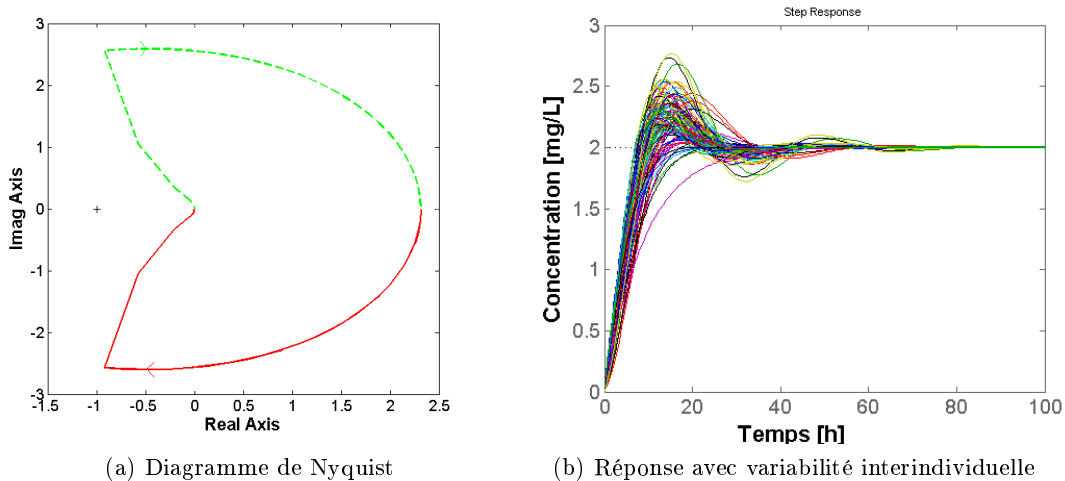


FIGURE 8.10 – Perfusion continue à vitesse variable : analyse de la robustesse

À présent, regardons ce qu'il advient de la sortie du système lorsque nous ajoutons la variabilité interindividuelle sur le modèle pharmacocinétique (le processus) et que nous appliquons, en boucle ouverte, la loi de contrôle illustrée à la figure 8.8 (a). Le résultat, représenté par la médiane et l'intervalle de prédiction à 90 %, se situe à la figure 8.11. Une fois que le système est à l'état stationnaire, la concentration médicamenteuse est en-dessous de la concentration désirée pour, à peu près, 50 % des patients simulés.

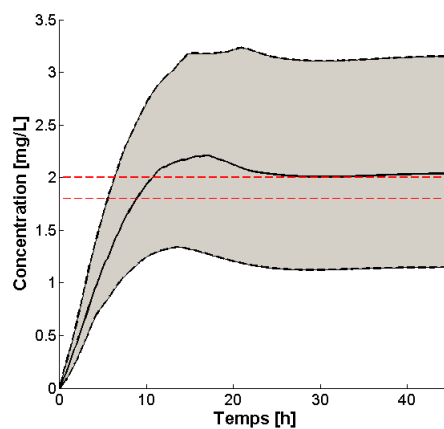


FIGURE 8.11 – Perfusion continue à vitesse variable : sortie du système en boucle ouverte, avec variabilité interindividuelle, pour  $k_p = 0.0333$  et  $k_i = 0.0409$  ( $WT = 70\text{ kg}$  et  $GFR = 40\text{ mL/min}$ )

Le système de régulation par régulateur PI produit une fonction d'entrée du processus, correspondant à la vitesse d'injection du médicament, qui n'est pas facilement applicable dans la pratique clinique. Le méropénem est un médicament qui s'administre par intermittence. Une fois le plateau atteint, nous pouvons facilement traduire la perfusion continue en une perfusion répétée. Le problème qui se pose est de traduire la partie transitoire, durant laquelle la vitesse d'injection varie beaucoup, en une fonction constante par morceaux facilement implémentable dans la pratique. Ceci est discuté dans la prochaine section.

#### 8.4.2 Adaptation du régime transitoire

Considérons la fonction d'entrée, i.e. la vitesse de perfusion au cours du temps, représentée à la figure 8.9. Le temps de réponse (*settling time*) du système pour ce signal vaut

$$t_s = 12,08 h$$

La sortie (concentration ELF) du système asservi, représentée sur l'intervalle  $[0, t_s]$ , se situe à la figure 8.12.

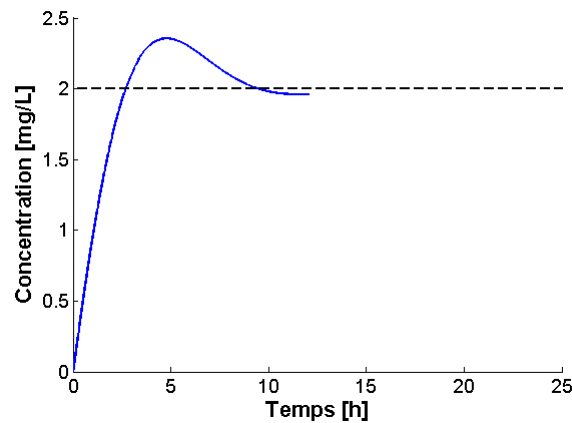


FIGURE 8.12 – Perfusion continue à vitesse variable : sortie du système en boucle fermée pour  $k_p = 0.0333$  et  $k_i = 0.0409$  ( $WT = 70 kg$  et  $GFR = 40 mL/min$ )

Il nous faut, via un problème d'optimisation approprié, déterminer une fonction constante par morceaux qui, utilisée comme entrée du modèle, donne une sortie semblable à celle du système de régulation sur l'intervalle  $[0, t_s]$ . À cette fin, nous décidons de minimiser la distance  $L_2$  entre les deux fonctions de sortie. Pour rappel, la norme  $L_2$  d'une fonction  $f(x)$  est donnée par

$$\|f\|_2 = \left( \int |f(x)|^2 dx \right)^{1/2}$$

L'entrée que nous cherchons à identifier est caractérisée par un nombre arbitraire  $m$  de doses, ou vitesses d'injection, et par  $m - 1$  temps de changement. Choisissons, par exemple,  $m = 2$ . Dans ce cas, nous cherchons deux doses, notées  $D_1$  et  $D_2$ , et un temps de changement, noté  $\bar{t}$ . La fonction d'entrée correspondante est la fonction

$$u(t) = \begin{cases} K_1, & \text{si } t \in [0, \bar{t}) \\ K_2, & \text{si } t \in [\bar{t}, t_s) \end{cases}$$

où

$$K_1 = \frac{D_1}{\Delta_1} \quad \text{et} \quad K_2 = \frac{D_2}{\Delta_2}$$

avec  $\Delta_1$  et  $\Delta_2$  les longueurs des intervalles  $[0, \bar{t})$  et  $[\bar{t}, t_s)$  respectivement.

Nous faisons l'exercice <sup>4</sup> pour le système de régulation dont le processus est caractérisé par les valeurs

$$WT = 70 \text{ kg} \quad \text{et} \quad GFR = 40 \text{ mL/min}$$

et le compensateur est déterminé par les gains

$$k_p = 0,0333 \quad \text{et} \quad k_i = 0,0409$$

Les valeurs optimales de  $K_1$ ,  $K_2$  et  $\bar{t}$  sont  $0,09 \text{ g/h}$ ,  $0,04 \text{ g/h}$  et  $4,8 \text{ h}$  respectivement. Autrement dit, il est recommandé d'administrer une dose de  $0,43 \text{ grammes}$  pendant quatre heures et 48 minutes, suivie d'une dose de  $0,29 \text{ grammes}$  pendant 7 heures et 16 minutes. La figure 8.13 montre l'évolution de la concentration dans le site d'effet correspondant à ce schéma d'administration. Nous constatons que cette courbe approche correctement l'évolution de la concentration obtenue avec le système de contrôle par feedback.

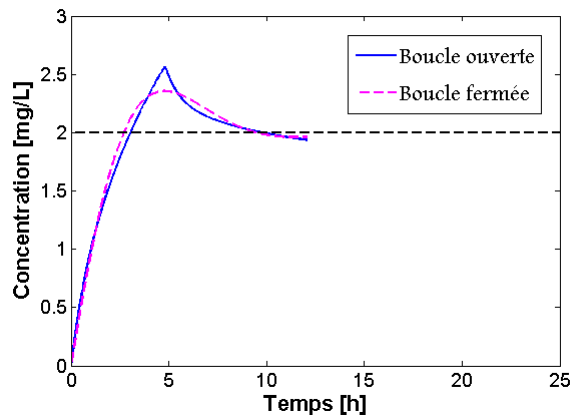


FIGURE 8.13 – Adaptation du régime transitoire : sortie du système en boucle ouverte ( $WT = 70 \text{ kg}$  et  $GFR = 40 \text{ mL/min}$ )

Grâce à la linéarité, modifier la concentration cible d'un facteur  $\beta$  revient à multiplier les doses  $D_1$  et  $D_2$ , et donc les vitesses  $K_1$  et  $K_2$ , par ce même facteur  $\beta$ . Supposons que nous désirons atteindre une concentration cible de 6 milligrammes par litre. En multipliant les vitesses d'injection  $K_1$  et  $K_2$ , déterminées précédemment, par un facteur trois, nous obtenons le résultat attendu (voir figure 8.14).

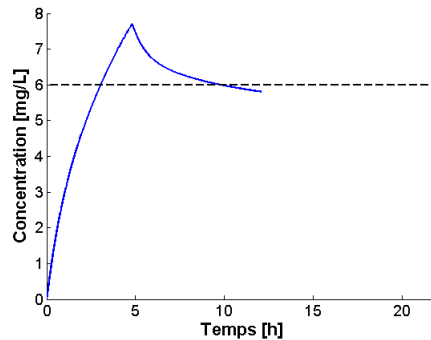


FIGURE 8.14 – Adaptation du régime transitoire : sortie du système en boucle ouverte pour une concentration cible de  $6 \text{ mg/L}$  ( $WT = 70 \text{ kg}$  et  $GFR = 40 \text{ mL/min}$ )

4. Nous n'utilisons pas un algorithme d'optimisation. Les valeurs que nous appelons « optimales » sont déterminées en balayant l'espace admissible.

Nous pouvons réitérer le développement pour un patient caractérisé par les valeurs

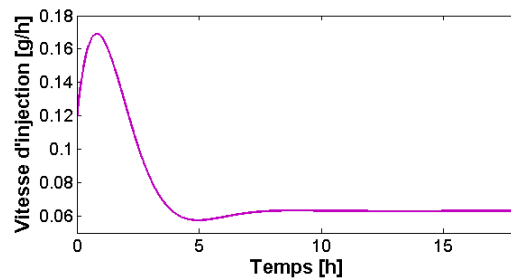
$$\begin{cases} WT = 75 \text{ kg} \\ GFR = 65 \text{ mL/min} \end{cases}$$

À l'aide de l'interface graphique *pidtool* de MATLAB®, on règle les gains  $k_p$  et  $k_i$  du régulateur proportionnel-intégral afin que le temps de réponse (*settling time*) du système asservi soit d'environ cinq heures (choix arbitraire). Finalement, le compensateur est caractérisé par les gains

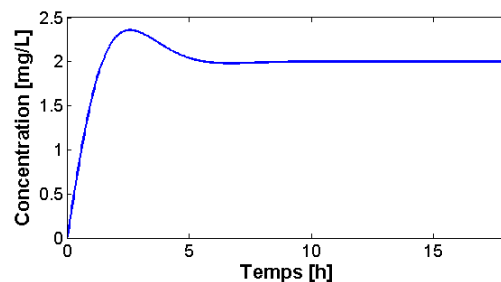
$$k_p = 0,0584 \quad \text{et} \quad k_i = 0,119$$

La figure 8.15 illustre la loi de contrôle conçue par asservissement de la sortie prédite, sans variabilité interindividuelle sur le modèle, ainsi que la réponse du système en boucle fermée. Le temps de réponse (*settling time*) du système de contrôle pour le signal représenté à la figure 8.15 (a) vaut

$$t_s = 6,51 \text{ h}$$



(a) Entrée du processus



(b) Sortie du système (ELF)

FIGURE 8.15 – Perfusion continue à vitesse variable : sorties du système en boucle fermée,  $k_p = 0.0584$  et  $k_i = 0.119$  ( $WT = 75 \text{ kg}$  et  $GFR = 65 \text{ mL/min}$ )

Encore une fois, nous cherchons à modifier adéquatement la partie transitoire de la perfusion continue à vitesse variable en un schéma posologique consistant en une perfusion constante par morceaux. La résolution numérique du problème d'optimisation, toujours avec un nombre  $m = 2$  de doses, donne le résultat suivant :

$$K_1 = 0,15 \text{ g/h}, \quad K_2 = 0,06 \text{ g/h} \quad \bar{t} = 2,6 \text{ h}$$

En d'autres mots, cela suggère d'administrer une première dose de 0,39 grammes pendant 2 heures et 36 minutes, suivie d'une seconde dose de 0,234 grammes pendant 3 heures et 54 minutes. La figure 8.16 montre l'évolution de la concentration dans le site d'effet. Nous constatons que cette courbe approche convenablement la courbe de sortie du système en boucle fermée. Grâce à la linéarité, que nous avons déjà évoquée, nous pouvons établir le tableau 8.2. Celui-ci indique, pour chaque niveau de concentration, les deux premières doses à injecter en vue d'approcher, au mieux, la sortie du système asservi par régulateur PI.

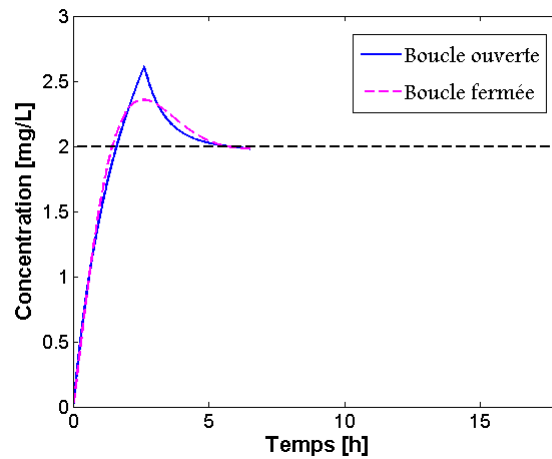


FIGURE 8.16 – Adaptation du régime transitoire : sortie du système en boucle ouverte pour une concentration cible de  $2 \text{ mg/L}$  ( $WT = 75 \text{ kg}$  et  $GFR = 65 \text{ mL/min}$ )

Concentration cible [ $\text{mg/L}$ ]	Doses [ $\text{g}$ ]	
	( $\Delta_1 = 2,6 \text{ h}$ & $\Delta_2 = 3,9 \text{ h}$ )	
2	0,39	
	0,23	
4	0,78	
	0,46	
6	1,17	
	0,69	
8	1,56	
	0,92	
10	1,95	
	1,15	

TABLE 8.2 – Adaptation du régime transitoire : les deux premières doses pour différentes concentrations cibles ( $WT = 75 \text{ kg}$  et  $GFR = 65 \text{ mL/min}$ )

## 8.5 Perspectives

Les résultats présentés dans ce chapitre sont prometteurs. Nous pouvons déterminer, lorsque la durée d'administration et la longueur de l'intervalle de dosage sont fixés *a priori*, la dose de charge et la dose de maintien à utiliser afin d'atteindre et de rester au-dessus d'une concentration cible fixée. Les valeurs présentées dans le tableau 8.1 sont cohérentes avec d'autres déjà publiées dans la littérature [9]. Malheureusement, aucune méthode systématique n'existe dans le but de déterminer la durée d'administration qui permet une pénétration des tissus optimale et nous utilisons donc la conclusion, basée sur une technique de simulations, issue d'une autre étude [9]. Par ailleurs, nous montrons qu'il est possible de modifier adéquatement une loi de contrôle, déterminée via un système de régulation par asservissement dynamique de la sortie, en une posologie applicable dans la pratique clinique. Cependant, des recherches sont encore nécessaires afin d'améliorer les résultats en fonction des besoins. Par exemple, nous pouvons concevoir l'adaptation du régime transitoire sous la forme d'un problème d'interpolation. Finalement, nous concluons qu'il est possible d'atteindre, à travers des études supplémentaires, l'objectif principal dans lequel le projet se construit, à savoir le développement d'un outil automatisé d'aide à la décision, adaptable dans différents contextes (autre médicament, autre voie d'administration, etc.).

# Conclusion

Au début de ce mémoire, une introduction à la pharmacocinétique, essentielle pour comprendre le domaine dans lequel le présent projet est réalisé, a mis en place les notions de base de biodisponibilité, de volume de distribution et de clairance (paramètres pharmacocinétiques). Ensuite, nous avons présenté les modèles pharmacocinétiques classiques, à savoir les modèles compartimentaux mamillaires, ainsi que leur interprétation en termes de paramètres pharmacocinétiques. La notion de demi-vie y a également été évoquée. Enfin, nous avons construit un nouveau modèle pharmacocinétique pour le méropénem, le modèle à base physiologique.

Forts de ces éléments, nous avons développé ces modèles, pour le méropénem, sous la forme de modèles probabilistes. Pour ce faire, nous avons utilisé une approche de modélisation à effets mixtes non linéaires et nous avons inclus des covariables dans le but d'expliquer une partie de la variabilité interindividuelle sur la clairance et les volumes de distribution. Les seules covariables qui se révèlent statistiquement et cliniquement pertinentes sont le poids (WT) et l'état de la fonction rénale, quantifié par le débit de filtration glomérulaire (GFR). Le modèle compartimental qui semble décrire au mieux les mesures de concentration plasmatique est un modèle à deux compartiments. L'avantage de la base de données à notre disposition réside dans le fait que nous possédons aussi des informations sur la concentration dans le site d'effet, à savoir les poumons ou, plus précisément, le liquide épithélial (ELF). Par conséquent, nous avons pu modéliser l'évolution de la concentration dans ce compartiment et nous avons obtenu, *in fine*, un modèle à trois compartiments, appelé, plus justement, modèle à deux plus un compartiments.

Par après, nous avons écrit le modèle compartimental (de dimension 3) et le modèle physiologique (de dimension 6) sous la forme de systèmes commandés linéaires temps invariant. Des tests numériques ont permis de confirmer l'intuition selon laquelle ce type de systèmes est interne-ment stable. De plus, les systèmes sont observables en connaissant uniquement la concentration plasmatique en tout temps. Dans ce même chapitre, nous avons étudié l'expression analytique de la réponse temporelle de ces systèmes en fonction des paramètres caractéristiques d'une entrée traduisant une perfusion répétée à intervalles réguliers. Cette formule s'avère très intéressante puisqu'elle peut être utilisée pour l'ajustement posologique. Plus précisément, elle permet de déterminer les doses à injecter, une fois la durée d'administration et la longueur de l'intervalle de dosage fixés. Malgré le fait que cette expression est numériquement mal conditionnée pour le modèle à base physiologique, il suffit de déterminer la « loi de contrôle » à partir du modèle, plus simple, à trois compartiments et de l'appliquer au modèle physiologique.

Finalement, nous avons développé un chapitre théorique sur les systèmes de régulation et nous avons montré comment cet outil peut être utilisé pour répondre à la question de la détermination d'un schéma posologique ou, plus particulièrement, de doses de charge. La loi de contrôle, déterminée par asservissement de la sortie prédite, ajuste continuellement la vitesse d'injection afin d'atteindre la concentration désirée. Ce type d'entrée n'est pas applicable dans la pratique clinique. Nous illustrons, à travers quelques exemples, qu'il est possible de modifier adéquatement cette fonction en un schéma d'administration implémentable en pratique. Nous ouvrons alors le champ à de nouvelles recherches pouvant mener à un outil d'aide à la décision, systématique et adaptable.



# Bibliographie

- [1] V. CHELLABOINA, S. BHAT, W. HADDAD, D. BERNSTEIN, Modeling and Analysis of Mass-Action Kinetics, *Control Systems, IEEE*, vol. 29, n° 4, 2009, pp. 60-78
- [2] J. CHEN, K. H. LUNDBERG, D. E. DAVIDSON, D. S. BERNSTEIN, The final value theorem revisited - Infinite limits and irrational functions, *Control Systems, IEEE*, vol. 27, n° 3, 2007, pp. 97-99
- [3] J. CHOI, *ME451 : Control Systems - relative stability*, Department of Mechanical Engineering, Michigan State University
- [4] C. COMMAULT, M. ALAMIR, On the reachability in any fixed time for positive continuous-time linear systems, *Systems & Control Letters*, vol. 56, 2007, pp. 272-276
- [5] C. DAHYOT, L. LAKSIRI, O. MIMOZ, Pneumopathies nosocomiales, *Les essentiels*, Poitiers, 2005, pp. 527-532, disponible sur [http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca05/html/ca05\\_39/ca05\\_39.htm](http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca05/html/ca05_39/ca05_39.htm)
- [6] S. DHILLON, A. KOSTRZEWSKI, *Clinical Pharmacokinetics*, Pharmaceutical Press, Londres, 2006
- [7] J. J. DI STEFANO, A. R. STUBBERUD, I. J. WILLIAMS *Systèmes asservis : cours et problèmes*, ediscience, Paris, 1974
- [8] J. DOYLE, B. FRANCIS, A. TANNENBAUM, *Feedback control theory*, Macmillan Publishing Co., Londres, 1990
- [9] F. FRIPPIAT, F. TSHINANU MUSUAMBA, L. SEIDEL, A. ALBERT, R. DENOOZ, C. CHARLIER, F. VAN BAMBEKE, P. WALLEMACQ, J. DESCY, B. LAMBERMONT, N. LAYIOS, P. DAMAS, M. MOUTSCHEN, Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia : the PROMESSE study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 70, 2015, pp. 207-216
- [10] L. E. GERLOWSKI, R. K. JAIN, Physiologically based pharmacokinetic Modeling : Principles and applications, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 72, n° 10, 1983, pp. 1003-1025
- [11] W. M. HADDAD, V. CHELLABOINA, Q. HUI, *Nonnegative and compartmental dynamical systems*, Princeton university press, Princeton, 2010
- [12] W. M. HADDAD, V. CHELLABOINA, *Nonlinear dynamical systems and control : a Lyapunov-based approach*, Princeton university press, Princeton, 2008
- [13] A. HOOKER, C. STAATZ, M. KARLSSON, Conditional weighted residuals (CWRES) : a model diagnostic for the FOCE method, *Pharm Res*, vol. 24, n° 12, 2007, pp. 2187-2197
- [14] R. A. HORN, C. R. JOHNSON, *Matrix analysis*, Cambridge university press, Cambridge, 1999
- [15] G. KOCH, *Modeling of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Application to Cancer and Arthritis*, Thèse de doctorat, Universität Konstanz, mai 2012
- [16] J.P. LABAUNE, *Pharmacocinétique : Principes Fondamentaux*, Masson, Paris, 1984

- [17] F. MUSUAMBA TSHINANU, F. FRIPPIAT, J. STANDING, L. SEIDEL, A. ALBERT, R. DENOOZ, C. CHARLIER, F. VAN BAMBEKE, P. WALLEMACQ, J. DESCY, B. LAMBERMONT, N. LAYIOS, P. DAMAS, M. MOUTSCHEN, O. DELLA PASQUA, *Prediction of meropenem systemic and infection site exposures in adult pneumonic patient : a physiologically based pharmacokinetic approach*, School of Pharmacy, University College London, Londres
- [18] P. H. A. NGOC, A Perron-Frobenius theorem for a class of positive quasi-polynomial matrices, *Applied Mathematics Letters*, vol. 19, n° 8, 2006, pp. 747-751
- [19] J. S. OWEN, J. FIEDLER-KELLY, *Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with the Nonlinear Mixed Effects Models*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2014
- [20] F. PETEERS, *Modélisation et contrôle de systèmes non négatifs : Applications à la pharmacocinétique*, Mémoire de Master, Université de Namur, juin 2013
- [21] P.s.N. 3.5.3, *Bootstrap user guide*, 2012
- [22] F. ROTELLA, I. ZAMBETTAKIS, *Automatique : stabilité*, disponible sur <http://www.iut-tarbes.fr/rech/cv/Irenezambettakis/AUTO/nyquist.pdf>
- [23] M. ROWLAND, T. N. TOZER, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications*, 4<sup>e</sup> éd., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011
- [24] P. SANTESSO, M.E. VALCHER, On the zero pattern properties and asymptotic behaviour of continuous-time positive system trajectories, *Linear Algebra and Appl.*, vol. 425, n° 2-3, pp. 283-302, 2007
- [25] C. SCHERER, S. WEILAND, *Linear Matrix Inequalities in Control*, Delf University of Technology, Eindhoven University of Technology, 2004
- [26] N. SIMON, *Pharmacocinétique de la population : Introduction à Nonmem*, SOLAL Editeurs, Marseille, 2006
- [27] G. J. TORTORA, B. DERRICKSON, *Principes d'anatomie et de physiologie*, 4<sup>e</sup> éd., De Boeck, Bruxelles, 2007
- [28] P.L. TOUTAIN, A. BOUSQUET-MÉLOU, *Les modèles compartimentaux*, École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2007
- [29] P.L. TOUTAIN, A. BOUSQUET-MÉLOU, *Les modèles physiologiques*, École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2007
- [30] M. E. VALCHER, On the reachability properties of continuous-time positive systems, *Control and Automation, 16th Mediterranean Conference on, IEEE*, 2008, pp. 990-995
- [31] J. WINKIN, *Cours de Systèmes et Contrôle*, Université de Namur, Année académique 2014-2015

#### Documents électroniques

- [32] A.R.TU.R, Tumeurs du rein, [http://www.artur-rein.org/les\\_reins](http://www.artur-rein.org/les_reins), février 2013, consulté le 26 avril 2014
- [33] M. CAMUS, E. DEGUINE, D. ROSS, Régulation par PID, 2010, <http://rose.eu.org/2010/wp-content/uploads/2010/02/pid.pdf>, 2010 consulté le 13 avril 2015
- [34] Drugs.com, *Meropenem*, <http://www.drugs.com/cdi/meropenem.html>, consulté le 4 mai 2015
- [35] Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie, Chapitre 4 : Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.4.4.html>, consulté le 6 février 2015
- [36] Futura-Sciences, Débit cardiaque, <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-debit-cardiaque-3217/>, consulté le 23 septembre 2014

- 
- [37] ICON, NONMEM History, <http://www.iconplc.com/jp/technology/products/nonmem/>, consulté le 20 septembre 2014
- [38] Matlab®, Control Tutorials for Matlab & Simulink, <http://ctms.engin.umich.edu/CTMS>, 2012, consulté le 14 avril 2015
- [39] MathWorks®, Documentation : feasp, <http://nl.mathworks.com/help/robust/ref/feasp.html>, consulté le 15 mai 2015
- [40] MathWorks®, Documentation : LMIs and LMI problems, <http://nl.mathworks.com/help/robust/ug/lmis-and-lmi-problems.html>, consulté le 23 février 2015
- [41] MathWorks®, Documentation : margin, <http://nl.mathworks.com/help/control/ref/margin.html>, consulté le 14 avril 2015
- [42] MathWorks®, Documentation : pidtune, <http://uk.mathworks.com/help/control/ref/pidtune.html>, consulté le 15 avril 2015
- [43] MathWorks®, Documentation : pidTuner, <http://uk.mathworks.com/help/control/ref/pidtuner.html>, consulté le 15 avril 2015
- [44] PubMed, Glomerular Filtration Rate, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0023179/>, consulté le 07 avril 2015
- [45] Santé médecine, Plasma sanguin : Définition, <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/22290-plasma-sanguin-definition>, novembre 2013, consulté le 26 avril 2014
- [46] Taysir Assistance, Analyse pharmacocinétique, <http://urgencetaysir.over-blog.com/article-analyse-pharmacocinetique-62099489.html>, 2010, consulté le 22 avril 2015
- [47] Wikipedia, Circulation pulmonaire, [http://fr.wikipedia.org/wiki/Circulation\\_pulmonaire](http://fr.wikipedia.org/wiki/Circulation_pulmonaire), août 2014, consulté le 23 septembre 2014
- [48] Wikipedia, Circulation systémique, [http://fr.wikipedia.org/wiki/Circulation\\_systémique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Circulation_systémique), août 2014, consulté le 23 septembre 2014
- [49] Wikipedia, Duodénum, <https://fr.wikipedia.org/wiki/Duodenum>, décembre 2013, consulté le 26 avril 2014
- [50] Wikipedia, Médicament : administration, <http://fr.wikipedia.org/wiki/Médicament#Administration>, mars 2014, consulté le 02 mai 2014
- [51] Wikipedia, Perfusion (physiologie), [http://fr.wikipedia.org/wiki/Perfusion\\_\(physiologie\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Perfusion_(physiologie)), mars 2013, consulté le 26 septembre 2014
- [52] Automatismes : asservissement, <http://didier.besanger.free.fr/automatisme/asservissement/cours%20asservissement.pdf>, consulté le 13 avril 2015
- [53] Chapter2 : General Principles : Pharmacokinetics, <http://www.pharmacology2000.com/General/Pharmacokinetics/kinobj1E.htm#Capacity-limited%20elimination%E2%80%8B>, , consulté le 17 avril 2015
- [54] Régulateurs PID analogiques, [http://php.iai.heig-vd.ch/~mee/cours/cours\\_ra/Chap\\_04/html/node6.htm](http://php.iai.heig-vd.ch/~mee/cours/cours_ra/Chap_04/html/node6.htm), 2002, consulté le 13 avril 2015



# Liste des symboles

Ce glossaire reprend les principaux symboles utilisés dans le cadre de ce mémoire. Pour chaque symbole, nous en donnons la signification et l'unité associée. Le cas échéant, nous ajoutons une brève description. De manière générale, les notations s'inspirent du vocabulaire anglais.

$c_a(t)$	Concentration artérielle	$mg/L$	
$c_K(t)$	Concentration dans les reins	$mg/L$	
$CL$	Clairance totale	$L/h$	Volume virtuel de plasma nettoyé de substance médicamenteuse par unité de temps
$CL_R$	Clairance rénale	$L/h$	Volume virtuel de plasma nettoyé de substance médicamenteuse par excrétion rénale par unité de temps
$CL_H$	Clairance hépatique	$L/h$	Volume virtuel de plasma nettoyé de substance médicamenteuse par métabolisme hépatique par unité de temps
$c_{Li}(t)$	Concentration dans le foie	$mg/L$	
$c_{Lu}(t)$	Concentration pulmonaire (dans le liquide épithélial)	$mg/L$	
$c_p(t)$	Concentration plasmatique	$mg/L$	
$c_{RB}(t)$	Concentration dans le compartiment « rest of the body »	$mg/L$	
$c_v$	Concentration veineuse	$mg/L$	
$\Delta$	Durée d'administration	$h$	Un des paramètres caractéristiques de l'entrée du système
$DOSE$	Dose administrée	$g$	Un des paramètres caractéristiques de l'entrée du système
$GFR$	Variable quantitative indiquant le débit de filtration glomérulaire	$mL/min$	Quantité de sang filtré par les reins par unité de temps
$K, K_1, K_2$	Vitesses d'injection du médicament	$g/h$	
$k_e$	Constante de vitesse d'élimination du premier ordre du modèle à un compartiment	$h^{-1}$	Fraction de médicament éliminée par unité de temps
$k_i$	Gain intégral du régulateur PI	$/$	
$k_p$	Gain proportionnel du régulateur PI	$/$	
$k_{10}$	Constante de vitesse d'élimination du premier ordre	$h^{-1}$	Fraction de médicament du compartiment central éliminée par unité de temps
$k_{12}$	Constante de vitesse de distribution du compartiment central vers le deuxième compartiment	$h^{-1}$	Fraction de médicament qui passe du compartiment central au deuxième compartiment par unité de temps

$k_{13}$	Constante de vitesse de distribution du compartiment central vers le troisième compartiment	$h^{-1}$	Fraction de médicament qui passe du compartiment central au troisième compartiment par unité de temps
$k_{21}$	Constante de vitesse de distribution du deuxième compartiment vers le compartiment central	$h^{-1}$	Fraction de médicament qui passe du deuxième compartiment au compartiment central par unité de temps
$k_{31}$	Constante de vitesse de distribution du troisième compartiment vers le compartiment central	$h^{-1}$	Fraction de médicament qui passe du troisième compartiment au compartiment central par unité de temps
$Q_2$	Clairance intercompartimentale entre le compartiment central et le deuxième compartiment	$L/h$	
$Q_3$	Clairance intercompartimentale entre le compartiment central et le troisième compartiment	$L/h$	
$Q_K$	Vitesse de perfusion plasmatique des reins	$L/h$	
$Q_{Li}$	Vitesse de perfusion plasmatique du foie	$L/h$	
$Q_{Lu}$	Vitesse de perfusion plasmatique des poumons	$L/h$	
$Q_{co}$	Débit cardiaque	$L/h$	Quantité de sang éjecté par le cœur par unité de temps
$R_{inf}$	Vitesse de perfusion continue constante	$g/h$	
$S_1$	Paramètre de mise à échelle du compartiment central	/	
$S_2$	Paramètre de mise à échelle du compartiment ELF	/	
$T$	Période, ou longueur de l'intervalle de dosage	$h$	Un des paramètres caractéristiques de l'entrée
$V$	Volume apparent de distribution	$L$	Volume virtuel occupé par le médicament si sa concentration était partout égale et égale à la concentration plasmatique
$V_1$	Volume de distribution du compartiment central d'un modèle compartimental	$L$	Volume virtuel du compartiment central qui justifie les concentrations plasmatiques
$V_2$	Volume de distribution du compartiment périphérique (resp. ELF) du modèle compartimental à deux compartiments (resp. à trois compartiments)	$L$	Volume virtuel du deuxième compartiment qui justifie les concentrations plasmatiques
$V_3$	Volume de distribution du compartiment périphérique du modèle compartimental à trois compartiments	$L$	Volume virtuel du troisième compartiment qui justifie les concentrations plasmatiques
$V_a$	Volume de sang artériel	$L$	
$V_K$	Volume des reins	$L$	
$V_{Li}$	Volume du foie	$L$	

---

$V_{Lu}$	Volume du liquide épithélial pulmonaire (ELF)	$L$
$V_{RB}$	Volume du compartiment « rest of the body »	$L$
$V_v$	Volume de sang veineux	$L$
$WT$	Variable quantitative indiquant le poids	$kg$



# DÉMONSTRATION DE LA POSITIVITÉ DES SOLUTIONS

Cette annexe consiste à démontrer le théorème concernant la positivité des solutions des systèmes de la forme

$$\dot{x}(t) = f(x(t)), \quad x(0) = x_0, \quad t \in [0, T_{x_0}) \quad (\text{A.1})$$

où  $f: \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est localement lipschitzienne et **essentiellement non négative**,  $\mathcal{D}$  est une partie de  $\mathbb{R}^n$  et  $[0, T_{x_0})$  est l'intervalle maximal d'existence de la solution. Les démonstrations sont réalisées à partir du papier scientifique *Modeling and Analysis of Mass-Action Kinetics* de CHELLABOINA et al. [1]. Rappelons d'abord un lemme clé en théorie des équations différentielles

**Lemme A.1 (Lemme de Gronwall)** *Supposons qu'il existe une fonction continue  $x: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  telle que*

$$x(t) \leq \alpha + \int_{t_0}^t \beta x(s) ds, \quad t \geq t_0$$

où  $\alpha \in \mathbb{R}$  et  $\beta \geq 0$ . Alors,

$$x(t) \leq \alpha e^{\beta(t-t_0)}, \quad t \geq t_0$$

*Démonstration.* Voir *Nonlinear Dynamical Systems and Control : A Lyapunov-Based Approach* de M. HADDAD et V. Chellaboina [12]. ■

**Lemme A.2** *Considérons le système (A.1). Soit  $\mathcal{U} \subset \mathcal{D}$  une partie fermée de  $\mathcal{D}$ . Alors  $\mathcal{U}$  est invariant par rapport au système (A.1) si et seulement si*

$$\liminf_{h \rightarrow 0^+} \inf_{y \in \mathcal{U}} \frac{\|x + hf(x) - y\|}{h} = 0 \quad \forall x \in \mathcal{U}$$

où  $\|\cdot\|$  représente n'importe quelle norme vectorielle sur  $\mathbb{R}^n$ .

*Démonstration.* Commençons par démontrer la condition suffisante. Soit  $x_0 \in \mathcal{U}$ . Montrons que  $x(t) \in \mathcal{U}$  pour tout  $t \in [0, T_{x_0})$ . Grâce à la condition de Lipschitz imposée à la fonction  $f$ , on peut trouver un voisinage  $\mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0)$  ( $\epsilon > 0$ ) de  $x_0$  et une constante  $L := L_{x_0} > 0$  tels que

$$\|f(x) - f(y)\| \leq L\|x - y\| \quad \forall x, y \in \mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0) \quad (\text{A.2})$$

Pour la suite, notons  $s(t; \tilde{x})$  la solution du système (A.1) pour la condition initiale  $\tilde{x}$ . Soit  $T \in [0, T_{x_0})$  choisi tel que, pour tous  $x, y \in \mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0)$ , les fonctions  $s(t; x)$  et  $s(t; y)$  restent dans la boule  $\mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0)$  pour tout  $t \in [0, T)$ . Par ailleurs, ces fonctions vérifient

$$s(t; x) = x + \int_0^t f(s(\tau; x)) d\tau \quad (\text{A.3})$$

$$s(t; y) = y + \int_0^t f(s(\tau; y)) d\tau \quad (\text{A.4})$$

En soustrayant (A.4) à (A.3), on obtient

$$s(t; x) - s(t; y) = x - y + \int_0^t [f(s(\tau; x)) - f(s(\tau; y))] d\tau$$

Par l'inégalité triangulaire, on a

$$\begin{aligned} \|s(t; x) - s(t; y)\| &\leq \|x - y\| + \int_0^t \|f(s(\tau; x)) - f(s(\tau; y))\| d\tau \\ &\stackrel{(A.2)}{\leq} \|x - y\| + \int_0^t L \|s(\tau; x) - s(\tau; y)\| d\tau \quad \forall x, y \in \mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0), \forall t \in [0, T] \end{aligned}$$

Le lemme de Gronwall implique alors que

$$\|s(t; x) - s(t; y)\| \leq e^{Lt} \|x - y\| \quad \forall x, y \in \mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0), \forall t \in [0, T] \quad (\text{A.5})$$

Soit  $t_1 \in [0, T)$  choisi tel que  $\|s(t; x_0) - x_0\| < \frac{\epsilon}{3}$  pour tout  $t \in (0, t_1)$ . Autrement dit, sur l'intervalle de temps  $(0, t_1)$ , la solution  $s(t; x_0)$  reste relativement proche de la condition initiale  $x_0$ . Ensuite, définissons la distance suivante :

$$\phi(t) := \inf_{y \in \mathcal{U}} \|s(t; x_0) - y\|$$

Cette fonction représente la distance de la solution au temps  $t$  par rapport à l'ensemble  $\mathcal{U}$ . Nous avons directement que  $\phi(0) = 0$  et que  $\phi(t) \leq \|s(t; x_0) - x_0\| < \frac{\epsilon}{3}$  pour tout  $t \in (0, t_1)$ . Soit  $t \in (0, t_1)$  arbitraire. Choisissons  $y_t \in \mathcal{U}$  tel que  $\|s(t; x_0) - y_t\| - \phi(t) \leq \frac{\epsilon}{3}$ . Dès lors, nous avons successivement

$$\begin{aligned} \|y_t - x_0\| &= \|y_t - s(t; x_0) + s(t; x_0) - x_0\| \\ &\leq \|s(t; x_0) - y_t\| + \|s(t; x_0) - x_0\| \\ &\leq \phi(t) + \frac{\epsilon}{3} + \|s(t; x_0) - x_0\| \\ &< \frac{\epsilon}{3} + \frac{\epsilon}{3} + \frac{\epsilon}{3} \\ &= \epsilon \end{aligned}$$

En particulier, cela signifie que  $y_t \in \mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0)$ . Soit  $h > 0$  choisi tel que  $t + h \leq t_1$ .

$$\begin{aligned} \phi(t + h) &= \inf_{z \in \mathcal{U}} \|s(t + h; x_0) - z\| \quad \text{par définition} \\ &\leq \inf_{z \in \mathcal{U}} [\|s(t + h; x_0) - s(h; y_t)\| + \|s(h; y_t) - y_t - hf(y_t)\| + \|y_t + hf(y_t) - z\|] \\ &= \|s(t + h; x_0) - s(h; y_t)\| + \|s(h; y_t) - y_t - hf(y_t)\| + \inf_{z \in \mathcal{U}} \|y_t + hf(y_t) - z\| \\ &\leq e^{Lh} \|s(t; x_0) - y_t\| + \|s(h; y_t) - y_t - hf(y_t)\| + \inf_{z \in \mathcal{U}} \|y_t + hf(y_t) - z\| \quad \text{par (A.5)} \\ &\leq e^{Lh} \left( \frac{\epsilon}{3} + \phi(t) \right) + \|s(h; y_t) - y_t - hf(y_t)\| + \inf_{z \in \mathcal{U}} \|y_t + hf(y_t) - z\| \\ &\simeq e^{Lh} \phi(t) + \|s(h; y_t) - y_t - hf(y_t)\| + \inf_{z \in \mathcal{U}} \|y_t + hf(y_t) - z\| \end{aligned}$$

Notons que l'on peut effectivement appliquer l'inégalité (A.5) à  $x = s(t; x_0) \in \mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0)$  (car  $t \in (0, t_1) \subset [0, T)$ ) et à  $y = y_t \in \mathcal{B}_{2\epsilon}(x_0)$ . En retranchant par  $\phi(t)$  puis en divisant par  $h$  les deux membres de l'inégalité, nous obtenons

$$\frac{\phi(t + h) - \phi(t)}{h} \leq \left( \frac{e^{Lh} - 1}{h} \right) \phi(t) + \left\| \frac{s(h; y_t) - y_t}{h} - f(y_t) \right\| + \inf_{z \in \mathcal{U}} \frac{\|y_t + hf(y_t) - z\|}{h}$$

En considérant la limite lorsque  $h$  tend vers 0 par valeurs positives, nous avons

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{e^{Lh} - 1}{h} = (e^{Lx})' \Big|_{x=0} = Le^0 = L$$

de telle sorte que

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \underbrace{\frac{\phi(t+h) - \phi(t)}{h}}_{\dot{\phi}(t)} \leq L\phi(t)$$

où nous avons utilisé la définition de la dérivée pour le troisième terme et, enfin, l'hypothèse de départ pour le dernier terme. En intégrant les deux membres de l'inégalité, nous obtenons,

$$\begin{aligned} \phi(t) - \phi(0) &\leq \int_0^t L\phi(\tau) d\tau \\ \phi(t) &\leq \phi(0) + L \int_0^t \phi(\tau) d\tau \end{aligned}$$

De nouveau par le lemme de Gronwall, on a que

$$0 \leq \phi(t) \leq e^{Lt}\phi(0) \quad \forall t \in (0, t_1)$$

Or  $\phi(0) = 0$  de telle sorte que  $\phi(t) = 0$  pour tout  $t$  dans l'intervalle  $(0, t_1)$ , i.e.  $s(t; x_0) \in \mathcal{U}$  pour tout  $t \in [0, t_1)$ . Puisque tout le raisonnement qui précède est construit à partir de la condition initiale  $x_0$  fixée arbitrairement dans  $\mathcal{U}$ , on peut en conclure que, pour tout temps  $\bar{t} > 0$  tel que  $s(\bar{t}; x_0) \in \mathcal{U}$ , il existe  $t_2 > 0$  tel que  $s(t; x_0) \in \mathcal{U}$  pour tout  $t \in [\bar{t}, \bar{t} + t_2)$ . Posons

$$\tau := \inf\{t > 0 \mid \phi(t) > 0\}$$

Le temps  $\tau$  correspond donc au moment où la solution quitte l'ensemble  $\mathcal{U}$ . Puisque  $\phi(t) = 0$  pour tout  $t \in [0, t_1)$ , on a directement que  $\tau \geq t_1 > 0$ . Supposons par l'absurde que  $\tau < T_{x_0}$ . Autrement dit, supposons que  $\mathcal{U}$  n'est **pas** un ensemble invariant. Par définition,  $\phi(t) = 0$  pour tout  $t \in [0, \tau)$ , signifiant que  $s(t; x_0) \in \mathcal{U}$  pour tout  $t \in [0, \tau)$  et, comme  $s(\tau; x_0) = \lim_{t \rightarrow \tau^-} s(t; x_0)$ ,  $s(\tau; x_0)$  est la limite d'une suite dans l'ensemble fermé  $\mathcal{U}$  de telle sorte que  $s(\tau; x_0) \in \mathcal{U}$ . Dès lors, il existe un temps  $t_2 > 0$  tel que  $s(t; x_0) \in \mathcal{U}$  pour tout  $t \in [\tau, \tau + t_2)$ . Autrement dit,

$$\phi(t) = 0 \quad \forall t \in [\tau, \tau + t_2)$$

Ceci est en contradiction avec la définition de  $\tau$  et on a démontré que l'ensemble  $\mathcal{U}$  est invariant par rapport au système (A.1).

À présent, démontrons la condition nécessaire. Soit  $x \in \mathcal{U}$  choisi arbitrairement. Puisque  $\mathcal{U}$  est un ensemble invariant par rapport au système (A.1),  $s(h; x) \in \mathcal{U}$  pour tout  $h \in [0, T_x)$ . Dès lors, pour tout  $h \in [0, T_x)$ , on peut écrire

$$\begin{aligned} 0 \leq \inf_{y \in \mathcal{U}} \|x + hf(x) - y\| &\leq \|x + hf(x) - s(h; x)\| \\ &= |h| \left\| \frac{s(h; x) - x}{h} - f(x) \right\| \end{aligned}$$

En divisant par  $|h|$  les deux membres puis en passant à la limite quand  $h$  tend vers 0 par valeurs positives, nous obtenons, grâce au théorème de l'Étau,

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \inf_{y \in \mathcal{U}} \frac{\|x + hf(x) - y\|}{h} = 0$$

■

**Théorème A.1 (Positivité des solutions)** *Supposons que l'orthant positif  $[0, \infty)^n$  est contenu dans  $\mathcal{D}$ . Alors,  $\mathcal{U} = [0, \infty)^n$  est un ensemble invariant par rapport à (A.1) si et seulement si  $f$  est essentiellement non négative.*

*Démonstration.* Dans un premier temps, supposons que  $f$  est une fonction essentiellement non négative. Soit  $x \in [0, \infty)^n$ . Pour tout  $i \in \{1, \dots, n\}$ ,

- si  $x_i = 0$  alors  $\underbrace{x_i}_{=0} + h \underbrace{f(x_i)}_{\geq 0} \geq 0$  pour tout  $h > 0$ ;
- si  $x_i > 0$  alors  $\underbrace{x_i}_{>0} + hf(x_i) > 0$  pour tout  $h > 0$  suffisamment petit.

Nous avons donc

$$x + hf(x) \in [0, \infty)^n, \quad \forall h > 0 \text{ suffisamment petit}$$

Par conséquent,

$$\inf_{y \in [0, \infty)^n} \frac{\|x + hf(x) - y\|}{h} = 0, \quad \forall h > 0 \text{ suffisamment petit}$$

(en effet, le minimum est atteint en  $y = x + hf(x) \in [0, \infty)^n$ ). Dès lors, nous pouvons écrire

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \inf_{y \in [0, \infty)^n} \frac{\|x + hf(x) - y\|}{h} = 0$$

et conclure, par le lemme A.2, que l'orthant positif  $[0, \infty)^n$  (partie fermée de  $\mathbb{R}^n$ ) est invariant par rapport au système (A.1).

À présent, supposons que l'ensemble  $[0, \infty)^n$  est invariant par rapport au système (A.1). Soit  $x(0) \in [0, \infty)^n$  la condition initiale et  $x(t)$ ,  $t \in [0, T_{x_0})$ , la solution du système. Par l'absurde, supposons que la fonction  $f$  n'est pas essentiellement non négative. Sans perte de généralité, supposons qu'il existe  $i \in \{1, \dots, n\}$  tel que  $f_i(x(0)) < 0$  et  $x_i(0) = 0$ . Puisque  $f$  est continue, il existe une constante  $h > 0$  suffisamment petite telle que  $f_i(x(t)) < 0$  pour tout  $t \in [0, h)$  ou, de manière équivalente,

$$\dot{x}_i(t) < 0, \quad \forall t \in [0, h)$$

La fonction  $x_i(\cdot)$  est alors strictement décroissante sur l'intervalle  $[0, h)$  et, par conséquent,  $x_i(t) < 0$  sur ce même intervalle. Par conséquent,  $x(t) \notin [0, \infty)^n$  pour tout  $t \in [0, h) \subset [0, T_{x_0})$ , ce qui est en contradiction avec le fait que l'orthant positif est un ensemble invariant. Notre hypothèse absurde est donc fautive et la fonction  $f$  est essentiellement non négative. ■

# DÉMONSTRATION DU THÉORÈME DE PERRON-FROBENIUS

Cette annexe constitue une preuve complète du théorème de Perron-Frobenius pour les matrices de Metzler. Pour ce faire, nous commençons par présenter une série de résultats intermédiaires. L'ensemble de ces résultats sont issus de l'ouvrage *Matrix analysis* de HORN et JOHNSON [14].

Dans ce qui suit, les notations  $|x|$  et  $|A|$  signifient que toutes les composantes du vecteur  $x$  ainsi que toutes les entrées de la matrice  $A$  sont prises en module.

**Définition B.1 (Rayon spectral)** Soit  $A \in \mathbb{K}^{n \times n}$  une matrice sur le champ  $\mathbb{K}$ . Le **rayon spectral** se note  $\rho(A)$  et est défini par

$$\rho(A) = \max\{|\lambda| \mid \lambda \in \sigma(A)\}$$

**Corollaire B.1** Soient  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice non négative ( $A \geq 0$ ) et  $x \in \mathbb{R}^n$  un vecteur strictement positif ( $x \gg 0$ ). S'il existe une constante  $\alpha \geq 0$  telle que  $\alpha x \ll Ax$ , alors  $\alpha < \rho(A)$ .

*Démonstration.* Voir [14]. ■

**Lemme B.1** Soient  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice positive ( $A \gg 0$ ),  $\lambda$  la valeur propre de  $A$  telle que  $|\lambda| = \rho(A)$  et  $x$  un vecteur propre associé, i.e.

$$Ax = \lambda x, \quad x \neq 0$$

où  $|\lambda| = \rho(A)$ . Alors

$$A|x| = \rho(A)|x| \text{ et } |x| \gg 0.$$

*Démonstration.* Nous avons

$$\rho(A) |x| = |\lambda| |x| = |\lambda x| = |Ax| \leq |A| |x| = A|x| \tag{B.1}$$

Posons

$$y := A|x| - \rho(A) |x|$$

Par (B.1),  $y \geq 0$ . Par ailleurs, puisque  $|x| \neq 0$  et que  $A \gg 0$ , on a

$$A|x| \gg 0$$

En outre,  $\rho(A) > 0$  pour toute matrice  $A \gg 0$  (voir preuve du lemme B.3). À présent, distinguons deux cas.

- Supposons  $y = 0$ . Dans ce cas,  $A|x| = \rho(A) |x|$ , ou encore, puisque  $\rho(A) \neq 0$ ,

$$|x| = \rho(A)^{-1} A|x|$$

Grâce aux remarques ci-dessus, on conclut que  $|x| \gg 0$

- Supposons  $y > 0$ . Posons

$$z := A|x|$$

Dès lors,

$$0 \ll Ay = Az - \rho(A)z$$

Autrement dit,  $Az \gg \rho(A)z$ . En appliquant le corollaire B.1 avec  $\alpha = \rho(A) > 0$  et  $x = z \gg 0$ , on conclut que  $\rho(A) < \rho(A)$  et, par conséquent, ce second cas n'est pas possible. ■

**Lemme B.2** Soient  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice positive ( $A \gg 0$ ),  $\lambda$  la valeur propre de  $A$  telle que  $|\lambda| = \rho(A)$  et  $x$  un vecteur propre associé, i.e.

$$Ax = \lambda x, \quad x \neq 0$$

où  $|\lambda| = \rho(A)$ . Alors il existe une constante  $\theta \in \mathbb{R}$  telle que  $e^{-i\theta}x = |x| \gg 0$ .

*Démonstration.* Par hypothèse, on sait que

$$|Ax| = |\lambda x| = \rho(A)|x| \tag{B.2}$$

Par ailleurs, le lemme B.1 permet d'affirmer que

$$A|x| = \rho(A)|x| \tag{B.3}$$

Dès lors, pour tout  $k \in \{1, \dots, n\}$ ,

$$\rho(A)|x_k| \stackrel{(B.2)}{=} |A(k, \cdot)x| = \left| \sum_{p=1}^n a_{kp}x_p \right| \leq \sum_{p=1}^n |a_{kp}| |x_p| \stackrel{A \gg 0}{=} \sum_{p=1}^n a_{kp} |x_p| = (A|x|)_k \stackrel{(B.3)}{=} \rho(A)|x_k|$$

Par conséquent, tout est égal et nous avons en particulier

$$\left| \sum_{p=1}^n a_{kp}x_p \right| = \sum_{p=1}^n |a_{kp}x_p|$$

Or, l'inégalité est atteinte dans l'inégalité triangulaire si et seulement si les nombres complexes  $a_{kp}x_p$  ( $p = 1, \dots, n$ ) représentent des vecteurs alignés dans le plan complexe et il en va de même pour les  $x_p$  ( $p = 1, \dots, n$ ). Notons  $\theta \in [0, \pi[$  leur argument commun. Il s'ensuit alors que  $e^{-i\theta}x = |x| \gg 0$ . ■

**Lemme B.3** Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice positive. Alors  $\rho(A) > 0$ ,  $\rho(A)$  est une valeur propre de  $A$  et il existe un vecteur  $x \gg 0$  tel que  $Ax = \rho(A)x$ .

*Démonstration.* Supposons par l'absurde que  $\rho(A) = 0$ , i.e. toutes les valeurs propres de  $A$  sont nulles. Dans ce cas,

$$\text{trace}A = \sum_{\lambda_i \in \sigma(A)} \lambda_i = 0$$

Ceci est impossible puisque  $A$  a tous ses éléments strictement positifs et donc, en particulier, ses éléments diagonaux. Notons  $y$  le vecteur propre associé à la valeur propre  $\lambda$  qui vérifie  $|\lambda| = \rho(A)$ . Par le lemme B.1,  $\rho(A)$  est une valeur propre de  $A$  et le vecteur propre associé est  $|y| \gg 0$ . On conclut la démonstration en posant  $x := |y|$ . ■

**Théorème B.1** Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice positive. Soient  $w$  et  $z$  deux vecteurs non nuls qui vérifient

$$Aw = \rho(A)w \text{ et } Az = \rho(A)z$$

Alors il existe une constante  $k \in \mathbb{C}$  telle que  $w = kz$ .

*Démonstration.* Par le lemme B.2 (appliqué à  $\lambda = \rho(A)$ ), il existe  $\theta_1, \theta_2 \in \mathbb{R}$  tels que

$$p := e^{-i\theta_1} z = |z| \gg 0$$

et

$$q := e^{-i\theta_2} w = |w| \gg 0$$

Posons

$$\beta := \min_{i \leq n} q_i p_i^{-1} \quad \text{et} \quad r := q - \beta p$$

Remarquons que toutes les composantes de  $r$  sont positives. En effet, supposons par l'absurde que la  $l^e$  composante est strictement négative. Nous avons successivement

$$\begin{aligned} q_l - \beta p_l &< 0 \\ \beta p_l &> q_l \\ \beta &> q_l p_l^{-1} \end{aligned}$$

et  $\beta$  n'est plus le minimum. Par ailleurs, notons qu'au moins une composante de  $r$  est nulle (la composante  $k$  qui vérifie  $k = \operatorname{argmin}_{1 \leq i \leq n} q_i p_i^{-1}$ ). Le vecteur  $r$  est donc positif mais pas strictement positif. Nous avons successivement

$$\begin{aligned} Ar &= Aq - \beta Ap \\ &= A|z| - \beta A|w| \\ &= \rho(A)|z| - \beta \rho(A)|w| \quad \text{par le lemme B.1} \\ &= \rho(A)q - \beta \rho(A)p \\ &= \rho(A)(q - \beta p) \\ &= \rho(A)r \end{aligned} \tag{B.4}$$

Si  $r \neq 0$ , alors  $r = \underbrace{\rho(A)^{-1}}_{>0} \underbrace{Ar}_{>>0} \gg 0$ . Ceci contredit le fait que  $r$  possède au moins une composante nulle, d'où le fait que  $r$  doit être le vecteur nul. Par conséquent,  $q = \beta p$  ou, de manière équivalente,

$$w = \beta e^{i(\theta_1 - \theta_2)} z$$

et on obtient le résultat en posant  $\alpha = \beta e^{i(\theta_1 - \theta_2)}$ . ■

Ce théorème affirme que le sous-espace propre associé à la valeur propre  $\rho(A)$  est à une dimension. Dès lors, nous pouvons en déduire le corollaire ci-dessous.

**Corollaire B.2** Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice positive. Alors il existe un unique vecteur  $x$  tel que  $Ax = \rho(A)x$ ,  $x \gg 0$  et  $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ . Un tel vecteur est appelé *vecteur de Perron*.

**Théorème B.2 (Perron-Frobenius pour les matrices non négatives)** Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice non négative. Alors  $\rho(A)$  est une valeur propre de  $A$  et il existe un vecteur propre positif  $x \geq 0$  ( $x \neq 0$ ) tel que  $Ax = \rho(A)x$ .

*Démonstration.* Soit  $\epsilon > 0$ . Posons  $A(\epsilon) := [a_{ij} + \epsilon]_{1 \leq i, j \leq n} \gg 0$ . La matrice  $A(\epsilon)$  étant positive, elle admet un vecteur de Perron que l'on note  $x(\epsilon)$ . Par définition,  $x(\epsilon) \gg 0$  et  $\sum_{i=1}^n x(\epsilon)_i = 1$  de telle sorte que

$$\{x(\epsilon) | \epsilon > 0\} \subset \{x \in \mathbb{C}^n \mid \|x\|_1 \leq 1\}$$

où le dernier ensemble est compact. Considérons une suite  $(x(\epsilon_i))_{i \in \mathbb{N}}$  où on suppose que la suite  $(\epsilon_i)_{i \in \mathbb{N}} \subset \mathbb{R}_0^+$  est décroissante. La suite  $(x(\epsilon_i))_{i \in \mathbb{N}}$  étant contenue dans un ensemble compact, on peut en extraire une sous-suite convergente  $(x(\epsilon_{i_k}))_{k \in \mathbb{N}}$ , où  $(i_k)_{k \in \mathbb{N}} \subset \mathbb{N}$  est une suite strictement

croissante. Notons  $x$  la limite de cette sous-suite. Afin d'alléger les notations, on note cette sous-suite  $(x(\epsilon_k))_{k \in \mathbb{N}}$ . Remarquons que  $\lim_{k \rightarrow \infty} \epsilon_k = 0$ . Pour tout  $k \in \{1, 2, 3, \dots\}$ ,  $x(\epsilon_k) \gg 0$  de telle sorte que  $x := \lim_{k \rightarrow \infty} x(\epsilon_k) \geq 0$ . Le vecteur  $x$  ne peut pas être nul puisque

$$\sum_{i=1}^n x_i = \lim_{k \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n x(\epsilon_k)_i = 1$$

Il nous reste à montrer que le vecteur positif non nul  $x$  est un vecteur propre dont la valeur propre associée est le rayon spectral  $\rho(A)$ . Comme

$$A(\epsilon_1) \geq A(\epsilon_2) \geq A(\epsilon_3) \geq \dots \geq A(\epsilon_k) \geq A(\epsilon_{k+1}) \geq \dots \geq A$$

où les inégalités sont à comprendre composante par composante, nous savons que

$$\rho(A(\epsilon_1)) \geq \rho(A(\epsilon_2)) \geq \rho(A(\epsilon_3)) \dots \geq \rho(A(\epsilon_k)) \geq \rho(A(\epsilon_{k+1})) \geq \dots \geq \rho(A)$$

Autrement dit, la suite de nombres réels  $(\rho(A(\epsilon_k)))_{k \in \mathbb{N}}$  est décroissante et bornée. Elle converge donc vers un nombre réel, noté  $\rho$ , qui vérifie

$$\rho \geq \rho(A) \tag{B.5}$$

Par ailleurs, nous avons

$$\begin{aligned} Ax &= \lim_{k \rightarrow \infty} A(\epsilon_k)x(\epsilon_k) \\ &= \lim_{k \rightarrow \infty} \rho(A(\epsilon_k))x(\epsilon_k) \quad \text{par définition du vecteur de Perron} \\ &= \lim_{k \rightarrow \infty} \rho(A(\epsilon_k)) \lim_{k \rightarrow \infty} x(\epsilon_k) \\ &= \rho x \end{aligned}$$

On en déduit que le réel  $\rho$  est une valeur propre (associée au vecteur propre non nul  $x$ ). Par définition de rayon spectral, on peut écrire

$$\rho \leq \rho(A) \tag{B.6}$$

En combinant (B.5) et (B.6), on obtient  $\rho = \rho(A)$ . ■

**Théorème B.3 (Perron-Frobenius)** *Soit  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  une matrice de Metzler. Alors  $\mu(A)$  est une valeur propre de  $A$  et il existe un vecteur propre positif  $x \geq 0$  ( $x \neq 0$ ) tel que  $Ax = \mu(A)x$ . Autrement dit, la valeur propre de  $A$  la plus à droite dans le plan complexe est réelle et admet un vecteur propre dont toutes les composantes sont positives.*

*Démonstration.* Soit  $\lambda \in \mathbb{R}$  tel que  $\lambda \geq \max\{|a_{ii}| \mid i \in \{1, \dots, n\} \text{ et } a_{ii} \leq 0\}$ . La matrice  $A$  étant Metzler,  $\lambda I + A$  est non négative. En utilisant le théorème B.2, on sait que le rayon spectral de  $\lambda I + A$ , noté  $\bar{\rho}$ , est une valeur propre de  $\lambda I + A$  et qu'il admet un vecteur propre positif, noté  $x$ . Autrement dit,

$$\begin{aligned} (\lambda I + A)x &= \bar{\rho}x \\ \lambda x + Ax &= \bar{\rho}x \\ Ax &= (\bar{\rho} - \lambda)x \end{aligned}$$

Il nous faut encore montrer que  $\bar{\rho} - \lambda = \mu(A)$ . Soit  $\tilde{\lambda}$  une valeur propre quelconque de la matrice  $A$ . On a successivement

$$\begin{aligned} \operatorname{Re} \tilde{\lambda} &= \operatorname{Re} \tilde{\lambda} + \lambda - \lambda \\ &= \operatorname{Re} \tilde{\lambda} + \operatorname{Re} \lambda - \lambda \quad \text{car } \lambda \in \mathbb{R} \\ &= \operatorname{Re}(\tilde{\lambda} + \lambda) - \lambda \\ &\leq |\tilde{\lambda} + \lambda| - \lambda \\ &\leq \bar{\rho} - \lambda \end{aligned}$$

Par définition d'abscisse spectrale,  $\mu(A) = \bar{\rho} - \lambda$ , ce qui conclut la démonstration. ■

# RÉSULTATS NONMEM®

## C.1 Modèle à un compartiment

### Graphiques de diagnostique

Les différents graphiques distinguent les individus en deux catégories, les points verts représentent les patients soumis à une administration rapide (sur 30 minutes) et les points noirs représentent les patients soumis à une administration lente (sur 3 heures).

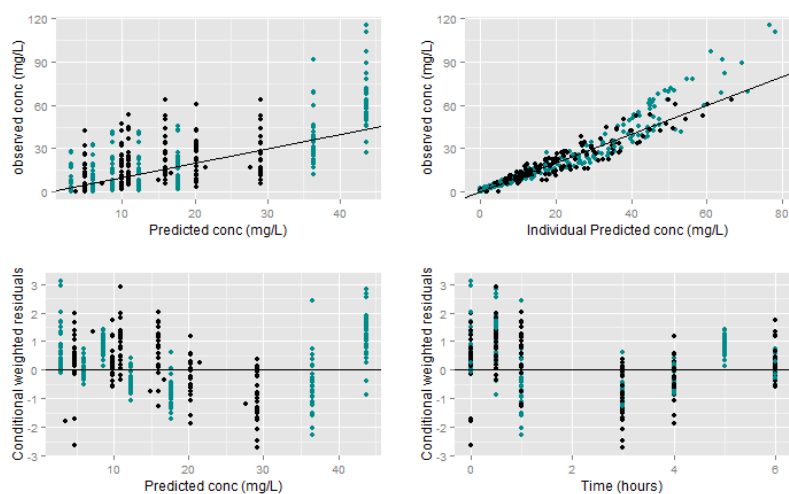


FIGURE C.1 – Modèle de base à un compartiment : graphiques de diagnostique

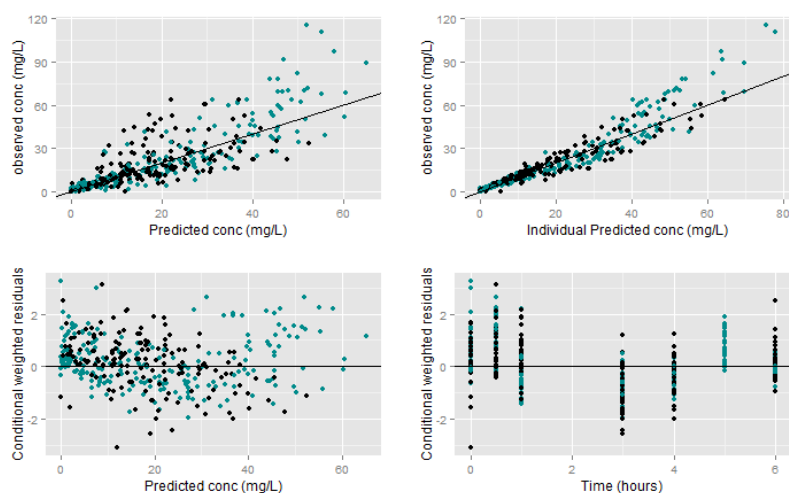
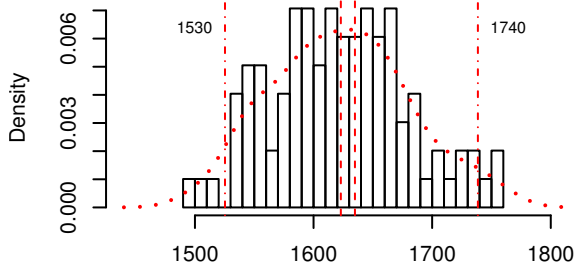


FIGURE C.2 – Modèle paramètres-covariables à un compartiment : graphiques de diagnostique

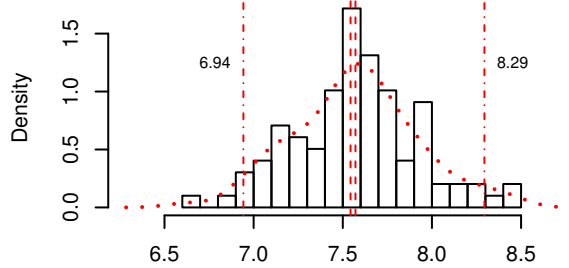
Bootstrap

**Bootstrap results – ofv**



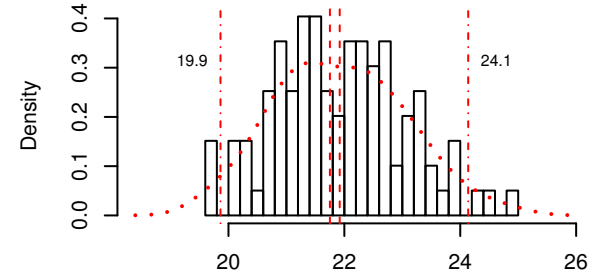
ofv  
n = 99; Mean = 1623; Orig = 1634.91304204

**Bootstrap results – CL**



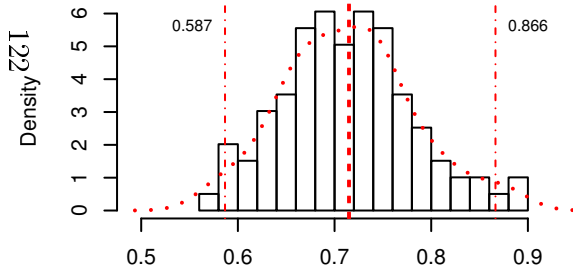
CL  
n = 99; Mean = 7.571; Orig = 7.54357

**Bootstrap results – V**



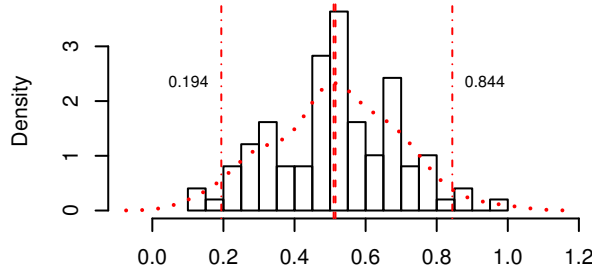
V  
n = 99; Mean = 21.92; Orig = 21.7509

**Bootstrap results – GFR**



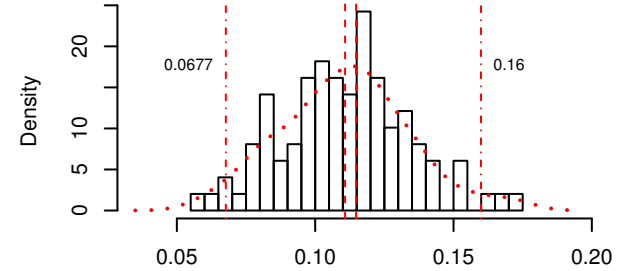
GFR  
n = 99; Mean = 0.714; Orig = 0.715927

**Bootstrap results – WT**



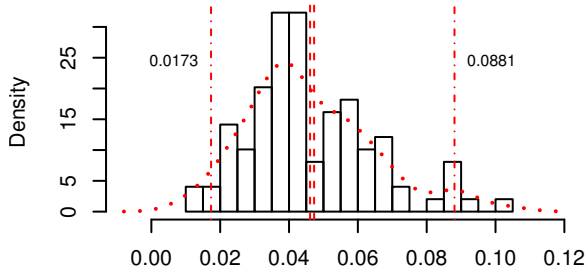
WT  
n = 99; Mean = 0.5152; Orig = 0.51011

**Bootstrap results – eta.Cl**



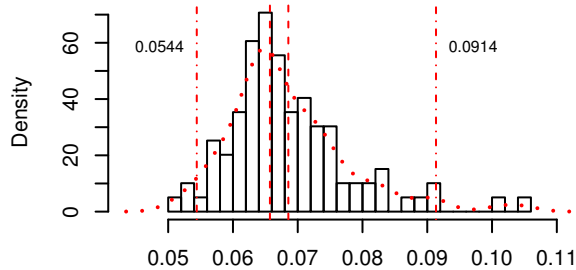
eta.Cl  
n = 99; Mean = 0.1108; Orig = 0.114783

**Bootstrap results – eta.V**



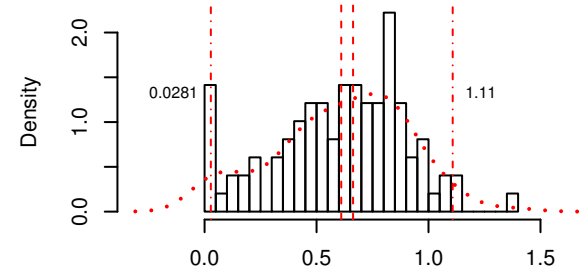
eta.V  
n = 99; Mean = 0.04612; Orig = 0.0472981

**Bootstrap results – sigmaP**



sigmaP  
n = 99; Mean = 0.06855; Orig = 0.0657071

**Bootstrap results – sigmaADD**



sigmaADD  
n = 99; Mean = 0.6103; Orig = 0.663107

## C.2 Modèle à deux compartiments

### Graphiques de diagnostic

Les différents graphiques distinguent les individus en deux catégories, les points verts représentent les patients soumis à une administration rapide (sur 30 minutes) et les points noirs représentent les patients soumis à une administration lente (sur 3 heures).

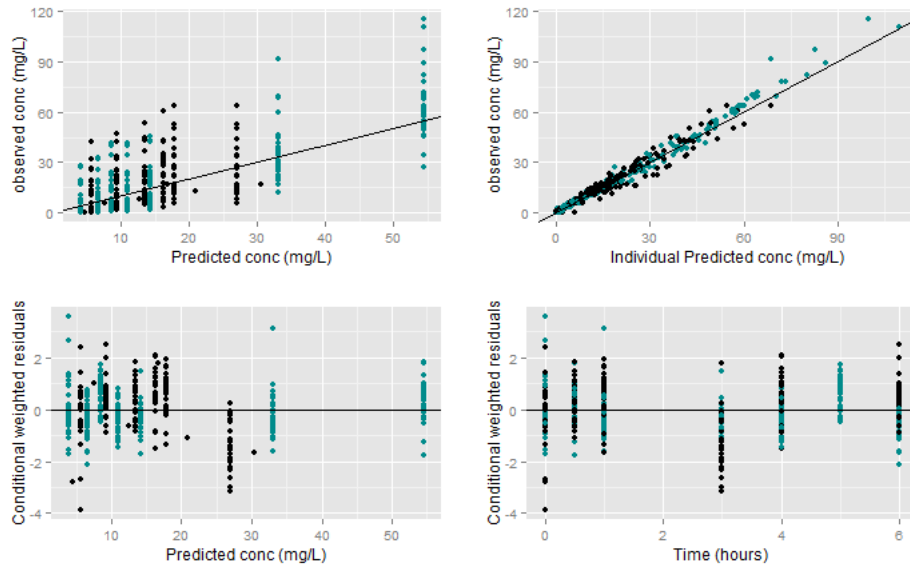


FIGURE C.3 – Modèle de base à deux compartiments : graphiques de diagnostic

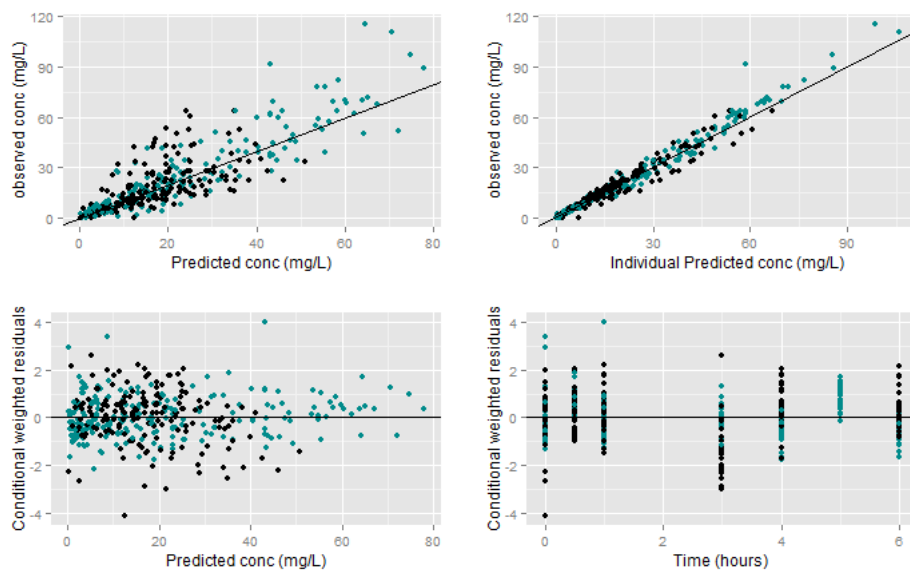
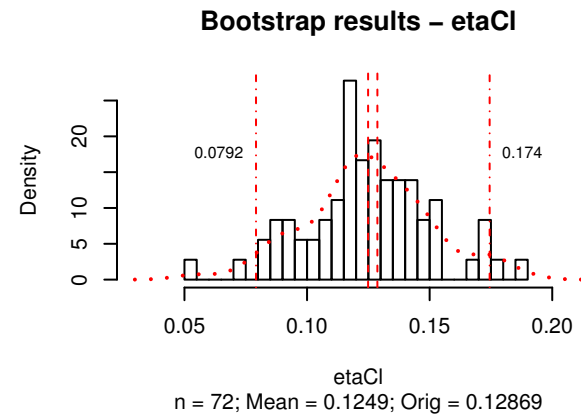
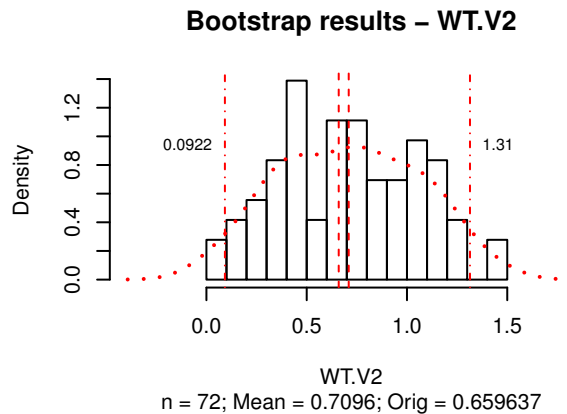
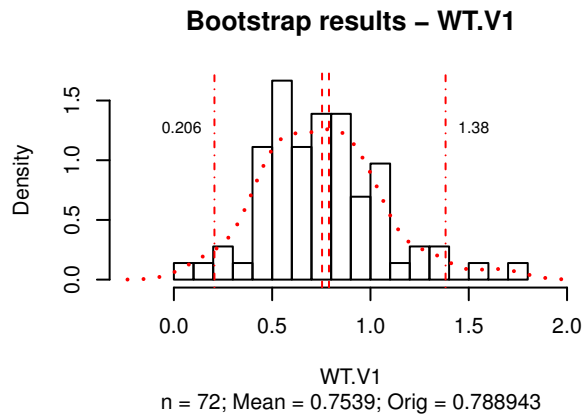
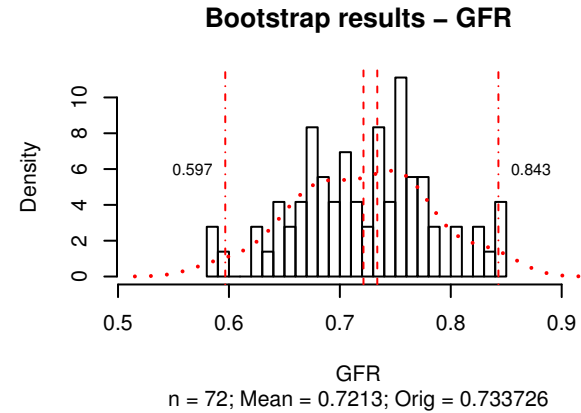
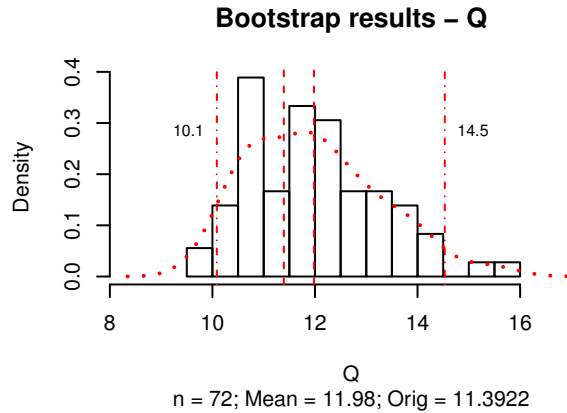
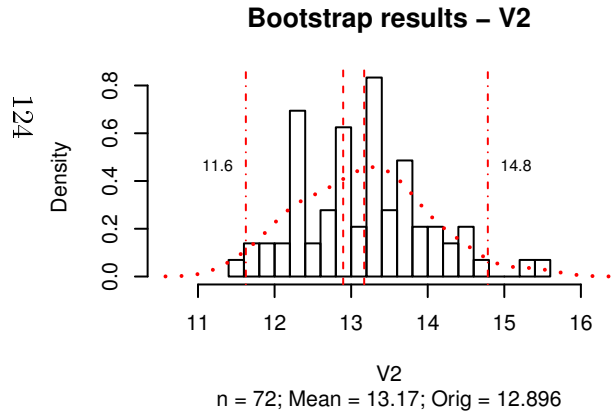
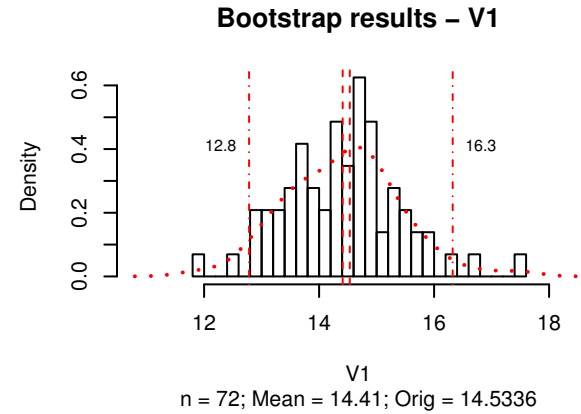
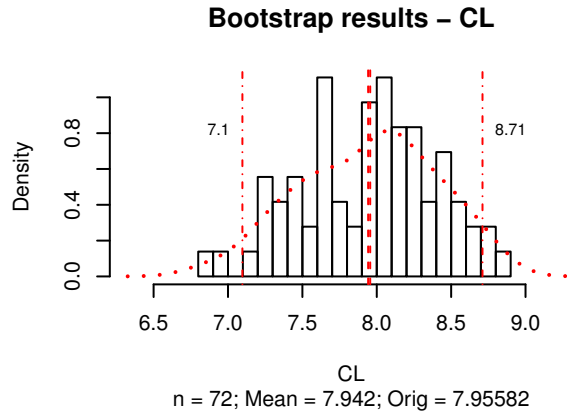
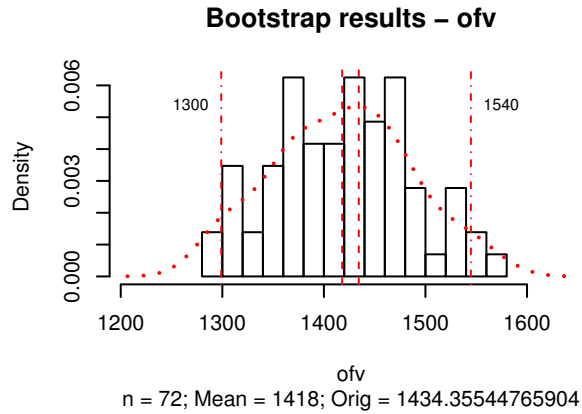
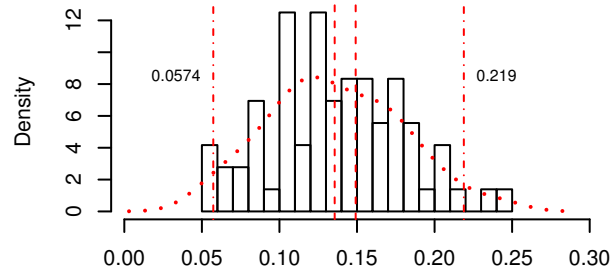


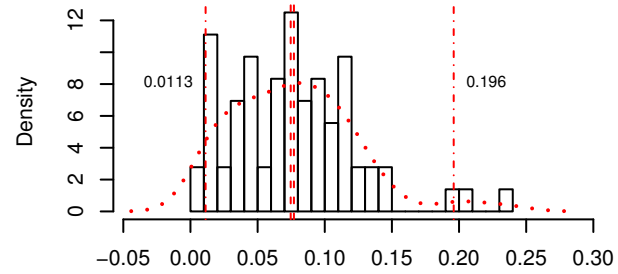
FIGURE C.4 – Modèle paramètres-covariables à deux compartiments : graphiques de diagnostic

Bootstrap

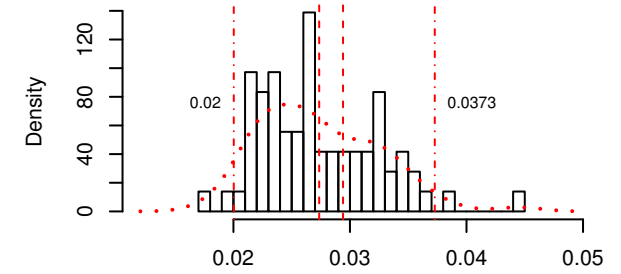


**Bootstrap results – etaV1**

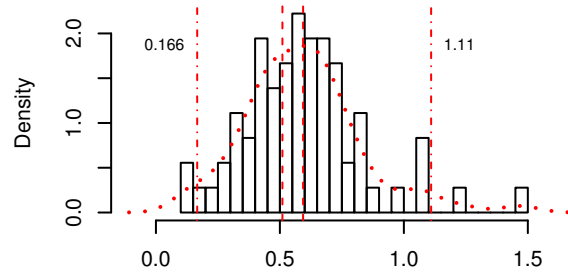
etaV1  
n = 72; Mean = 0.1356; Orig = 0.149132

**Bootstrap results – etaV2**

etaV2  
n = 72; Mean = 0.07703; Orig = 0.074627

**Bootstrap results – sigmaP**

sigmaP  
n = 72; Mean = 0.02736; Orig = 0.0294052

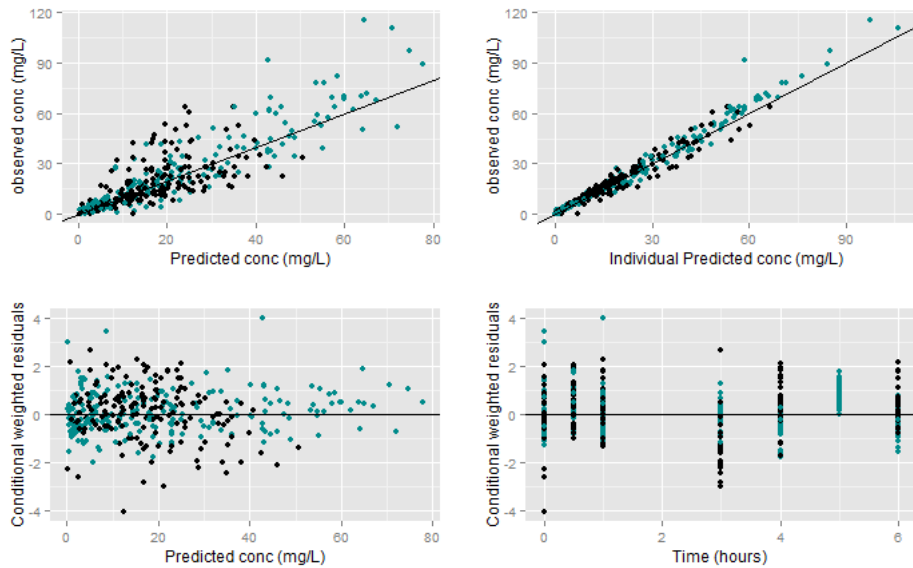
**Bootstrap results – sigmaADD**

sigmaADD  
n = 72; Mean = 0.5936; Orig = 0.510171

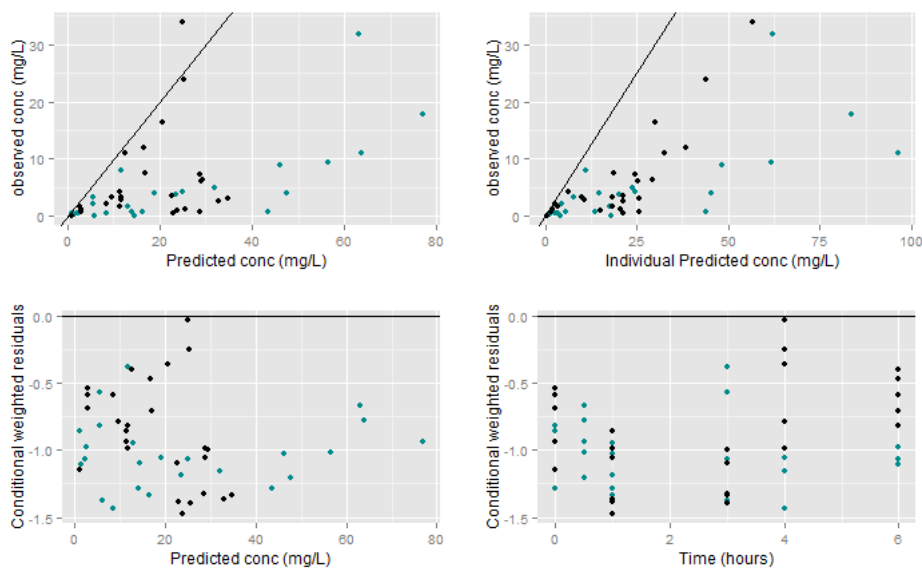
### C.3 Modèle à trois compartiments

Les différents graphiques distinguent les individus en deux catégories, les points verts représentent les patients soumis à une administration rapide (sur 30 minutes) et les points noirs représentent les patients soumis à une administration lente (sur 3 heures).

#### Graphiques de diagnostique pour les premières estimations



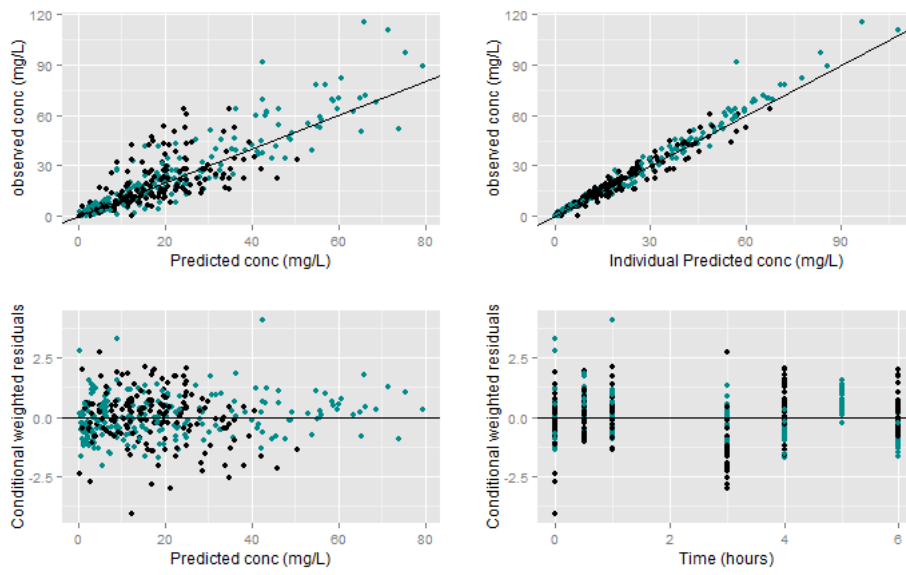
(a) Compartiment central



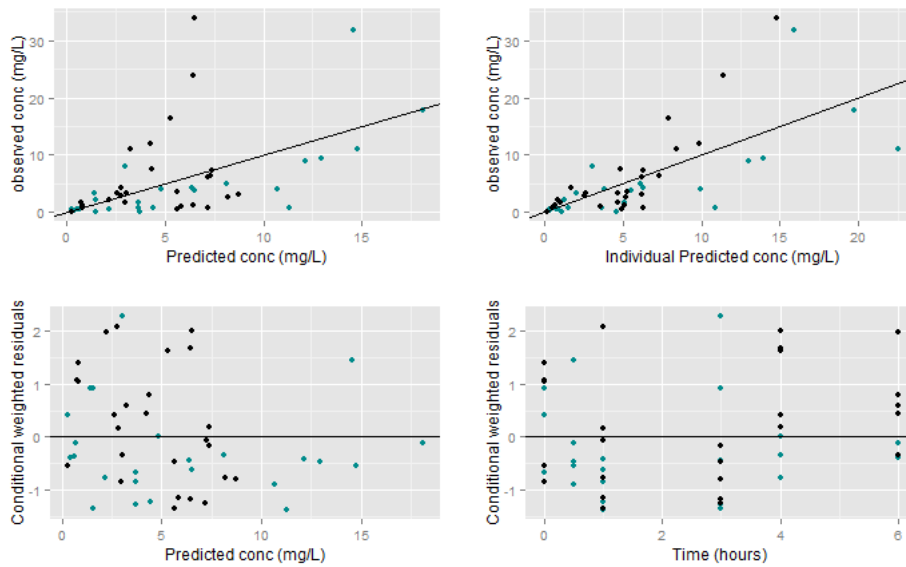
(b) Compartiment ELF

FIGURE C.5 – Premier modèle paramètres-covariables à 2 + 1 compartiments : graphiques de diagnostique

## Graphiques de diagnostic pour les secondes estimations



(a) Compartiment central

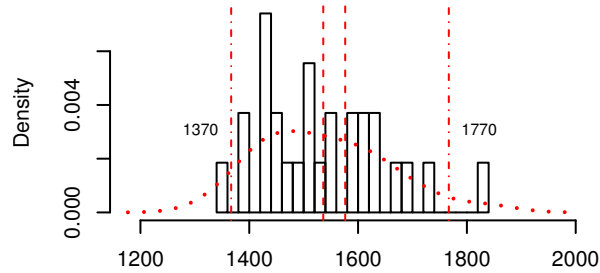


(b) Compartiment ELF

FIGURE C.6 – Second modèle paramètres-covariables à 2 + 1 compartiments : graphiques de diagnostic

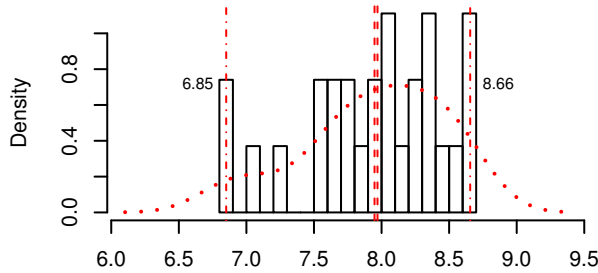
Bootstrap

Bootstrap results – ofv



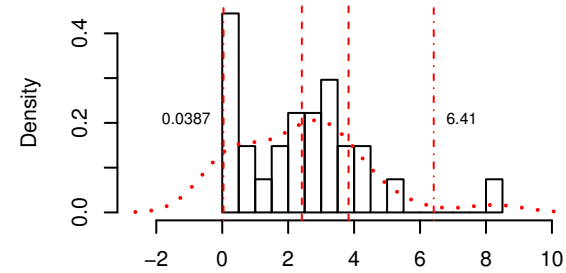
ofv  
n = 27; Mean = 1536; Orig = 1576.341

Bootstrap results – CI



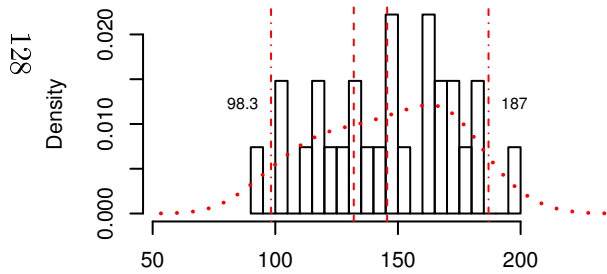
CI  
n = 27; Mean = 7.948; Orig = 7.97

Bootstrap results – V1



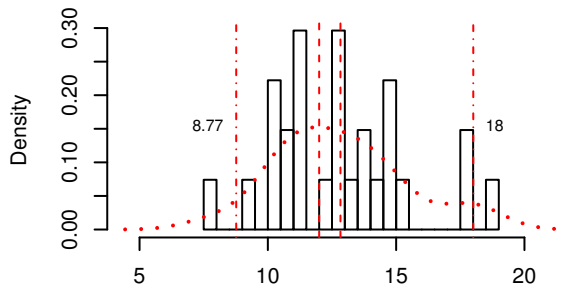
V1  
n = 27; Mean = 2.414; Orig = 3.83

Bootstrap results – Q2



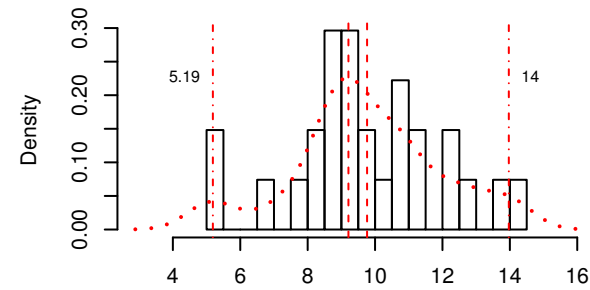
Q2  
n = 27; Mean = 145.6; Orig = 132

Bootstrap results – V2



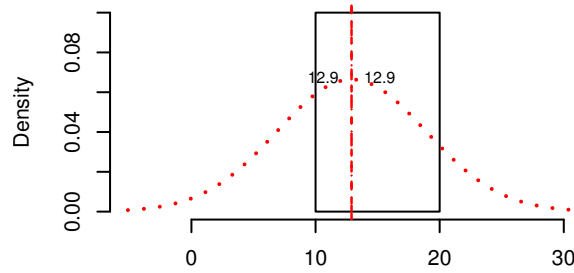
V2  
n = 27; Mean = 12.83; Orig = 12

Bootstrap results – Q3



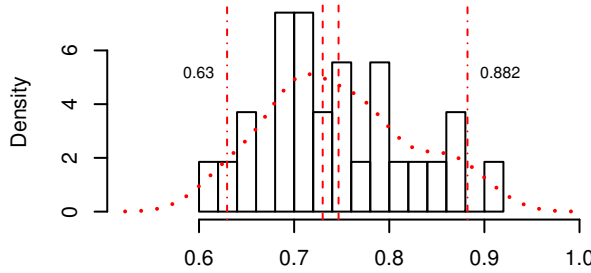
Q3  
n = 27; Mean = 9.763; Orig = 9.21

Bootstrap results – V3



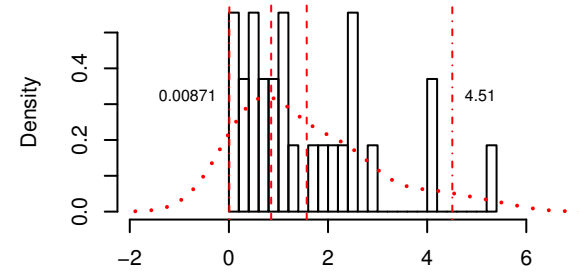
V3  
n = 27; Mean = 12.9; Orig = 12.9

Bootstrap results – GFR

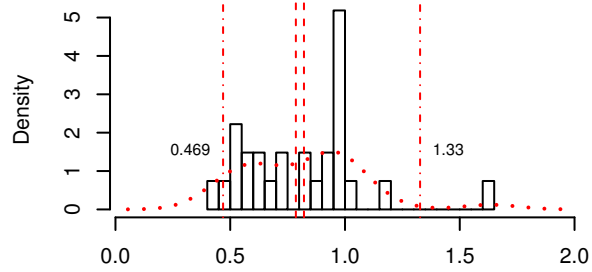


GFR  
n = 27; Mean = 0.7467; Orig = 0.73

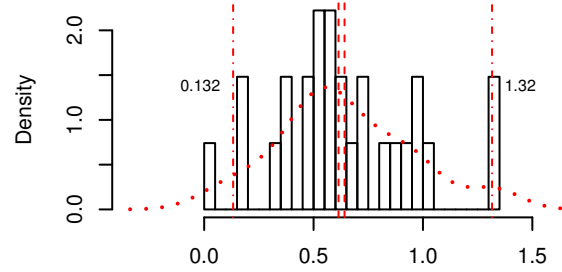
Bootstrap results – WT.V1



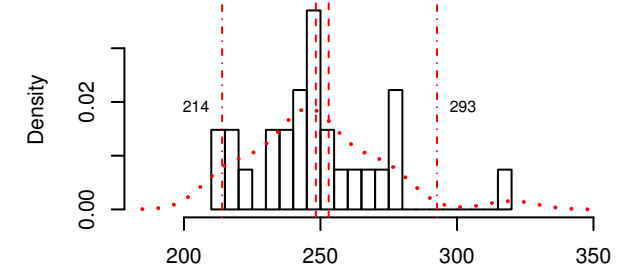
WT.V1  
n = 27; Mean = 1.57; Orig = 0.853

**Bootstrap results – WT.V2**

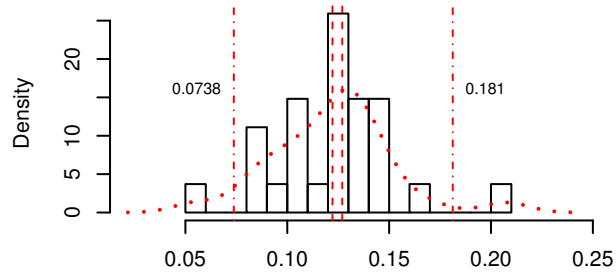
WT.V2  
n = 27; Mean = 0.8213; Orig = 0.786

**Bootstrap results – WT.V3**

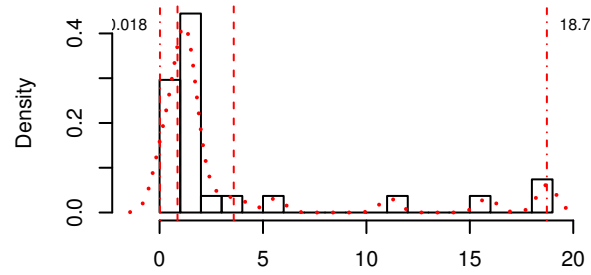
WT.V3  
n = 27; Mean = 0.6415; Orig = 0.614

**Bootstrap results – S2**

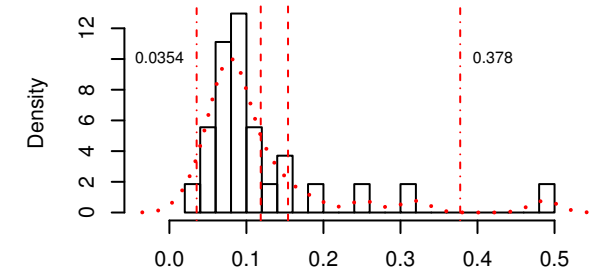
S2  
n = 27; Mean = 248.3; Orig = 253

**Bootstrap results – etaCI**

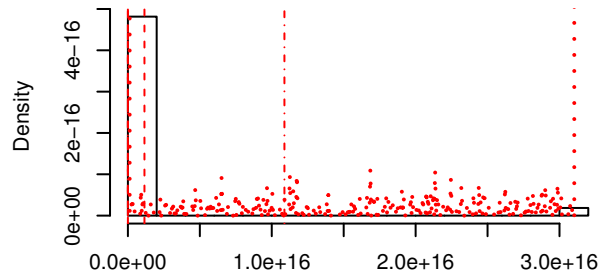
etaCI  
n = 27; Mean = 0.1222; Orig = 0.127

**Bootstrap results – etaV1**

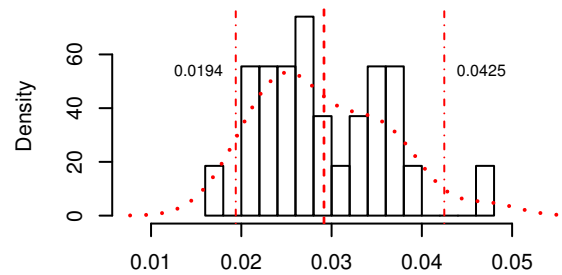
etaV1  
n = 27; Mean = 3.585; Orig = 0.867

**Bootstrap results – etaV2**

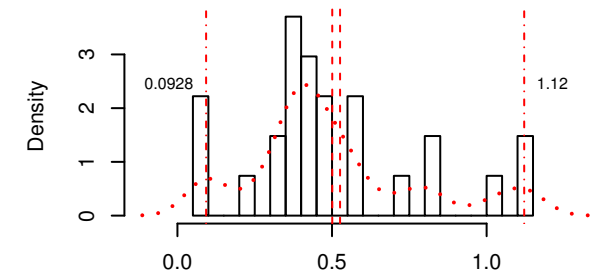
etaV2  
n = 27; Mean = 0.1186; Orig = 0.154

**Bootstrap results – etaV3**

etaV3  
n = 27; Mean = 1.151e+15; Orig = 0.0791

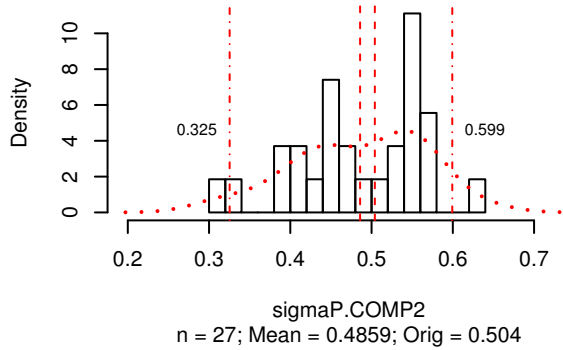
**Bootstrap results – sigmaP**

sigmaP  
n = 27; Mean = 0.02912; Orig = 0.0292

**Bootstrap results – sigmaADD**

sigmaADD  
n = 27; Mean = 0.5007; Orig = 0.526

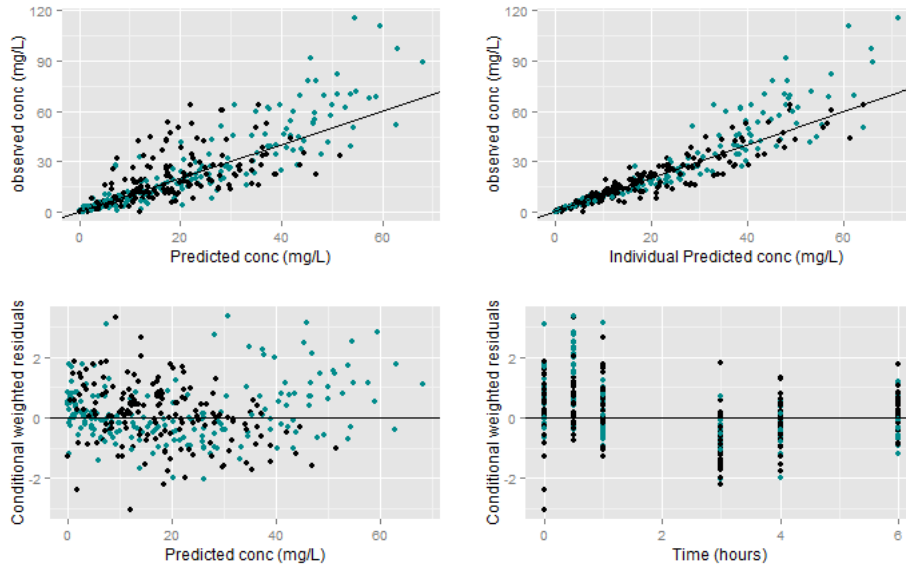
**Bootstrap results – sigmaP.COMP2**



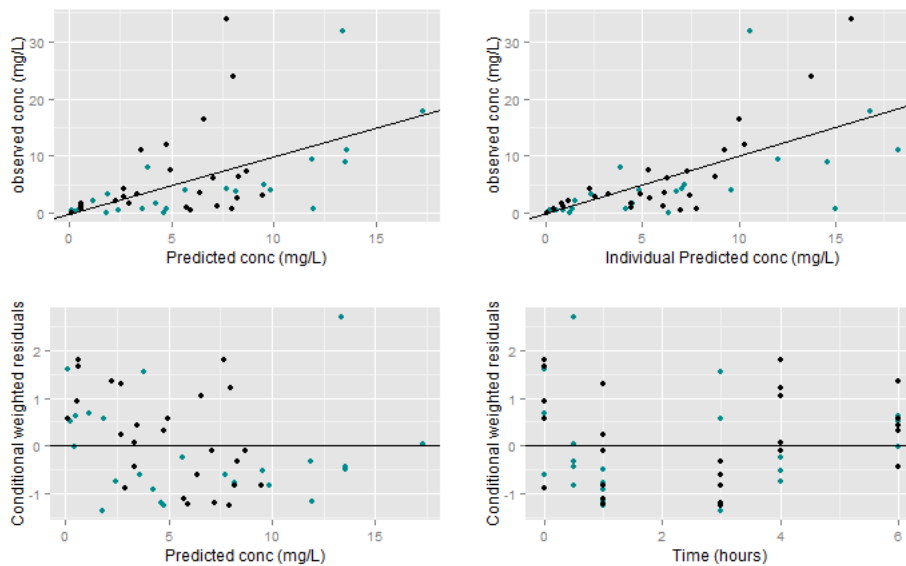
## C.4 Modèle à base physiologique

Les différents graphiques distinguent les individus en deux catégories, les points verts représentent les patients soumis à une administration rapide (sur 30 minutes) et les points noirs représentent les patients soumis à une administration lente (sur 3 heures).

### Graphiques de diagnostique



(a) Compartiment central



(b) Compartiment ELF

FIGURE C.7 – Modèle à base physiologique : graphiques de diagnostique

