

UE 11 Biomédecine quantitative
Pr Mentré france.mentre@inserm.fr
Le 13/02/14 de 13h30 à 15h30
Ronéotypeur : Sirine Abdelli
Ronéolecteur : Rebecca Abeziz

Cours n°3 :

Modélisation mathématique en santé

Je vous invite à aller regarder les diapos puisque je n'ai pas retranscrit toutes les formules, puisque la plupart ne sont pas à connaître et que le professeur ne s'est pas trop attardé sur les exemples.

Bon courage !

PLAN

1. Introduction
2. Relation dose-effet
3. Modèles non linéaires et modèles dynamiques
4. Modèles pharmacocinétiques - pharmacodynamiques

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

5. Modèles de croissance bactérienne
6. Modèles de cinétique virale
7. Modèles de croissance tumorale
8. Conclusion

1. Introduction

Dans ce cours nous allons voir comment les mathématiques sont utilisées pour comprendre les phénomènes en santé.

La plupart des phénomènes et des processus qu'on étudie en biologie et en physiologie sont soumis à des **lois physico-chimiques** qui peuvent être exprimées sous forme **d'équations mathématiques**. Les mathématiques sont en effet le langage, le support, de la physique et de la chimie.

La représentation des phénomènes par des équations mathématiques, c'est-à-dire la **modélisation** mathématique, va permettre à la fois de décrire, de représenter et de comprendre ces phénomènes.

Le modèle mathématique le plus simple est celui de la **régression linéaire** $y = ax + b$ (exemple avec la loi d'Ohm $U = RI$). Cependant en médecine et en physiologie il existe assez peu de modèles linéaires, mais ils peuvent quand même être utilisés **localement**, sur une région de courbe qui peut être assimilée à une droite. On va donc devoir utiliser des **modèles plus compliqués**.

2. Relation dose-effet

Si la relation dose-effet était une **relation linéaire**, on pourrait l'exprimer par :

$$E = E_0 + \beta \times D$$

E : l'effet du médicament,

E_0 : l'effet en absence de médicament (ex. glycémie prétraitement)

D : la dose,

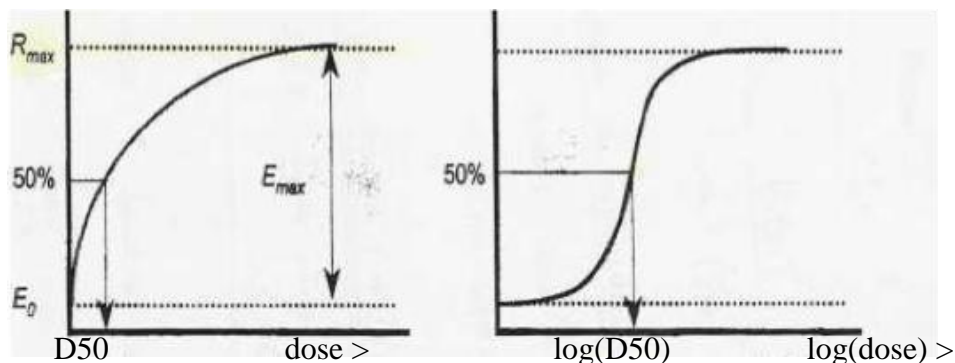
β : le coefficient de linéarité

Si $D = 0$, on a $E = E_0$.

Dans ce modèle, la dose et l'effet augmentent de manière linéaire. Ce modèle est **non physiologique** puisqu'il existe souvent un **phénomène de saturation** : à partir d'une certaine dose, l'effet n'augmente plus, il atteint un plateau (ex. une très forte dose de paracétamol ne calmera pas une douleur intense).

On utilise alors le **modèle E_{max}** (effet maximal) : $E = E_0 + E_{max} \frac{D}{(D_{50} + D)}$

Avec E_{max} l'effet maximal du médicament et D_{50} la dose conduisant à 50% de l'effet max.



Courbe de l'effet en fonction de la dose.

Pour $D = 0$, on a $E = E_0$

L'effet du médicament augmente avec la dose, mais à partir d'une certaine dose, l'effet n'augmente plus, ce phénomène est représenté par le plateau de l'hyperbole. On atteint alors un effet maximal (E_{max}).

Pour des doses très petites on retrouve presque un modèle linéaire alors que pour de très grandes doses, on a une droite horizontale.

L'**effet max** représente l'**efficacité d'un médicament** : l'effet max de la morphine est plus grand que celui du paracétamol (elle dépend de la classe thérapeutique).

La **D50** représente la **puissance d'un médicament** : plus le D50 est faible plus le médicament est puissant.

Le modèle dose-effet peut aussi s'appliquer pour les **relations concentrations-effets**.

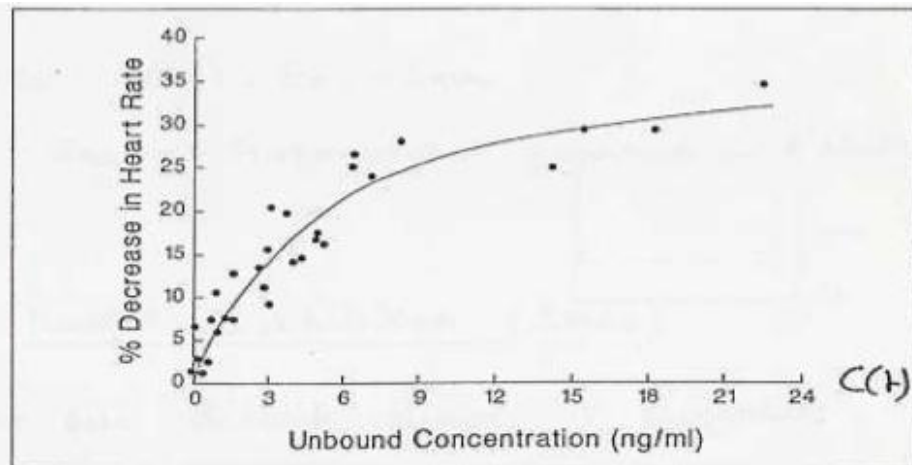


Figure 4-3. Relationship between unbound propranolol serum concentrations and the inhibition of tachycardia after a standard treadmill exercise in one subject. The solid line was obtained by nonlinear least-squares regression with the E_{max} model (reproduced with permission from reference 15).

Ex : la courbe ci-dessus montre le pourcentage de diminution du rythme cardiaque en fonction de la concentration de β bloquants.

On lit : $E_{max} = 35\%$ et $C50 = 3\text{ng/mL}$

NB : pour un modèle décroissant (exemple des hypertenseurs), on ne parle pas de E_{max} mais de I_{max} (inhibition maximale).

3. Modèles non linéaires et modèles dynamiques

Soit $f(\theta, x)$ le modèle étudié, qui dépend de θ , les paramètres du modèle (ex : E_{max} et $C50$), et de x (ex : concentration).

- si la dérivé de la fonction par rapport à θ **ne dépend pas de θ** , la fonction est **linéaire**. Pour $f(\theta, x) = \theta x$, on a $\frac{df}{d\theta} = x$, le résultat ne dépend pas de θ donc f est linéaire.
- par contre pour $f(\theta, x) = e^{(-\theta x)}$, on a $\frac{df}{d\theta} = -x e^{(-\theta x)}$. Le résultat dépend de θ , la fonction est alors non linéaire.

Le modèle E_{max} est un modèle non linéaire en D50 ou C50. La plupart des fonctions en biologie sont non linéaires.

Pour trouver la **courbe** qui correspond le mieux à un **nuage de points**, pour ensuite estimer les paramètres, on utilise le critère des moindres carrés (cf. cours 1). Cependant il n'existe pas de solution analytique simple donc même pour des modèles qui ne sont pas compliqués, on est obligé d'avoir recours à des **logiciels adaptés**.

Le plus souvent, on utilise des **modèles dynamiques** pour étudier des processus qui ont une **évolution dans le temps** ($x = \text{temps}$). Il peut s'agir du temps depuis le diagnostic ou le temps depuis le début du traitement... Les modèles dynamiques sont rarement linéaires.

Un **modèle dynamique** s'écrit comme la **solution d'une équation différentielle ordinaire** (EDO). L'équation se résout :

- soit par la **résolution d'une équation différentielle** d'ordre 1 (la dérivé est proportionnelle à la quantité) : la majorité des phénomènes biologiques sont représentés par une équation de type $\frac{dy}{dt} = -\theta y$ avec y la quantité restante et θ la vitesse, alors $y(t) = y_0 e^{(-\theta t)}$. Ce sont par exemple des modèles où la **quantité éliminée de médicament est proportionnelle à la quantité présente** dans l'organisme.
- soit à l'aide d'un **logiciel** si le modèle est plus compliqué.

4. Modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

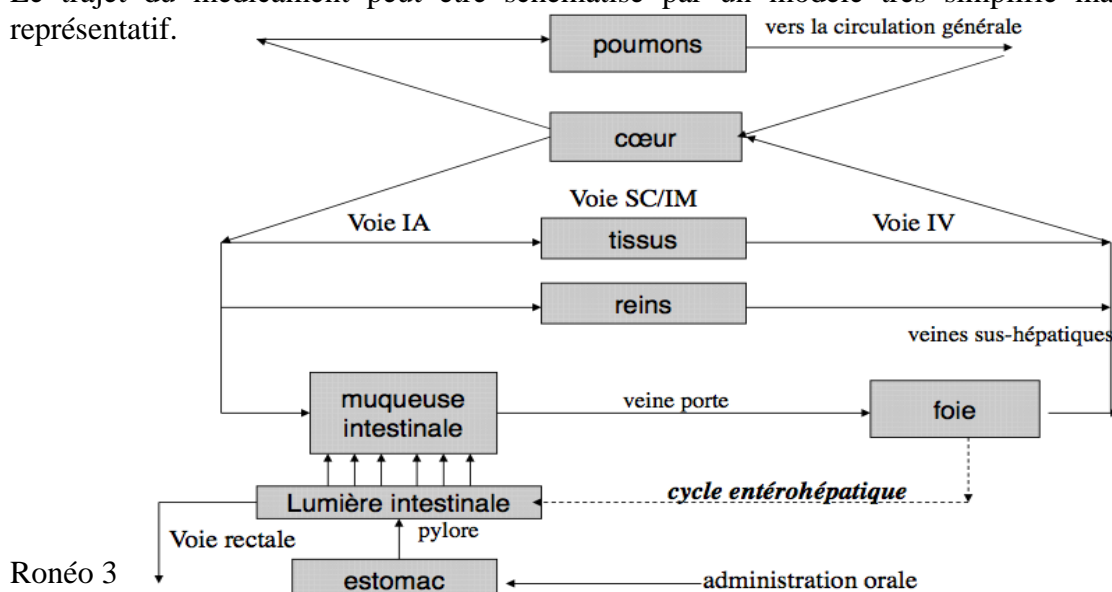
Ils ont été les premiers modèles utilisés. Ils permettent d'étudier l'action du corps sur le médicament quand le patient reçoit la dose (pharmacocinétique) puis d'étudier l'action du médicament sur le corps (pharmacodynamique).

Pharmacocinétique

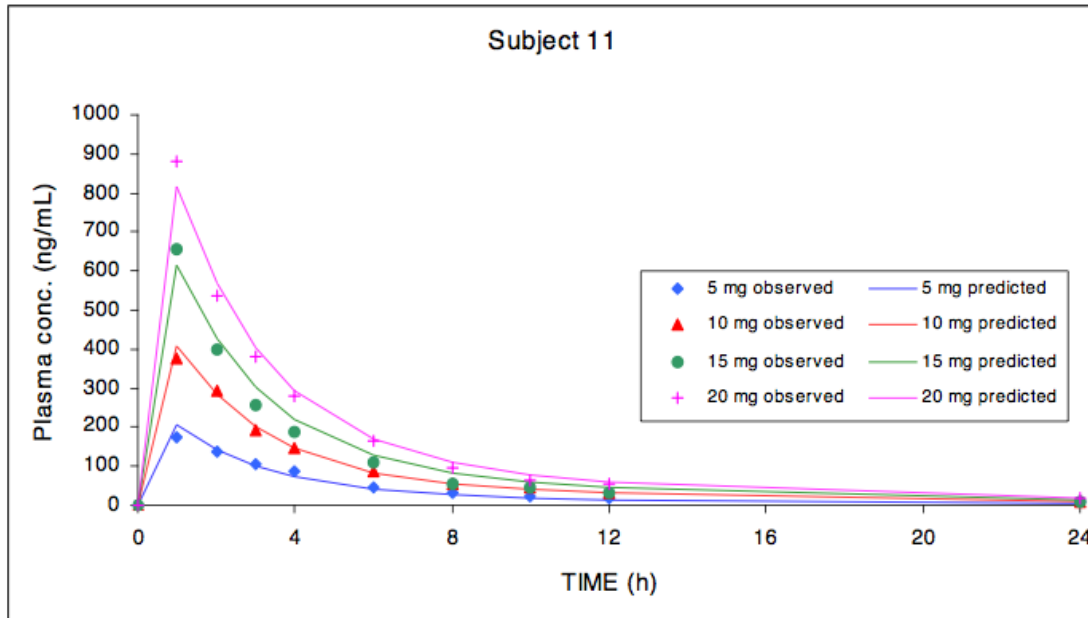
La **pharmacocinétique** représente l'action du corps sur le médicament en 4 phases :

- **absorption** par les intestins (pour les médicaments donnés par voie orale)
- **distribution** dans la circulation sanguine et dans l'ensemble des tissus
- **métabolisme** par le foie et les intestins
- **élimination** par la bile ou les reins

Le trajet du médicament peut être schématisé par un modèle très simplifié mais assez représentatif.



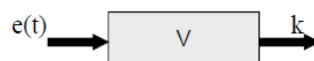
Ex : on étudie la pharmacocinétique (les **concentrations**) de la mizolastine (anti-histaminique systémique orale). Ci-dessous, on a le graphique de la concentration plasmatique de la mizolastine en fonction du temps selon la dose administrée.



On voit que plus la dose est élevée plus la concentration plasmatique augmente et qu'au bout de 24h le médicament est éliminé.

On peut décrire ces courbes par une équation mathématique en utilisant le **modèle ouvert à un compartiment** : on suppose que le corps humain est une boîte avec un certain volume V dans lequel on fait entrer un médicament. Il est ensuite éliminé.

Mathématiquement, cela est traduit par l'équation $\frac{dQ}{dt} = -k \times Q(t) + e(t)$ (ce qui rentre moins ce qui sort)



avec Q la quantité, C la concentration, k la constante d'élimination globale en heure^{-1} , et $e(t)$ la fonction d'entrée (administration IV, orale, sous cutanée...).

La variabilité instantanée de la quantité de médicament dans l'organisme équivaut au bilan entre les entrées et les sorties.

Comme **ce qui sort est proportionnel à la quantité circulante** (processus d'ordre 1), on a

$$C(t) = \frac{Q(t)}{V}.$$

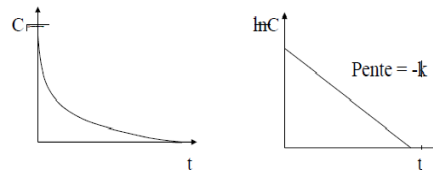
- **Dans le cas d'une administration IV** : au temps 0, on injecte la dose D puis plus rien, on a donc $e(0) = D$ et $e(t) = 0$, on part alors de $C(0) = \frac{D}{V}$.

Les concentrations vont alors décroître selon l'exponentielle décroissante $C(t) = \frac{D}{V} e^{-kt}$ où k est la constante d'élimination. C'est le modèle pharmacocinétique le plus simple : la **décroissance exponentielle**.

Si on passe en log, on obtient une droite de pente = - k .

Un paramètre important est la **demi-vie** du médicament : c'est le temps nécessaire pour que la concentration soit divisée par 2 (elle ne change pas quel que soit la concentration). Elle est calculée par $t_{1/2} = \frac{\log(2)}{k}$

On peut aussi calculer l'**aire sous la courbe** : $AUC = \frac{D}{kV}$ où kV est la clairance du médicament donc $AUC = \frac{D}{Cl}$

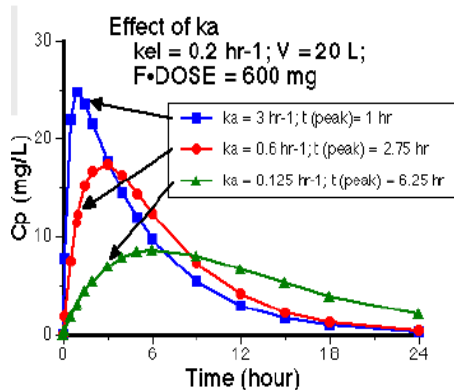


- **Pour une administration par perfusion à débit constant** pendant un temps T : la concentration augmente en fonction du temps et si on arrête la perfusion la concentration diminue au cours du temps. Ces phénomènes peuvent être modélisés (les formules ne sont pas à connaître).

- **Pour une administration par voie orale** (absorption de premier ordre avec k_a la vitesse d'absorption) : on part de 0, les concentrations augmentent suivant une exponentielle montante liée à la vitesse d'absorption puis diminuent suivant une exponentielle descendante liée à la vitesse d'élimination (les équations ne sont pas à retenir).

On a alors un **modèle exponentiel** avec comme paramètres k la vitesse d'élimination, k_a la vitesse d'absorption et V le volume.

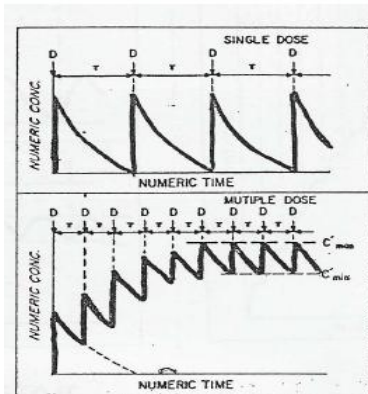
En faisant varier ces 3 paramètres on peut décrire presque une infinité de courbes (**diversité interindividuelle**). On peut alors calculer le t_{max} ainsi que la C_{max} et évaluer comment les concentrations varient si on modifie les doses.



*Pour un patient ayant une **vitesse d'absorption rapide**, on a un quasiment un **pic d'absorption** puis une **décroissance exponentielle précoce** alors que pour un patient avec une **vitesse d'absorption plus faible** on a un t_{max} tardif et une C_{max} basse.*

Exemple d'application : le but des médicaments à libération prolongée est de passer d'un k_a rapide à un k_a lent on a alors une C_{max} plus faible et surtout des concentrations plus longtemps. Ces modèles permettent de comprendre les schémas posologiques

- **Pour des administrations répétées** : que ce soit IV ou orale



→ Soit on administre une succession de “doses uniques” où les doses sont espacées de sorte qu’il n’y ait pas d’accumulation de la dose

→ Soit souvent on administre des doses multiples pour avoir une accumulation menant à un état d’équilibre (évolution entre une C_{min} et une C_{max})

Tous ces modèles sont utilisés en pharmacocinétique pour décrire les concentrations au cours du temps et prédire ce qui va se passer si on change la dose, l’absorption ou l’élimination.

Pharmacodynamie

La **pharmacodynamie** étudie l’action (l’**effet**) du médicament sur le corps. Elle permet la modélisation de l’évolution d’un **biomarqueur** (ex : hémoglobine, facteur VII de la coagulation, glycémie, fréquence cardiaque...). La plupart des médicaments agissent sur les biomarqueurs en les modulant. Les constantes régulées, par exemple la quantité de facteur VII, restent stables au cours du temps car ce qui est éliminé est compensé par ce qui est fabriqué et l’élimination est proportionnelle à ce qui circule. On a donc un **système en équilibre** où ce qui entre $k(in)$ est égal ce qui sort $k(out)$.

Où le médicament agit-il pour modifier cet équilibre? Il existe 4 types de modèles :

- modèles induisant une diminution de la réponse :
 - soit par **inhibition de la production** (modèle I) → la warfarine, un anticoagulant oral, inhibe l’activité de la prothrombine ce qui diminue la coagulation. L’effet n’est pas instantané car le médicament agit en bloquant la synthèse de vitamine K mais il faut attendre que la quantité de vitamine K qui était déjà dans le sang disparaisse.
 - soit par **stimulation de l’élimination** (modèle IV) → la terbutaline augmente l’élimination de potassium, ce qui diminue la kaliémie
- modèles induisant une augmentation de la réponse :
 - soit par **inhibition de l’élimination** (modèle II) → l’anticholinergique inhibe l’élimination de la cholinestérase ce qui améliore, augmente la réponse musculaire lors d’un test donné
 - soit par **stimulation de la production** (modèle III) → la cimétidine augmente la synthèse de prolactine

On arrive alors à représenter grâce à ces modèles l’action pharmacologique des médicaments.

5. Modèle de croissance bactérienne

Ces modèles sont notamment utilisés pour comprendre ce qui se passe quand on utilise des antibiotiques (ATB) et pour trouver celui qui a la meilleure efficacité, on peut alors classer les bactéries en trois classes : sensibles, intermédiaires ou résistantes.

Ils servent à décrire la **croissance bactérienne** dans une boîte de pétri : sans ou avec traitement, on observe à quelle vitesse elles prolifèrent ou meurent.

Sans traitement, les bactéries prolifèrent et meurent naturellement :

$$\frac{dN}{dt} = k_{growth0} \times N - k_{death0} \times N$$

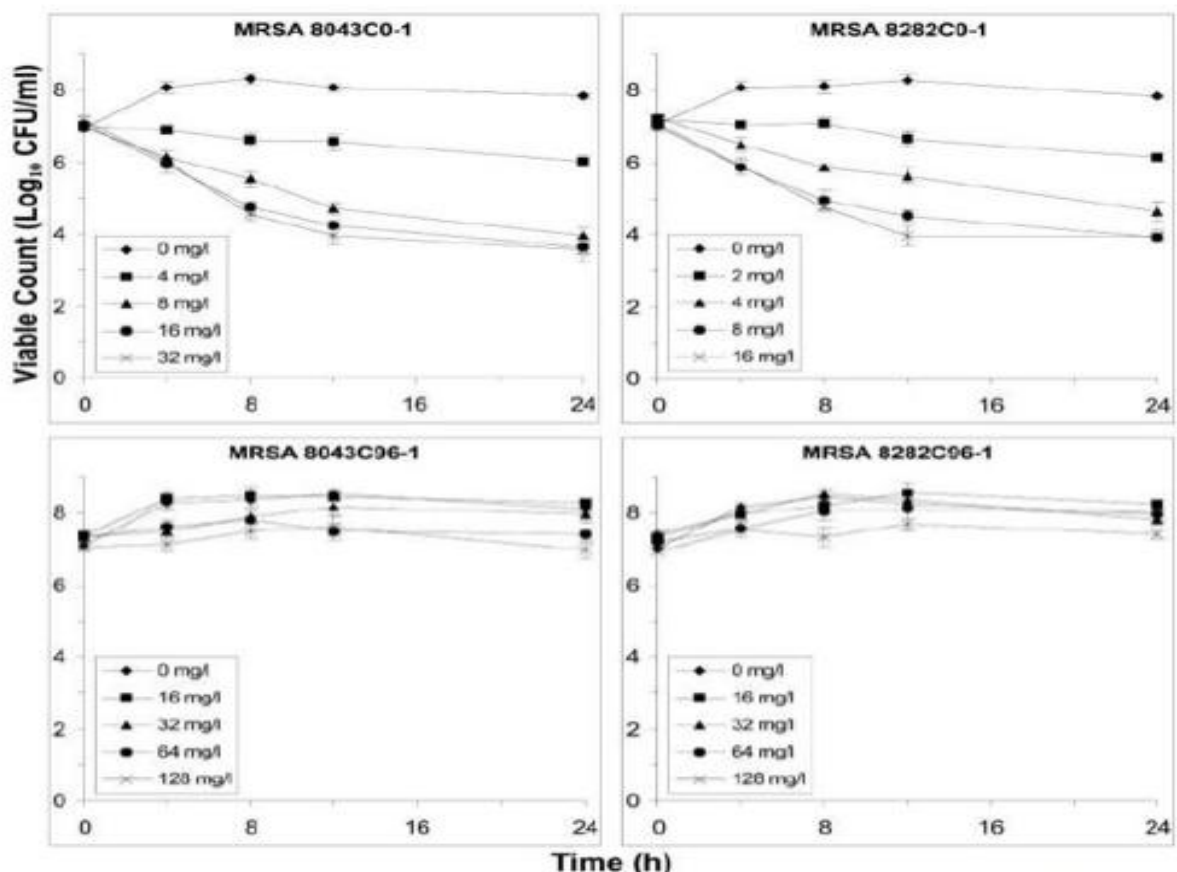
avec $k_{growth0}$ et k_{death0} la réplication et la mort naturelle.

La croissance et la mort des bactéries sont **proportionnelles à leurs nombre**.

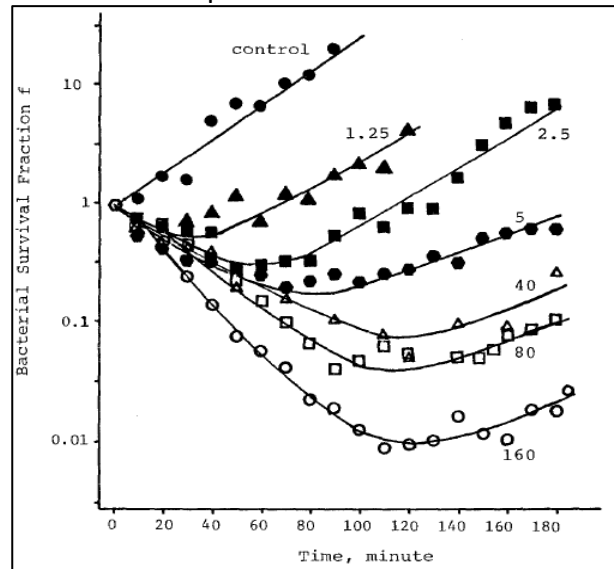
L'espace et les nutriments sont limités, donc il existe un nombre maximal de bactéries.

- Exemple 1 : on dispose de bactéries (MRSA) dans une boîte de pétri et on mesure leur quantité en fonction du temps et de la dose d'antibiotique donnée. (voir courbes de bactéricide plus bas).

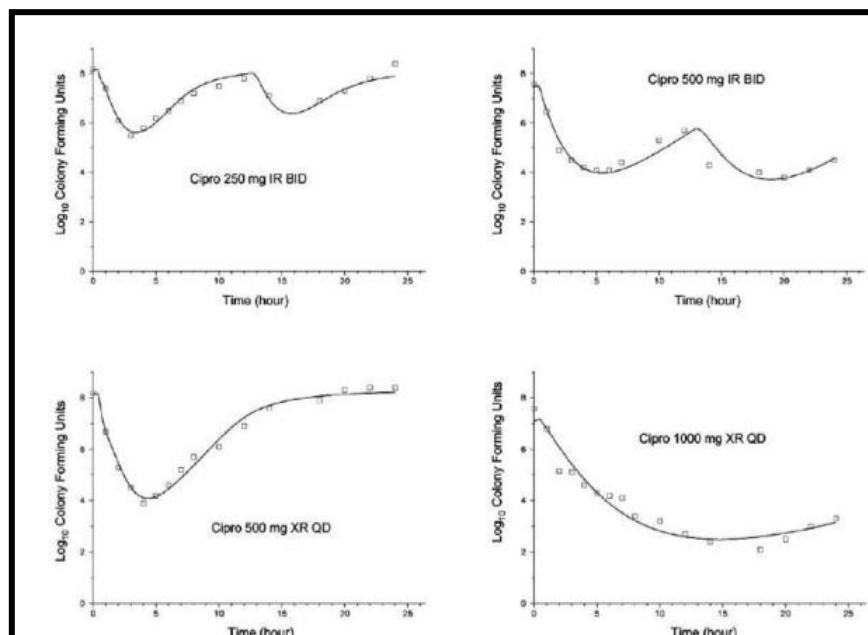
- les bactéries du haut sont **sensibles aux antibiotiques** : leur **nombre diminue** en présence d'antibiotique, surtout à forte dose mais il existe une dose maximale au-dessus de laquelle l'effet est le même, c'est donc un **modèle saturable**. La fonction de saturation est calculée par $k_{croissance}(N) = k_{croissance0} \times (1 - N/N_{max})$
- les bactéries du bas sont **résistantes aux antibiotiques** : leur **nombre ne diminue pas** significativement malgré les antibiotiques, **peu importe la dose** administrée.



- Exemple 2 : on crée une infection à *Pseudomonas Aeruginosa* chez des souris neutropéniques (in vivo) et on observe le **taux de survie des bactéries** avec différentes doses uniques d'antibiotique en fonction du temps en minutes. Avec le traitement, il y a une diminution transitoire de la survie bactérienne par rapport au témoin (control), puis la prolifération reprend quand le médicament a été éliminé : il faut donc **attendre que toutes les bactéries soient tuées avant d'arrêter** le traitement. Ce genre de modèle mathématiques aide donc au **choix d'un schéma thérapeutique**.



- Exemple 3 : dans cette modélisation mathématique pharmacocinétique-pharmacodynamique, on **prédit le résultat de différents schémas thérapeutiques**. On a 4 patients différents qui reçoivent du fluoroquinolone (ciprofloxacine). Le patient en haut à gauche reçoit 2 doses de 250mg à 12 heures d'intervalle, celui en bas à gauche reçoit 1 dose de 500mg. Le patient en haut à droite reçoit 2 doses de 500mg à 12h d'intervalle et celui en bas à droite reçoit 1 dose de 1000mg. L'effet sur les bactéries n'est pas le même : il est préférable d'utiliser une forte dose unique. Ces modèles nous permettent de savoir quelle quantité d'ATB il faut donner.



NB : Si les bactéries sont très sensibles au traitement, n'importe quel protocole suffira à les éliminer. Au contraire si les bactéries sont résistantes, même avec de très fortes doses on ne pourra pas toujours les éradiquer.

6. Modèles de cinétique virale

La charge virale du VIH étant **stable** dans le corps pendant quelques années, on croyait au début que c'était un virus en dormance. En fait, ce virus a une **demi-vie très courte** (0,25 jour): il meurt vite mais se réplique également vite (équilibre).

Grâce à des modèles mathématiques, on a pu estimer cette demi-vie ainsi que la demi-vie d'élimination d'un virus.

On a découvert par la suite qu'il existe de nombreux systèmes viraux semblables :

- Il existe une cellule cible ou target (CD4 pour VIH, hépatocytes pour hépatite C...)
- Le virus se met en contact avec cette cellule pour l'infecter
- Les cellules infectées fabriquent à leur tour des virus puis meurent...

On a donc un système de 3 équations différentielles : une pour les cellules target, une pour les cellules infectées et une pour les virus.

Le VIH doit d'abord entrer dans la cellule CD4 (ce processus est bloqué par des antirétroviraux **inhibiteurs de fusions membranaires**), puis il doit transformer son ARN en ADN grâce à la reverse transcriptase (processus bloqué par des **inhibiteurs de reverse transcriptase**). Ensuite l'ADN formé doit s'intégrer à l'ADN dans le noyau de la cellule grâce à l'intégrase (bloquée par les **inhibiteurs de l'intégrase**) et la cellule CD4 fabrique de nouveaux virus matures (bloqué par les **inhibiteurs des protéases**).

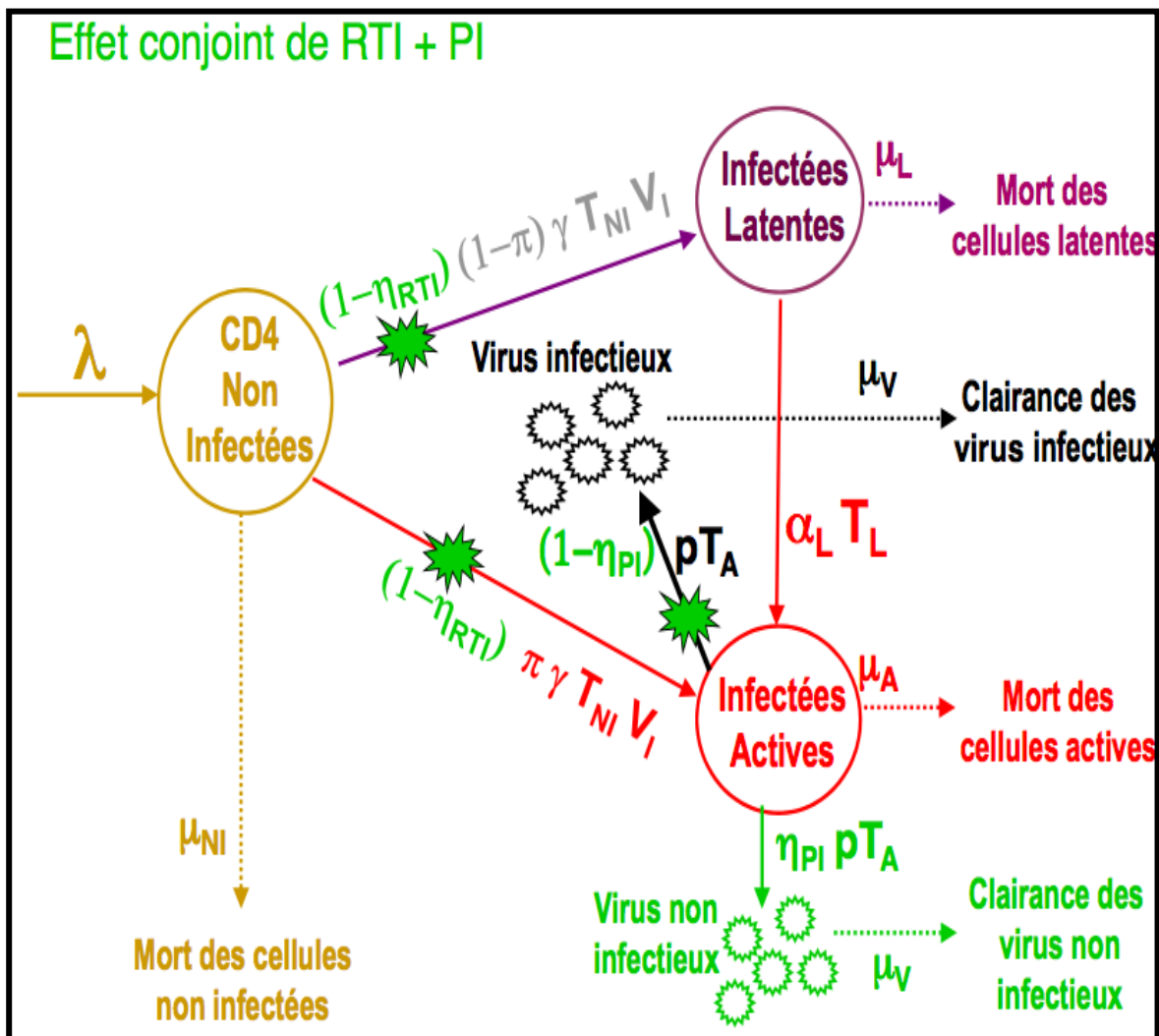
NB : Modéliser l'action d'un virus est plus compliqué que pour une bactérie car le virus a besoin d'une cellule pour se répliquer.

Modèle latent de dynamique du VIH :

- η_{RTI} est la **capacité de blocage de la reverse transcriptase** par l'inhibiteur de celle-ci (RTI) qui empêche la formation de CD4 infectées. Si elle est égale à 0, la capacité de blocage est nulle. Si elle était égale à 1 la capacité de blocage serait de 100% et donc il y aurait guérison (n'existe pas dans la pratique).
- η_{PI} est la **capacité de blocage des protéases** par l'inhibiteur de protéases (PI) qui empêche la formation de nouveaux virus infectieux. On fabrique alors des virus non infectieux. Si elle était égale à 1, ce serait également la guérison

La base de la **trithérapie** : on traite avec **2 nucléosides** pour inhiber la reverse transcriptase et **1 inhibiteur de protéase**.

Ces modèles ont permis de tester 3 inhibiteurs de protéase : lopinavir, indinavir et nelfinavir. Nelfinavir s'est avéré avoir une efficacité 25% plus faible que les autres, il a donc été retiré du marché.



La prof n'a pas détaillé toutes les formules de ce schéma mais il permet de savoir à quels niveaux agissent les RTI et les PI.

A partir de ces modèles, on arrive à quantifier et à estimer des paramètres de l'action des traitements, des paramètres de la réplication virale et des CD4.

7. Modèles de croissance tumorale

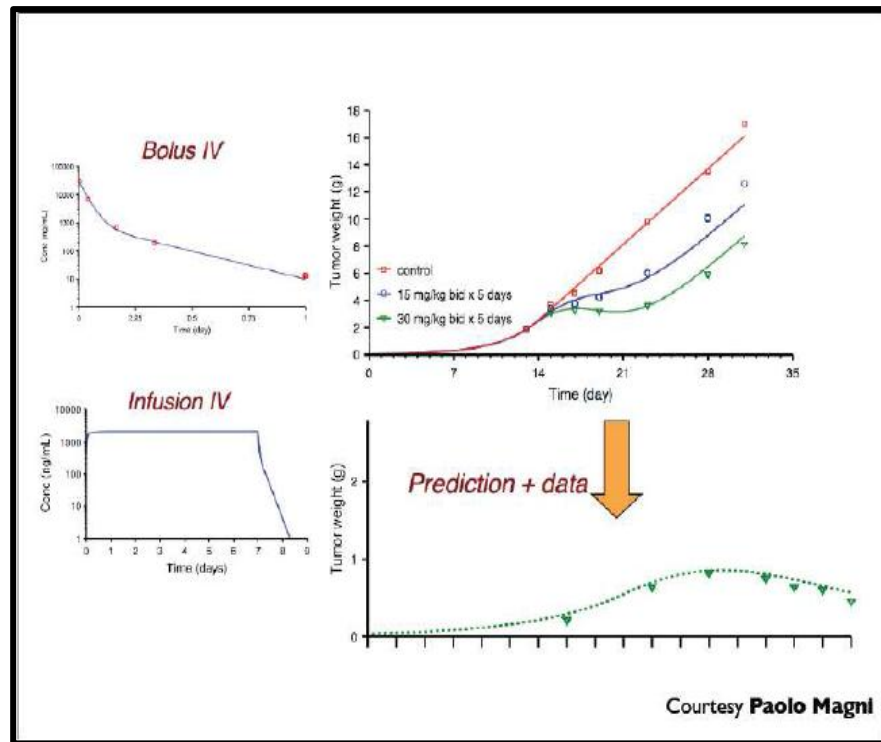
Le dernier exemple concerne la croissance tumorale.

On peut comparer l'évolution de tumeurs dans un groupe de souris sans traitements et dans un groupe avec traitement. On regarde comment la croissance tumorale est ralentie en fonction des traitements. C'est ce qu'on appelle des modèles TGI pour tumor growth inhibition.

Exemple 1 : étude chez les souris chez qui on implante des tumeurs, on mesure par la suite le poids de la tumeur

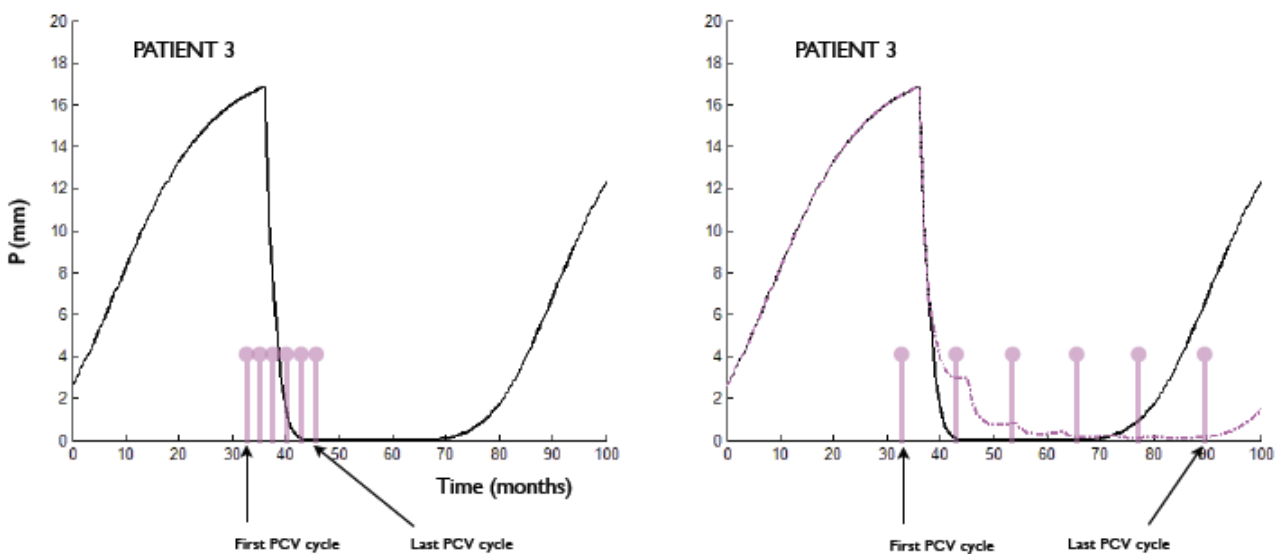
- ➔ Chez des souris à qui on donne 15mg de traitement 5 fois par jour, la tumeur pousse puis il y a un ralentissement
- ➔ Chez des souris à qui on donne 30mg 5 fois par jour, on voit grâce aux courbes que cela est plus efficace

→ On peut aussi tracer la courbe de prédiction du modèle : on connaît les équations et les paramètres, ce qui permet de prédire les effets sans devoir donner le traitement.



Exemple 2 : inhibition de la croissance tumorale d'un gliome de bas grade traité par chimiothérapie (PCV). Les courbes ci-dessous **prédissent l'évolution** du gliome, les cures de chimiothérapies espacées de 9 mois ont des effets bénéfiques plus prolongés que les cures espacées de 6 semaines.

1 cycle every 6 weeks → 1 cycle every 9 months



8. Conclusion

La modélisation mathématique permet :

- la compréhension des mécanismes par leur représentation
- de tester des hypothèses sur les mécanismes d'action (linéaire ? présence de saturation ? bloque la synthèse ? bloque l'élimination ?...)
- de faire un résumé quantitatif de profil d'évolution au cours du temps au travers de paramètres physiologiques (demi-vie vie d'élimination d'un virus, C50...)
- la prédiction/simulation pour d'autres doses ...
- la comparaison de groupes de patients au moyen des paramètres
- les analyses de toutes les données longitudinales dans les essais cliniques

La modélisation mathématique est de plus en plus utilisée en médecine et en recherche biomédicale.

La prof a dit qu'il s'agissait plus d'un séminaire que d'un cours. Je pense que l'intérêt de ce cours est de comprendre que la modélisation mathématique a une place importante en ce qui concerne la santé, dans de nombreux domaines comme la pharmacologie, ce qui est illustré par 3 exemples (bactériologie, virologie, cancérologie).