

## **Le modèle monocompartimental :**

### **Administration unique par voie IV et sous la forme d'un bolus du principe actif**

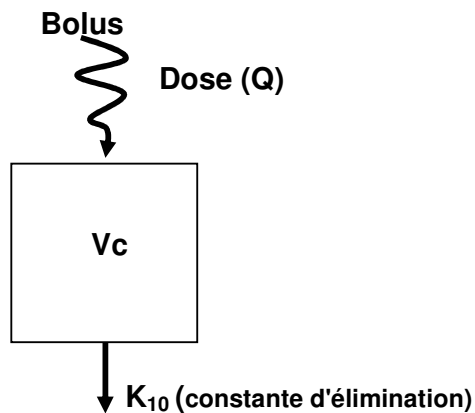
### **Analyse des données plasmatiques du principe actif**

- I. Le modèle
- II. Estimation des paramètres à partir des concentrations plasmatiques
  - Pour un sujet
  - Pour plusieurs sujets
- III. Estimation des paramètres à partir des données urinaires
- IV. Cinétique plasmatique des métabolites
- V. Cinétique urinaire des métabolites

# 1. Le modèle monocompartimental

Avec un modèle monocompartimental, l'organisme est représenté par un seul compartiment de volume  $V_c$  ; la dose ( $Q$ ) est administrée directement dans le compartiment (voie intraveineuse, IV) ou indirectement (voie extravasculaire, EV). Le médicament est éliminé par un processus décrit par une constante de premier ordre notée  $K_{10}$  (figure 1).

**Figure 1** : représentation du modèle monocompartimental



La concentration est égale à la quantité présente au temps  $t$  soit  $Q(t)$  divisée par le volume de distribution ( $V_c$ ) :

$$C(t) = Q(t) / V_c \quad \text{Eq. 1}$$

Nous allons chercher une expression analytique décrivant l'évolution des concentrations plasmatique en fonction du temps.

Le système représenté sur la figure 1 peut être décrit par l'équation différentielle :

$$dQ / dt = -K_{10}Q \quad \text{Eq. 2}$$

avec comme condition initiale :

$$Q_0 = Dose$$

L'intégration de l'équation 2 donne :

$$Q(t) = Q_0 \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq.3}$$

Si on divise l'équation 3 par  $V_c$  on obtient :

$$C(t) = C_0 \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq. 4}$$

avec  $C_0 = Q_0/Vc$

L'équation 4 a deux paramètres qu'il conviendra d'estimer :  $K_{10}$  et  $C_0$ .

$K_{10}$  comme toutes les constantes de temps, est un paramètre hybride égal à :

$$K_{10} = Cl/Vc \quad \text{Eq. 5}$$

où  $Cl$  est la clairance plasmatique et  $Vc$  le volume de distribution. De plus,  $C_0$  est la  $Dose/Vc$  d'où un reparamétrage possible de l'équation 4

$$C(t) = \frac{Dose}{Vc} \exp\left(-\frac{Cl}{Vc} t\right) \quad \text{Eq. 6}$$

Avec l'équation 6 on estimera directement la clairance et le volume de distribution alors qu'avec l'équation 4 on estimera indirectement ces deux paramètres.

**L'avantage de l'équation 6 est la possibilité d'estimer directement par régression non-linéaire, les paramètres d'intérêt physiologique avec leur statistique de précision.** Pour le cours nous n'utiliserons que la régression linéaire en gardant une paramétrisation avec les constantes de temps.

## ***2. Estimation des paramètres du modèle monocompartimental à partir des concentrations plasmatiques***

### **2.1. Analyse des données pour un sujet**

Pour illustrer la technique d'estimation des paramètres d'un modèle monocompartimental, nous allons prendre l'exemple d'un médicament injecté par voie IV (bolus) à la dose de 1 mg/kg. Les concentrations plasmatiques sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1.** concentrations plasmatiques ( $\mu\text{g/mL}$ ) en fonction du temps (minutes) chez un sujet ayant reçu par voie IV (bolus) une dose de 1 mg/kg d'un médicament

Temps (min)	0	10	20	30	40	50	60
Concentrations ( $\mu\text{g/mL}$ )	20	16.4	13.4	11.0	8.9	7.4	6.0

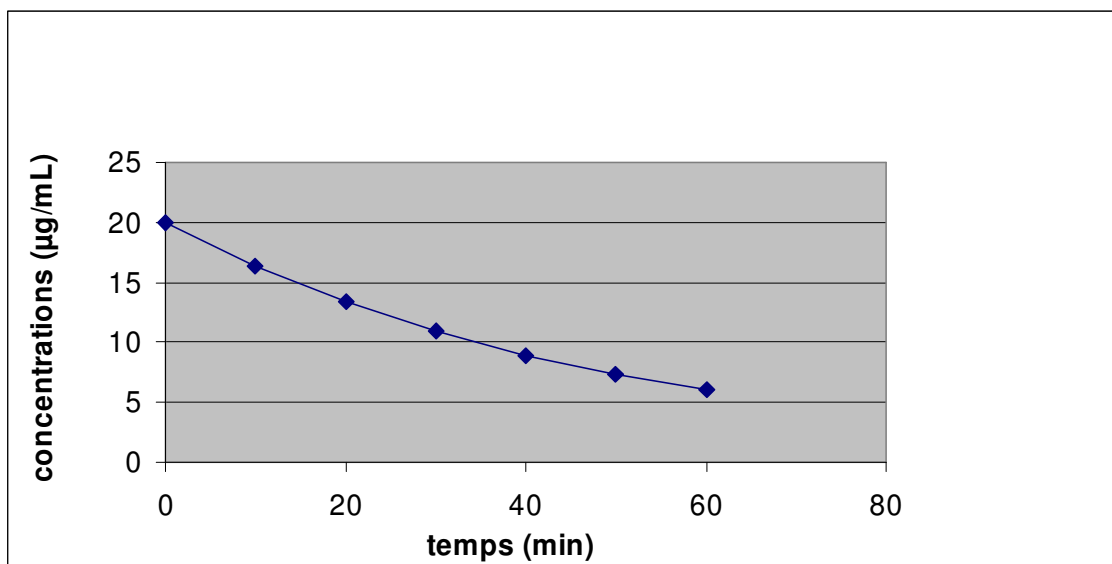
*Questions:*

- 1) Représenter graphiquement cette cinétique (échelles arithmétiques et semi-logarithmiques)
- 2) Estimer  $K_{10}$  et  $C_0$  par régression linéaire et vérifier l'adéquation du modèle par l'inspection des résidus
- 3) Calculer  $V_c$
- 4) Calculer le temps de demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$  vie)
- 5) Calculer l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques par (i) la méthode des trapèzes arithmétiques, (ii) la méthode des trapèzes géométriques, (iii) par intégration de l'équation 4

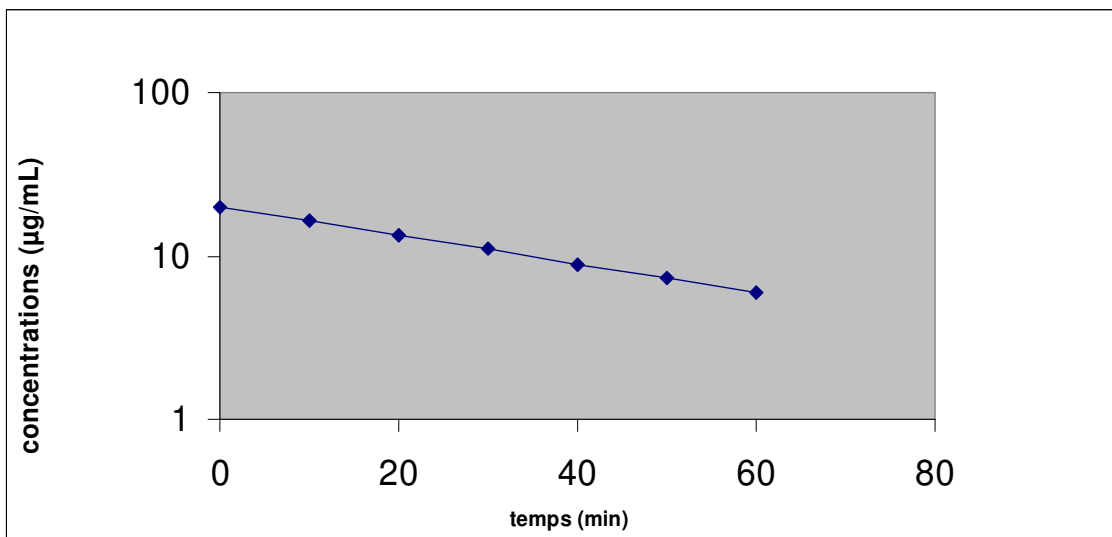
*Réponses*

- 1) les figures 2A et 2B montrent la représentation graphique de la cinétique sur un papier en échelle arithmétique et en échelle semi-logarithmique. On notera, par inspection visuelle le bon alignement des points sur une droite après la transformation logarithmique. Le papier semi-logarithmique permet donc de représenter directement une courbe exponentielle sans que l'on ait à calculer les logarithmes népériens. Le même résultat a été obtenu en représentant les logarithmes népériens sur le papier millimétrés en échelle arithmétique.
- 2) L'alignement observé sur la figure 2B suggère d'utiliser l'équation 4 pour ajuster les données. Cela sera réalisé avec la fonction "régression linéaire" d'Excel . Au préalable, vous devez calculer le logarithme népérien "Ln (nombre)" de chacune des concentrations (tableau 2) et faire une régression entre les temps (vecteurs de X) et le Ln des données (vecteurs de Y) (un vecteur est une colonne de données).

**Figure 2A.** représentation en coordonnées semi-logarithmiques des données du tableau.1. On notera l'aspect concave de la cinétique



**Figure 2B:** Représentation en coordonnées semi-logarithmiques des données du tableau 1 ; on notera que la transformation logarithmique a «linéarisé» la cinétique.



**Tableau 2** : calcul des logarithmes népériens des concentrations plasmatiques

Temps	Concentrations	Ln des données
0	20	2.99573
10	16.4	2.79728
20	13.4	2.59525
30	11	2.39790
40	8.9	2.18605
50	7.4	2.00148
60	6	1.79176

Le tableau 3 montre les résultats obtenus avec la fonction "régression linéaire" d'EXCEL

**Tableau 3**: Résultats donnés par EXCEL pour la régression entre les temps (variable indépendante) et le Ln des concentrations plasmatiques (variables dépendantes) du tableau 1

<b>Statistiques de la régression</b>			
Coefficient de détermination multiple			0.999937368
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>			0.99987474
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>			0.999849688
Erreur-type			0.005309372
Observations			7

<b>Analyse de variance</b>			
	<i>Degré de liberté</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Moyenne des carrés</i>
Régression	1	1.125095588	1.125095588
Résidus	5	0.000140947	2.81894E-05
Total	6	1.125236535	

	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>Statistique t</i>
Constante	2.996428246	0.003617728	828.262555
Variable X1	-0.020045445	0.000100338	-199.7797736

<b>Analyse des résidus</b>			
<i>Observation</i>	<i>Prévision pour Ln Y</i>	<i>Résidus</i>	<i>Prévisions pour Y</i>
1	2.99648246	-0.000695972	20.01392428
2	2.795973799	0.001307536	16.37857042
3	2.595519352	-0.000264645	13.40354671
4	2.395064905	0.002830368	10.96890997
5	2.194610458	-0.008559181	9.976503651
6	1.994156011	0.007323989	7.346000468
7	1.793701564	-0.001942095	6.011663893

Dans le tableau 3, le coefficient appelé constante est l'ordonnée à l'origine (en échelle logarithmique) et la "variable X1" est la pente (-0.020045). Dans l'analyse des résidus les valeurs ajustées par la régression sont données en échelle Log (2.996, 2.795...) et en échelle arithmétique (20.01, 16.37, 13.40). Ce dernier vecteur a été obtenu par exponentiation des "prévisions pour Ln Y" (c'est-à-dire 20.0139 est obtenu par  $\text{Exp}(2.99642)$  etc.

Nous allons maintenant calculer les résidus c'est-à-dire les différences entre les concentrations observées et les concentrations prédites par le modèle (tableau 4).

**Tableau 4:** Calculs des résidus et de la somme des carrés des écarts (SCE). Les résidus sont la différence entre les concentrations observées et celles prédites par le modèle. On notera que le signe des résidus alterne régulièrement. En élevant au carré chaque résidu (Carrés des Ecarts) et en en faisant la somme, on obtient la SCE

temps	concentrations observées	LN des données	LN des valeurs ajustées	concentrations prédites	résidus
0	20	2.99573	2.99643	20.0139	+0.013924
10	16.4	2.79728	2.79597	16.3786	-0.02143
20	13.4	2.59525	2.59552	13.4035	+0.003547
30	11	2.39790	2.39506	10.9689	-0.03109
40	8.9	2.18605	2.19461	8.9765	+0.076504
50	7.4	2.00148	1.99416	7.3460	-0.054
60	6	1.79176	1.79370	6.0117	+0.011664

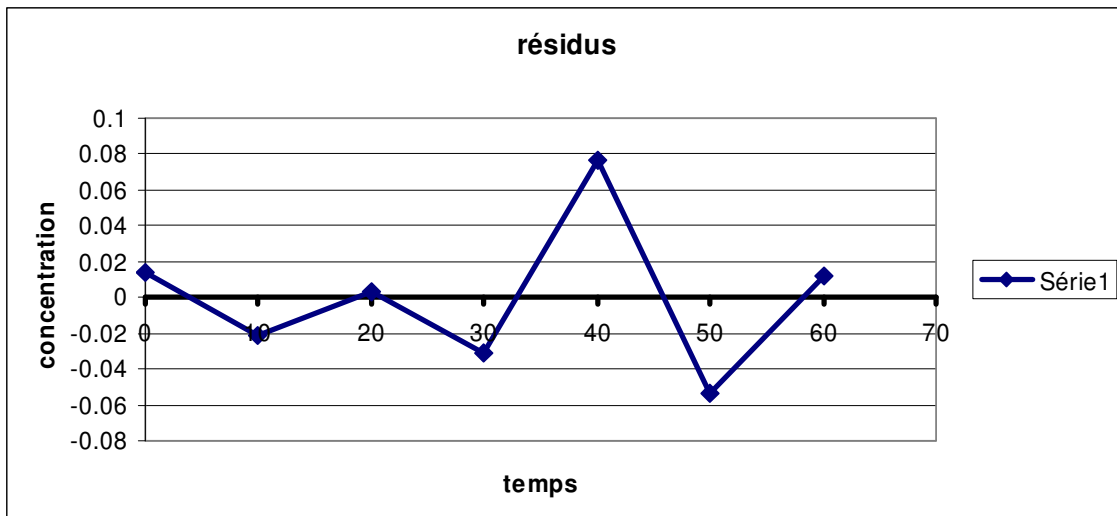
Un bon ajustement est celui pour lequel les résidus sont petits et qui se répartissent harmonieusement de part et d'autre du zéro (ou encore, pour lequel les résidus présentent une alternance régulière de signes positifs et de signes négatifs (tableau 4). Dans notre exemple, il y a une alternance régulière des signes ce qui plaide pour un bon ajustement (fig.3). A partir du tableau 4 on peut aisément calculer une statistique nommée **somme des carrés des écarts (SCE)** qui est la somme des carrés des résidus. Cette somme des carrés des écarts est

le critère des moindres carrés (ordinaire) qui a été minimisée par la régression. Elle est également appelée **fonction objective** :

$$OLS = \sum_{i=1}^n (C_{obs} - \hat{C}_{ajusté})^2$$

avec OLS, "**ordinary least square**". Cette statistique sera utilisée pour estimer la variance des valeurs ajustées, comparer des modèles entre eux (test de F), calculer le critère d'Akaike etc.

**Figure 3:** Répartition des résidus obtenus en ajustant les données du tableau1 avec une équation monoexponentielle. On notera la répartition régulière de ces résidus ce qui plaide pour une adéquation du modèle pour ajuster les données (absence de "misfit").





### 3) calcul du volume de distribution (Vc) :

le volume de distribution est donné par:

$$V_c = \frac{Dose(mg \cdot kg^{-1})}{C_0(mg \cdot L^{-1})} = \frac{1.0}{20.045} = 0.0499L \cdot kg^{-1}$$

Ce volume de distribution correspond approximativement au volume plasmatique.

### 4) Calcul du temps de demi-vie plasmatique:

Pour trouver le temps correspondant à  $C_0/2$  c'est-à-dire le temps de demi-vie ( $t^*$ )

on pose :

$$C_0 / 2 = C_0 \exp(-K_{10}t^*)$$

$$1/2 = \exp(-K_{10}t^*)$$

$$\log 1/2 = \log[\exp(-K_{10}t^*)]$$

$$\log 1/2 = -K_{10}t^* \log e$$

on sait que :

$$\log 1/2 = -0.693 \text{ et } \log e = 1$$

d'où :

$$-0.693 = -K_{10}t^*$$

$$t^* = 0.693 / K_{10}$$

$$t^* = 0.693 / 0.02004$$

Le temps de demi-vie plasmatique de ce médicament est donc :  $t^* = 34.57$  min

Le temps de demi-vie plasmatique approximatif peut aussi s'obtenir graphiquement. Pour ce faire, on repère une concentration égale à  $C_0/2$  (10  $\mu\text{g/mL}$ ) ; on trace une droite parallèle à l'axe des X et on cherche le temps pour lequel cette parallèle coupe la droite décrivant la décroissance des concentrations plasmatiques. On trouve environ 35 minutes. Cette estimation est voisine de la valeur calculée et elle permet de vérifier graphiquement l'absence d'erreur grossière dans l'estimation du  $t_{1/2}$  vie (par exemple l'utilisation de logarithmes décimaux).

### 5) Calcul des aires sous la courbe (ASC) ou area under the curve (AUC) :

les AUC des différents trapèzes calculés par la méthode des trapèzes arithmétiques sont donnés dans le tableau 5.

**Tableau 5** : Calcul des AUC partielles par la méthode des trapèzes arithmétiques et par celle des trapèzes géométriques.

Temps (min)	concentrations (µg:mL)	AUC trapèzes arithmétiques	AUC trapèzes géométriques
0	20		
10	16.4	182.0000	181.1077
20	13.4	149.0000	148.2430
30	11	122.0000	121.4084
40	8.9	99.5000	98.9444
50	7.4	81.5000	81.1542
60	6	67.0000	66.6333
Total (de 0 à 60min)		701.0000	697.4911

Rappelons que les trapèzes arithmétiques sont calculés avec la moyenne arithmétique des concentrations et que les trapèzes géométriques sont calculés avec la moyenne géométrique encore appelée logarithmique de ces mêmes concentrations. La moyenne arithmétique ( $\bar{X}$ ) est :

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^n x_i / n$$

( $\Sigma$  : signe de la sommation)

La moyenne géométrique est égale à :

$$\bar{G} = \prod_{i=1}^n (x_i)^{\frac{1}{n}}$$

( $\Pi$  : signe du produit)

Exemple : la moyenne géométrique de 3, 4, 5 est :

$$\bar{G} = (3 \times 4 \times 5)^{\frac{1}{3}} = \sqrt[3]{3 \times 4 \times 5} = 3.914$$

On notera que la moyenne géométrique est toujours inférieure à la moyenne arithmétique (ici 4).

Pour les deux premières concentrations (20 et 16.4), les moyennes arithmétiques et géométriques sont :

$$\bar{X} = (20 + 16.4) / 2 = 18.20$$

$$\bar{G} = \sqrt[3]{20 \times 16.4} = 18.110$$

Le trapèze est égale à :

AUC(0-10min) = moyenne des concentrations plasmatiques multipliée par l'intervalle de temps.

Pour le premier trapèze (0 à 10 min) :

$$\text{Trapèze arithmétique} = 18.20 \mu\text{g/mL} \times 10 \text{ min} = 182 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$$

$$\text{Trapèze géométrique} = 18.1077 \times 10 \text{ min} = 181.1077 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$$

Les unités sont des Concentrations X Temps.

Dans le tableau 4, l'AUC totale cumulée entre 0 et 60 min est de 701  $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$  par la méthode des trapèzes arithmétiques et de 697.4911  $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$  par la méthode des trapèzes géométriques.

Cette AUC ne représente pas l'AUC totale (du temps 0 à l'infini) car au-delà de la dernière concentration mesurée, la courbe continue à décroître et elle contribue à l'AUC(0-infini).

Compte tenu de l'absence de données expérimentales, on ne pourra pas estimer cette AUC allant de 60 min à l'infini par la méthode des trapèzes. On pourra l'estimer grâce au modèle par intégration de l'équation mono-exponentielle de 60 min à l'infini avec :

$$(AUC)_{t^*}^{\infty} = \int_{t^*}^{\infty} C_0 \cdot e^{-K_{10}t} dt$$

$$(AUC)_{t^*}^{\infty} = C_0 \int_{t^*}^{\infty} e^{-K_{10}t} dt$$

$$(AUC)_{t^*}^{\infty} = C_0 \left[ \left( -\frac{1}{K_{10}} e^{-K_{10} \times \infty} \right) - \left( -\frac{1}{K_{10}} e^{-K_{10}t^*} \right) \right]$$

$$(AUC)_{t^*}^{\infty} = \frac{C_0}{K_{10}} e^{-K_{10}t^*}$$

avec  $C_0 \cdot e^{-K_{10}t^*}$ , la concentration de 6.0  $\mu\text{g/mL}$  observée à  $t^*$  (pour nos données à 60 min), d'où :

$$(AUC)_{60\text{min}}^{\infty} = \frac{6.0}{0.020045} = 299.32$$

L'AUC totale, par la méthode des trapèzes arithmétiques est :

$$AUC(0 - \infty) = 701.00 + 299.32 = 1000.3 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$$

On notera que l'aire extrapolée représente 30% de l'AUC totale et qu'elle ne pouvait pas être négligée pour une estimation juste de l'AUC totale.

Selon la même logique, l'AUC(0-inf) peut être obtenue avec le modèle (on parle alors de  $AUC_{\text{math}}$ ) avec :

$$AUC_{\text{math}} = \frac{\text{ordonnée à l'origine}}{\text{pente}} = \frac{C_0}{K_{10}} = \frac{20.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}}{0.020045 \text{ min}^{-1}} = 998.42 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$$

## 2. Estimation des paramètres d'un modèle monocompartmental à partir des concentrations plasmatiques obtenues chez plusieurs sujets.

---

Lorsque l'on dispose de plusieurs séries de données (ex : plusieurs sujets) on aura à calculer des paramètres moyens. *A priori*, nous avons deux approches possibles :

(i) estimer  $K_{10}$ ,  $V_c$ ,  $t_{1/2}$  vie... pour chaque sujet et ensuite calculer leur moyenne  $\pm$  SD, ...

(ii) calculer un vecteur des concentrations moyennes et sur la cinétique moyenne, estimer une seule série de paramètres ( $K_{10}$ ,  $V_c$ ,  $t_{1/2}$  vie...). Cette seconde approche est connue dans la littérature sous le nom de "naive pooled data".

Nous allons montrer que les deux approches conduisent à des résultats différents et que la "naive pooled data" peut conduire à des biais d'estimation inacceptables.

Le tableau 6 donne les concentrations plasmatiques pour trois sujets (A, B et C) ainsi que les moyennes arithmétiques ( $\bar{X}$ ) et géométriques ( $\bar{G}$ ) des concentrations mesurées aux mêmes temps.

Pour chacune de ces 5 cinétiques nous allons calculer  $K_{10}$  et le temps de demi-vie correspondant. Les résultats sont donnés dans le tableau 6.

**Tableau 6** : concentrations plasmatiques obtenues chez trois sujets (A, B et C) avec leur moyenne arithmétique ( $\bar{X}$ ) et géométrique ( $\bar{G}$ ) pour les différents temps de prélèvement. Les estimations des paramètres cinétiques ( $C_0$ ,  $K_{10}$  obtenues par régression linéaire sont donnés.

Temps (min)	Concentrations ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	A	B	C	$\bar{X}$	$\bar{G}$
0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
10	16.4	18.09	13.40	15.963	15.841
20	13.4	16.37	8.98	12.917	12.535
30	11.0	14.81	6.02	10.610	9.935
$C_0$	20.003	19.998	19.997	19.858	19.999
$K_{10}$	0.01996	0.01001	0.04002	0.02114	0.02333
$t_{1/2}$ vie	34.734	69.232	17.319	32.796	29.711
AUC(0-inf)	1002	1997	500	940	857

Nous allons nous intéresser à la moyenne des temps de demi-vie des 3 sujets. Une première estimation est donnée par la **moyenne arithmétique** des temps de demi-vie calculés sur chaque sujet soit :

$$t_{1/2} \text{ vie} = (34.73 + 69.22 + 17.32)/3 = 40.423 \text{ min}$$

Une deuxième estimation peut être obtenue en calculant la **moyenne harmonique** de ces trois valeurs; rappelons que la moyenne harmonique est obtenue avec :

$$\bar{H} = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{x_i}}$$

soit pour nous, un temps de demi-vie de :

$$t_{1/2} \text{ vie} = \left[ \frac{1}{3} \left( \frac{1}{34.73} + \frac{1}{69.22} + \frac{1}{17.32} \right) \right]^{-1} = 29.7108 \text{ min}$$

On pourra faire appel à la fonction "moyenne harmonique" d'EXCEL pour faire ce calcul.

Ces deux estimations sont très différentes. Pour savoir laquelle est celle qui doit être retenue, nous allons nous intéresser à la moyenne des  $K_{10}$  : ( $\bar{K}_{10}$ )

$$\bar{K}_{10} = (0.01996 + 0.01001 + 0.04002)/3 = \mathbf{0.02333 \text{ min}^{-1}}$$

avec cette valeur moyenne de  $K_{10}$ , on peut avoir une troisième estimation du temps de demi-vie soit :

$$t_{1/2 \text{ vie}} = 0.69347 / \bar{K}_{10} = 29.7108 \text{ min}$$

On remarque que cette estimation est strictement identique à celle obtenue avec la moyenne harmonique. Cela était attendu. En effet, si on considère que le temps de demi-vie est de  $0.693/K_{10}$ , l'inverse de la moyenne des inverses, c'est à dire la moyenne harmonique, est égale à :

$$\left[ \left( \frac{K_{10,A}}{0.693} + \frac{K_{10,B}}{0.693} + \frac{K_{10,C}}{0.693} \right) / 3 \right]^{-1}$$

ou encore :

$$\left[ \frac{K_{10,A} + K_{10,B} + K_{10,C}}{0.693 \times 3} \right]^{-1}$$

La bonne estimation qui est obtenue avec la moyenne harmonique provient du fait que la distribution des  $K_{10}$  n'est pas identique à celle des  $0.693/K_{10}$ . Si la distribution des  $K_{10}$  est normale, celle des  $0.693/K_{10}$ , c'est à dire des temps de demi-vie ne le sera pas.

En conclusion, en pharmacocinétique il est recommandé de rapporter les moyennes des temps de demi-vie par leur moyenne harmonique. Une difficulté liée à la moyenne harmonique est le calcul de son erreur standard (Standard Error Mean, SEM). Elle se calcule avec une technique dite du Jack-knife (couteau de poche) (voir Lam, F.C., Hung, C.T., & Perrier, D.G. (1985) Estimation of variance for harmonic mean half-lives. Journal of Pharmaceutical Science, 74, 229-231). Pour notre exemple la SEM calculée avec la méthode du Jackknife est de 24.509.

Une seconde approche pour calculer le temps de demi-vie consiste à considérer le vecteur des concentrations moyennes  $\bar{X}$  et  $\bar{G}$  du tableau 6. Cela nous donne un temps de demi-vie similaire à celui qui est obtenu avec la moyenne harmonique soit 32.79 min pour le vecteur des moyennes arithmétiques et 29.71 min pour le vecteur des moyennes géométriques. Malgré cette similitude avec la valeur correcte (29.70 min), cette approche est inacceptable et elle peut conduire à des estimations très biaisées du temps de demi-vie moyen. Pour nous en convaincre, nous allons reprendre notre exemple du tableau 6 en ajoutant les valeurs obtenues en réalisant des prélèvements jusqu'à 360 min (tableau 7).

**Tableau 7** : concentrations plasmatiques obtenues chez trois sujets (A, B et C) du tableau 6 mais en y ajoutant les données obtenues jusqu'à 360 min, avec leur moyenne arithmétique ( $\bar{X}$ ) et géométrique ( $\bar{G}$ ).

Temps (min)	Concentrations ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	A	B	C	$\bar{X}$	$\bar{G}$
0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
10	16.4	18.09	13.40	15.963	15.841
20	13.4	16.37	8.98	12.917	12.535
30	11.0	14.81	6.02	10.610	9.935
60	6.03	10.97	1.81	6.27	1.929
120	1.82	6.02	0.164	2.668	1.21
180	0.55	3.30	0.015	1.288	0.300
360	0.015	0.544	0.00001	0.186	0.0043
$C_0$	20.02	20.00	20.24	15.88	20.07
$K_{10}$	0.01999	0.00996	0.04027	0.012856	0.0234
$t_{1/2} K_{10}$	34.8	69.55	17.21	53.91	29.61

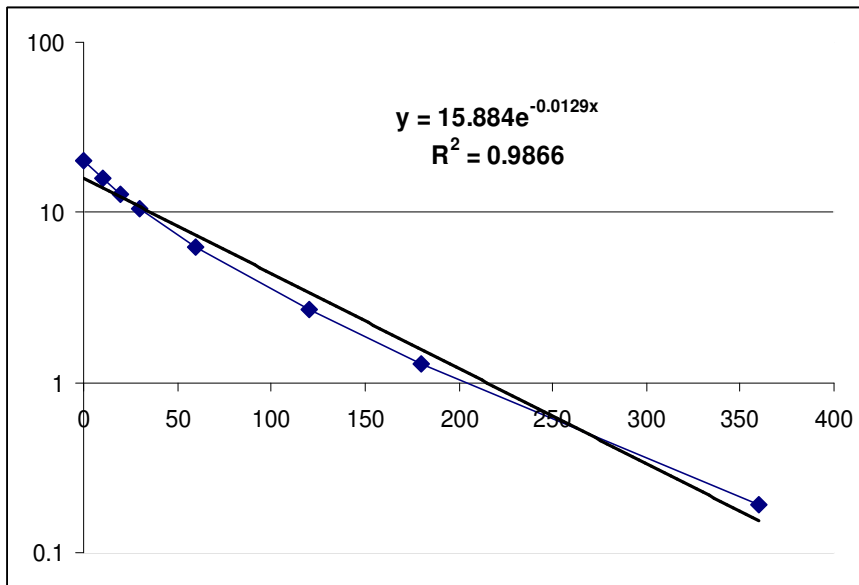
La moyenne harmonique des temps de demi-vie des sujets A, B et C est de 29.6 min alors que le temps de demi-vie calculé à partir de la moyenne arithmétique des concentrations est maintenant de 53.9 min ! Cela est dû au fait que le sujet B, dont la cinétique d'élimination est plus lente, prend de plus en plus d'importance

en fonction du temps dans l'estimation du temps de demi-vie calculé avec le vecteur des moyennes arithmétiques des concentrations. Pour des temps suffisamment grands, le sujet B sera le seul à contribuer à la moyenne et le temps de demi-vie moyen qui serait ainsi estimé serait proche de celui du seul sujet B !

Un second problème se pose avec l'approche consistant à calculer un temps de demi-vie à partir du vecteur des concentrations moyennes : c'est celui du risque de choisir un mauvais modèle. On doit se rappeler que **la modélisation en pharmacocinétique fait généralement appel à des modèles de données c'est à dire que ce sont des données qui font choisir le modèle**. Si on prenait en considération le vecteur des moyennes arithmétiques des concentrations du tableau 7, on serait conduit à sélectionner une équation biexponentielle et non monoexponentielle. Cette équation ajusterait de façon nettement plus satisfaisante les données qu'une équation monoexponentielle. La figure 4 montre l'ajustement réalisé avec une "courbe de tendance" sur le graphique "nuage de points" du vecteur des concentrations moyennes. Le type de régression sélectionné a été "exponentielle" avec les options "afficher les équations du graphique" et "afficher le coefficient de détermination ( $r^2$ )". La figure 4 montre que la droite d'équation  $15.884.e^{-0.0129t}$  n'ajuste pas de façon satisfaisante le vecteur des données.

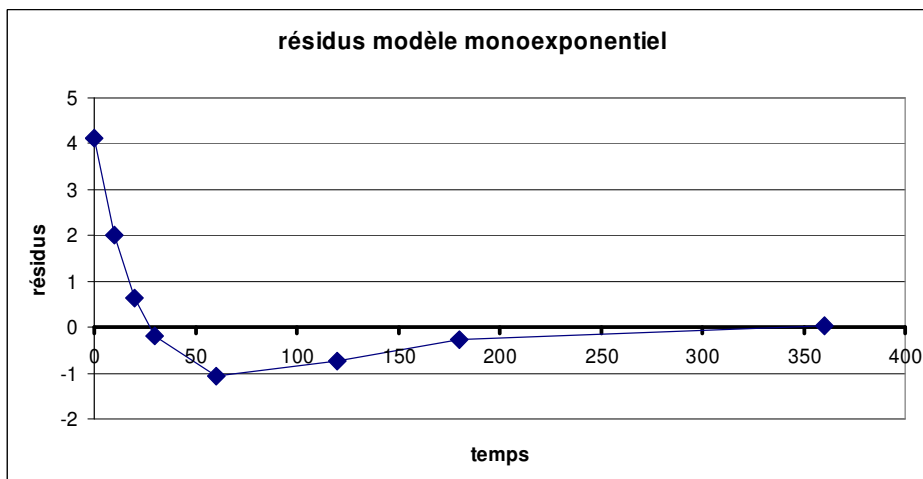


**Figure 4:** Ajustement des données du tableau 7 (vecteur des moyennes arithmétiques) avec une équation mono-exponentielle. On notera le mauvais ajustement.



Une façon plus évidente de voir le caractère inapproprié du modèle est de représenter graphiquement les résidus de cet ajustement (figure 5)

**Figure 5 :** Résidus obtenus avec le modèle mono-exponentiel dans l'ajustement des données du tableau 7 (vecteur des concentrations moyennes arithmétiques). On notera que les résidus présentent de la "structure" c'est-à-dire qu'ils ne sont pas répartis de façon aléatoire autour de la ligne d'ordonnée 0.



La démarche consistant à analyser des concentrations moyennes, devrait nous conduire à interpréter les données du tableau 7 selon un modèle bicompartimental (fig.6) avec l'estimation d'un temps de demi-vie de 66 min alors que les 3 sujets ont des cinétiques obéissant à un modèle monocompartimental.

En définitive, on doit retenir **que l'analyse conventionnelle des données doit se faire sujet par sujet, et que les valeurs moyennes sont obtenues avec les statistiques appropriées.**

Seule une approche dite de population permet d'analyser simultanément plusieurs sujets de façon correcte mais elle nécessite d'avoir recours à des logiciels spécialisés (ex.: NonMem).

**Figure 6** : Ajustement des données du tableau 7 (vecteur des concentrations moyennes) avec une équation bi-exponentielle (ajustement effectué avec WinNonlin, version 5.1).

