



HAL
open science

Modélisation des risques et décisions sanitaires

Frédéric Y. Bois, Céline Brochot, Cheikh Diak, Sandrine Micallef

► **To cite this version:**

Frédéric Y. Bois, Céline Brochot, Cheikh Diak, Sandrine Micallef. Modélisation des risques et décisions sanitaires. Rapport Scientifique INERIS, 2005, 2004-2005, pp.36-37. ineris-01868975

HAL Id: ineris-01868975

<https://ineris.hal.science/ineris-01868975>

Submitted on 6 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Modélisation des risques et décisions sanitaires

FRÉDÉRIC YVES BOIS, CÉLINE BROCHOT,

CHEIKH DIACK, SANDRINE MICALLEF

LINERIS développe une recherche méthodologique sur les outils de l'analyse des relations dose-réponse en toxicologie. Ces outils ont pour but d'améliorer la fiabilité des transpositions de l'animal à l'homme, de permettre l'analyse et l'intégration de données sur les biomarqueurs, d'aider à la prise de décision en présence d'incertitudes. Les priorités de cet axe de travail sont :

La toxicocinétique (étude du devenir des produits chimiques dans le corps)

Forts de notre expérience en modélisation toxicocinétique physiologique, nos programmes ont pour but de développer des modèles généraux applicables à la femme et à l'enfant, sur l'ensemble de leur vie ; d'explorer les applications de l'imagerie médicale à la toxicocinétique ; de proposer de nouvelles techniques de traçage. Les produits étudiés sont le butadiène, la caféine, le trichloréthylène, le tétrachloréthylène, et les nanomatériaux.

La toxicodynamique (étude des effets des toxiques)

Il existe une très forte demande en modélisation des relations dose-réponse, tant en France qu'au niveau international, et tant sur les aspects de toxicité aiguë que de toxicité chronique. Un programme BCRD en cours constitue le cœur méthodologique de plusieurs programmes plus appliqués (programme européen ACUTEX - par ailleurs décrit dans ce rapport, prestations pour les administrations). Dans ces programmes, les modèles complexes tiennent une part prépondérante pour inférer des effets aux niveaux intéressants pour la gestion. Une orientation complémentaire concerne la mise en place de passerelles entre la toxicologie et l'épidémiologie, via le développement de

biomarqueurs et la modélisation dose-réponse.

Nous illustrons ici ces travaux par l'exemple d'une application de la modélisation toxicocinétique bayésienne à un problème de décision médicale. Le projet DIADEME ne concerne pas directement un contaminant de l'environnement, mais il offre une occasion unique d'accès à des informations de première main sur une population hypersensible : les enfants prématurés.

Projet DIADEME

Les nouveau-nés prématurés présentent à la naissance un certain nombre de déficits physiologiques en raison de leur immaturité. En particulier, des pauses respiratoires (apnées) surviennent de façon spontanée et fréquente. Pour réduire l'occurrence de ce phénomène, un traitement par la caféine est administré à près d'un tiers d'entre eux. Ce traitement dure parfois plusieurs semaines et n'est pas sans conséquences, notamment sur le sommeil, le métabolisme, la diurèse, ou la prise de poids.

Les spécificités de la pharmacocinétique de la caféine chez le nouveau-né imposent des régimes thérapeutiques tout à fait particuliers. Cependant, malgré des protocoles d'administration de la caféine bien établis, les concentrations plasmatiques et, par conséquent, les effets physiologiques observés sont très variables selon les nouveau-nés. Une surveillance étroite de la concentration de caféine dans le sang (caféinémie) s'impose donc, mais il est également nécessaire de limiter les prélèvements sanguins chez ces enfants. La marge de manœuvre des cliniciens est donc faible.

L'objectif de ce programme de recherche, subventionné par le ministère de la Recherche dans le cadre de l'Action Concertée Incitative Technologie-Santé, est de développer un outil d'aide au

traitement des apnées du nourrisson par la caféine. Ce logiciel, disponible en ligne via Internet, est basé sur des concepts statistiques bayésiens, et il permettra d'individualiser le traitement de patients sur la base de données historiques et de données issues du suivi thérapeutique des patients.

Pour mieux juger de l'opportunité de traiter et pour optimiser les dosages individuels, le développement du logiciel intègre les résultats de travaux spécifiques sur la pharmacologie de la caféine dans le traitement des apnées et des autres effets physiologiques. Ce travail comporte deux étapes :

⊕ Développement et ajustement d'un modèle pharmacocinétique physiologique pour la caféine chez le nouveau-né, sur la base d'un suivi de la population de patients au CHU d'Amiens et d'une modélisation statistique de la variabilité de la population.

⊕ Étude et modélisation pharmacodynamique des relations entre concentration plasmatique, temps, et réponses thérapeutiques désirables (amélioration de la respiration) ou indésirables (altération du sommeil, etc.).

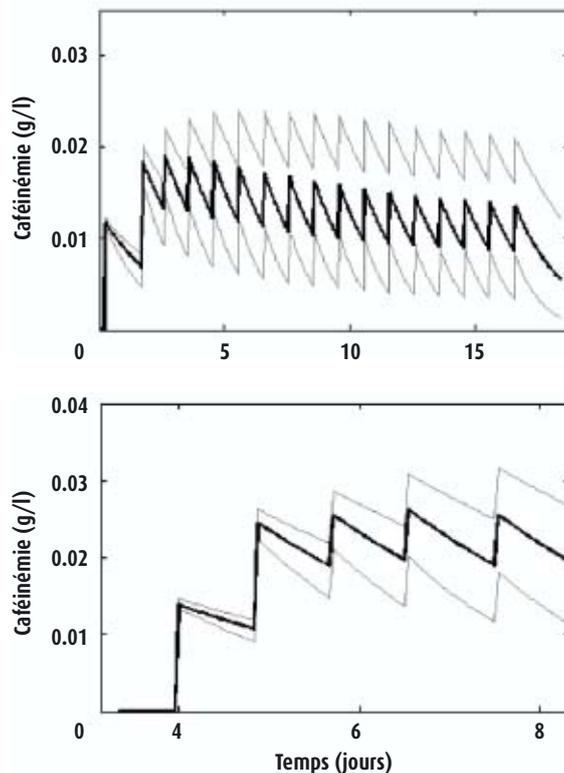
Les modèles de pharmacocinétique de la caféine, chez le nourrisson ou le prématuré, publiés jusqu'à présent ne sont pas satisfaisants. Le nouveau-né y est décrit de façon statique, alors que sa physiologie et son anatomie sont en pleine évolution. Pour améliorer cet état de fait, l'INERIS a mis au point un modèle dynamique de la pharmacocinétique de la caféine chez le nourrisson. Ce modèle prend en compte l'évolution continue de la masse corporelle et du métabolisme de la caféine dans les semaines qui suivent la naissance. Le modèle a ensuite été ajusté et vérifié à l'aide des données de caféinémie et d'évolution de la masse corporelle obtenues au CHU d'Amiens au cours des deux dernières années. Le modèle donne une prévision individualisée de la caféinémie compte tenu du traitement administré (Fig.1). Le modèle, et le logiciel correspondant, sont en cours de validation par les pédiatres du CHU d'Amiens.

Ce travail de construction du modèle a été présenté lors de séminaires et conférences scientifiques. Un article sur la méthodologie d'analyse bayésienne de données toxicocinétiques a été publié. Une procédure de mise à jour des paramètres du modèle sur la base de nouvelles données collectées au cours du traitement d'un individu a également été proposée. Cette mise à jour séquentielle est beaucoup plus rapide que les mises à jour classiques.

À l'aide de méthodes d'optimisation développées en collaboration avec l'ENGREF et le CEREMADE, le modèle permet d'optimiser le traitement des prématurés par la caféine par :

- ⊕ la construction d'une stratégie de mesure de caféinémie conduisant à un maximum d'information sur la conduite future à tenir,
- ⊕ la définition de la concentration de caféine à administrer, compte tenu des caractéristiques physiologiques de l'enfant, et de façon à assurer le maintien de la caféinémie de l'enfant dans un intervalle efficace et non toxique.●

FIGURE 1.



Prédiction de la concentration sanguine de caféine au cours du traitement pour deux enfants. 20 mg/kg de caféine sont administrés le premier jour puis 5 mg/kg tous les jours à partir du troisième jour de traitement. Le trait gras correspond à la moyenne des prédictions et les traits fins à un intervalle de crédibilité à 90 %.

Références

- Amzal B., Bois F., Parent E., Robert C.P. Bayesian optimal design via interacting MCMC, accepté au Journal of the American Statistical Association.
- Amzal B., 2004 Bayesian Optimal design via interacting MCMC. Congrès international "ISBA meeting" organisé par l'International Society of Bayesian Analysis, à Vina del Mar, Chili, Mai 2004.
- Amzal B., 2004 Optimisation bayésienne de décisions et de plans d'expérience par algorithmes particuliers. Thèse de doctorat : Université de Paris-Dauphine, Décembre 2004.
- Brochot C., Marchand S., Couet W., Gelman A., Bois F., 2004 Extension of the isobolographic approach to interactions studies between more than two drugs: illustration with the convulsant interaction between pefloxacin, norfloxacin and theophylline in rats, Journal of Pharmaceutical Sciences, 93:553-562.
- Chiu W.A., Bois F.Y. Population pharmacokinetic analysis of aggregated data using a hierarchical Bayesian approach, soumis au Journal of the American Statistical Association.
- Micallef S., Amzal B., Bach V., Chardon K., Tourneux, P., Bois F.Y. Sequential updating of a new dynamic pharmacokinetic model for caffeine in premature neonates, soumis au Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.
- Micallef S., Bois F. Application des modèles physiologiques à l'analyse de données toxicocinétiques, Journal de la Société Française de Statistique, 2004, tome 145, n° 3, pp. 15-32.
- Micallef S., Brochot C., Bois F.Y., 2005 L'analyse statistique bayésienne de données toxicocinétiques, Environnement, Risques et Santé. 4: pp. 21-34.