

*Master Sciences et Technologies
Mention Biologie Santé Agronomie
Institut Universitaire Professionnalisé (I.U.P.)
Génie Physiologique Informatique*

1ère année de Master1 I.U.P.
Rapport de stage

Statistical Tools For Mixed Effect Modeling Programming Two New Function in SPlus

Effectué à :
AVENTIS PHARMA, *une entreprise du groupe SANOFI-AVENTIS*
65 926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE
Du 01/06/2005 au 12/08/2005

Sous la responsabilité de :
Heiner Speth, Informaticien

Présenté par
Guillaume Gorson-Tanguy

1	Remerciements	Rapport de Stage M1	5
2	Summary		6
2.1	Sanofi-Aventis		6
2.1.1	The Group		6
2.1.2	The department SMA Metabolism and PK Germany		6
2.1.3	The PKPD Team		6
2.2	Two Statistical Tools For Mixed Effect Modeling		7
2.2.1	Populations-Kinetic		7
2.2.2	NONMEM		7
2.2.3	The Programing of the tools		7
3	Présentation de l'entreprise		9
3.1	Le groupe : Sanofi-Aventis		9
3.1.1	La fusion		9
3.1.2	Les produits		9
3.1.3	Le secteur recherche		11
3.2	Le département : SMA Metabolism and PK Germany		11
3.2.1	La pharmacocinétique/ pharmacodynamie de populations		11
3.2.2	Environnement humain		11
3.2.3	Environnement technique		11
4	Contexte		12
4.1	La pharmacocinétique		12
4.2	La pharmacodynamie		12
4.3	Le Développement d'un médicament		13
4.4	Les modèles à compartiments		14
4.4.1	Principe		14
4.4.2	Détermination du nombre de compartiments		14
4.5	La modélisation à effet mixte grâce au logiciel NONMEM		15
5	Travaux réalisés		16
5.1	Présentation des méthodes pharmacocinétiques		16
5.1.1	Initial Thetas		16
5.1.2	Jackknife		17
5.1.3	Bootstrap		18
5.1.4	Variation Onetheta		18
5.1.5	Simplefit		18
5.2	Découverte du S-Plus et reprise des travaux de nos prédécesseurs		19
5.3	Variation Onetheta		19
5.4	Simplefit		21
6	Conclusion		23
7	Bibliographie		24



8 Annexes	25
8.1 Annexe 1	25
8.2 Annexe 2	26
8.3 Annexe 3	27





Introduction

J'ai effectué mon stage de 1^{re} année de Master de l'IUP Génie Physiologique Informatique, dans le 3^e groupe pharmaceutique du monde : Sanofi-Aventis. Au sein de cette entreprise, j'ai été intégré au département de pharmacocinétique/pharmacodynamique des populations sur le site de Francfort en Allemagne.

Le but de cette discipline est de modéliser la cinétique d'un médicament dans l'organisme (absorption, diffusion, élimination..) , en intégrant des données démographiques telles que l'âge, le poids, le sexe des patients et en estimant la distribution statistique des paramètres cinétiques ; afin de prévoir le plus finement possible le comportement de la molécule dans l'organisme. Le modèle obtenu pourra ainsi être utilisé pour simuler des essais cliniques et donc établir des protocoles expérimentaux les plus adaptés possible.

L'obtention d'un tel modèle se fait grâce à l'utilisation de logiciels statistiques (NONMEM et Splus), mais aussi par l'utilisation d'outils développés en interne qui permettent l'automatisation des tâches d'archivage, le lancement de calculs et la gestion des données.

Le sujet de mon stage se situe dans la continuité de la démarche du département de pharmacocinétique/pharmacodynamique des populations d'automatisation de méthodes statistiques complexes. Nous avons ainsi, Matthieu Malary et moi, développé deux nouvelles méthodes statistiques : l'une de variation d'un paramètre et l'autre de rééchantillonnage.

Je vais tout d'abord vous présenter l'entreprise, ainsi l'environnement humain et technique de mon stage. Je vous présenterais ensuite de contexte théorique dans lequel se situe mon stage. Enfin je vous expliquerais qu'elle a été la nature de notre travail au sein du département de pharmacocinétique/pharmacodynamique des populations.



I Remerciements

Je tiens à remercier le **Docteur Jochen MAAS**, responsable à Sanofi-Aventis du Département *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* du site de Francfort sur le Main, pour m'avoir permis de réaliser mon stage de D.E.S.S. au sein de son département, plus précisément dans le service de *Pharmacocinétique/ Pharmadynamique des Populations*.

Je remercie également les **Docteurs Willi Weber et Diether Rueppel**, ainsi que **Heiner Speth**, tous trois membres de ce service, pour l'accueil chaleureux dont ils ont fait preuve et l'aide précieuse qu'ils ont su m'apporter tout au long de ces deux mois et demi.

Mes remerciements vont aussi au **Professeur Jean-Michel Maixent**, à **Justine Lahaye**, **Matthieu Chosseler** et **Baptiste Moulinier** pour les renseignements qu'ils m'ont fournis pour la réalisation de ce stage.

Enfin, Merci à **Matthieu Malary**, mon coéquipier, pendant ce stage.



2 Summary

Presentation The training course took place from June to August 2005 within Sanofi-Aventis in Germany. I was not the only trainee to join the site of Frankfurt this year : Matthieu Malary joined the same working group.

The subject of my training course is in the continuity of the step of the DMPK Populations-Pharmacokinetic of automation of complex statistical tools. We have thus developed two new statistical tools : Variation of Onetheta and Simplefit.

2.1 Sanofi-Aventis

2.1.1 The Group

Sanofi-Aventis is the third leading pharmaceutical group in the world and the first in Europe. The Sanofi-Aventis group was born from the merge from Aventis Pharma by Sanofi-Synthelabo in August 2004. Its currency “ Because health matters ” clearly defines its goal.

In 2004, the whole of the activities of Sanofi-Aventis (if we add the results with the two companies before merge) generated a sales turnover of 25 Billion euros. The group counts approximately a hundred thousands of collaborators.

The Sanofi-Aventis group was born from successive fusions several large French and European pharmaceutical companies.

In January 2004, Sanofi-Synthelabo, second pharmaceutical group in France, launched a public offer of hostile purchase on its principal competitor, Aventis . With the resulting one from the OPA/OPE, Sanofi-Synthelabo held 98% of the capital of Aventis Pharma.

Aventis was the result of the merge of the French group the Rhone-Poulenc S.A. and the German group Hoechst AG in December 1999. Aventis was immediately essential like one of the world leaders of pharmacy and agriculture.

Sanofi-Synthelabo results from fusion into 1999 of Sanofi (then subsidiary of the oil group Elf) and of Synthelabo (then subsidiary company of the group of cosmetics Oréal).

With meadows of 4 billion euro, the budget of Research and Development of Sanofi-Aventis belong to the 3 first budgets of world pharmaceutical industry. Today, the research of the group has one of richest and innovating wallets of all the world pharmaceutical industry with 128 molecules under development including 48 in advanced phases (phase II and III). Present on 3 continents, 11 500 researchers work in more than 20 sites.

2.1.2 The department SMA Metabolism and PK Germany

The goal of department SMA Metabolism and PK Germany is to make statistical studies on the data resulting from various clinical trials in order to determine pharmacodynamic and pharmacokinetic models and thus to allow forecasts useful to later studies or to detect possible errors of with certain patients of the clinical study.

2.1.3 The PKPD Team

of DMPK Populations-Kinetic is made up of three people :

- **Dr. Willi Weber**, pharmacometrician
- **Dr. Diether Rüppel**, pharmacometrician
- **Heiner Speth**, computer scientist





These three people are charged to work on pharmacokinetic models starting from data of clinical trials. Their work consists in working out statistical tests in order to realize and improve the pharmacokinetic models

The purpose of that is also to detect skews of population or adaptations of model to carried out on precise patient. the result obtained will thus be used in order to improve the future studies from the data collected on the last studies.

2.2 Two Statistical Tools For Mixed Effect Modeling

2.2.1 Populations-Kinetic

This method from the pharmacokinetic data of some patients on a given drug, makes it possible to model the pharmacodynamics of this drug on one or more populations. That in particular makes it possible to evaluate the posology of the future drug.

2.2.2 NONMEM

The team works with FORTRAN program of mathematical regressions NONMEM. This last whose initial ones mean “NON linear Mixed Effect Modeling” was developed by S. Beal and L Sheiner, all the two members of the NONMEM Project Group of the University of California in San Francisco. It is marketed by the company Globomax LLC.

It uses the pharmacokinetic data contained in a data file to calculate the theoretical kinetics of the drug in the human body. It is based for that on the control file. This one is written by the pharmacometrician according to his experiment and to the knowledge which he has on the drug. The program tries to optimize the model by modifying the parameters in order to obtain a minimum for the objective function (OF). At the end a file containing the results is generated : the report file. All the files are compacted into a file archive.

2.2.3 The Programing of the tools

SPlus We learned the programming language SPlus, which is a language adapted to statistical calculation. It is used within the team of Frankfurt to analyze the results provided by NONMEM.

We continued the work of Justine Lahaye, Matthieu Chosseler and Baptiste Moulinier by creating two new tools. We indeed kept the same general structure of programming, in order to preserve the general coherence of the whole of the functions. We initially altered a little bit the functions of our predecessors, in order to make them a little more handy. We have separated launching from processes NONMEM of the generation of the reports. Thus if there would be failure of NONMEM, the reports are'nt generated for nothing. The purpose of this part which was not difficult was especially to teach us Splus and to render comprehensible themselves the work of our predecessors.

Variation Onetheta The pharmacokinetic models include parameters called theta. Variation Onetheta is interested in the influence of one of these parameters on the objective function of the model.

To this end a certain number of values are generated in an interval located around initial value of the theta. The pharmacometrician can choose itself the number of values and the size of the interval. For each new value of the theta a new file of control is created in an under repertory. And in each one of them a new process NONMEM is launched.



When calculations are finished, the results are extracted from the archival files. Tables and curves are created starting from these data. A report is then generated automatically by using the LaTeX language.

Simplefit The purpose of this method is to check that one of the patients of the study does not induce a too great skew in the model. Indeed if a patient with very different results from the other patients, it influences the model. This method is close to the Jackknife method.

To this end the method realizes as much under population that there are patients in the study and place only one patient in each under population. To be able to model with only one individual, a new control file is necessary. For each individual, a process NONMEM is launched.

At the end of all the processes, a report is produced

My training course did not consist of a great project. But the development of these two tools was very interesting. I learned much about pharmacokinetics.



3 Présentation de l'entreprise

3.1 Le groupe : Sanofi-Aventis

Le groupe Sanofi-Aventis est né de la fusion/acquisition de Aventis Pharma par Sanofi-Synthelabo en août 2004. Sa devise " L'essentiel, c'est la santé" définit clairement son but et sa raison sociale. Il est considéré comme le 3^e groupe pharmaceutique du monde.

En 2004, l'ensemble des activités de Sanofi-Aventis (si l'on additionne les résultats des deux entreprises avant la fusion) ont généré un chiffre d'affaire de 25 Milliards d'euros. Le groupe compte environ une centaine de milliers de collaborateurs.



3.1.1 La fusion

Le groupe Sanofi-Aventis est né des fusions successives de plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques françaises et européennes.

La dernière en date a eu lieu en 2004. Elle est la troisième plus importante opération de fusion-acquisition dans l'histoire de la pharmacie. En janvier 2004, Sanofi-Synthelabo, deuxième groupe pharmaceutique en France, a lancé une offre publique d'achat hostile sur son principal concurrent Aventis. A l'issue de l'OPA/OPE, Sanofi-Synthelabo détenait 98% du capital d'Aventis Pharma.

Aventis était né de la fusion du groupe français Rhône-Poulenc S.A. et du groupe allemand Hoechst AG en décembre 1999. Aventis s'est alors immédiatement imposé comme l'un des leaders mondiaux de la pharmacie et de l'agriculture.

Aventis cèda cependant son pôle agrochimie CropScience à l'allemand Bayer en 2002 et sa branche de développement de protéines thérapeutiques Aventis Behring @ l'australien CSL en 2004, pour devenir Aventis Pharma. Composé de Aventis Pharma AG, pour les médicaments de prescription et Aventis Pasteur, pour les vaccins. Aventis Pharma a recentré ses activités sur la recherche, le développement et la production de médicaments.

Sanofi-Synthelabo est issu de la fusion en 1999 de Sanofi (alors filiale du groupe pétrolier Elf) et de Synthelabo (à l'époque filiale du groupe de cosmétiques l'Oréal).

3.1.2 Les produits

Les médicaments de Sanofi-Aventis sont regroupés selon 7 axes thérapeutiques majeurs :

- Cardiovasculaire
- Thrombose
- Oncologie
- Maladie Métabolique (Diabète)
- Système Nerveux Central
- Médecine Interne
- Vaccins

Les principaux médicaments du groupe sont :

Lovenox®/Clexane® est l'héparine de bas poids moléculaire la plus étudiée et la plus vendue dans le monde, et le traitement anti-thrombotique enregistré dans le plus grand nombre d'indications.



Plavix® est un médicament antithrombotique qui appartient à la classe des anti-agrégants plaquettaires.



Taxotere® est un agent chimiothérapeutique destiné aux patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, d'un cancer du poumon non-à-petites-cellules, ou d'un cancer de la prostate hormono-résistant.



Allegra®/Telfast® est un anti-histaminique non sédatif en traitement de la rhinite allergique saisonnière (rhume des foins) ou de l'urticaire idiopathique cutanée



Stilnox®/Ambien®/Myslee® est un hypnotique non-benzodiazépinique indiqué dans le traitement à court terme de l'insomnie.



Eloxatine® est un anticancéreux innovant qui appartient à la classe des agents des cytotoxiques (plus particulièrement celle des organoplatines). Il joue un rôle essentiel dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer colorectal.



Delix®/Tritace®/Triatec® est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque congestive consécutive à un infarctus du myocarde.



Lantus® est une insuline basale à longue durée d'action destinée aux patients diabétiques de types 1 et 2.





Aprovel®/Avapro® appartient à la classe la plus récente des médicaments antihypertenseurs : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.



Copaxone® est le premier agent non interféron destiné à réduire la fréquence des poussées chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente/rémittente.



3.1.3 Le secteur recherche

Avec près de 4 milliards d'euro, le budget de Recherche et Développement de Sanofi-Aventis se situe parmi les 3 premiers budgets de l'industrie pharmaceutique mondiale. Aujourd'hui, la recherche du groupe possède l'un des plus riches et innovants portefeuilles de toute l'industrie pharmaceutique mondiale avec 128 molécules en développement dont 48 en phases avancées (phase II et III). Présent sur 3 continents, 11 500 chercheurs travaillent dans plus de 20 sites.

3.2 Le département : SMA Metabolism and PK Germany

Le but du département SMA Metabolism and PK est de réaliser des études statistiques sur les données résultant de divers essais cliniques afin de déterminer des modèles pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et donc permettre des prévisions utiles à des études ultérieures ou de détecter des éventuelles erreurs dues à certains patients de l'étude clinique.

3.2.1 La pharmacocinétique/ pharmacodynamie de populations

C'est une méthode qui à partir des données pharmacocinétiques de quelques patients sur un médicament donné, permet de créer un modèle pharmacocinétique. Ensuite des données pharmacocinétiques permettent de modéliser la pharmacodynamie de ce médicament sur une ou des populations. Cela permet notamment d'évaluer la posologie du futur médicament.

3.2.2 Environnement humain

Le service de pharmacocinétique/pharmacodynamique de populations compte 11 personnes réparties sur 5 sites : Bridgewater, Great Valley (Etats unis), Francfort (Allemagne), Montpellier, Paris (France).

Le groupe de Francfort est constitué des membres suivant :

- **Willi Weber**, médecin, chimiste, tient les fonctions de pharmacométricien et de chef d'équipe
- **Diether Rueppel**, biophysicien, occupe le poste de pharmacométricien
- **Heiner Speth**, informaticien

3.2.3 Environnement technique

Système d'exploitation Le service de pharmacocinétique/pharmacodynamie de populations travaille avec le système d'exploitation Linux/SuSe 9.0. Il se compose d'une vingtaine de machines.



NONMEM L'équipe travaille avec le programme FORTRAN de régressions mathématiques NONMEM. Ce dernier dont les initiales signifient "NON linear Mixed Effect Modeling" (Modélisation non linéaire à effet mixte) fut développé par S. Beal et L. Sheiner, tous les deux membres du NONMEM Project Group de l'université de Californie à San Francisco ; Il est commercialisé par la société Globomax LLC.

SPlus6 Splus6 est un des logiciels d'analyse statistique les plus utilisés dans le domaine de l'enseignement et de la recherche. Il est utilisé pour analyser les résultats fournis par NONMEM.

LaTeX L'édition des rapports au sein de l'équipe de Francfort se fait grâce au langage de traitement de text LaTeX. Ce rapport a été rédigé dans ce langage.

4 Contexte

4.1 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique est une des composantes de la pharmacologie. La pharmacocinétique est la discipline qui décrit la disposition des médicaments dans l'organisme, elle précise de façon qualitative et quantitative les processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination du principe actif.

Après son injection ou son ingestion, un médicament est transporté dans le sang, il se répartit dans l'organisme et agit sur ses cibles. Il est éventuellement modifié (métabolisé) dans le foie ou un autre organe avant d'être éliminé par les reins ou le foie. Chaque composé a des caractéristiques de distribution et d'élimination qui lui sont propres, mais des différences parfois importantes sont constatées d'un malade à l'autre.

Pour tout médicament en essai de phase I, le premier but de la pharmacocinétique est de préciser son devenir dans l'organisme afin de proposer un schéma thérapeutique efficace : par exemple, un produit éliminé rapidement doit être administré plus fréquemment qu'un autre éliminé lentement.

Le second but des études pharmacocinétiques est de déterminer la dose moyenne. Le dosage du médicament et de ses dérivés (métabolites), dans le sang et les urines, permet de dresser la courbe de sa disparition progressive du sang circulant, en précisant sa demi-vie : temps nécessaire pour que sa concentration dans le sang diminue de moitié. L'exposition au médicament peut être assimilée à la surface sous cette courbe. On dit que la pharmacocinétique est linéaire si cette surface est proportionnelle à la dose injectée.

Un autre paramètre important se mesure en litres et porte le nom de volume total de distribution ; il s'agit d'un volume fictif, celui qu'aurait un récipient qui contiendrait tout le médicament présent dans l'organisme à la concentration qu'il a dans le sang ; ce paramètre mesure son degré de fixation dans les tissus. Ces paramètres permettent de préciser les conditions d'utilisation.

La pharmacocinétique aide aussi à modifier les modalités d'administration. Ainsi, la perfusion continue permet d'obtenir un taux plasmatique constant en un temps donné : le plateau de concentration peut être choisi à l'avance et le temps mis pour l'atteindre dépend de la demi-vie du médicament.

4.2 La pharmacodynamie

Cette branche de la pharmacologie étudie les effets des médicaments sur l'organisme, que ces effets soient bénéfiques ou indésirables. La pharmacodynamie essaie de les quantifier et de les relier



à la dose administrée ou aux paramètres pharmacocinétiques. Pour tous les médicaments, il existe, entre la dose et les effets enregistrés, une relation complexe et difficile à établir : en dessous d'une certaine dose, le produit est inefficace, au delà d'une autre sa toxicité devient excessive.

On peut quantifier les effets toxiques pour les mettre en relation avec les données pharmacocinétiques comme l'exposition au médicament, en mesurant par exemple la diminution des globules blancs ou des plaquettes sanguines, qui est le reflet de ce paramètre pour des substances ayant une toxicité sanguine importante.

A ce titre, l'évaluation précoce des caractéristiques pharmacocinétiques d'un tel composé chez un malade donné peut permettre de prédire l'importance du déficit globulaire et de prendre les mesures appropriées pour en limiter les effets.

4.3 Le Développement d'un médicament



FIG. 1 – Les différentes phases des essais cliniques

Les essais cliniques (Figure 1) commencent toujours par de l'expérimentation animale. Elle permet d'éliminer rapidement les molécules létales ou toxiques. Elle permet grâce à des études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de recherche de dose de sélectionner les molécules au effets secondaires moindres. On l'appelle la **Phase Préclinique**.

Les essais cliniques proprement dit s'effectuent sur l'homme avec les molécules les plus efficaces et les moins toxiques. Ils sont réalisés en quatre phases : **Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV**

La Phase I est effectuée sur un petit nombre de patients (une dizaine). Elle permet de s'assurer que la molécule n'est pas toxique et réaliser une étude pharmacocinétique de cette molécule.

La Phase II concerne un petit groupe homogène de quelques dizaines de patients et permet de mettre en évidence l'efficacité du médicament.

La Phase III permet de recueillir plus d'informations sur l'efficacité et la tolérance du médicament par rapport à d'autres médicaments ou un placebo. Elle est réalisée sur plusieurs centaines de personnes malades.

La Phase IV débute à la mise sur le marché et regroupe plusieurs milliers de patients à travers le monde. Cela permet d'affiner la connaissance du médicament et de mieux évaluer sa place dans la stratégie thérapeutique de la maladie.

Le service où j'ai effectué mon stage étudie la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamique sur des médicaments en phase préclinique, I et II de développement. Les données qui sont utilisés ont d'abord été assemblées par le service de Data - Management afin d'éliminer les erreurs. Les données sont ensuite formatées dans un fichier de données utilisable par les programmes de modélisation.

4.4 Les modèles à compartiments

4.4.1 Principe

Le concept de base permettant de comprendre le devenir du médicament dans l'organisme est assez simple : l'individu est en fait considéré comme une boîte noire, c'est-à-dire un volume. On s'intéresse à ce qui entre et ce qui sort de ce volume.

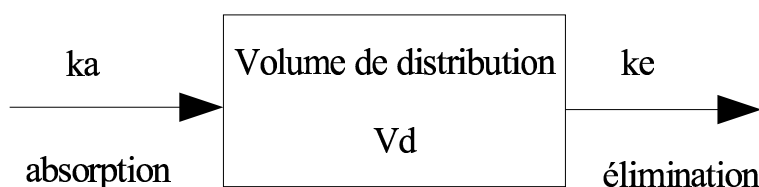


FIG. 2 – Principe du modèle à compartiments

La boîte peut correspondre à un ou plusieurs compartiments. On peut complexifier le modèle pour prendre en compte par exemple le fait que le médicament est d'abord dans l'intestin, puis passe dans le sang et perfuse dans certains organes, avant d'être éliminé par métabolisation ou excrétion.

4.4.2 Détermination du nombre de compartiments

Pour déterminer le nombre de compartiment la méthode est simple et empirique. On trace la courbe de la concentration en fonction du temps. Celle-ci est de nature exponentielle. Une transformation semi-logarithmique permet d'obtenir une droite dont la pente indique la vitesse d'élimination.

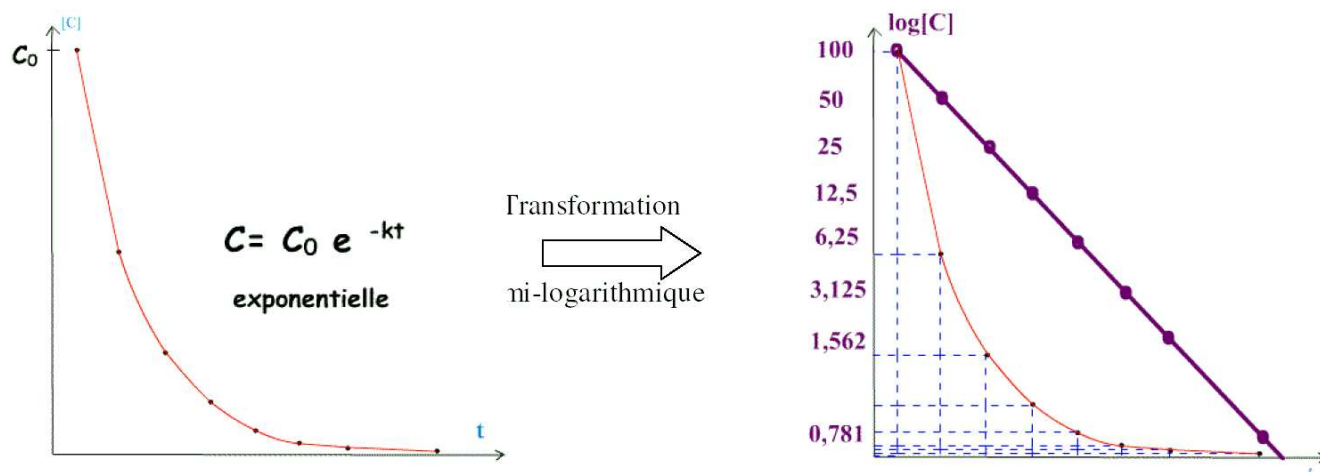


FIG. 3 – La courbe exponentielle et ses propriétés

Si le modèle comprend plusieurs compartiments (Figure 4, Page 15), la courbe sera la somme de plusieurs exponentielles. La transformation semi-logarithmique donnera plusieurs droites correspondant aux différents compartiments.

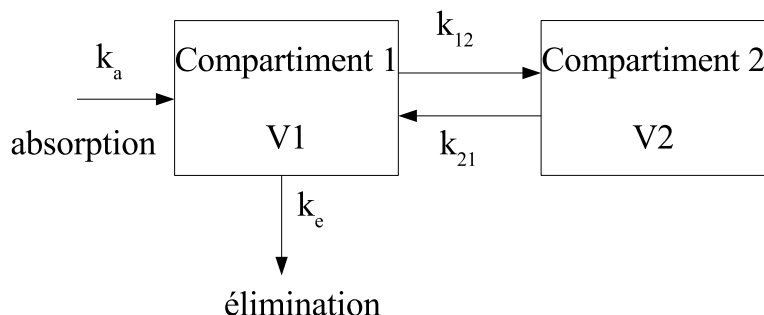


FIG. 4 – Modèle pharmacocinétique à deux compartiments

Le compartiment central (compartiment 1) englobe le sang et les organes bien perfusés (foie, rein, etc.) tandis que le compartiment périphérique (compartiment 2) englobe les organes moins bien perfusés. Les échanges entre les deux compartiments sont régis par les deux constantes de transfert k_{12} et k_{21} . L'élimination du médicament se fait à partir du compartiment central avec une constante d'élimination k_e .

La clairance totale du médicament, exprimée généralement en millilitre par minute et définie comme le volume de plasma totalement épuré de la substance par unité de temps, se calcule de la manière suivante : $CL = k_e * V1$. Elle correspond en réalité à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament (rein, foie, etc.).

Dans le cas d'une administration extravasculaire, il faut aussi tenir compte de la constante d'absorption k_a qui représente la vitesse de transfert entre le site d'administration et le compartiment central, et du coefficient de biodisponibilité (F) qui représente la fraction de la dose totale atteignant la circulation générale. $V1$, $V2$, k_e , k_{12} , k_{21} et éventuellement k_a et F constituent donc les paramètres pharmacocinétiques pour un modèle à deux compartiments.

Le nombre de compartiments à prendre en considération reflète généralement la complexité d'un modèle : plus le modèle possède un grand nombre de compartiments, plus nombreux sont les paramètres pharmacocinétiques qui entrent en jeu.

La pharmacocinétique de population va devoir estimer la distribution statistique de ces différents paramètres dans la population considérée. Plusieurs programmes informatiques s'inspirent de cette notion de modèles à compartiments pour étudier la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie d'un médicament.

Nous pouvons par exemple citer Kinetica 4.0 (InnaPhase Corporation, Philadelphia, Pennsylvania, USA). Le logiciel le plus connu, mis au point par S. Beal et L. Sheiner et par ailleurs utilisé par le département SMA Metabolism and PK reste cependant NONMEM (University of California, San Francisco, California, USA).

4.5 La modélisation à effet mixte grâce au logiciel NONMEM

L'idée de la pharmacocinétique de population est de ne jamais considérer un patient comme un individu isolé mais comme membre d'une sous-population particulière. Cela signifie que les paramètres pharmacocinétiques de cet individu sont exprimés par une valeur moyenne de population pondérée par une variabilité interindividuelle. Le modèle non linéaire à effets mixtes met



parfaitement en jeu cette notion d'incertitude puisque chaque paramètre pharmacocinétique est décomposé en une somme de deux termes : un terme appelé **effet fixe**, constant dans la population donnée et correspondant à la partie déterministe du modèle, et un terme appelé **effet aléatoire**, variable d'un patient à l'autre et exprimant la variabilité interindividuelle. C'est à ces deux effets que l'on doit le nom d'effet mixte.

Ainsi, la clairance¹ d'un patient quelconque i peut s'écrire sous la forme : $CL_i = CL + (\eta^{CL})_i$ où CL désigne l'effet fixe et $(\eta^{CL})_i$ l'effet aléatoire pour le patient i .

Dans NONMEM, l'effet fixe du paramètre pharmacocinétique est exprimé à l'aide d'un **paramètre de structure** noté **THETA**, ou **paramètre à effet fixe**. Dans le cas le plus simple et en considérant que la clairance est le premier paramètre pharmacocinétique analysé, l'effet fixe s'exprime de la manière suivante : $CL = THETA(1)$. En réalité, l'expression est plus complexe puisqu'elle met généralement en jeu des covariables telles que le poids (WT) ou la clairance à la créatine ($CrCL$).

Exemple : $CL = THETA(1) * (WT/70kg)^{THETA(2)} * (CrCl/6(L/H))^{THETA(3)}$

Tous les traitements statistiques se font en suivant le même processus : Récupération des résultats dans un fichier textes formatés utilisable pour la suite du traitement. Ce fichier contenant les résultats de l'étude clinique est appelé « data file » et se présente sous la forme suivante (Figure 8, Page 25).

Ce fichier contient toutes les données utiles : numéro de l'étude, numéro du patient, la date, l'heure, la dose initiale, la concentration de la molécule, le sexe, l'âge, le poids, la taille, etc... C'est ce fichier qui fournit à NONMEM et qui lui sert de base pour faire les calculs de régression.

La détermination du modèle est effectuée par le pharmacométricien grâce à un fichier de contrôle lui-aussi fourni à NONMEM. Il est rédigé dans un pseudo-code FORTRAN. (Figure 9, page 26)

Afin de déterminer le modèle à choisir, des calculs et des courbes simples sont réalisés, permettant de visualiser facilement et rapidement le type de modèle qu'il va falloir choisir. Ensuite, la détermination de chaque paramètre initial du modèle (Thétas, Etas, Sigmas) ainsi que les formules les reliant sont choisies par le statisticien, grâce à son expérience et aux informations connues sur le médicament, son mode de diffusion ainsi que grâce à des modèles déjà réalisés sur des molécules proches.

Le fichier de contrôle fait référence au fichier de données (Cf Deuxième Ligne Figure 9, Page 26, Annexe2). NONMEM fait une régression à partir des données pour obtenir un modèle, dont il évalue la pertinence grâce à l'Objective Function (OF). Puis il effectue un certain nombre d'itération, en faisant varier les paramètres afin d'obtenir un OF minimum. A la suite de cela un fichier de rapport est généré. Puis l'ensemble des fichiers est compressé au sein d'une archive.

5 Travaux réalisés

J'ai réalisé mon stage en compagnie de Matthieu Malary. Nous avons continué dans notre stage les travaux effectués par Justine Lahaye, Matthieu Chosseler et Baptiste Moulinier en 2004 dans le cadre de leur stage de DESS.

5.1 Présentation des méthodes pharmacocinétiques

5.1.1 Initial Thetas

Cette méthode a précédemment été développée par Justine Lahaye, Promo 2004

¹La clairance est la fraction d'un volume théorique totalement épuré (c'est-à-dire ne contenant plus le médicament concerné) par unité de temps.



Principe de la méthode Initial Thetas Cette méthode fait varier aléatoirement les valeurs de tous ou certains des paramètres d'un modèle pharmacodynamique. Les nouvelles valeurs sont remplacées dans le fichier de contrôle et une nouvelle modélisation est lancée pour chaque groupe de nouvelles valeurs de paramètres.

But de cette méthode La variation des thétas initiaux permet de façon un peu empirique (valeurs générées aléatoirement) de trouver des valeurs de paramètres donnant une modélisation plus optimisée.

Exemple Prenons un exemple simple avec trois groupes de valeurs de thétas initiaux. Le résultat que donne NONMEM se trouve sur la figure 5, Page 17.

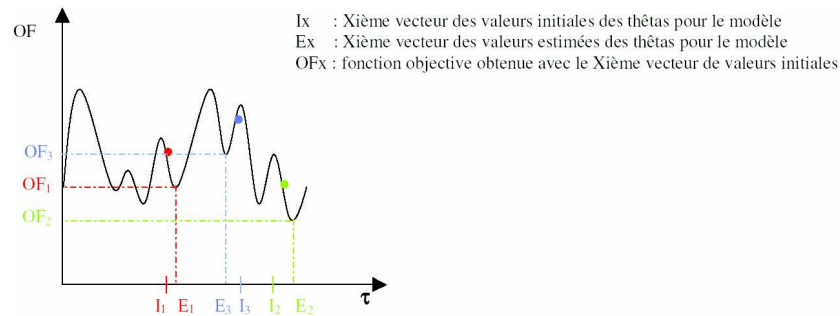


FIG. 5 – Fonction Objective et Théta

La fonction objective (OF : Objective Function) est un test statistique interne à NONMEM permettant de montrer si le modèle est plus comptable avec les données que d'autres. On voit ici que $OF_2 < OF_1 < OF_3$

C'est donc que le modèle 2 est le plus pertinent. C'est donc celui-ci qui devra servir pour faire des prédictions.

5.1.2 Jackknife

Cette méthode a précédemment été développée par Matthieu Chosseler, Promo 2004

Histoire Le principe du *Jackknife* a été inventé par le Britannique Maurice Quenouille en 1949. Il a ensuite été mis en application et développé en 1950 par John W. Turkey. C'est ce dernier qui lui a donné le nom de jackknife, qui signifie littéralement "couteau suisse" en français, afin de suggérer les multiples usages que l'on peut en faire.

Principe de la méthode Jackknife Le *Jackknife* consiste à générer autant d'échantillons qu'il y a d'individus dans l'échantillon original en enlevant à chaque fois un individu. On se retrouve ainsi avec des échantillons dont la taille est inférieure d'un individu par rapport à l'échantillon original. Dans chaque échantillon, l'individu manquant est différent, puisque ce choix n'est pas fait de manière aléatoire.

But de cette méthode Le *Jackknife* se révèle très utile pour vérifier la véracité d'estimations de données statistiques. C'est une des méthodes les plus efficaces pour détecter d'éventuels biais d'échantillonnage.



Le *Jackknife*, en permettant l'obtention de statistiques sur l'échantillon diminué d'un individu à chaque fois, permet de détecter ceux qui ont une grande influence sur les paramètres statistiques de l'échantillon. On peut par conséquent se faire une idée du caractère représentatif de cet échantillon.

5.1.3 Bootstrap

Cette méthode a précédemment été développée par Baptiste Moulinier, Promo 2004

Histoire Le *Bootstrap* est une technique de rééchantillonnage mise au point et présentée pour la première fois en 1979 par Efron et Tibshirano, car elle nécessite des calculateurs puissants n'existant pas auparavant.

Principe de la Méthode Bootstrap Cette méthode permet de générer automatiquement un grand nombre d'échantillon à partir de l'échantillon initial. Elle consiste à tirer aléatoirement et avec remise des individus d'un échantillon initial pour constituer un grand nombre de nouveaux échantillons dont la taille est inférieure ou égale à celle de l'échantillon d'origine.

But de cette méthode L'observation de la répartition d'un paramètre donné est possible, quand des simulations ont été effectués sur l'ensemble des échantillons créés. On peut alors savoir si l'estimation du paramètre faite à partir de l'échantillon initial est correcte.

5.1.4 Variation Onetheta

Cette méthode a été développée par nous-mêmes.

Principe de la méthode Variation of Onetheta La méthode *Variation Onetheta* consiste à faire varier l'un des paramètres du modèle (un θ) sur un certain intervalle et de calculer l'objectivité du modèle pharmacodynamique pour chacune de ces valeurs.

But de cette méthode *Variation Onetheta* permet de vérifier que la valeur actuelle du paramètre donne un modèle le plus objectif possible ou, dans le cas contraire, elle permet au pharmacométricien de pouvoir trouver une valeur plus adéquate.

5.1.5 Simplefit

Cette méthode a été développée par nous-mêmes.

Principe de la méthode Simplefit Ce principe est proche de celui de la méthode *Jackknife*, mais ici on va prendre les individus un par un. Donc s'il y a 10 individus dans un échantillon, on va faire 10 échantillons de 1 individu.

But de cette méthode *Simplefit* permet de voir si un des individus de l'échantillon n'est pas radicalement différent des autres individus, ce qui aurait une influence sur le modèle général.



5.2 Découverte du S-Plus et reprise des travaux de nos prédécesseurs

Dans un premier temps, afin de nous faire découvrir le langage S-Plus et comprendre le travail effectué par nos prédécesseurs, nous avons modifié leurs programmes.

En effet les méthodes InitialThetas , Bootstrap et Jackknife lancent un nombre important de processus de NONMEM. Ces processus peuvent echouer ou durer un temps très long. On nous a demandé de scinder le fonctionnement de ces méthodes en deux étapes : d'une part lancement des processus NONMEM, d'autre part génération des rapports. (Figure 6, Page 20)

Toutes les fonctions développées par nos prédécesseurs, ainsi que celles développées par nous-même peuvent toujours avoir deux entrées possibles. Soit on fournit l'archive NONMEM de départ, soit un fichier de contrôle faisant référence à un fichier de données présent dans le répertoire.

Certains paramètres permettent de définir l'espace de travail, d'autres sont spécifiques aux fonctions. Nous avons rajouté un paramètre appelé `runlevel`.

- Runlevel 0 : c'est le mode par défaut, la fonction marche exactement comme avant.
- Runlevel 1 : Les processus NONMEM sont lancés. La fonction retourne un objet S-Plus contenant des paramètres nécessaire au Runlevel 2.
- Runlevel 2 : Ce mode nécessite l'objet retourné au Runlevel 1. Il vérifie que tous les processus sont terminés et génère les rapport.

Le Runlevel 2 possède un paramètre facultatif `nmrState` qui un vecteur contenant l'état terminé ou non des processus NONMEM sous forme de 0 ou de 1. Il peut être fourni soit par la fonction d'attente ou par la fonction de test des processus de NONMEM.

5.3 Variation Onetheta

Le développement de la méthode Variation Onetheta a été effectué par nous-même. Dans un but de cohérence, nous avons repris le même processus général que nos prédécesseurs (Figure 6, Page 20).

Comme nous l'avons vu précédemment (Cf. 5.1.4, Page 18), le but de la méthode est de faire varier un seul théta du modèle sur un certain intervalle. Les paramètres spécifiques de la méthode sont donc le numéro du théta en question, le pourcentage de variation de la valeur du théta et le nombre de nouvelles valeurs calculées sur cet intervalle.

Les valeurs initiales des thetas sont inscrites dans le fichier de contrôle. Comme on cherche à savoir quelle est l'influence de la valeur du théta sur l'objectivité du modèle, cette valeur devra être fixe.

La méthode, avant de créer les répertoires de travail, extrait les données des fichiers donnés en entrée et les place dans des objets S-Plus. L'un de ces objets contient le fichier de contrôle original. Après avoir généré les nouvelles valeurs un fichier de contrôle est généré pour chacune d'elles et placé dans un sous répertoire.

Dans cette méthode il n'y a pas de modification du fichier de données. Un processus NONMEM est lancé dans chaque sous-répertoire.

En Runlevel 0, le programme rentre dans un boucle d'attente. En Runlevel 1 / 2, c'est l'utilisateur qui s'aperçoit de la fin des processus NONMEM.

De toutes les manières, une fois ces processus terminés le programme extrait les résultats de chaque processus. Il peut arriver que le calcul de NONMEM, soit à cause d'une erreur dans le fichier de contrôle original, auquel cas les résultats du processus sont retirés du rapport final, soit par ce que les résultats ont le statut `MINIMIZATION TERMINATED`.

Ce statut signifie que les itérations internes à NONMEM n'ont pas réussi à minimiser totalement l'Objective Function au bout du nombre d'itérations fixé par le fichier de contrôle. Cela a pour conséquence de générer des points aberrants sur les courbes du rapport.

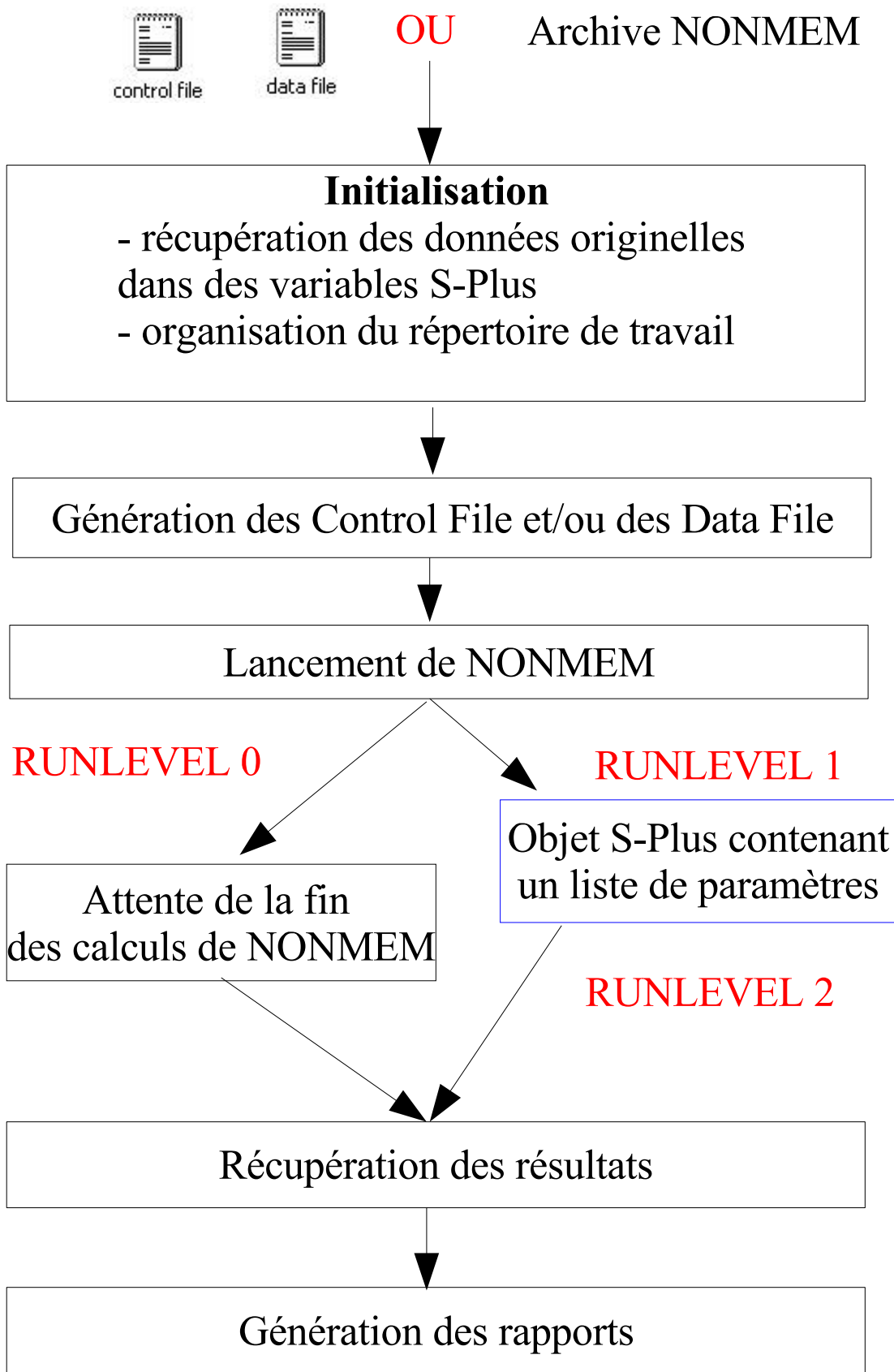


FIG. 6 – Processus général





Pour chacun de ces processus la méthode InitialTheta est donc lancée pour 5 nouvelles valeurs. Le résultat d'un des processus parmi les 5 processus est sélectionné parce qu'il a la plus petite OF. Ce résultat est mis à la place du résultat original qui était TERMINATED. Il portera la mention *R.

Sur la figure 10 (Page 27), on peut voir les informations sur le θ de l'archive originale.

Les résultats sont rassemblés dans un tableau (Figure 11, Page 28). Ce tableau sert de base pour tracer la courbe brute (Figure 13, Page 30).

L'intérêt de la méthode est de comparer l'ancienne valeur de l'OF avec les nouvelles. Un nouveau tableau (Figure 12, Page 29) est donc généré avec une colonne $OF_{Initial} - OF$. Ce qui permet de faciliter la comparaison.

Une courbe est ensuite tracée en fonction de cette colonne (Figure 14, Page 31). La différence entre deux OF peut être comparée à la p-valeur du χ^2 avec une erreur de première espèce de 5%, 1% et 0.1%. Des barres correspondants à ces valeurs sont tracées sur la courbe. Sur l'exemple, on peut voir celles à 5% et à 1%.

5.4 Simplefit

Il s'agit de la deuxième méthode que nous avons développée au cours de notre stage. Elle reprend aussi le processus général (Figure 6, Page 20) avec les `runlevel 0, 1, 2`.

La spécificité de la méthode a entraîné des modifications de ce processus. En effet, une modélisation avec un seul individu ne se paramètre pas du tout de la même façon que dans le cas d'un groupe d'individu. Il faut donc fournir un fichier de contrôle adapté à un individu. Nous n'avons pas pu optimiser ce processus. Ce sera donc au pharmacométricien lui-même de modifier le fichier de contrôle.

Il y a donc deux nouvelles manières de fournir des données : soit en donnant une archive et un fichier de contrôle modifié, soit en donnant une archive contenant le fichier de contrôle modifié.

Le fichier de contrôle modifié est stocké dans une variable S-Plus, lors de l'extraction des données. Le programme crée autant de sous-répertoires qu'il y a de patients dans le fichier de données. Les données de chaque patient sont stockées séparément dans un nouveau fichier de données stocké dans le sous-répertoire du patient. Un fichier de contrôle est créé dans chaque sous-répertoire à partir de la variable S-Plus. Puis un processus NONMEM est lancé dans chaque sous-répertoire.

Une fois tous les processus terminés, les résultats sont extraits des archives nouvellement générées. De la même manière que dans la méthode Variation Onetheta, les processus qui ont le status MINIMIZATION TERMINATED sont recalculés grâce à la méthode InitialThetas. Les résultats qui ont un OF minimum remplacent ceux qui ont échoués.

Les rapports sont ensuite générés à partir de ces données extraites ou recalculées.

Documentation Pour ces deux fonctions, nous avons rédigé une documentation. Celle-ci a été écrite en SGML (Standard Generalized Markup Language). Ce langage est l'ancêtre du célèbre HTML (Hyper Text Markup Language) et du XML (eXtended Markup Language). Il est utilisé par S-Plus pour être intégré dans la documentation. Celle-ci devient alors directement accessible à partir de la console S-Plus (Figure 7, Page 22).



```

<!doctype s-function-doc system "s-function-doc.dtd" [
<!entity % S-OLD "INCLUDE">
]
>
<s-function-doc>
<s-topics>
<s-topic> simplefit </s-topic>
</s-topics>
<s-title>
Simplefit Program
</s-title>
<s-description>
Generation of new samples from initial sample for individual studies and
</s-description>
<s-usage>
<s-old-style-usage>
simplefit(src, con=NULL, path=".", dest=".", exp.bool=F, runlevel=0, list
</s-old-style-usage>
</s-usage>
<s-args-required>
</s-args-required>
<s-args-optional>
<s-arg name=" src ">
The source giving the original data to use in order to run the program. <
This source can be :<br> - an archive (the src parameter is a numeric con
- a control file (the src parameter is a string containing the name of t
</s-arg>
<s-arg name=" con ">
The con file is a control file modified for the individual study.
</s-arg>
<s-arg name=" path ">
The path to the src. It is the current directory by default. If the src i
directory containing the archive, else it is the path to the control file
</s-arg>
<s-arg name=" dest ">
The dest is the directory of destination which the nmr runs are started.
</s-arg>
<s-arg name=" exp.bool ">
A boolean saying if the user would like to have reports with logarithmic
(TRUE) or not (FALSE)
</s-arg>
<s-arg name=" runlevel ">
Runlevel = 0 - It's default mode, the program start NONMEN and the creat

```

FIG. 7 – Exemple d'un fichier d'aide en SGML



6 Conclusion

Mon stage m'a permis d'utiliser ma double compétence de biologiste et d'informaticien. J'ai découvert les méthodes statistiques utilisées en pharmacocinétique utilisées dans l'équipe de pharmacométriciens de Francfort sur le Main. Mes connaissances de base en statistique m'ont servi pour les comprendre, car certaines notions m'étaient un peu étrangère au début. Mes connaissances en informatique et l'autonomie d'apprentissage acquises à l'IUP m'ont été utiles pour apprendre un nouveau langage informatique : le S-Plus.

Et j'ai ensuite pu automatiser deux méthodes statistiques. La méthode Variation Onetheta permet aux pharmacométriciens de voir sur une courbe l'influence d'un paramètre sur un modèle. La méthode Simplefit quant à elle permet de voir comment le modèle se comporte avec chaque patient.

Ce stage a aussi été l'occasion de perfectionner ma connaissance de la langue allemande. Travailler dans un grand groupe comme Sanofi-Aventis m'a donné un bon aperçu du monde du travail.

La démarche d'automatisation de méthodes statistiques va se poursuivre au sein de l'équipe. Mon stage-projet se placera l'optique de celle-ci. Il s'agira de programmer une autre méthode statistique un peu plus complexe. Mais le choix de celle-ci n'est pas encore arrêté.



7 Bibliographie

Mathematical Modeling of Pharmacokinetic Data , David W. A. Bourne, Ph.D., College of Pharmacy Health Sciences Center Oklahoma University

S-Plus Essentials II The Command Line , Insightful

An introduction to mixed effect modeling , L.B Sheiner T. H. Grasela, Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics, Vol 19 (June supplement 1991)

Einführung in S-Plus , Martin Theus, Universität Augsburg, LS für Rechnerorientierte Statistik un Datenanalyse

Web J'ai aussi consulté beaucoup de sites Internet dont la liste serait fastidieuse et inutile. Je tiens à souligner tout de même l'excellent site **Comment ça marche ? [l'informatique]**
www.commentcamarche.net .

8 Annexes

8.1 Annexe 1

ID	TIME	AMT	RATE	CONC	MDV	CMT	EVID	PCMT	DGRP	LABL	WT	HT	AGE	SEX	CLCR	
1	0.00	500	0	0.0000	1	1	1	3	500	PO_DOSE	73.2	173	31	2	7.54	51.8
1	0.50	0	0	4.0019	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.54	51.8
1	1.00	0	0	5.5022	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.53	51.8
1	2.00	0	0	4.8827	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.52	51.8
1	4.00	0	0	3.8117	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.49	51.8
1	6.00	0	0	2.9267	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.46	51.8
1	8.10	0	0	2.2403	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.43	51.8
1	12.00	0	0	1.2171	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.38	51.8
1	16.00	0	0	0.6679	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.32	51.8
1	24.00	0	0	0.3158	0	3	0	3	500	PLASMA	73.2	173	31	2	7.22	51.8
2	0.00	500	0	0.0000	1	1	1	3	500	PO_DOSE	63.1	168	41	2	6.96	46.6
2	0.50	0	0	7.6662	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.96	46.6
2	1.00	0	0	7.0924	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.96	46.6
2	2.00	0	0	6.4259	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.95	46.6
2	4.00	0	0	4.3544	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.94	46.6
2	6.00	0	0	2.9303	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.93	46.6
2	8.00	0	0	2.7519	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.92	46.6
2	12.00	0	0	1.5452	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.90	46.6
2	16.00	0	0	0.8061	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.88	46.6
2	24.00	0	0	0.3172	0	3	0	3	500	PLASMA	63.1	168	41	2	6.84	46.6
3	0.00	500	0	0.0000	1	1	1	3	500	PO_DOSE	55.5	160	41	2	7.14	41.6
3	0.50	0	0	1.0684	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	7.13	41.6
3	1.00	0	0	2.0173	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	7.11	41.6
3	2.00	0	0	9.2194	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	7.08	41.6
3	4.00	0	0	5.0079	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	7.02	41.6
3	6.00	0	0	3.7046	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	6.96	41.6
3	8.00	0	0	2.7111	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	6.90	41.6
3	12.00	0	0	1.4441	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	6.79	41.6
3	16.00	0	0	0.7142	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	6.68	41.6
3	24.00	0	0	0.2693	0	3	0	3	500	PLASMA	55.5	160	41	2	6.47	41.6
4	0.00	500	0	0.0000	1	1	1	3	500	PO_DOSE	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	0.50	0	0	0.3319	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	1.00	0	0	2.2650	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	2.00	0	0	6.0122	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	4.00	0	0	3.8868	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	6.00	0	0	2.8472	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	8.00	0	0	2.2171	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	12.00	0	0	1.4061	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	16.00	0	0	0.6193	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
4	24.00	0	0	0.2279	0	3	0	3	500	PLASMA	67.0	167	30	2	8.52	47.9
5	0.00	500	0	0.0000	1	1	1	3	500	PO_DOSE	52.5	165	29	2	5.77	41.2
5	0.53	0	0	2.0682	0	3	0	3	500	PLASMA	52.5	165	29	2	5.78	41.2

FIG. 8 – Exemple d'un fichier de données

8.2 Annexe 2

```

PROBLEM variable input delay: bateman + 2cmt disposition
DATA nm.test.dat  IGNORE=@
INPUT ID TIME AMT RATE CONC=DV MDV CMT EVID PCMT DGRP LABEL=DROP
T HT AGE SEX CLCR LBM
SUBROUTINES ADVAN6  TRANS1  TOL=3
MODEL
OMP=(DEPOT,DEFDOSE)
OMP=(TRANSIT)
OMP=(CENTRAL,DEFOBS)
OMP=(PERIPHER)
PK
CALLFL  = -1
EPSIL   = 1.D-4
IDN=CLCR/6
IZE=LBM/50
ST=MIXEST
F (MIXNUM.EQ.2) THEN
FMAT = THETA(8)      ; ABSORPTION RATE
FMTT=THETA(9) ; MEAN TRANSIT to ABSORPTION
LSE
MAT=1
MTT=1
NDIF.....
MAT = FMAT*THETA(1)*EXP(ETA(1))      ; ABSORPTION RATE
V=THETA(10)
MTT= FMTT*THETA(2)*EXP(CV*ETA(1)) ; MEAN TRANSIT to ABSORPTION
LN=THETA(3)
LR=THETA(4)
CL = (CLN*SIZE+CLR *KIDN) *EXP(ETA(2)) ;LOSS RATE DRUG
V3 = THETA(5)*EXP(ETA(3)) *SIZE      ;CENTRAL VOL
V4 = THETA(6)*EXP(ETA(4)) *SIZE      ;PERIPHER VOL
DVZ = THETA(7)*EXP(ETA(5)) *SIZE      ;VZ-VSS VOL
VSS=V3+V4
VZ= VSS+DVZ
L2=CL/VZ
N=1
TR=(NN+1)/MTT
23=1/MAT
30=CL/V3
43=L2*(VZ-V3)/(VZ-VSS)
34=K43*V4/V3
3 = V3
DES
  AMT dosing
ADT(1) = -KTR*A(1)

```

FIG. 9 – Exemple d'un fichier de contrôle



8.3 Annexe 3

PopPK-VariationTheta-Report

August 11, 2005

1

VARIATION OF THETA REPORT

ARCHIVE NUMBER : 3747549

1 General information

You have choose to variate the theta CL (initial value : 10 , final value : 9.21 ,
OF: 566.403) in the interval of 50 percent with 10 new values.

2 Results

1

FIG. 10 – Exemple d'un rapport Variation d'un Théta, Page 1



Table 1: Variation of Theta CL

Theta	OF	OF-InitialOF	Archive	Sub	Message
5	568.993	2.59	3452480	1	MINIMIZATION SUCCESSFUL
6.11	568.586	2.183	3452481	2	MINIMIZATION SUCCESSFUL
7.22	567.37	0.967	3452482	3	MINIMIZATION SUCCESSFUL
8.33	566.727	0.324	3452483	4	MINIMIZATION SUCCESSFUL
9.44	566.429	0.026	3452484	5	MINIMIZATION SUCCESSFUL
10.6	567.192	0.789	3452485	6	MINIMIZATION SUCCESSFUL
11.7	568.655	2.252	3452486	7	MINIMIZATION SUCCESSFUL
12.8	570.325	3.922	3452487	8	MINIMIZATION SUCCESSFUL
13.9	571.911	5.508	3452488	9	MINIMIZATION SUCCESSFUL
15	573.318	6.915	3452489	10	MINIMIZATION SUCCESSFUL

Table 2: Variation of Theta CL

Theta	OF	OF-InitialOF	Archive	Sub	Message
5	568.993	2.59	3452480	1	MINIMIZATION SUCCESSFUL
6.11	568.586	2.183	3452481	2	MINIMIZATION SUCCESSFUL
7.22	567.37	0.967	3452482	3	MINIMIZATION SUCCESSFUL
8.33	566.727	0.324	3452483	4	MINIMIZATION SUCCESSFUL
9.44	566.429	0.026	3452484	5	MINIMIZATION SUCCESSFUL
10.6	567.192	0.789	3452485	6	MINIMIZATION SUCCESSFUL
11.7	568.655	2.252	3452486	7	MINIMIZATION SUCCESSFUL
12.8	570.325	3.922	3452487	8	MINIMIZATION SUCCESSFUL
13.9	571.911	5.508	3452488	9	MINIMIZATION SUCCESSFUL
15	573.318	6.915	3452489	10	MINIMIZATION SUCCESSFUL



Figure 1: Variation of Theta CL

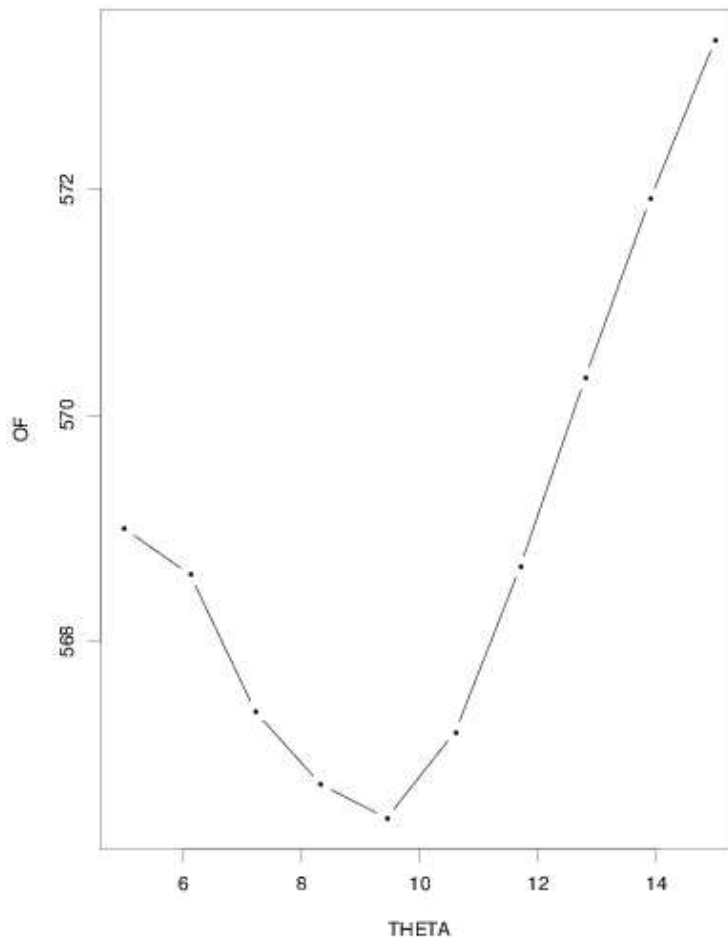


FIG. 13 – Exemple d'un rapport Variation d'un Théta, Page 4



Figure 2: Variation of Theta CL Theta (OF-initialOF)

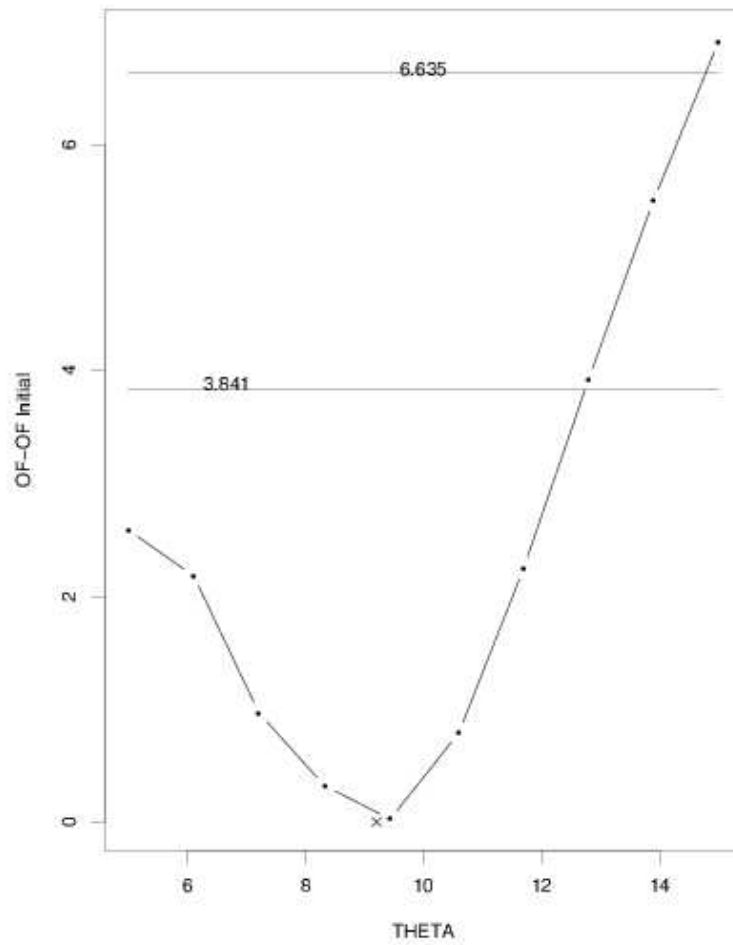


FIG. 14 – Exemple d'un rapport Variation d'un Théta, Page 5



Resumé

J'ai réalisé mon stage de M1 au sein de Sanofi-Aventis à Francfort sur le Main (Allemagne), au sein de l'équipe de pharmacocinétique/pharmacodynamie des populations. Cette équipe est composée de trois personnes : Les Dr. Willi Weber , Dr Diether Rüppel ainsi que de Heiner Speth, notre maître de stage. Nous avons intégré l'équipe à la suite d'autres stagiaires qui y ont effectués leur stage de DESS l'année dernière.

Ce stage m'a donné l'occasion de découvrir des domaines de la biologie que je ne connaissais pas trop : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des populations. L'équipe de Francfort utilise le programme de régression mathématiques NONMEM pour ces recherches. Elle utilise le langage S-Plus afin d'automatiser des méthodes d'analyse statistique.

Nous avons tout d'abord étudié la manière dont avaient été programmé les fonctions de nos prédécesseurs, avant de programmer les deux nouvelles fonctions. La méthode Variation Onetheta permet de visualiser l'influence d'un paramètre sur le modèle pharmacocinétique. La méthode Simplefit permet de détecter un patient qui aurait une pharmacocinétique anormale. Nous avons enfin rédigé des documentations pour ces deux nouvelles fonctions.

Abstract

My training course of first year of Master took place at Sanofi-Aventis in Frankfurt an Main (Germany), within the team of pharmacocinetic/pharmacodynamic of the populations. This team is made up of three people : Dr. Willi Weber , Dr Diether Rüppel and Heiner Speth, our Master of training course. We integrated the team following other trainees who carried out their training course of DESS there last year.

It was a opportunity to me to discover fields of the biology which I did not know too much : the pharmacokinetic one and the pharmacodynamics of the populations. The team of Frankfurt uses the program of regression mathematics NONMEM for this research. She uses the S-Plus language in order to automate methods of statistical analysis.

We have first study the way in which the functions of our predecessors had been programmed, before programming the two new functions. The method Variation Onetheta makes it possible to visualize the influence of a parameter on the pharmacokinetic model. The Simplefit method makes it possible to detect a patient who would have pharmacokinetic abnormal. We finally wrote documentations for these two new functions.