Rubrique : Articles Originaux et Notes Techniques

L'Analyse Statistique Bayésienne de Données Toxicocinétiques

—

Bayesian Statistical Analysis of Toxicokinetic Data

Sandrine Micallef, Céline Brochot et Frédéric Yves Bois

INERIS, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, Unité de Toxicologie Expérimentale.

Correspondance : Sandrine Micallef
INERIS
Parc Technologique ALATA
PB 2
60550 Verneuil en Halatte
tel : 03 44 55 61 68
fax : 03 44 55 66 05
email : sandrine.micallef@ineris.fr

Résumé

L'évaluation de la toxicité des produits chimiques passe par une étude de leur toxicocinétique. Cette dernière vise à établir un lien entre l'exposition à une substance toxique et la quantité de celle-ci atteignant les tissus cibles de l'action toxique. Pour ce faire, l'expérimentation recueille des données de distribution spatiale et temporelle de la substance dans l'organisme étudié (par exemple, des mesures de concentration sanguine en différents instants). Il est ensuite possible de construire des modèles mathématiques paramétrés (modèles toxicocinétiques) pour caractériser la relation entre l'exposition et la quantité interne de toxique. Ces modèles sont généralement des modèles compartimentaux et reposent fréquemment sur une description physiologique de l'organisme. Des traitements statistiques appropriés permettent d'ajuster ces modèles à l'aide des données expérimentales. Nous décrivons comment l'analyse bayésienne permet de prendre en compte et d'estimer l'incertitude et la variabilité inhérentes aux données toxicocinétiques. Elle intègre l'information disponible *a priori* sur la valeur des paramètres, limitant, de ce fait, le nombre d'expositions expérimentales nécessaires. Le processus bayésien d'analyse de données comprend l'estimation des paramètres (calibration), la vérification et la validation des modèles. Ce processus peut ensuite être complété par le choix entre plusieurs modèles construits à partir d'hypothèses différentes, l'optimisation de nouveaux protocoles expérimentaux. Une illustration de l'approche bayésienne est proposée pour le cas du 1,3-butadiène, substance chimique considérée comme potentiellement carcinogène pour l'humain.

Mots-Clés : Modèles toxicocinetiques
Statistique bayésienne
Simulations stochastiques
1,3-Butadiène

Summary

Risk assessment for chemicals calls for toxicokinetic study to establish a link between exposure and the quantity reaching target tissues or cells. To characterize this link, experimental data on the spatiotemporal distribution of the substance in the body (*e.g.*, blood concentrations at various times) can be collected, and analyzed with parametric models (called toxicokinetic, TK, models). These models are generally compartmental, and can be based on physiology (PBTK models). Adequate statistical treatment allows fitting of TK/PBTK models to the data. Bayesian analysis, in particular, takes into account and estimates uncertainty and variability inherent to TK data. In that framework, *prior* information on parameter values can be integrated in the estimation procedure, limiting the need for experimental exposures. In this paper, we detail the Bayesian process of TK analysis, including parameter estimation (or calibration), checking and validation of models. The process can be completed with model choice between competing models, or with the optimal design of experimental protocols. For an illustration, we analyze and model the toxicokinetics of 1,3-butadiene, a potential carcinogen for humans.

Keywords: Toxicokinetic modeling
Bayesian statistics
Stochastic simulations
1,3-Butadiene

Introduction

Les études toxicologiques ont pour objectif de comprendre et quantifier le lien entre l'exposition à une substance chimique et les effets qui en découlent. L'établissement de ce lien rend possible l'évaluation et la prédiction des risques encourus par les populations exposées à un agent toxique. La représentation du mécanisme d'intoxication ressort de deux disciplines : la toxicocinétique (description spatiale et temporelle de la concentration de la substance dans l'organisme) et la toxicodynamie (détermination de la relation entre la concentration interne et l'effet résultant). Cet article fait le point sur l'analyse statistique de données *toxicocinétiques*. Il prolonge la revue de la question faite par Bernillon et Bois [1], traitant essentiellement de la spécification et de la calibration bayésienne des modèles.

Les données disponibles au moment de répondre à une question toxicologique peuvent être classées en trois catégories : les résultats d'expérimentations anciennes ou réalisées spécifiquement pour répondre à la question, les covariables et l'information *a priori*.

- Les données expérimentales toxicocinétiques consistent en des mesures de concentrations ou de quantités de substance relevées en divers tissus ou fluides biologiques, au cours du temps, chez des animaux ou des volontaires humains exposés (voir Figure 2). Elles peuvent avoir été collectées lors d'études précédentes ou pour répondre à la question posée. L'expérimentation, si elle est nécessaire, doit respecter des contraintes éthiques et financières, qui font que les données toxicologiques sont assez éparses et obtenues sur une partie de la population concernée.
- Les covariables sont des caractéristiques directement mesurables sur les sujets avec une erreur négligeable. Typiquement, elles incluent l'âge, la masse corporelle, et le sexe des sujets considérés.
- Pour d'autres caractéristiques physiologiques (tels que le volume des organes ou les flux sanguins), des intervalles de valeurs plausibles sont souvent disponibles

dans la littérature [2,3]. Ces informations, dites "*a priori*", proviennent d'observations ou d'expérimentations *in vitro* ou *in vivo* antérieures et constituent une large part du corpus des connaissances en toxicologie.

Le rôle des covariables et des informations *a priori* diffère de celui des données expérimentales toxicocinétiques. Alors que les premières renseignent plus ou moins directement sur la valeur des caractéristiques spécifiques des sujets, les données expérimentales informent indirectement sur les paramètres de la biodistribution de l'agent considéré. La volonté, ou même la nécessité scientifique, de prendre en compte l'ensemble des informations disponibles et leurs incertitudes amènent à analyser les données toxicocinétiques dans un contexte statistique bayésien [4-6]. Un tel traitement ne peut se passer de modèles mathématiques.

Les modèles toxicocinétiques sont des outils mathématiques capables de décrire la distribution locale et temporelle d'un agent dans un organisme en fonction de ses caractéristiques [7-9]. Ils peuvent donc faire le lien entre covariables, données *a priori* et données expérimentales. Ces modèles simplifient la complexité physiologique en divisant le corps en "compartiments" et en considérant que les substances se distribuent uniformément à l'intérieur de chaque compartiment [10]. Pour autant que la structure anatomo-physiologique du corps soit sensiblement la même pour les individus d'une même espèce, de tels modèles sont capables de décrire la toxicocinétique d'une substance pour tous les sujets d'une population. Les différences entre individus peuvent ensuite s'expliquer par des valeurs de paramètres différentes d'un sujet à l'autre.

Un modèle adapté à l'analyse de données toxicocinétique se construit en plusieurs étapes. Dans un premier temps, la formulation d'hypothèses amène à structurer le modèle global et à en définir le domaine de validité. L'étape suivante consiste à construire un modèle détaillant le processus de distribution dans le corps. La modélisation doit ensuite être complétée par un modèle statistique tenant compte des incertitudes de mesure et/ou de la variabilité entre les observations de différents individus. Dans un cadre bayésien, une fois

le modèle global construit, les informations disponibles *a priori* sont rassemblées pour assigner des distributions de probabilité aux paramètres. Ces distributions sont ensuite mises à jour à partir des données observées. Cette étape constitue la "calibration" du modèle. Les étapes suivantes concernent la vérification de l'adéquation du modèle (en comparant ses prédictions sur le jeu de données ayant servi à calibrer le modèle, par exemple), sa validation, et éventuellement, la redéfinition de son domaine de validité. Si plusieurs modèles ont été définis et validés, il est possible de les comparer en mettant en place une procédure de choix de modèle. Enfin, le modèle choisi peut être inclus dans une procédure d'optimisation d'un plan expérimental pour permettre de collecter de nouvelles données de façon optimale. Par la suite, les nouvelles données peuvent être reprises dans le processus et permettre une nouvelle calibration. Ce processus global est résumé Figure 1. Cet article, explicite, dans le détail, ces différentes étapes.

Question toxicologique et données expérimentales

Pour illustrer le processus bayésien de construction d'un modèle toxicocinétique, nous prendrons le cas de l'estimation du métabolisme du 1,3-butadiène dans une population humaine. Le 1,3-butadiène est une substance chimique produite, notamment, lors de la combustion de produits pétroliers ou encore dans la manufacture des caoutchoucs, des latex et des résines synthétiques [11]. Il pénètre généralement dans l'environnement par les gaz d'échappement des véhicules et les gaz d'émission des foyers de combustion. Environ 70 000 travailleurs des industries pétrochimiques et plastiques y sont potentiellement exposés. Une exposition aiguë (>1000 parties par million en volume, ppm) au butadiène peut entraîner des dommages au niveau du système nerveux central, des troubles visuels, des nausées ou encore une baisse de la pression sanguine. En outre, des effets cancérigènes seraient potentiellement causés par l'exposition chronique à cette substance. Les effets cancérigènes ne seraient pas engendrés par le butadiène lui-même mais par ses métabolites (produits de sa dégradation enzymatique). Pour évaluer les risques encourus après une exposition au butadiène, sous l'hypothèse qu'il est

indirectement cancérigène, il est donc nécessaire de quantifier son métabolisme. Chez l'homme, une telle quantification est difficile puisqu'elle doit être réalisée à partir d'observations indirectes (par exemple, à partir de concentrations de butadiène mesurées dans l'air exhalé suite à de très faibles expositions). Nous proposons de l'estimer par l'intermédiaire d'une modélisation de sa toxicocinétique dans l'organisme humain.

Dans une première étude (étude I), huit volontaires humains ont été recrutés pour être exposés à de faibles concentrations de butadiène (correspondant à une journée d'exposition professionnelle autorisée par l'Occupational Safety and Health Administration des Etats Unis). Le protocole d'étude a été présenté et accepté par un comité d'éthique et chaque volontaire a reçu et signé un document de consentement éclairé. Ce protocole décrivait l'étude, ses objectifs et spécifiait les conditions d'expositions (durant 2 heures à une concentration de 5 ppm). Chaque sujet a passé une consultation médicale afin de vérifier l'absence de conditions pouvant altérer son métabolisme, mesurer sa masse corporelle, son débit de ventilation pulmonaire au repos et son coefficient de partage entre sang et air pour le butadiène (*in vitro* sur un prélèvement de sang). Les expositions par inhalation au butadiène ont ensuite été réalisées. Pour chaque sujet, environ 41 échantillons d'air exhalé ont été prélevés, 11 durant l'exposition et 30 dans les 57 minutes suivant celle-ci. Quelques sujets eurent un nombre de mesures inférieur à 41 (certains temps de mesure ayant été manqués), le plus petit nombre d'échantillons collectés pour un même sujet était 32. Les données obtenues ont été publiées dans Bois *et al*. [12]. La Figure 2 présente les concentrations de butadiène dans l'air exhalé pour quatre sujets.

L'étude II avait pour objectif de déterminer si le métabolisme du butadiène dépendait de certaines covariables telles que le sexe, l'ethnie ou l'âge. Ces données ont été récoltées auprès de 138 sujets, en tirant partie (par optimisation formelle du plan expérimental) de l'information déjà obtenue grâce à la première exposition : seules 10 mesures ont été faites par sujet. Chaque exposition au butadiène était de 2 ppm pendant 20 minutes et les

concentrations de butadiène dans l'air exhalé ont été relevées jusqu'à une heure après la fin de l'exposition.

Une dernière série de mesure (étude III) a été faite pour déterminer si le métabolisme des sujets variait au cours du temps. Onze sujets ont été exposés au butadiène à deux occasions pour étudier ces variations. A chaque occasion le protocole d'exposition et de mesure de l'étude II a été appliqué.

Le processus d'analyse des données

Modélisation

Dans le cas du butadiène, le modèle global inclut trois sous-modèles visant à caractériser les différents niveaux de variabilité et d'incertitude [1] : le modèle toxicocinétique explicitant le phénomène de biodistribution, le modèle de population représentant la variabilité au sein d'un groupe d'individus et le modèle décrivant l'erreur de mesure expérimentale.

Le modèle toxicocinétique

Pour décrire l'évolution de la concentration de butadiène dans l'air exhalé, un modèle toxicocinétique compartimental classique a été choisi (Figure 3). Deux compartiments ont été définis : un compartiment "central" par lequel ont lieu les échanges de butadiène avec le milieu extérieur (inhalation et élimination métabolique) et un compartiment "périphérique" connecté au compartiment central. Un système d'équations différentielles, donné en annexe, permet de décrire les variations temporelles des quantités de butadiène au sein de ces compartiments et sa cinétique d'élimination. Ce modèle a déjà été présenté dans Bois *et al*. [12]. Il fait intervenir différents paramètres (physiologiques ou non), dont la constante de métabolisme (k_e) qui nous intéresse plus particulièrement.

Chaque modèle n'est valide que sous certaines condition. Il est donc nécessaire de définir le domaine de validité du modèle étant données les hypothèses admises lors de sa

contruction. Le modèle toxicocinétique à deux compartiments ne permet pas de décrire la phase terminale d'élimination contrôlée par la libération lente du butadiène contenu dans les graisses. Ce modèle n'est donc pas fiable pour décrire et prédire la distribution du butadiène lorsque la quantité libérée par les graisses ne peut plus être considérée comme négligeable. Etant donné que l'objectif de cette étude n'était pas de modéliser la phase terminale d'élimination, nous n'avons pas jugé nécessaire de complexifier le modèle par l'ajout d'un compartiment "graisses". Par ailleurs, ce modèle a été construit pour décrire des expositions à faibles doses. Un modèle simple du processus de métabolisme a donc pu être utilisé. L'élimination a été modélisée par une relation linéaire, uniquement valable pour les faibles doses. Ces deux hypothèses permettent ainsi de définir le domaine de validité du modèle toxicocinétique présenté.

Le modèle de population

Une même substance se distribue différemment dans le corps de différents individus. Ceci peut s'expliquer par des variation des paramètres toxicocinétiques (tels que les constantes de transfert entre compartiments, la ventilation pulmonaire, la constante de métabolisme, les coefficients de partage *etc.*). Ces différences peuvent être prises en compte dans une analyse toxicocinétique à l'aide d'un modèle de population. Ces modèles ont été introduits initialement pour le développement et l'évaluation de substances médicamenteuses [6,13-15]. Depuis, ils sont plus largement utilisés, notamment dans les études toxicocinétiques [16,17]. Leur objectif est d'estimer la variabilité au sein d'une large population à partir de données sur quelques individus. Ils supposent que les processus chimiques ou biologiques sous-jacents sont identiques pour chaque individu (même structure du modèle toxicocinétique) et que les différences observées s'expliquent par des variations aléatoires d'un sujet à l'autre pour les valeurs des paramètres toxicocinétiques. L'aléa pour ces paramètres peut être décrit par une loi de probabilité multivariée appelée "distribution de population". Les paramètres de cette loi sont dénommés paramètres de population.

Afin de tenir compte de la variabilité inter-individuelle, le modèle toxicocinétique à 2 compartiments présenté ci-dessus a donc été inséré dans un modèle hiérarchique de population (Figure 4). Dans la population, les paramètres toxicocinétiques individuels (de valeur *a priori* inconnue) sont supposés être distribués normalement (ou log-normalement) autour d'une moyenne μ et d'une variance Σ^2, eux aussi de valeur inconnue.

Le modèle d'erreur de mesure

Les données utilisées pour la calibration du modèle sont la plupart du temps des mesures (pour le butadiène, il s'agit de concentrations d'air exhalé). Elles sont donc naturellement entachées d'une erreur qu'il faut prendre en compte par un modèle d'erreur de mesure.

Pour des données biologiques strictement positives, le modèle d'erreur de mesure usuel est le modèle lognormal. Les paramètres de ce modèle (tels que la variance d'erreur de mesure) sont à estimer. Si des informations sont disponibles *a priori*, sur ces paramètres, par exemple à l'aide de données d'assurance qualité du laboratoire d'analyse, il est souhaitable d'en tenir compte. Les autres mesures individuelles (ventilation pulmonaire, et coefficient de partage par exemple) peuvent être aussi entachées d'une incertitude de mesure.

La calibration bayésienne

L'analyse bayésienne permet d'établir des distributions de probabilités pour les valeurs de paramètres ou de prédictions d'un modèle, à partir d'informations *a priori* et de données expérimentales. Une distribution de probabilité peut être définie comme une fonction associant les valeurs prises par une variable (dite aléatoire) à leur probabilité de réalisation. Dans cette section, nous commençons par présenter l'estimation bayésienne des paramètres d'un modèle à partir de données toxicocinétiques. Chaque étape du processus d'analyse de données est ensuite détaillée individuellement. L'exemple du butadiène est traité simultanément.

Le paradigme bayésien

Dans un contexte bayésien, toutes les quantités observables ou non-observables (rassemblées sous la notation θ) sont considérées comme des variables aléatoires. La principale caractéristique de cette méthode est l'utilisation de distributions de probabilité pour quantifier les incertitudes sur les valeurs de ces variables. Ces distributions peuvent être interprétées en terme de degré de croyance sur les valeurs probables des paramètres et permettent, par exemple, de définir des intervalles de valeurs possibles. Pour chaque variable, une distribution de probabilité *a priori*, $P(\theta)$, est définie. Ces distributions sont ensuite mises à jour en utilisant de nouvelles données expérimentales (notées $\boldsymbol{y}$), conduisant à une distribution *a posteriori*, $P(\theta|\boldsymbol{y})$, (Figure 5). Cette mise à jour est effectuée par l'intermédiaire du théorème de Bayes, qui stipule que la distribution *a posteriori* des paramètres est proportionnelle au produit de toutes les distributions *a priori* $P(\theta)$, (sous l'hypothèse habituelle d'indépendance des paramètres), et de la vraisemblance des données $P(y|\theta)$:

$$P(\theta|y) = k.P(y|\theta)\prod_{\theta} P(\theta)$$

où k est une constante. Des distributions *a priori* conjointes (non-indépendantes) peuvent également être utilisées. La forme de la vraisemblance dépend du modèle d'erreur et du modèle déterministe adopté. La distribution *a posteriori* représente la connaissance que l'on peut avoir sur les paramètres, y compris l'information *a priori* et celle contenue dans les données expérimentales. La détermination de cette loi *a posteriori* constitue l'estimation bayésienne des paramètres d'un modèle, encore appelée calibration. Il est souvent difficile d'obtenir une expression analytique pour la distribution *a posteriori* conjointe. Le développement des méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov, présentées dans la suite, a permis de contourner ces difficultés.

L'information a priori

La calibration bayésienne d'un modèle passe par la définition d'une distribution *a priori* pour chacun de ses paramètre (observable ou non). Cette distribution doit refléter la connaissance sur ces paramètres, avant observation des données. Cette connaissance inclut, par exemple, des données *in vitro*, des informations référencées dans la littérature ou encore l'avis d'experts. La dispersion de la densité sera fonction de la connaissance sur le paramètre. Des distributions précises (informatives) sont définies pour les paramètres dont la valeur est assez bien connue, tels que certains paramètres physiologiques (flux sanguins …). En revanche, des distributions vagues (non-informatives) sont utilisées pour les paramètres dont les valeurs sont peu ou mal connues, tels que les coefficients de transfert entre deux compartiments non-physiologiques.

Dans le cas d'études toxicocinétiques, l'information *a priori* disponible concerne la population dans sa globalité, et non les individus eux-mêmes. C'est pourquoi, dans le modèle de population, l'information *a priori* va renseigner les paramètres de population (à savoir, avec les notations proposées, μ et Σ^2).

Le modèle toxicocinétique proposé ci-dessus pour le butadiène ne repose qu'en partie sur des justifications physiologiques, et des distributions uniformes (non-informatives) ont été définies pour les paramètres correspondant aux "moyennes de population". Pour chaque variance de population, la distribution *a priori* choisie était une loi de probabilité gamma inverse, cette loi étant une loi de référence pour les variances inconnues [5].

L'estimation des paramètres : les méthodes de Monte Carlo par Chaînes de Markov

Après la définition des distributions *a priori*, il devient possible de calibrer le modèle à l'aide des données expérimentales. Cependant, les calculs nécessaires par cette calibration sont rarement réalisables analytiquement. Ceci est dû aux formes complexes des distributions *a posteriori* et aux multiples niveaux de hiérarchie du modèle. Pour contourner ces difficultés, les techniques de simulations Monte Carlo par Chaînes de Markov (MCMC) sont utilisées. Les simulations MCMC sont une classe particulière de

simulations stochastiques. Les simulations Monte Carlo simples sont basées sur des tirages aléatoires successifs et indépendants issus de distributions *a priori*. Les tirages des MCMC sont influencés par les données expérimentales, et le $n^{\text{ième}}$ tirage est conditionné par le précédent. Les techniques MCMC sont particulièrement intéressantes, dans notre cas, puisqu'elles permettent la simulation d'une loi *a posteriori* sans en connaître la fonction analytique de la densité de probabilité cumulée. Après un certain nombre de tirages, la chaîne simulée converge vers la densité *a posteriori* conjointe (*i.e.* corrélations incluses) des paramètres du modèle. En pratique, plusieurs chaînes sont simulées, permettant de vérifier leur convergence en loi. Différents critères de convergence sont utilisés, tels que le critère de Gelman et Rubin [4]; [18]. En recueillant un échantillon suffisamment grand de valeurs simulées après convergence, des réalisations des distributions *a posteriori* des paramètres sont obtenues.

Analyse des résultats : lois a posteriori

Une représentation de la distribution conjointe de l'ensemble des paramètres du modèle peut donc être obtenue à partir d'un échantillon de simulations MCMC. Le mode conjoint (vecteur de densité *a posteriori* la plus élevée), est souvent sélectionné pour faire une première vérification du modèle avant d'inférer sur les paramètres. Cette vérification est détaillée dans la section suivante. La distribution marginale (ou individuelle) de chacun des paramètres, correspondant à leur densité de probabilité indépendamment des autres, est également donnée par les simulations MCMC.

Notre modèle pour le butadiène a été calibré à l'aide des données de concentrations mesurées dans l'air exhalé. Pour chacun des paramètres individuels et de population, une distribution *a posteriori* a été obtenue. La distribution de la moyenne de population de la constante de métabolisme k_e est présentée Figure 6 sous la forme d'un histogramme créé à partir d'un échantillon de 10000 valeurs générées par MCMC.

Chaque distribution marginale *a posteriori* est généralement moins diffuse que celle définie *a priori*, indiquant que les données expérimentales ont pu informer sur la valeur

du paramètre. De ces distributions marginales, les statistiques descriptives (moyenne, l'écart type, quantiles, intervalles de crédibilité sous forme d'intervalles inter-quantiles) de chaque paramètre (individuel ou de population) du modèle peuvent être extraites. Ces distributions peuvent aussi être obtenues pour des prédictions du modèle. Pour obtenir des intervalles de crédibilité sur une valeur prédite (par exemple, la quantité de butadiène métabolisée), il suffit de la calculer pour chaque vecteur de paramètres simulé par MCMC. On obtient un échantillon de valeurs prédites dont on peut déduire l'histogramme, la moyenne, les quantiles, *etc*. Les distributions *a posteriori* sont aussi utilisées lors des étapes ultérieures de vérification, validation ou comparaison de modèles.
La Figure 7 permet de visualiser le processus de calibration bayésienne. Sur la Figure 7A, les distributions *a priori* des paramètres sont uniformes (en échelle logarithmique), alors que sur la Figure 7B les points échantillonnés des distributions *a posteriori* ne sont plus uniformément dispersés, mais concentrés autour d'une valeur moyenne. L'incertitude sur ces paramètres a donc diminué. Par ailleurs, les valeurs échantillonnées, issues de la distribution *a posteriori* des paramètres de population (obtenus par simulations MCMC) sont beaucoup plus dispersées que celles correspondant aux sujets observés. Ce phénomène montre que l'estimation de la variabilité dans la population est plus forte que celle observée dans l'échantillon. Ceci est dû au petit nombre de sujets dans l'échantillon et donc à l'incertitude entachant l'estimation de la moyenne, μ, et de la variance, Σ^2, de population.

Vérification du modèle

Vérification de l'ajustement

Après calibration du modèle, il est nécessaire de vérifier son ajustement aux données. Plusieurs représentations graphiques permettent de visualiser les différences entre les prédictions du modèle et les données expérimentales. La plus répandue superpose les données expérimentales à la courbe d'ajustement du modèle. La Figure 2 présente les

mesures expérimentales, ainsi que l'évolution prédite de la concentration de butadiène dans l'air exhalé (l'estimateur pour chaque paramètre est le mode de la densité *a posteriori* conjointe) chez 4 sujets exposés lors de l'étude I. Ensuite, une quantification de l'écart entre les prédictions et les observations peut être évaluée, notamment par le calcul des erreurs résiduelles ou relatives. Pour les expositions au butadiène, les erreurs résiduelles (en terme de pourcentage des valeurs prédites) ont été calculées pour chaque couple (observation, prédiction) de chaque sujet exposé (8 au total) et sont présentées Figure 8. Un intervalle théorique (-12,6%; 12,6%), dans lequel la probabilité d'observer une variable aléatoire normale de moyenne 0 et d'écart-type géométrique égal à 1,077 vaut 90%, a été tracé. Le modèle pré-suppose que l'erreur de mesure est lognormale et sa calibration a permis d'estimer que son écart-type *a posteriori* vaut en moyenne 1,077. Par conséquent, le modèle peut être considéré comme approximativement vérifié si environ 90% des erreurs résiduelles sont situées dans l'intervalle théorique précédemment défini. Cette vérification n'est qu'approximative car si l'estimation 1.077 était fausse (si le modèle était mauvais), l'intervalle théorique le serait aussi. Ici, 24 erreurs résiduelles sur les 289 totales sont situées hors de cet intervalle (soit 8,3%) ; le modèle peut donc être considéré comme approximativement correct. On remarque cependant de légères déviations systématiques (de l'ordre de quelques %) que nous avons négligé.

Discussion de la valeur des paramètres du modèle

La seconde étape de la vérification du modèle consiste à discuter les estimations des paramètres en comparant leurs distributions *a priori* et *a posteriori* pour s'assurer de leur cohérence. En effet, si la connaissance *a priori* sur la valeur de certains paramètres est précise (distribution *a priori* informative), la calibration devrait donner une distribution *a posteriori* proche de celle *a priori*. Dans la mesure où ces distributions seraient notablement différentes, il conviendrait de remettre en question le modèle (toxicocinétique et/ou statistique), ou encore les données. Par ailleurs, si la distribution *a priori* est vague, la valeur estimée du paramètre n'apporte que peu d'information pour la

vérification du modèle. C'est malheureusement le cas dans l'exemple proposé : Les paramètres du modèle à deux compartiments n'étant pas physiologiques, des distributions *a priori* non informatives ont été choisies.

Validation du modèle

La finalité de l'expérimentation est souvent la critique de l'adéquation d'une hypothèse ou de résultats théoriques, éventuellement par l'intermédiaire de simulations issues d'un modèle associé. Même si la vérification d'un modèle peut être admise suite à la confrontation des résultats théoriques avec ceux de l'expérimentation, il n'existe pas de méthode universelle permettant de conclure qu'un modèle est valide. La validation est intrinsèquement liée à la critique, et le modèle est généralement critiquable en plusieurs points. Nous allons chercher ici à valider le modèle toxicocinétique. Il aurait aussi été possible de faire porter la critique sur le modèle de population en discutant la nature des distributions statistiques des différents paramètres du modèle.

En toxicocinétique, plusieurs propositions concernant la démarche de validation émergent [19-22] et la définition même du terme "validation" anime toujours des débats. Selon nous, ce processus comprend différentes étapes clairement nécessaires même si certaines questions sur l'utilisation des données restent ouvertes :

- Vérifier que la structure du modèle toxicocinétique est en accord avec la connaissance du processus physiologique,
- Définir un ensemble de comportements qualitatifs et quantitatifs à respecter (en dehors de ceux déjà identifiés par les données disponibles),
- Si des données sont disponibles, calibrer et vérifier le modèle
- S'assurer que les prédictions du modèle respectent les comportements requis, en particulier à l'aide de la validation croisée (comparaison des prédictions du modèle avec un jeu de données n'ayant pas été utilisé pour la calibration).

Le processus de validation est donc plus complet que le seul processus de vérification. Il permet de s'assurer que le modèle donne des prédictions correctes en dehors de la plage d'observation des données (mais en restant dans son domaine de validité).

Pour l'étape de validation croisée, dans le cadre de nos études sur le du butadiène, des prédictions de l'évolution de la concentration de butadiène dans l'air exhalé ont été obtenues pour les sujets de l'étude II, simplement sur la base du modèle calibré avec les données de l'étude I. Le comportement de ces courbes est en accord avec notre connaissance du phénomène physiologique (décroissance de la concentration exhalée lors de l'arrêt de l'exposition, par exemple). De plus, les courbes prédites se superposent aux données de l'étude II sans qu'un ajustement soit nécessaire (Figure 10). Ceci constitue un bon argument de validité du modèle.

On manque cependant de procédures précises pour l'utilisation des données dans le processus de validation. Il est établi qu'il est préférable de réserver une partie des données pour la validation. Si le modèle est validé, la partie des observations gardée peut être utilisée pour une recalibration finale du modèle. Cette méthodologie mériterait d'être affinée. Par exemple, la fraction de données réservées à la validation ou encore la façon de précise de choisir ces données sont basées sur des règles empiriques, ce qui n'est probablement pas optimal.

Prédictions à partir d'un modèle validé

Après validation du modèle, les données relevées sur la totalité des sujets (les 138 de l'étude II) ont été utilisées pour une recalibration du modèle. De ce fait, toute l'information disponible a été utilisée pour renseigner les paramètres du modèle. Partant des simulations MCMC, il est possible d'obtenir des distributions de quantités de butadiène métabolisées par chaque sujet en utilisant les équations du modèle et en affectant aux paramètres les valeurs simulées. Sur la Figure 9, chaque tiret représente la valeur moyenne de la quantité métabolisée et chaque segment l'intervalle de crédibilité à

95% associé. Certains de ces intervalles ne se recouvrent pas, montrant ainsi que les comportements métaboliques diffèrent entre individus.

Comparaison de modèles

La construction d'un modèle repose principalement sur les hypothèses (mécanistes et statistiques) à partir desquelles il a été fondé. Néanmoins, des ensembles d'hypothèses divergentes peuvent paraître raisonnables, sans qu'aucune raison ne permette d'écarter l'une ou l'autre. Selon les hypothèses retenues, le modèle différera. Lorsque deux modèles sont en compétition, il est possible de les comparer formellement grâce aux facteurs de Bayes afin de choisir en faveur de l'un d'eux, et ainsi d'apprécier leurs hypothèses associées. Les facteurs de Bayes sont le rapport des vraisemblances *a posteriori* de chacun des modèles vérifiés et validés. Une règle de décision simple, reposant sur la valeur de ce rapport, permet ensuite de décider en faveur de l'un des modèles [5]. Si le facteur de Bayes d'un modèle A contre un modèle B est supérieur à 1, le modèle A est considéré meilleur et dans le cas contraire, ce sera B. Dans la mesure où plus de deux modèles sont en compétition, la comparaisons des facteurs de Bayes permet de la même façon de les comparer (deux à deux par exemple) et de décider en faveur du modèle le plus vraisemblable *a posteriori.*

Nous avons appliqué cette technique pour décider de l'existence ou non d'une évolution dynamique du métabolisme du butadiène pour un même sujet (question toxicologique associée à l'étude III). Cela implique de quantifier la constante de métabolisme lors de différentes expositions d'un même sujet. Onze sujets ont donc été exposés au butadiène à deux occasions différentes, avec recueil des concentrations dans l'air exhalé. Dans un premier temps, le modèle toxicocinétique a été calibré à l’aide des données des deux expositions distinctes de chaque sujet. La Figure 11 présente, pour deux sujets, les prédictions du modèle toxicocinétique calibré avec chaque ensemble de données. Bien que les deux prédictions pour le premier sujet soient assez semblables (Figure 11, Sujet

1), les prédictions obtenues pour le deuxième sujet sont apparemment différentes (Figure 11, Sujet 2). Deux modèles statistiques ont été proposés pour décrire ces données :

- le modèle A tenant compte uniquement de la variabilité inter-individuelle (l'hypothèse sous-jacente étant l'absence de variabilité intra-individuelle),
- le modèle B prenant en compte la variabilité inter-individuelle et la variabilité intra-individuelle.

Ces deux modèles ont donc été définis dans un contexte de population et induisent des ensembles de distributions *a priori* distincts. La calibration des modèles A et B aux données expérimentales a été menée indépendamment, conduisant à deux ensembles de lois *a posteriori*. Le calcul du facteur de Bayes de B contre A valait 23 et a donc permis de choisir le modèle B incluant les variabilités inter- et intra-individuelle. De ce fait, la présence de différences intra-individuelles significatives dans le métabolisme du butadiène a été mise en évidence.

Optimisation de plans expérimentaux

Pour compléter la compréhension d'un phénomène ou l'étudier à plus large échelle, le recueil de données expérimentales supplémentaires à l'étude en cours peut être nécessaire. En général, pour de nouvelles expérimentations, on souhaite optimiser la stratégie de collecte des données de telle sorte qu'à coût donné, elles amènent un maximum d'information. Le "coût" peut inclure les aspects éthiques (risque pour les sujets exposés) ou financiers (nombre d'échantillon à doser, prix du dosage), ou d'autres encore.

Dans le cadre de nos études sur le métabolisme du butadiène, nous avons souhaité estimer la constante de métabolisme k_e sur un plus grand nombre de sujet que pour l'étude I afin de tester les différences entre sexes et entre ethnies. Pour diminuer le coût de cette large étude et le risque pour ses sujets, tout en obtenant de bonnes estimations des k_e individuels, un compromis à été cherché entre le nombre de prélèvements à effectuer, leur position dans le temps et la précision de k_e souhaitée. Cette optimisation du protocole

d'échantillonnage repose sur la base de l'information acquise par l'analyse des données expérimentales préliminaires sur les 8 sujets de l'étude I [12].

Pour connaître le nombre de prélèvements à effectuer, la fonction liant la précision (inverse de la variance) de k_e au nombre de prélèvements d'air exhalé a été déterminée sur la base de simulations [12]. Pour ce faire, des données ont été simulées pour les futurs sujets de l'étude, à l'aide du modèle calibré (de façon similaire à ce qui a été présenté dans la section validation, ci-dessus). Les covariables (comme les masse corporelles) de chacun de ces sujets ont été obtenues par tirages aléatoires. Une recalibration du modèle à l'aide des données simulées a donné une nouvelle variance (la moyenne ne changeant pas). Cette estimation a été faite pour différents nombres et temps de mesures par sujet. Pour connaître les temps auxquels les mesures devaient être relevées, l'optimisation a été faite pas à pas sur une grille de 20 points de temps possibles. Chaque pas correspondait à l'introduction d'une nouvelle mesure dont le temps a été choisi comme celui minimisant la variance de k_e à ce pas. La Figure 12 présente la valeur attendue de la variance de k_e en fonction des temps auxquels la mesure peut être relevée. A chaque pas, le temps donnant la variance minimum a été inclus dans le plan expérimental. Ainsi un point de mesure à 21 minutes est sélectionné au pas 1, à 19 minutes au pas 2, *etc*. Seuls les 5 premiers pas sont donnés sur la Figure 12. Ceci a permis de déterminer qu'après 10 observations (aux temps optimaux prescrits), pour chaque sujet, l'écart type de k_e serait de l'ordre de 13% (Figure 13). Cette précision a été jugée satisfaisante (elle est de l'ordre des précisions obtenues dans d'autres études toxicocinétiques). C'est ainsi que l'on a abouti à l'échantillonnage aux temps 2, 5, 10, 15, 19, 21, 22, 28, 38, et 104 minutes pour les sujet de l'étude III.

De nouvelles méthodes "particulaires" sont également utilisées pour l'optimisation bayésienne de protocoles expérimentaux [23]. Les problèmes d'optimisation peuvent être résolus en explorant une surface d'utilité par simulation MCMC [24], le plan optimal

correspondant au mode de cette surface. Les méthodes particulaires permettent d'explorer plus efficacement l'espace de grande dimension des plans expérimentaux.

Conclusion

La statistique bayésienne est un outil particulièrement adapté à l'analyse des données toxicocinétiques pour diverses raisons. Tout d'abord, elle permet d'incorporer pertinemment une grande partie de l'information disponible dans la littérature. Les valeurs standards définies par différents auteurs ou commission (par exemple, [3]) pour les paramètres permettent de définir des distributions *a priori* informatives décrivant l'incertitude sur ces grandeurs. De ce fait, l'estimation bayésienne des paramètres limite le besoin de recourir à l'expérimentation en utilisant l'information disponible *a priori* sur la valeur des paramètres physiologiques des modèles toxicocinétiques (flux sanguin, volume des organes du corps, *etc*.). Elle répond ainsi au problème récurrent de la pauvreté des données imposé par les contraintes éthiques ou celles de coût.

Cette approche, facilement réalisable grâce à certains logiciels [25,26], permet également d'estimer les paramètres de modèles complexes tels que les modèles hiérarchiques de population. La construction d'un modèle de population dans le cadre de la statistique classique se heurte souvent à la difficulté d'estimer ses paramètres. Dans ce contexte, des techniques d'estimation approximatives, comme la méthode NONMEM [27,28] ou NMPC [29], ont été proposées et peuvent être mises en place en routine grâce à certains logiciels. L'approche bayésienne permet de se passer de ces approximations et offre une méthode d'inférence assez simple : Une fois les distributions *a priori* définies, la calibration fournit ainsi une estimation des paramètres individuels et de population sous forme de distributions de probabilités, desquelles peuvent être déduits des intervalles de crédibilité. Ces estimations sont obtenues en tenant compte des divers niveaux d'incertitude et de variabilité inhérentes aux données toxicocinétiques.

L'ensemble de ces travaux peut être étendu dans différentes directions :

- coupler la modélisation toxicocinétique et l'imagerie médicale en travaillant sur des données de distribution des substances dans le corps entier. Dans ce cadre, la statistique bayésienne permettrait de calibrer des modèles réalistes, spécifiques d'individus précis. Tirer parti des avantages des méthodes de traitement bayésiennes de données spatiales est un axe de recherche actuel.
- La modélisation pharmacocinétique s'oriente vers des descriptions de plus en plus fines de l'organisme, capables d'intégrer davantage de données. La création de modèles toxicocinétiques à la fois génériques et détaillés permettrait de décrire, à l'aide d'un même modèle, la distribution de multiples substances et leurs interactions.
- Bien que l'information sur les valeurs moyennes (et éventuellement les variances) des paramètres physiologiques dans la population sont, la plupart du temps, disponibles dans la littérature, les informations sur la nature de leurs distributions sont encore assez pauvres. La forme précise des lois de distributions est quasiment toujours inconnue. Les modèles de population généralement utilisés pour l'analyse des données toxicocinétiques supposent connues les lois de distribution des paramètres de population. En général, des lois normales, log-normales ou Gamma sont utilisées. Ces hypothèses mériteraient d'être relaxées par l'utilisation de modèles de population non-paramétrique [6,30].
- Finalement, une réflexion sur la mesure de l'adéquation des modèles aux données qu'ils ont pour objectif de décrire ou de prédire devrait être menée. La démarche proposée dans cet article ne couvre qu'en partie le processus de validation. La validation d'un modèle dans le contexte bayésien nécessite encore des réflexions de fond sur le processus lui-même. Enfin, le terme même de validation peut sous-entendre un caractère absolu sur stabilité, dans le temps, des phénomènes étudiés, ce constitue une hypothèse forte. Prendre en compte l'aspect dynamique de la réalité est pourtant envisageable. Par exemple, la distribution d'un paramètre de population (la masse corporelle moyenne, par exemple) peut évoluer au cours du temps pendant le

recueil (plus ou moins long) des données. Pour tenir compte de ces évolutions, de nouveaux algorithmes stochastiques [31] (les méthodes "particulaires") permettent de prendre en compte l'évolution à long terme des paramètres, dans le cas d'analyses séquentielles des données.

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le cadre du projet BCRD-AP2001-DRC07 et financé par le Ministère de l'Environnement et du Développement Durable.

Références

1. Bernillon P, Bois FY. Statistical issues in toxicokinetic modeling: A Bayesian perspective. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 883-93.
2. Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, Rhomberg LR, Beliles RP. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Ind Health* 1997; 13: 407-84.
3. International Commission on Radiological Protection (ICRP). *Basic Anatomical and Physiological data for Use in Radiological Protection: Reference Values*, 2002 p.
4. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. *Bayesian Data Analysis*. London: Chapman & Hall, 1995; 526 p.
5. Bernardo JM, Smith AFM. *Bayesian Theory*. New York: Wiley, 1994; 586 p.
6. Wakefield J, Bennett J. The Bayesian modeling of covariates for population pharmacokinetic models. *Journal of the American Statistical Association* 1996; 91: 917-27.
7. Bois FY. Modélisation toxicocinétique de la concentration sanguine de 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxine après ingestion chez la femme. *Environnement, Risques et Santé* 2003; 2.
8. Rowland M, Benet LZ, Graham GG. Clearance concepts in pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1973; 1: 123-36.
9. Tozer TN. Concepts basic to pharmacokinetics. *Pharmacology and Therapeutics* 1981; 12: 109-31.
10. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. Second Edition, revised and expanded ed. New York: Marcel Dekker, 1982; 494 p.
11. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Occupational Exposures to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids and Other Industrial Chemicals*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1992; 440 p.
12. Bois FY, Smith TJ, Gelman A, Chang HY, Smith AE. Optimal design for a study of butadiene toxicokinetics in humans. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology* 1999; 49: 213-24.
13. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters - I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1980; 8: 553-71.
14. Beal SL, Sheiner LB. Estimating population kinetics. *CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering* 1982; 8: 195-222.

15. Aarons L. Population pharmacokinetics. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology* 1992; 30: 520-2.
16. Bois FY, Gelman A, Jiang J, Maszle DR, Zeise L, Alexeef G. Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Archives of Toxicology* 1996; 70: 347-55.
17. Gelman A, Bois FY, Jiang J. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *Journal of the American Statistical Association* 1996; 91: 1400-12.
18. Cowles MK, Carlin BP. Markov chain Monte Carlo convergence diagnostics: a comparative review. *Journal of the American Statistical Association* 1996; 91: 883-904.
19. Chen C. Validation of a population pharmacokinetic model for adjunctive lamotrigine therapy in children. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 50: 135-45.
20. Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, *et al.* A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 165: 53-62.
21. Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, *et al.* A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 165: 63-73.
22. Kohn MC. The importance of anatomical realism for validation of physiological models of disposition of inhaled toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147: 448-58.
23. Amzal B, Bois FY, Parent E, Robert CP. Bayesian Optimal Design via Interacting MCMC. *Cahiers du Ceremade* 2004; 034.
24. Mueller P. Simulation Based Optimal Design. In: J.O. Berger JMB, A.P. Dawid and A.F.M. Smith, editor. Bayesian Statistics 6; 1999: Oxford University Press.; 1999. p. 459-74.
25. Thomas A, Spiegelhalter DJ, Gilks WR. BUGS: a program to perform Bayesian inference using Gibbs sampling. In: Bernardo JM, Berger JO, Dawid AP, Smith AFM, editors. *Bayesian Statistics 4*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 837-42.
26. Bois FY, Maszle D. MCSim: a simulation program. *Journal of Statistical Software* 1997; 2(9): http://toxi.ineris.fr/activites/toxicologie_quantitative/mcsim/mcsim.php.
27. Graves DA, Chang I. Application of NONMEM to routine bioavailability data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1988; 18: 145-60.
28. Kaniwa N, Aoyagi N, Ogata H, Ishii M. Application of the NONMEM method to evaluation of the bioavailability of drug products. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1990; 79: 1116-20.
29. Sheiner LB, Beal S, Weichman B. UCSF NONMEM software. *licensed and distributed by GloboMax LLC*: http://c255.ucsf.edu/nonmem0.html.
30. Claret L, Iliadis A. Nonparametric density estimation applied to population pharmacokinetics. *Math Biosci* 1996; 133: 51-68.
31. Tierney L, Mira A. Some adaptive Monte Carlo methods for Bayesian inference. *Statistics in Medicine* 1999; 18: 2507-15.

Annexe: Equations définissant le modèle à 2-compatiments.

La quantité de 1,3-butadiène dans les compartiments central (Q_{cent} en mmoles) et périphérique (Q_{periph} en mmoles), et la quantité métabolisée (Q_{met} en mmoles) sont données par :

$$\frac{\partial Q_{cent}}{\partial t} = K_{in} C_{inh} + \frac{K_{cp}}{P_{pc}} \frac{Q_{periph}}{V_p} - \left(K_{cp} + \frac{K_{in}}{P_{ca}} \right) \frac{Q_{cent}}{V_c} - K_{met} Q_{cent}$$

$$\frac{\partial Q_{periph}}{\partial t} = K_{cp} \frac{Q_{cent}}{V_c} - \frac{K_{cp}}{P_{pc}} \frac{Q_{periph}}{V_p}$$

$$\frac{\partial Q_{met}}{\partial t} = K_{met} Q_{cent}$$

où C_{inh} est la concentration inhalée (en mmoles/L); K_{in} est le taux de ventilation alvéolaire par minute (en L/min); K_{cp} est la constante de transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique (en L/min); P_{pc} est le coefficient de partage du tissu périphérique sur le tissu central (sans dimension); V_c et V_p sont respectivement les volumes des compartiments central et périphérique (en L); P_{ca} est le coefficient de partage tissu central sur air (sans dimension); K_{met} est la constante de métabolisme (en 1/min). La concentration de butadiène dans l'air exhalé (en mmoles/L) est donnée par :

$$C_{exh} = \frac{0.7 \times Q_{cent}}{P_{ca} \times V_c} + 0.3 \times C_{inh}$$

Ce qui suppose un espace mort pulmonaire de 30%.

Le volume du compartiment central a été mis à l'échelle de la masse corporelle, *MC* (en kg), et son facteur d'échelle, sc_V_c, était le paramètre estimé:

$$V_c = sc_V_c \times MC$$

Figures

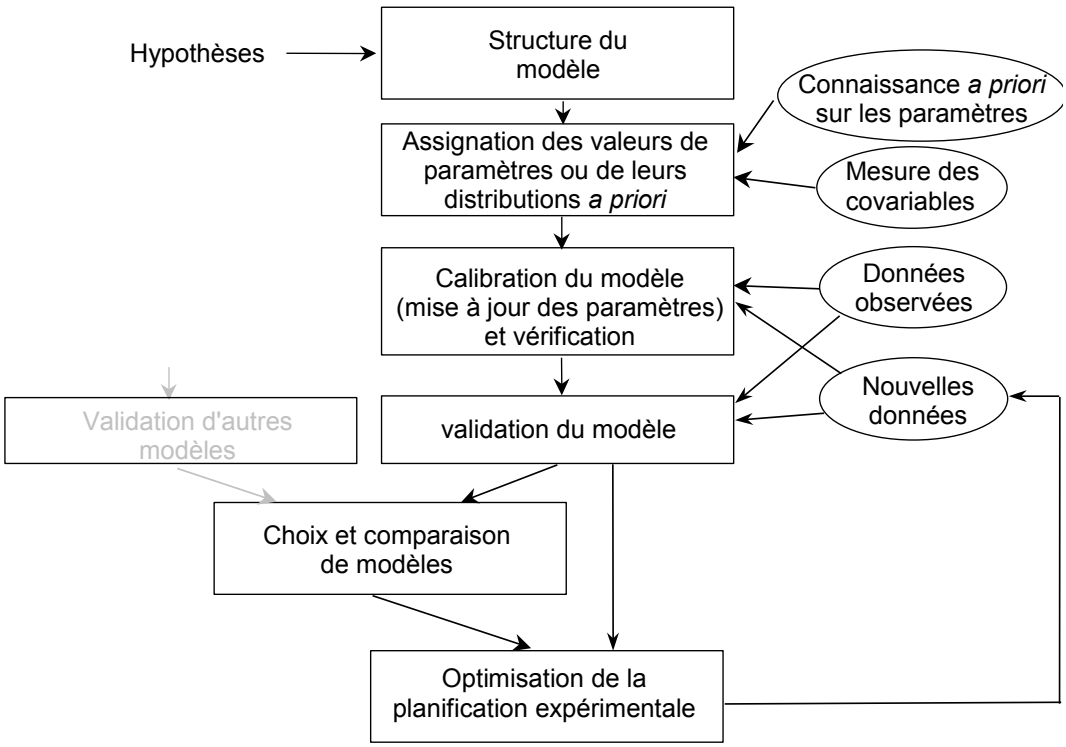


Figure 1 : Schéma du processus de construction d'un modèle dans le cadre bayésien. Les cadres rectangulaires représentent chacun des pas du processus et les formes ovales indiquent les différents types de données utilisées. Le rectangle grisé correspond à une étape d'un processus parallèle.

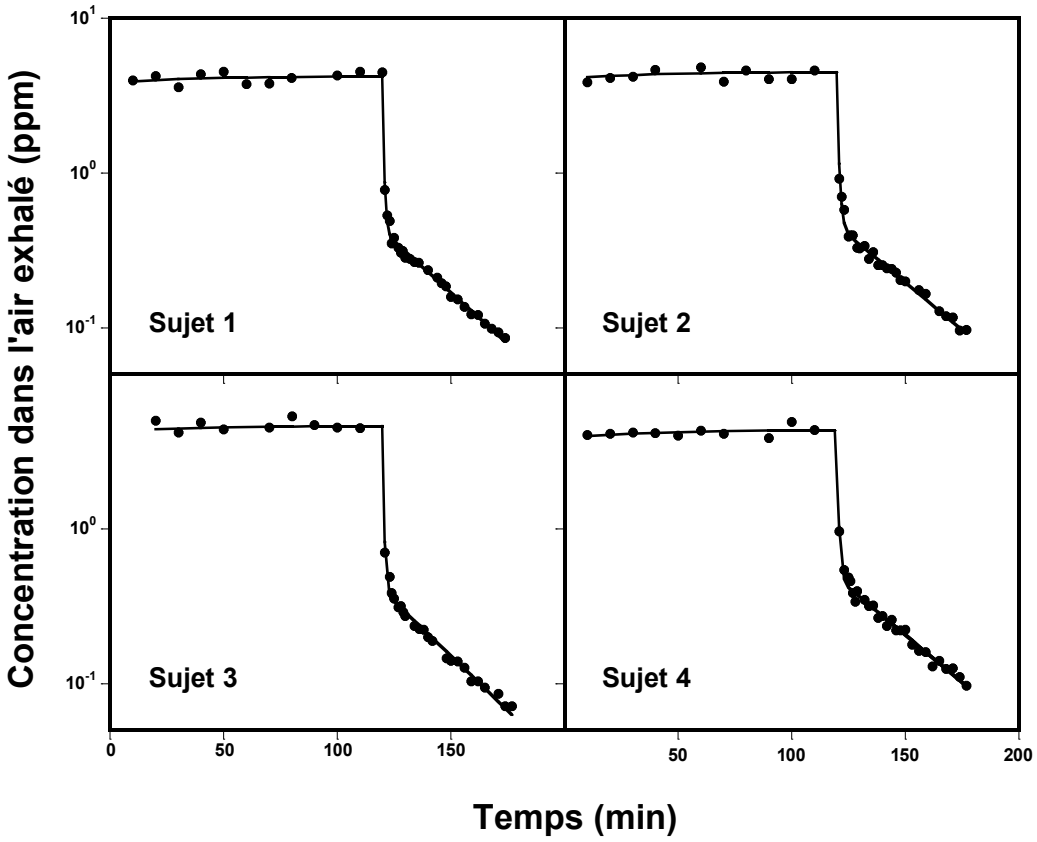


Figure 2 : Concentrations de 1,3-butadiène exhalées suite à une exposition de 2 heures à 5 ppm. Les données présentées ont été relevées chez quatre volontaires différents et jusqu'à une heure après exposition. Les observations sont représentées par les points ; la ligne continue donne les prédictions du modèle à deux compartiments après ajustement.

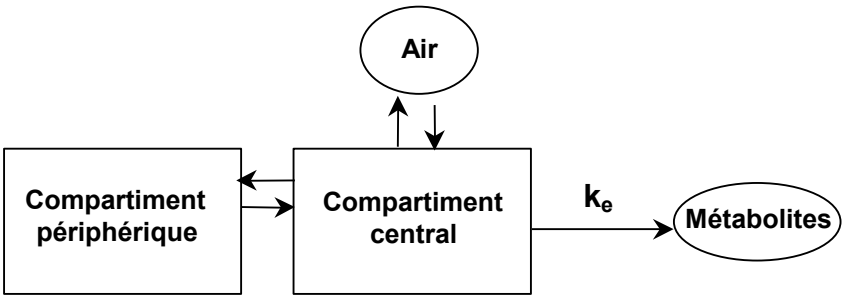


Figure 3 : Modèle compartimental utilisé pour l'analyse des données de toxicocinétique du 1,3-butadiène. Ce modèle est constitué de deux compartiments ; les flèches caractérisent les échanges de matière. k_e est la constante de métabolisme.

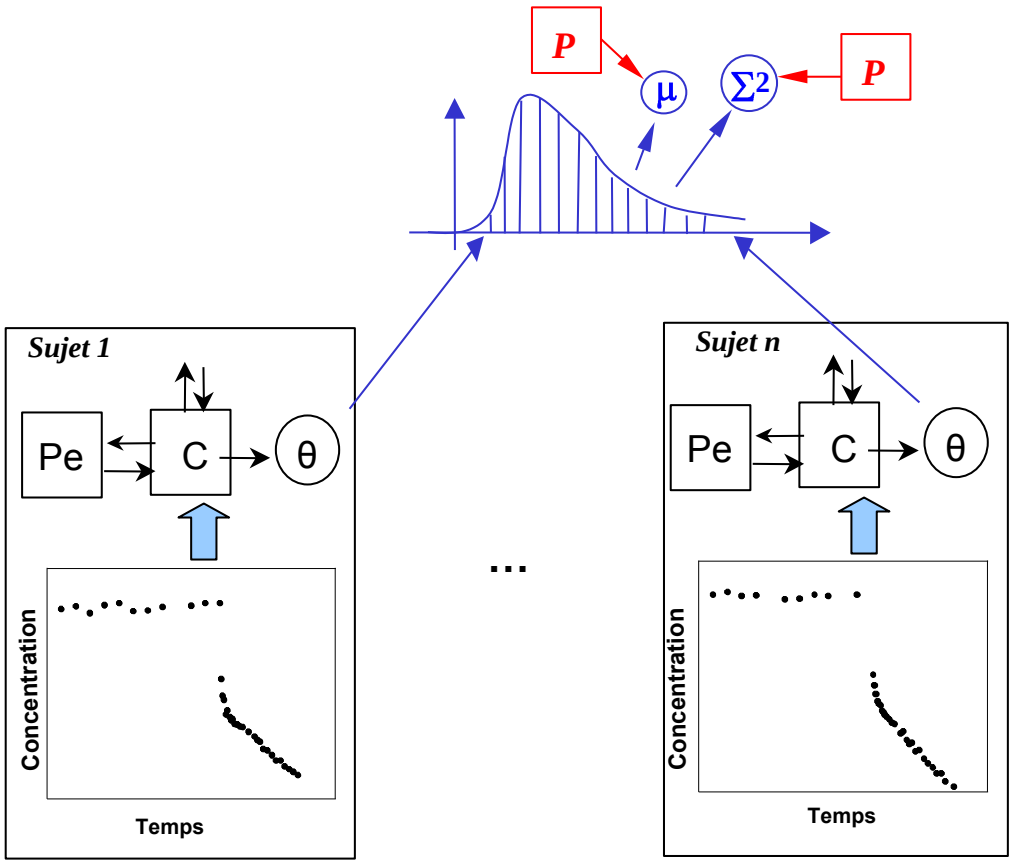


Figure 4 : Schéma du modèle de population. Chaque bloc représente un sujet pour lequel les concentrations mesurées ont été représentées par des points. Pour chaque sujet, certains paramètres sont connus (covariables), par exemple, la masse corporelle ou le taux de ventilation (non représentés sur le graphe). Les paramètres inconnus, noté **θ** (*e.g.*, la constante de métabolisme k_e) sont encerclés. Ces paramètres sont supposés distribués dans la population suivant une loi de moyenne μ et de variance Σ^2. Dans le cadre bayésien, une distribution *a priori* (***P***) est affectée à chacun des paramètres de population pour représenter la connaissance imparfaite que l'on en a avant l'expérimentation.

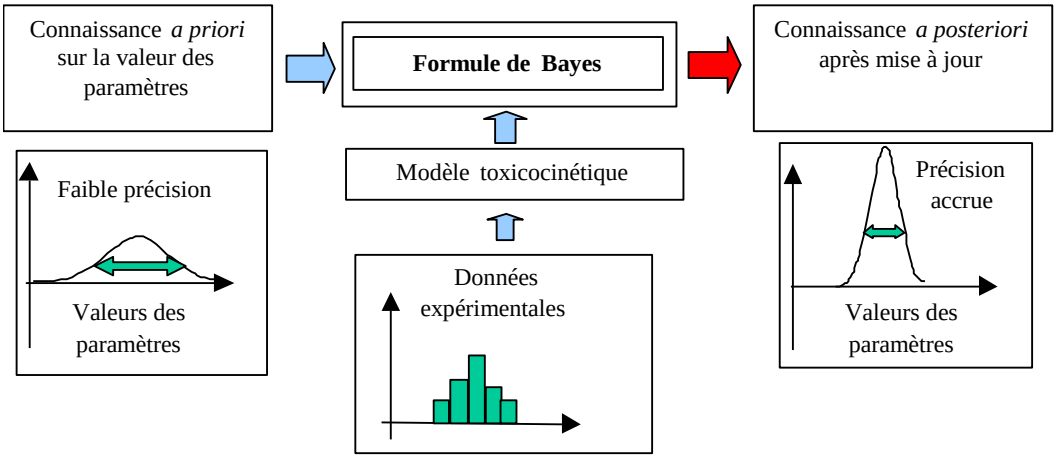


Figure 5 : Principe de la calibration bayésienne.

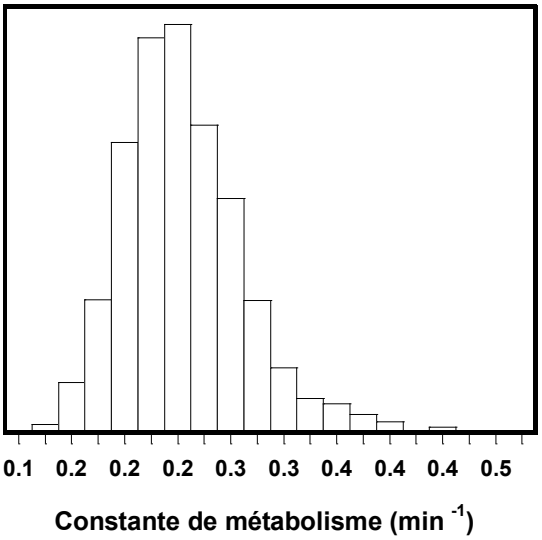


Figure 6 : Histogramme de la distribution *a posteriori* de la moyenne de population de la constante de métabolisme du butadiène.

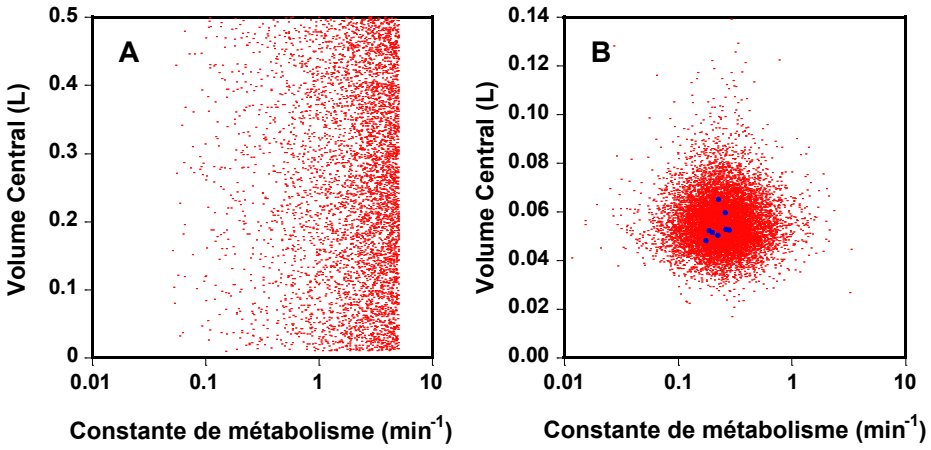


Figure 7 : Valeurs de deux des paramètres du modèle toxicocinétique (volume du compartiment central, en litre et constante de métabolisme, k_e, en min^{-1}) avant et après calibration. En A, un échantillon de la distribution *a priori* des paramètres. En B un échantillon *a posteriori*. Chaque point rouge donne la valeur du volume du compartiment central et la constante de métabolisme pour un sujet simulé, les points bleus correspondent aux sujets observés. Noter le changement d'échelle.

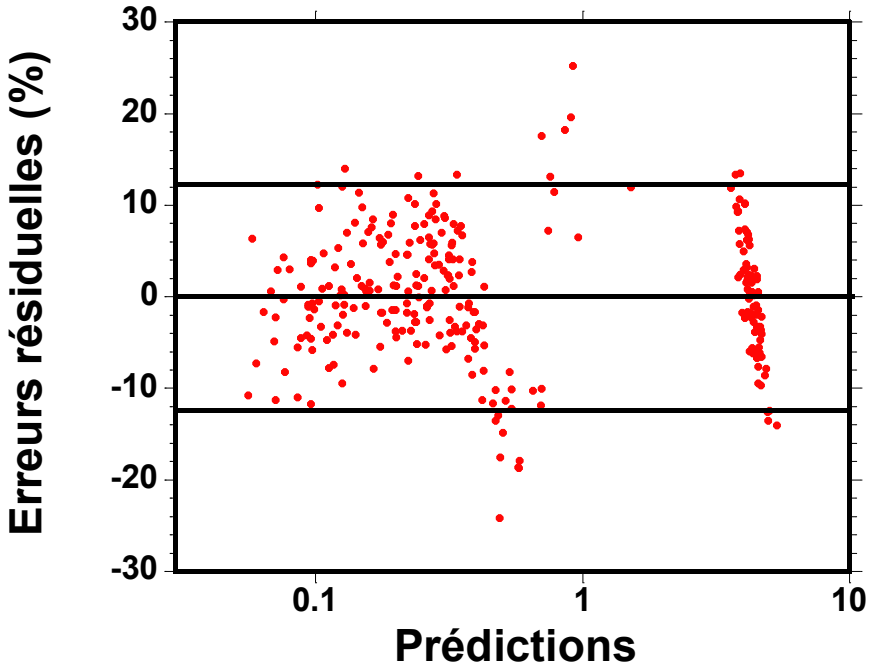


Figure 8 : Résidus observés à partir des prédictions du modèle à deux compartiments calibré. Chaque point représente la différence entre une observation et la prédiction du modèle. Ces différences sont données en terme de pourcentage de prédiction. Les lignes noires représentent l'intervalle théorique à 90% (sous hypothèse de normalité des erreurs de moyenne et d'écart-type respectivement égaux à 0 et 1,077). La valeur de l'écart-type est celle obtenue par calibration du modèle.

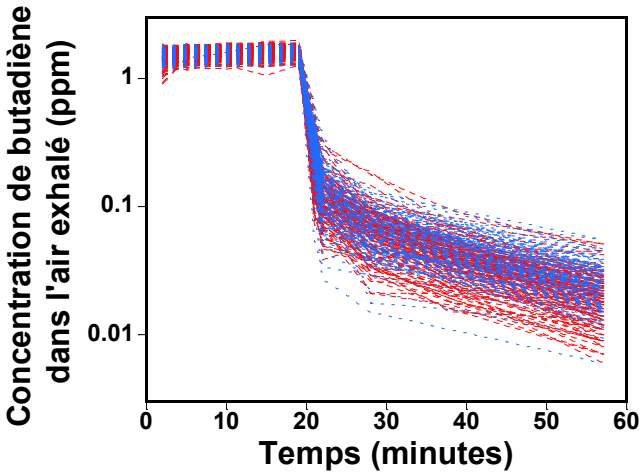


Figure 10 : Evolution des concentrations de butadiène dans l'air exhalé pendant et après l'exposition de 138 sujets. Chaque courbe correspond à un sujet. Les courbes bleues sont les prédictions de concentration exhalées pour les sujets purement simulés à partir du modèle de population (après calibration dans l'étude I). Les courbes rouges relient les concentrations de butadiène exhalé mesurées chez les sujets de l'étude II.

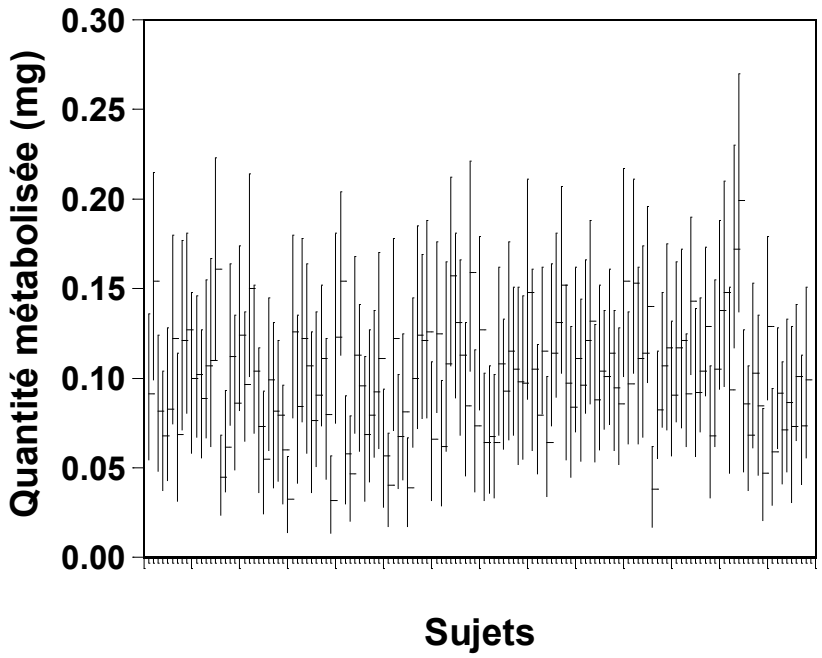


Figure 9 : Estimation prédictive de la quantité de butadiène métabolisée par chacun des 138 volontaires de l'étude II. Ces prédictions ont été obtenues à partir du modèle toxicocinétique calibré, c'est à dire après estimation des distributions *a posteriori* de leurs paramètres individuels.

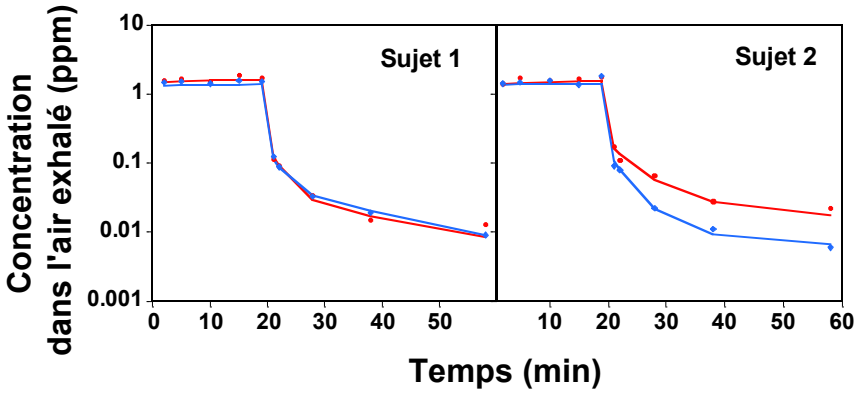


Figure 11 : Prédictions d'un modèle toxicocinétique pour le butadiène calibré à partir de mesures prélevées chez deux sujets en deux occasions différentes. Les mesures et les prédictions associées sont représentées dans une même couleur.

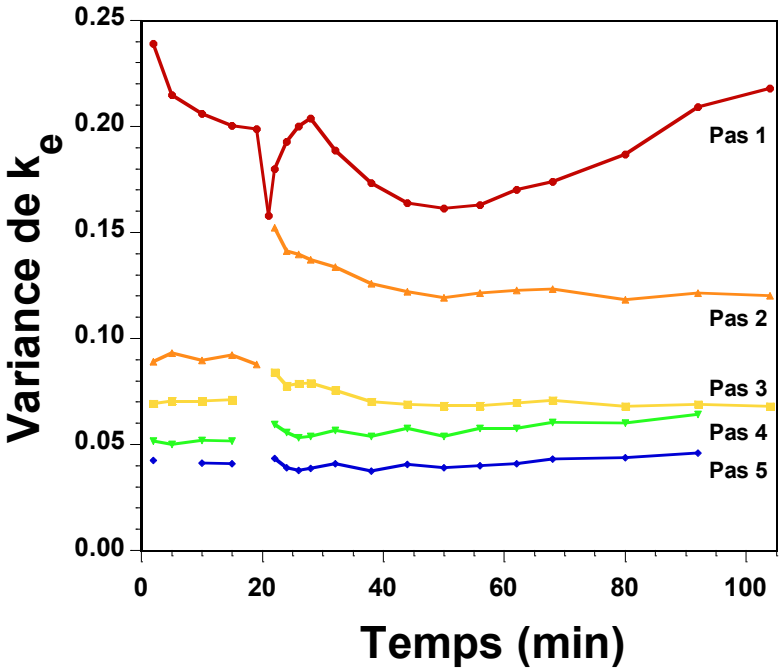


Figure 12 : Estimation de la variance attendue associée à chaque temps de mesure du plan expérimental (depuis le début l'exposition à 2 ppm pendant 20 minutes). Les 5 premiers pas du procédé d'optimisation sont représentés. Les "trous" correspondent aux points inclus au fur et à mesure dans le plan optimal.

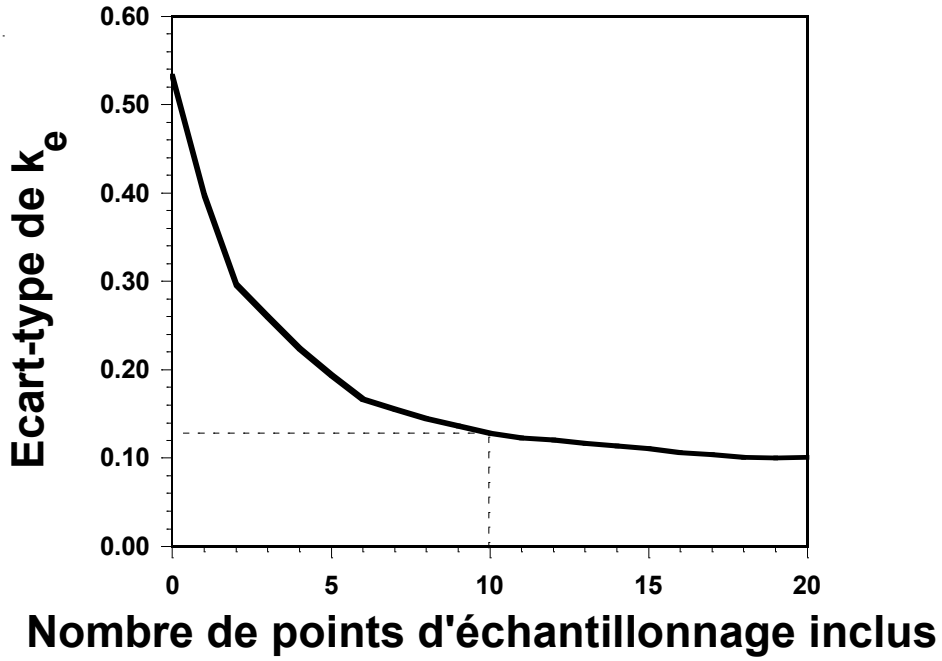


Figure 13 : Evolution de l'estimation de l'écart-type de k_e (en échelle log), pour un individu aléatoire, en fonction du nombre de mesures de concentration de butadiène dans l'air exhalé.