

Thèse soutenue le 4 novembre 2005

**Analyse statistique bayésienne d'un modèle pharmacocinétique/
pharmacodynamique de population : aide au traitement thérapeutique par la
caféine des enfants prématurés**

Sandrine MICALLEF

Directeur de thèse : E. PARENT, ENGREF

Correspondant INERIS : F. BOIS, Direction des Risques Chroniques

Le développement des fonctions physiologiques est souvent incomplet chez le nouveau-né prématuré. Cette immaturité physiologique ne lui permet pas de réaliser les adaptations nécessaires au passage de l'organisme maternel à la vie extra-utérine. En particulier, des pauses respiratoires plus ou moins graves peuvent survenir. Pour limiter la fréquence de ces apnées, les pédiatres administrent à ces enfants un traitement par la caféine. Ce traitement est cependant susceptible d'entraîner des effets indésirables sur le sommeil, la diurèse ou le rythme cardiaque. C'est pourquoi les cliniciens tentent de maintenir la concentration sanguine de caféine dans un intervalle thérapeutique, garantissant ainsi une diminution des apnées et une limitation des effets indésirables. Pour contrôler cette concentration, des prélèvements sanguins sont réalisés en nombre très limité compte tenu de la fragilité de ces enfants (un ou deux par enfant).

Pour assister les pédiatres dans le choix du traitement, nous construisons un modèle statistique capable de prédire la concentration interne de caféine (pharmacocinétique), ainsi que son effet sur la survenue des apnées (pharmacodynamie). Ce modèle tient compte des évolutions physiologiques rapides des nouveau-nés et de la variabilité inter-individuelle importante existant au sein de cette population. Pour prendre en compte les connaissances disponibles sur la physiologie des enfants prématurés et sur les propriétés de la caféine, l'inférence statistique est menée dans un contexte statistique bayésien. Une mise à jour séquentielle du modèle, basée sur un algorithme particulière, est appliquée lorsque des données sont collectées sur un nouveau patient. Cette mise à jour permet d'obtenir des prédictions en un temps compatible avec le traitement thérapeutique des nouveau-nés.

Mots-clés : modèles pharmacocinétique et pharmacodynamique, modèle de population, inférence bayésienne, algorithme MCMC et particulière, nouveau-né prématuré, caféine.