

*Université des Sciences et de la technologie Houari
Boumedienne.*



Faculté des Mathématiques pures et appliquées.

Département de recherche opérationnelle

Thèse présentée par : *Habib Fatma Zohra.*

pour l'obtention du grade de Magister

Spécialité : Recherche Opérationnelle.

Option : Statistiques.

Thème

**Echantillonnage optimal avec erreurs d'arrondis appliqué à un
problème de pharmacocinétique.**

Soutenue le : Mercredi 29 Mai 2002.

Devant le jury composé de :

M.BENTARZI	USTHB.	Président du jury.
K.BOUKHETALA	USTHB .	Directeur de thèse.
M.ABBAS.	USTHB.	Examineur.
A.AISSANI.	USTHB.	Examineur.

Remerciements

J'exprime toute ma gratitude à mon directeur de thèse, pour m'avoir témoigné toute sa confiance en me proposant ce sujet passionnant.

Pour ses conseils avisés, pour toutes les idées fortes et pour toutes les orientations scientifiques judicieuses qu'il m'a données, je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance.

Mon respect s'adresse aux membres du jury qui me feront honneur d'apporter des critiques et appréciations sur mon travail.

Mes plus vifs remerciements s'adressent aussi à Benamara Samir pour ne pas avoir hésité à m'aider.

J'exprime aussi toute ma gratitude à ma famille pour son aide et son soutien moral.

SOMMAIRE

Chapitre I : Aperçu des processus stochastiques

Introduction.....	1
I.1.Définitions.....	1
I.1.1.Fonctions aléatoires gaussiennes.....	1
I.1.2.Processus stationnaires.....	6
I.2.Estimation des paramètres d'un modèle de covariance.....	10
I.2.1.Méthode des moments empiriques.....	10
I.3.Valeurs et vecteurs propres d'une matrice de covariance.....	12
I.3.1.1.Matrices réelles, symétriques denses.....	12
I.3.1.2.Détermination de toutes les valeurs propres avec ou sans les vecteurs propres.....	12
I.3.1.3.Méthode de Jacobi.....	12
Conclusion.....	16

Chapitre II : Position du problème

Introduction.....	17
II.1.Etat de l'art.....	17
II.1.1.Approximation d'intégrales de processus stochastiques.....	17
II.1.2.L'étude de l'effet de la quantification scalaire sur la performance de l'échantillonnage.....	18
II.1.3.Estimation d'intégrales par quadrature numérique et application à la biodisponibilité.....	18
II.1.4.Adaptation d'algorithmes dynamiques à l'étude d'un problème d'échantillonnage optimal.....	18
II.2.Expression de la fonction objectif.....	20
II.2.1.Modèle proposé par Darryl Katz et David.Z.D'argenio.....	20
II.2.2.Forme générale du modèle.....	21
Conclusion.....	25

Chapitre III : Approches de résolution du problème

Introduction.....	27
--------------------------	-----------

III.1. Approche 1: « Optimisation ».....	27
---	-----------

III.1.1Méthode mathématique.....	27
III.1.1.1.Expression du gradient.....	27
III.1.1.2.Conditions d'optimalité.....	30
III.1.1.3.Méthodes numériques pour l'optimisation des fonctions différentielles ..	30
III.1.1.4.Méthode de la plus forte pente.....	31
III.1.1.5.Optimisation non linéaire avec contraintes.....	32
III.1.1.5.1.Introduction aux méthodes de pénalité.....	32
III.2.2.Les Algorithmes génétiques.....	38
III.1.2.1.Les principaux généraux.....	38

III.1.2.2. Différence avec les autres heuristiques	39
III.1.2.3. Avantages des algorithmes génétiques	39
III.1.2.4. Principes de base	40
III.1.2.5. L'algorithme génétique traditionnel	45
III.1.2.6. Le théorème fondamental des algorithmes génétiques	45
III.1.2.7. Quelques problèmes dus à l'application de l'algorithme génétique	48
III.1.2.8. Mise en œuvre de l'algorithme génétique	48
III.1.2.9. Organigramme des algorithmes génétiques	53
III.1.2.10. Justification de la méthode	53
III.1.2.11. Parallélisation des algorithmes génétiques	54
III.1.2.12. L'implémentation synchrone maître-esclave	54
III.1.2.13. Les méthodes hybrides	55
III.1.2.14. Optimisation des fonctions multimodales	55
III.1.2.15. Conclusion générale	56
III.1.3. Recuit génétique	58
III.1.3.1. Introduction	58
III.1.3.2. Principes de recuit simulé	58
III.1.3.3. Concept	58
III.1.3.4. Critère d'acceptance	58
III.1.3.5. Le réchauffement	59
III.1.3.6. La constance de refroidissement	59
III.1.3.7. Les mutations	60
III.1.3.8. Le splicing	60
III.1.3.9. La synergie	60
III.1.3.10. Algorithme du recuit génétique	61
Conclusion	61
III.2. Approche 2: « Quantification »	62
Introduction	62
III.2.1. Quantification scalaire	62
III.2.1.1. Définition de la quantification	62
III.2.1.2. Conditions nécessaires d'optimalité en quantification scalaire	64
III.2.2. Quantification vectorielle	68
III.2.2.1. Quantificateur optimal	68
III.2.2.2. Définition de la séquence d'apprentissage	69
III.2.2.3. Les algorithmes d'apprentissage	69
III.2.2.4. Performance du quantificateur	73
Conclusion	73
III.3. Approche 3: « Multicritère »	75
Introduction	75
III.3.1. Aperçu du multicritère	75
III.3.1.1. Introduction	75
III.3.1.2. L'optimisation multicritère	76
III.3.1.3. Énoncé du problème	78
III.3.1.4. Le vecteur idéal	78
III.3.1.5. L'optimum de Pareto	78

III.3.1.6.Min-Max optimum	79
III.3.1.7.Approches basées sur les fonctions d'agrégation	80
III.3.1.8.Autres méthodes non basées sur la notion de l'optimum de Pareto	83
III.3.1.9.Les inconvénients des méthodes classiques	86
III.3.1.10.Approches basées sur la notion de Pareto	87
III.3.2.La méthode « Sharing »	89
III.3.2.1.La méthode NSGA	89
III.3.2.3.Algorithme de spécification des valeurs de la fonction « Sharing »	91
III.3.2.4.Organigramme de l'algorithme NSGA	95
III.3.3.La méthode « Multi-Sexual »	96
III.3.3.2.La sélection et le croisement	97
III.3.3.3.Mutation	97
III.3.3.4.Un schéma simplifié de la sélection et du croisement	98
III.3.3.5.Un schéma simplifié du NSGA	99
III.3.4.Adaptation du multicritère à notre problème	100
Conclusion	100

Chapitre IV : Implémentation

Introduction	101
IV.1.Définitions	101
IV.1.1.Introduction à la pharmacocinétique	101
IV.1.2.But de la pharmacologie et différentes voies d'administration de médicaments	101
IV.1.3.L'effet du premier passage	102
IV.1.4.Administration intraveineuse rapide (Bolus)	102
IV.1.5.Demi-vie apparente d'élimination	102
IV.1.6.La clearance	103
IV.1.7.Surface sous les courbes de concentration	103
IV.1.8.Définition de la biodisponibilité	104
IV.1.9.Perfusion intraveineuse	105
IV.1.10.Interactions pharmacocinétiques	105
IV.2.Génération de variables aléatoires corrélées	106
IV.2.1.Procédure	106
IV.2.2.Algorithme	106
IV.3.Analyse des résultats	108
IV.3.1.Les modèles utilisés	108
IV.3.2.Justification des paramètres choisis, pour les différentes méthodes	108
IV.3.3.Choix de la méthode de l'optimisation	109
IV.3.3.1.Obtention des échantillons optimaux pour les différentes méthodes	115
IV.3.3.2.Conclusions	116
IV.3.3.3.Comparaison de la durée d'exécution en fonction de la taille du problème Avec les paramètres classiques et le processus stationnaire avec $\alpha=0,15$	117
IV.3.4.Résultats en considérant la méthode de quantification	119
IV.3.4.4.Conclusions	131
IV.3.5.Résultats concernant la biodisponibilité	132
IV.3.6.Résultats concernant les méthodes « multicritère »	135
IV.3.7.Description de la configuration matérielle et logicielle	138
IV.4.Description du logiciel	139
Conclusion générale	141