

*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.1.1. Méthode 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-escalve	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. Enoncé 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