

Méthodes nonparamétriques pour la pharmacocinétique de population

Julie Antic

28 aout 2008

Plan

- 1 Motivation : la pharmacocinétique de population (PK)
- 2 La méthode paramétrique usuelle et ses limites
- 3 Une alternative : les méthodes nonparamétriques
 - Description
 - Comportement asymptotique
 - Performances pratiques
 - Conclusions et perspectives

Plan

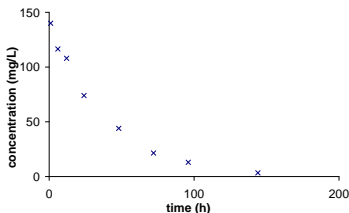
- 1 Motivation : la pharmacocinétique de population (PK)
- 2 La méthode paramétrique usuelle et ses limites
- 3 Une alternative : les méthodes nonparamétriques
 - Description
 - Comportement asymptotique
 - Performances pratiques
 - Conclusions et perspectives

La pharmacocinétique

≡ Etude du devenir du médicament dans l'organisme après administration.

données Concentrations de médicament dans le plasma au cours du temps.

exemple Administration intraveineuse d'une dose D de médicament :



La concentration plasmatique de médicament Y_j au temps t_j est décrite par :

$$Y_j = \frac{D}{V} e^{-Cl \times t_j} + \varepsilon_j$$

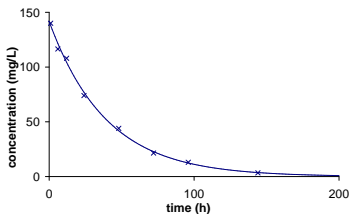
V volume de distribution
 Cl clairance.

La pharmacocinétique

≡ Etude du devenir du médicament dans l'organisme après administration.

données Concentrations de médicament dans le plasma au cours du temps.

exemple Administration intraveineuse d'une dose D de médicament :

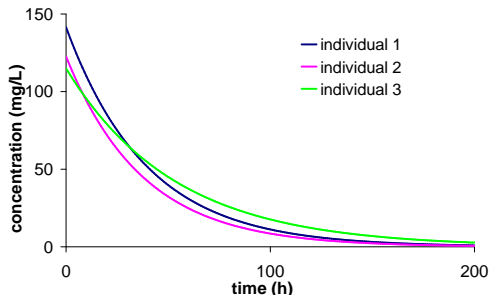


La concentration plasmatique de médicament Y_j au temps t_j est décrite par :

$$Y_j = \frac{D}{V} e^{-Cl \times t_j} + \varepsilon_j$$

V volume de distribution
 Cl clairance.

La pharmacocinétique de population



- Les variables PK (ex Cl and V) sont individuelles !
- **PK de population** = étude de la distribution des variables PK dans la population.

Un modèle non linéaire à effets mixtes

La concentration Y_{ij} observée sur individu i au temps t_{ij} est décrite par :

$$Y_{ij} = f(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) + \Gamma(d_{ij}, \theta^*, \phi_i)\varepsilon_{ij}$$

- $i = 1..n$ index des individus,
- $j = 1..m_i$ index des observations,
- d_{ij} le design de la $j^{\text{ème}}$ observation sur l'individu i
- f le modèle PK : une fonction régulière connue **nonlinéaire** en ϕ_i ,
- Γ le modèle d'erreur : une fonction régulière connue,
- $\varepsilon_{ij} \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, 1)$,
- θ^* **les effets fixes** : a vector of unknown parameters,
- ϕ_i **les effets aléatoires** : $\phi_i \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{P}^*$.

$$\theta^* = ? \mathcal{P}^* = ?$$

Méthodes paramétriques et nonparamétriques

$$Y_{ij} = f(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) + \Gamma(d_{ij}, \theta^*, \phi_i)\varepsilon_{ij} \quad \phi_i \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{P}^* \quad \varepsilon_{ij} \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, 1)$$

Méthodes paramétriques

- $\mathcal{P}^* \in$ espace de dimension finie
- le nombre de paramètres à estimer est fini et **fixe** $\forall n$

Méthodes nonparamétriques

- $\mathcal{P}^* \in$ espace de dimension infinie
- le nombre de paramètres à estimer **augmente avec n**

Plan

- 1 Motivation : la pharmacocinétique de population (PK)
- 2 La méthode paramétrique usuelle et ses limites
- 3 Une alternative : les méthodes nonparamétriques
 - Description
 - Comportement asymptotique
 - Performances pratiques
 - Conclusions et perspectives

Une hypothèse de normalité

- Classiquement, on suppose que

$$\phi_i = e^{\text{fonction des covariables} + \sigma\eta_i} \quad \text{où } \eta_i \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, 1)$$

- Exemple

$$\phi_i = e^{M + \alpha \times \text{sexe}_i + \beta \times \text{age}_i + \sigma\eta_i}$$

- Objectif : estimer
 - les effets fixes,
 - la moyenne et la variance de ϕ_i .

Méthode d'estimation : maximisation de la vraisemblance

- En théorie, le 'meilleur' estimateur :
 - convergent,
 - asymptotiquement efficace.
- En pratique
 - nonlinearité of $f \Rightarrow$ la vraisemblance n'est pas explicite :

$$L(\mathcal{P}) = \int L(Y|\phi)\mathcal{P}(d\phi)$$

- calcul par
 - linéarisation du modèle (ex, logiciel NONMEM)
 - des algorithmes EM stochastiques (ex, logiciel monolix).

Une hypothèse de normalité trop restrictive

$$\phi_i = e^{\text{fonction des covariables} + \sigma\eta_i} \quad \text{où } \eta_i \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, 1)$$

Mais les covariables pertinentes pour expliquer ϕ_i peuvent être

- non observées (ex. le polymorphisme génétique)
- non identifiées !

⇒ la distribution de η_i peut-être multimodale !

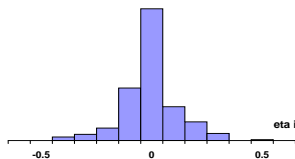
Une hypothèse de normalité difficile à vérifier

Procédure de vérification usuelle *a posteriori* :

- prediction de ϕ_i (empirical Bayes estimates EBEs) :

$$EBE_i = \underset{\phi}{\operatorname{argmax}} \mathbb{P}_{\hat{\theta}, \hat{\mathcal{P}}}[\phi | Y_i]$$

- histogramme des EBE_i : distribution empirique des EBE_i en 'forme de cloche' ?



⇒ hypothèse de normalité validée

Mais procédure peu fiable si les données sont 'sparse'

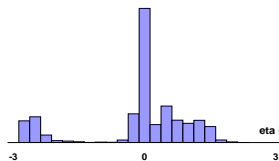
Une hypothèse de normalité difficile à vérifier

Procédure de vérification usuelle *a posteriori* :

- prediction de ϕ_i (empirical Bayes estimates EBEs) :

$$EBE_i = \underset{\phi}{\operatorname{argmax}} \mathbb{P}_{\hat{\theta}, \hat{\mathcal{P}}}[\phi | Y_i]$$

- histogramme des EBE_i : distribution empirique des EBE_i en 'forme de cloche' ?



⇒ hypothèse de normalité remise en cause

Mais procédure peu fiable si les données sont 'sparse'

Plan

- 1 Motivation : la pharmacocinétique de population (PK)
- 2 La méthode paramétrique usuelle et ses limites
- 3 Une alternative : les méthodes nonparamétriques
 - Description
 - Comportement asymptotique
 - Performances pratiques
 - Conclusions et perspectives

Plusieurs méthodes nonparamétriques

- le MLE sans contrainte, 2 algorithmes de calcul :
 - nonparametric maximum likelihood (NPML)
 - nonparametric EM (NPEM)
- un estimateur nonparamétrique lissé (Smooth NP, SNP)
- un estimateur discret calculé par le logiciel NONMEM (NPNM)

But : étudier, comparer ces méthodes pour les applications PK

Le MLE sans contrainte

- Maximise la vraisemblance sur Π
- $\Pi =$ l'ensemble de toutes les mesures de probabilité ϕ_j

Theorem (Lindsay 1983)

Le MLE sans contrainte est une mesure discrète avec au plus n points de support.

\Rightarrow La vraisemblance est explicite !

Le MLE sans contrainte : algorithmes de calcul

- Mallet, 1986 : Non Parametric Maximum Likelihood (NPML)
 - algorithme de type gradient
 - chaque itération augmente la vraisemblance
- Schumitzky, 1991 : Non Parametric Expectation Maximisation (NPEM)
 - generalisation de EM aux distributions discrètes
 - chaque itération augmente la vraisemblance

Un estimateur nonparamétrique lissé : smooth NP (SNP)

Si $M = \mathbb{E}[\phi_i]$,

- On considère l'espace SNP_K des distributions de densité :

$$P_K \left(\frac{\phi - M}{V^{1/2}} \right)^2 \times N \left(\frac{\phi - M}{V^{1/2}} \right)$$

- $V^{1/2}$ factorisation de Choleski de V
- $N(\phi)$ densité de $\mathcal{N}(0, 1)$ en ϕ
- P_K un polynôme d'ordre K

Non parametric in NONMEM (NPNM)

- Un estimateur discret
- points du support = individual prediction (EBEs)
- fréquences calculées par maximisation de la vraisemblance (problème convexe)

Le MLE sans contraintes

- Maximise la vraisemblance sur Π
- $\Pi =$ l'espace de toutes les probabilités pour ϕ_i

Theorem (Pfanzagl 1988)

[si] *identifiabilité*

[si] θ^* *connu*

Le MLE sans contrainte $\underset{n \rightarrow +\infty}{\rightsquigarrow} \mathcal{P}^*$.

Mais,

- comment estimer θ^* ?
- comment gérer les covariables ? (pas de généralisation quand \mathcal{P}^* est contraint)

L'estimateur nonparamétrique lissé SNP

$\hat{\theta}$ et $\hat{\mathcal{P}}_K$ maximisent la vraisemblance sur $\Theta \times \text{SNP}_K$

Theorem (Gallant & Nychka, 1987)

Si

- $\theta^* \in \Theta$ compact
- $\mathcal{P}^*(d\phi) = P_\infty \left(\frac{\phi - M}{\sqrt{V^{1/2}}} \right)^2 \times N \left(\frac{\phi - M}{\sqrt{V^{1/2}}} \right) d\phi$
- $K \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} +\infty$

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \|\hat{\mathcal{P}}_K - \mathcal{P}^*\|_{S_\infty} = 0 \text{ a.s. } \mathbf{et} \quad \lim_{n \rightarrow +\infty} |\hat{\theta} - \theta^*| = 0 \text{ a.s.}$$

où $\|\cdot\|_{S_\infty}$ est une norme de Sobolev ∞ pondérée.

OK pour les modèles avec covariables !

Plan des simulations 1 : un modèle PK simple

- $\phi_i = (Cl_i, V_i)$
 - V_i volume de distribution du médicament
 - Cl_i clairance du médicament
- modèle PK : monocompartimental IV *bolus*

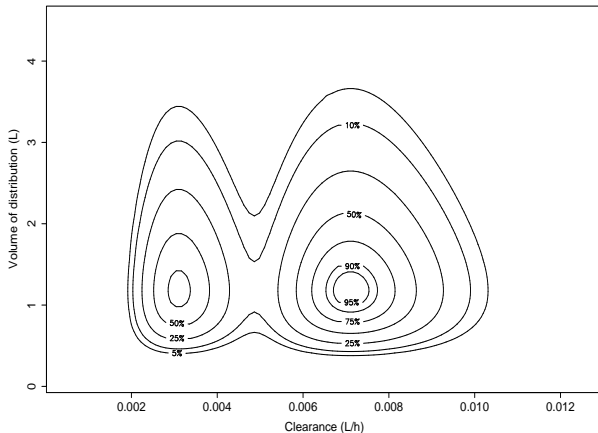
$$f(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) = \frac{\text{dose}}{V_i} e^{-Cl_i t_{ij} / V_i} \quad \text{où dose} = 25.7 \mu\text{g}$$

- modèle d'erreur proportionnel :

$$\Gamma(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) = \theta^* f(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) \quad \text{où } \theta^* = 12.8\%$$

Plan des simulations 1 (suite)

\mathcal{P}^* = a bimodal distribution :

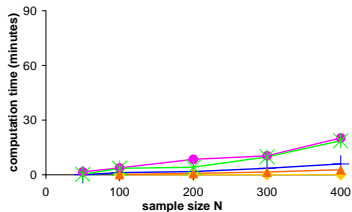
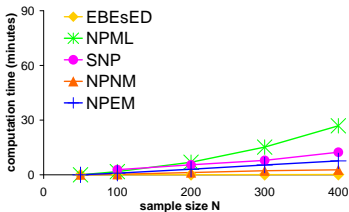


Plan des simulations 1 (suite)

- on simule 2 plans d'expériences :
 - 'riche'
 - $m_i = 2$ observations/individu pour 85% de l'échantillon
 - $m_i = 3$ observations/individu pour 15% de l'échantillon
 - 'sparse'
 - $m_i = 1$ observation/individu for 85% de l'échantillon
 - $m_i = 3$ observations/individu pour 15% de l'échantillon.
- Tailles d'échantillons : $n=50, 100, 200, 300, 400$.
- Pour chaque plan d'expérience et taille d'échantillon, 100 échantillons sont simulés et analysés.

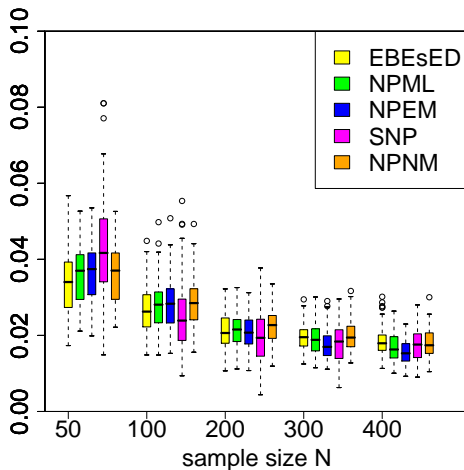
Résultats des simulations 1 : temps de calcul

Temps de calcul moyen par échantillon en fonction de n



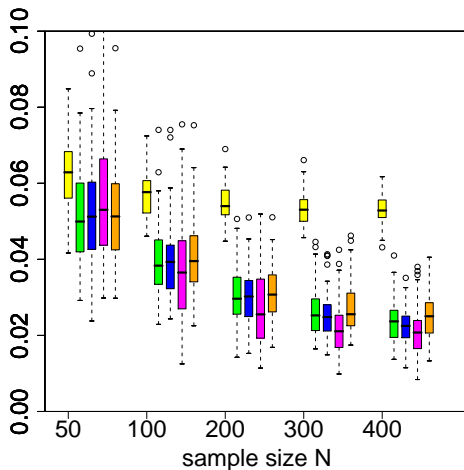
Résultats des simulations 1 : plan d'expérience riche

T1-distance entre $\hat{\mathcal{P}}$ et \mathcal{P}^* en fonction de la taille d'échantillon n



Resultats des simulations 1 : plan d'expérience sparse

T1-distance entre $\hat{\mathcal{P}}$ et \mathcal{P}^* en fonction de la taille d'échantillon n



Plan des simulations 2 : un modèle PK plus complexe

- 3 effets aléatoires $\phi_i = (Cl_i, V_i, Ka_i)$
 - V_i volume de distribution apparent du médicament
 - Cl_i clairance apparente du médicament
 - Ka_i taux d'absorption du médicament
- modèle PK : monocompartimental oral

$$f(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) = \frac{\text{dose} \times Ka_i}{Ka_i V_i - Cl_i} (e^{-Cl_i t_{ij} / V_i} - e^{-Ka_i t_{ij}})$$

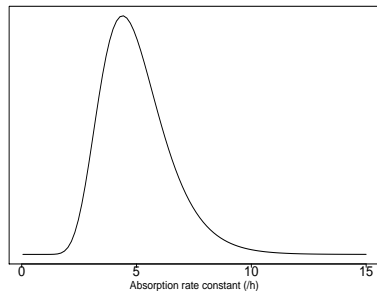
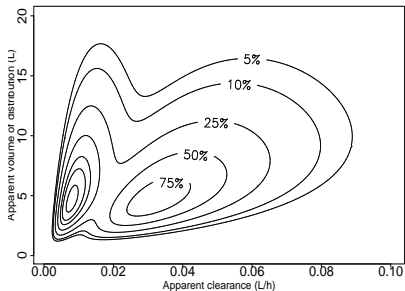
avec dose = 12400 μg

- modèle d'erreur proportionnel :

$$\Gamma(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) = \theta^* f(d_{ij}, \theta^*, \phi_i) \quad \text{où } \theta^* = 25.2\%$$

Plan des simulations 2 (suite)

\mathcal{P}^* = une distribution bimodale avec corrélation entre Cl_i et V_i :



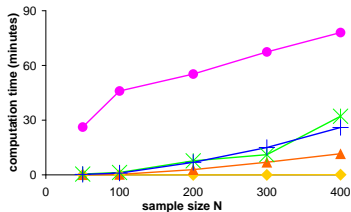
Ka_i est indépendant de Cl_i et de V_i .

Plan des simulations 2 (suite)

- Plans d'expérience 'sparse' :
 - $m_i = 2$ observations/individu pour 85% de l'échantillon
 - $m_i = 4$ observations/individu pour 15% de l'échantillon
- Tailles d'échantillons : $n=50, 100, 200, 300, 400$.
- Pour chaque plan d'expérience et taille d'échantillon, 100 échantillons sont simulés et analysés.

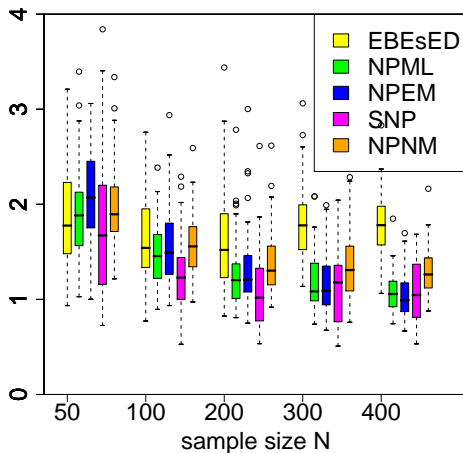
Résultats des simulations 2 : temps de calcul

Temps de calcul moyen par échantillon en fonction de n



Résultats des simulations 2

T1-distance entre $\hat{\mathcal{P}}$ et \mathcal{P}^* en fonction de la taille d'échantillon n



Conclusions...

- les méthodes NP sont nécessaires pour la PK de population si les données sont sparses
- le MLE sans contrainte et SNP sont satisfaisants
 - en théorie
 - en pratique
- mais leur calcul est difficile

...et perspectives

- comparaison avec les mélanges Gaussiens
- application à des données réelles : données PK/PD pour l'antidiabétique diamicon
- amélioration des algorithmes de calcul. Principales pistes de recherche :
 - algorithmes stochastiques
 - méthodes particulières