

# Modèles non-linéaires à effets mixtes : quelques applications

Quelques principes quand même...

Régression linéaire mixte

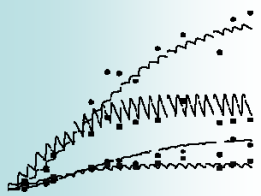
Modèles non-linéaires à effets mixtes

Et quelques applications...

PK du penciclovir dans l'humeur aqueuse

Vitesse de réponse à la paroxétine

Agents de contraste : transport hépatique chez le rat

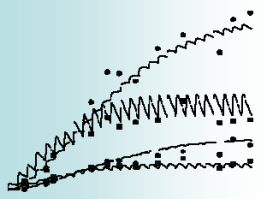


# Modèles à effets mixtes

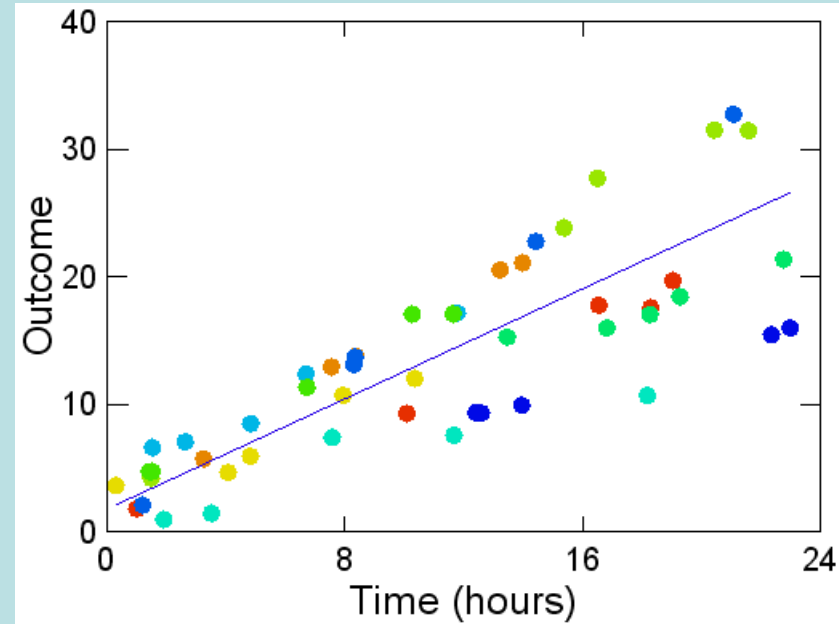
En recherche clinique, 2 principaux domaines d'application :

	<i>niveau 2</i> ( <i>cluster</i> )	<i>niveau 1</i>
➤ Les données à structure hiérarchique	la famille	le sujet
➤ Les données longitudinales	le sujet	la mesure

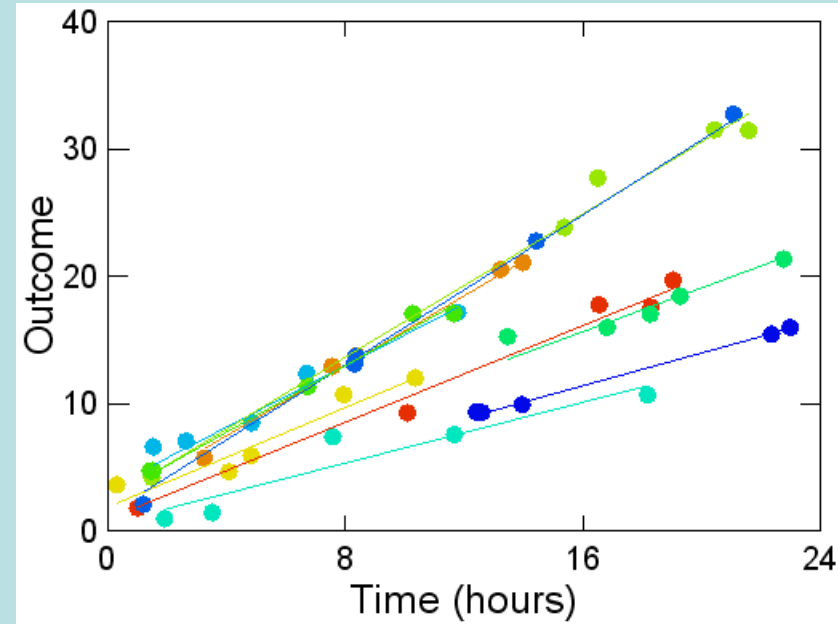
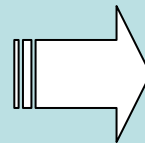
- ✓ Nombre variable de mesures par sujet (*unbalanced*)
- ✓ Libre répartition des mesures sur l'axe du temps
- ✓ Structures de covariance / autocorrélation
  
- ✓ Traitent de la population
- ✓ Traitent du sujet individuel



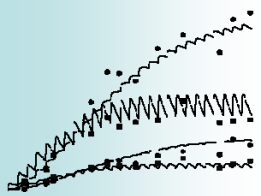
# Régression linéaire mixte (1)



Régression linéaire « ordinaire »  
*Naive pooled analysis*



Régression linéaire « mixte »  
*Mixed effect linear model*



## Régression linéaire mixte (2)

### Régression linéaire « ordinaire »

$$y_{ij} = a + b \cdot t_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad \varepsilon_{ij} \approx N(0, \sigma^2)$$

avec  $a$  et  $b$  identiques pour tous les sujets (effets fixes)

observation sujet  $i$ , temps  $j$

### Régression linéaire « mixte »

$$y_{ij} = a_i + b_i \cdot t_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad \varepsilon_{ij} \approx N(0, \sigma^2)$$

variabilité résiduelle

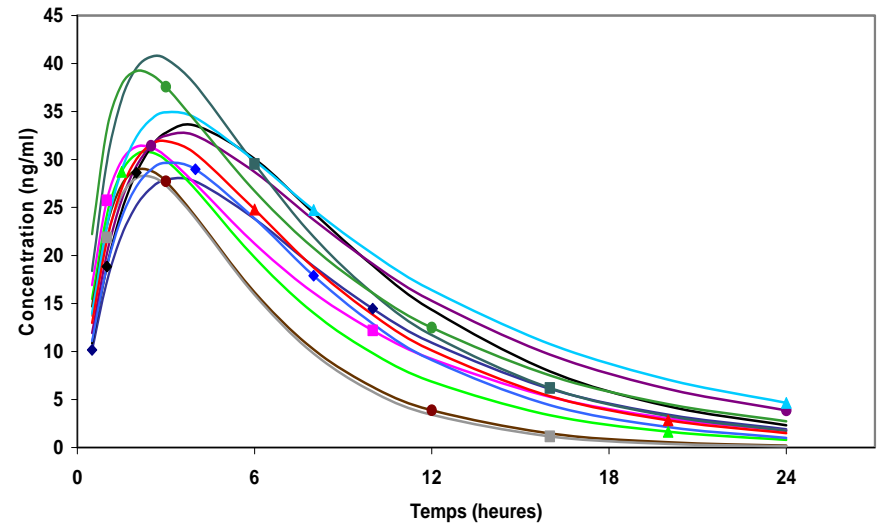
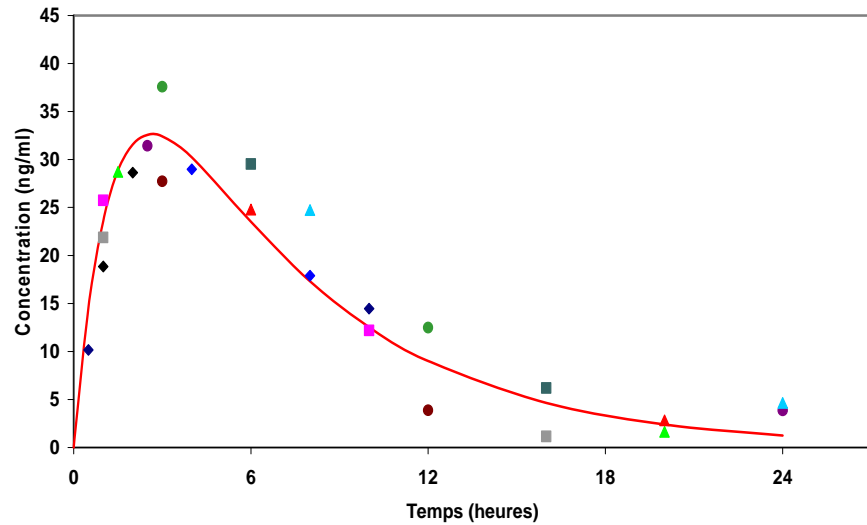
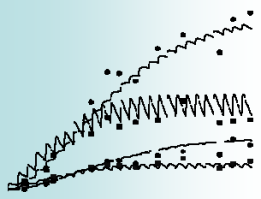
avec  $a_i$  et  $b_i$  variables selon les sujets (effets aléatoires)

$$a_i \approx N(a_{pop}, \omega_a^2)$$

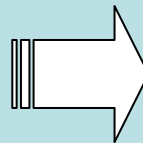
$$b_i \approx N(b_{pop}, \omega_b^2)$$

variabilité inter-individuelle

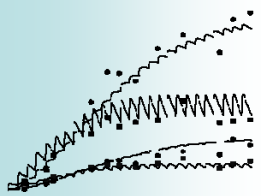
# Modèles non-linéaires à effets mixtes (1)



*Naive pooled approach*



*Non-linear mixed effect model*



## Modèles non-linéaires à effets mixtes (2)

1) Modèle structurel

$$C_{ij}(t_{ij}) = \frac{Dose_i}{V_i} \cdot e^{-\left(\frac{CL_i}{V_i}\right) \cdot t_{ij}} + \varepsilon_{ij}$$

2) Modèle de variabilité résiduelle  
(effet aléatoire)

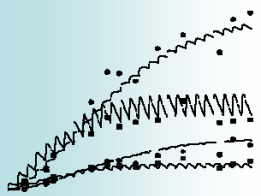
$$\varepsilon_{ij} \approx N(0, \sigma^2)$$

3) Modèle de variabilité inter-sujets  
expliquée (effet fixe)

$$CL_i = CL_{pop} + \theta \cdot \hat{age} + \eta_i$$

4) Modèle de variabilité inter-sujets  
non-expliquée (effet aléatoire)

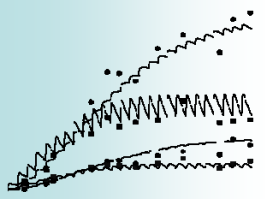
$$\eta_i \approx N(0, \omega^2)$$



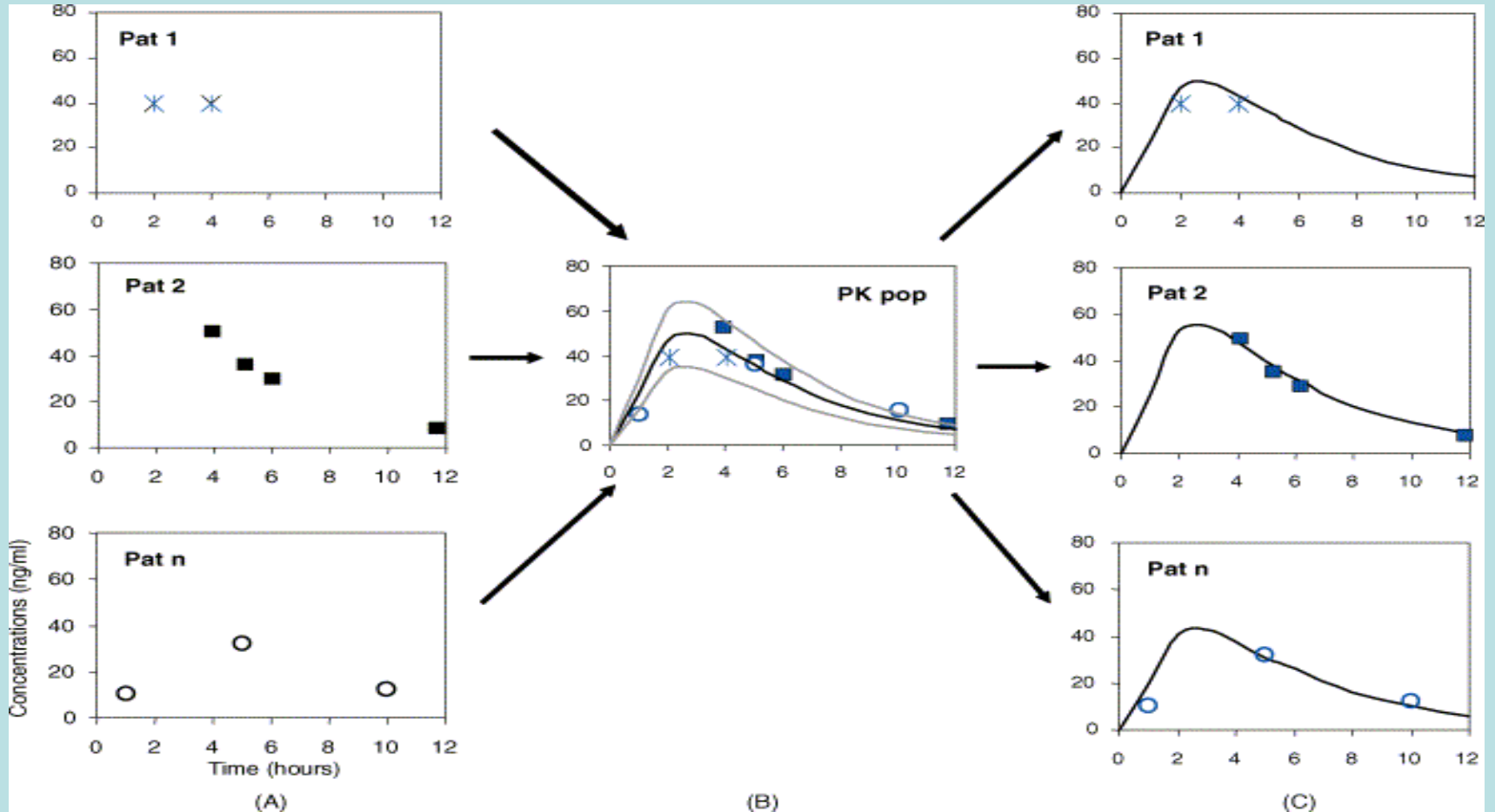
## Modèles non-linéaires à effets mixtes (3)

### Estimation

- Méthode du maximum de vraisemblance (*maximum likelihood*)
- Paramètres de population (moyens)  
par ex.  $CL_{pop}$
- Influence des covariables sur les paramètres (variabilité expliquée),  
par ex.  $\theta$  mesure l'influence de l'âge sur la clairance
- Variabilité non expliquée des paramètres,  
par ex. variance ( $CL_i$ ) = variance ( $\eta_i$ ) =  $\omega^2$
- Variabilité résiduelle, par ex. variance ( $\varepsilon_{ij}$ ) =  $\sigma^2$
- Paramètres individuels (estimation post-hoc, bayésienne)  
par ex.  $CL_i$ ,  $V_i$



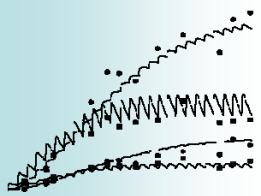
# Modèles non-linéaires à effets mixtes (4)



Tranchand et al, Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48:99

Chaque sujet «bénéficie» de l'information fournie par la population

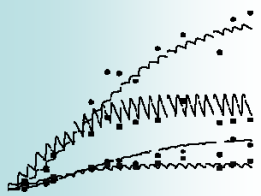




## Modèles non-linéaires à effets mixtes (5)

### Evaluation du modèle

- Choix du modèle : LR test, critère d'Akaike etc.
- Qualité de l'estimation (*identifiability*) :
  - Précision des paramètres estimés (SEM, 95% CI)
  - Indépendance des paramètres estimés (corrélations faibles)
- Qualité de l'ajustement (*goodness of fit*) :
  - Graphiques diagnostiques (observation vs prédiction etc.)
- Termes de variabilité diminuent avec l'inclusion de covariables



# PK du penciclovir dans l'humeur aqueuse

En collaboration avec les Services d'Ophtlamol. et Pharmacol. Toxicol. Clin. (F. Schenkel, thèse 2005)

Objectif: décrire la cinétique plasmatique  
quantifier la pénétration dans l'humeur aqueuse  
estimer la variabilité interindividuelle

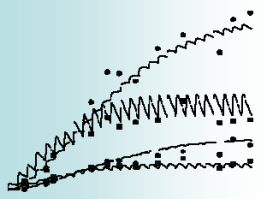
Design: prospectif

31 patients opérés de la cataracte (âge 38-94)

famciclovir 500 mg/jour p.o. (dose unique)  
biotransformé en penciclovir (activité antivirale)

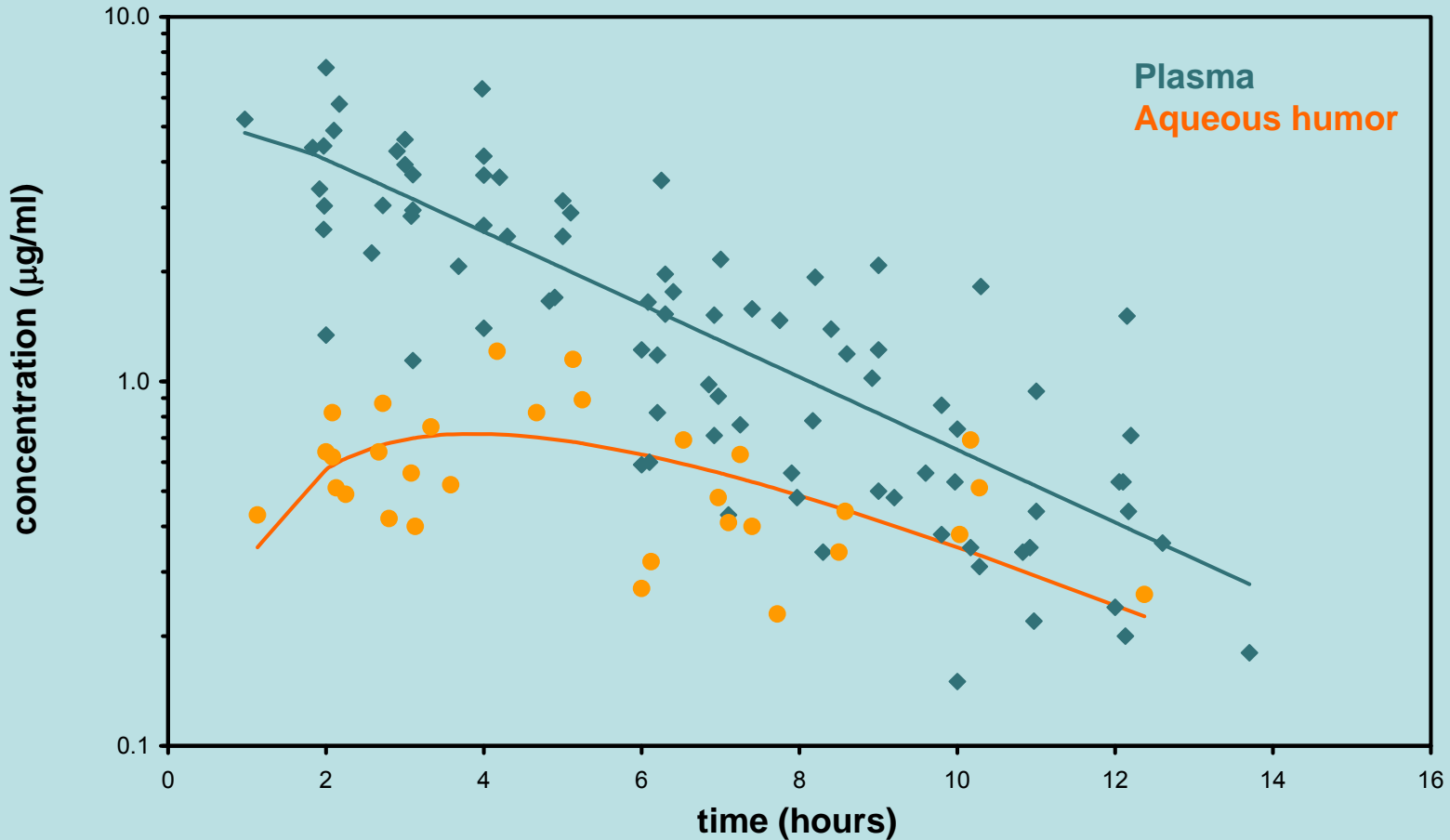
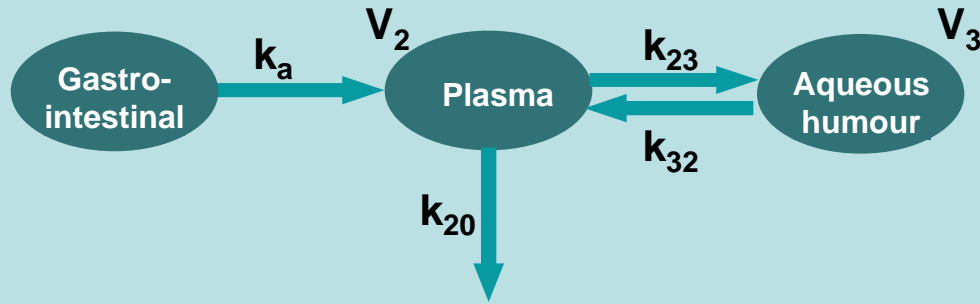
Phase pilote (3 sujets)	plasma:	5 mesures / sujet
	humeur aqueuse:	3 mesures / sujet

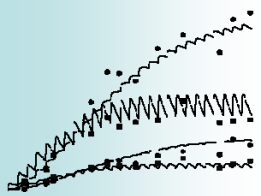
Phase principale	plasma:	3 mesures / sujet
	humeur aqueuse:	1 mesure / sujet



# PK du penciclovir dans l'humeur aqueuse

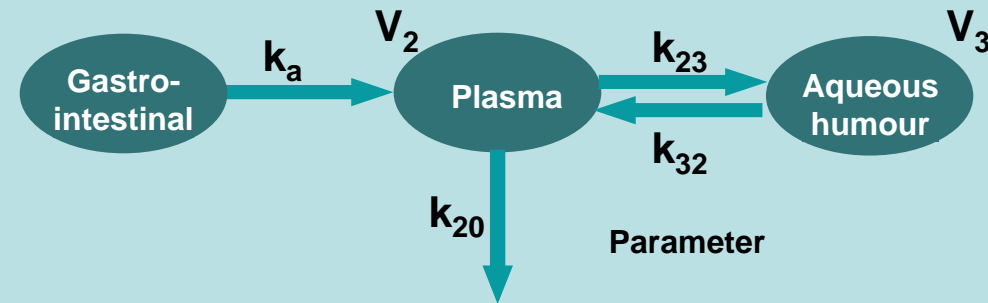
En collaboration avec les Services d'Ophtlamol. et Pharmacol. Toxicol. Clin. (F. Schenkel, thèse 2005)





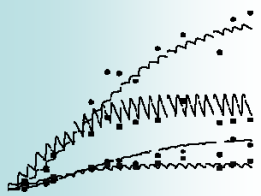
# PK du penciclovir dans l'humeur aqueuse

En collaboration avec les Services d'Ophtlamol. et Pharmacol. Toxicol. Clin. (F. Schenkel, thèse 2005)



Parameter	Population mean value	Precision ( $\pm$ sem)	Interindividual variability (%)	Precision ( $\pm$ sem)
<b>Primary</b>				
$k_a$ ( $h^{-1}$ )	3 (fixed)			
$k_{20}$ ( $h^{-1}$ )	0.23	$\pm 0.0081$	29.1	$\pm 6.8$
$k_{23}$ ( $h^{-1}$ )	$2.26 \times 10^{-7}$	$\pm 0.27 \times 10^{-7}$		
$k_{32}$ ( $h^{-1}$ )	0.35	$\pm 0.057$		
$V_2$ (L)	84	$\pm 6.2$	28.5	$\pm 4.8$
$V_3$ ( $\mu$ l)	200 (fixed)			
<b>Secondary</b>				
CL plasma (L/h)	20.6		35.0	
CL aqueous ( $\mu$ l/min)	1.17			
$T_{1/2}$ (h)	3.0		26.3	
Penetration ratio <sup>a</sup>	0.27		21.1	
<b>Residual variability</b>				
plasma (%)	16.7	$\pm 2.4$		
aqueous humor (%)	27.7	$\pm 3.7$		

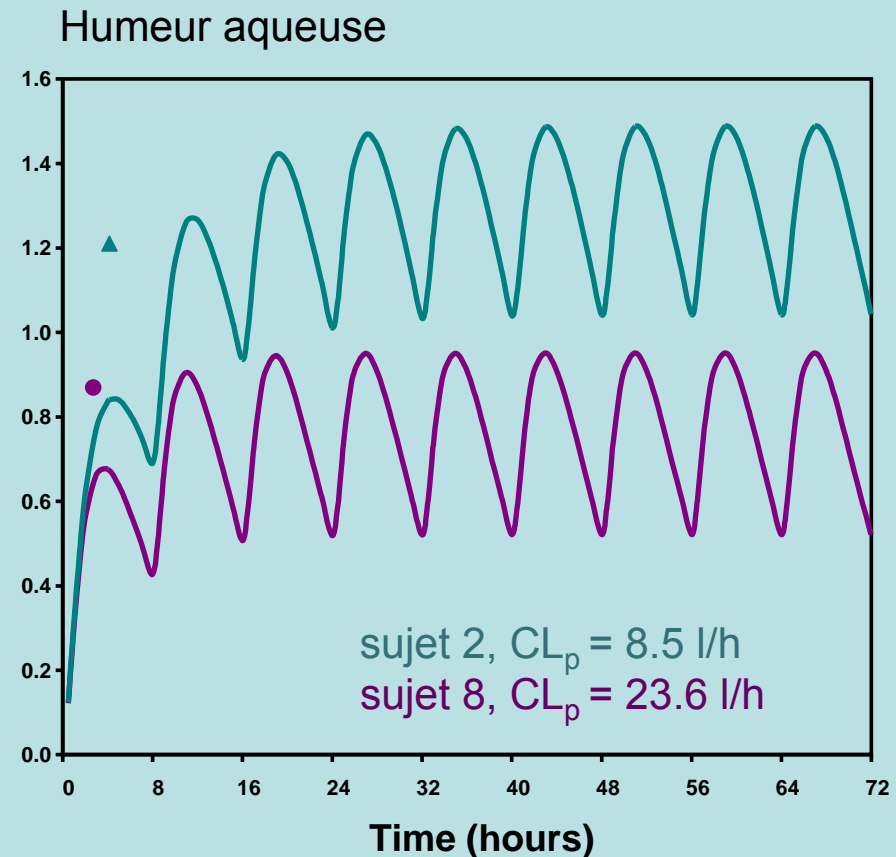
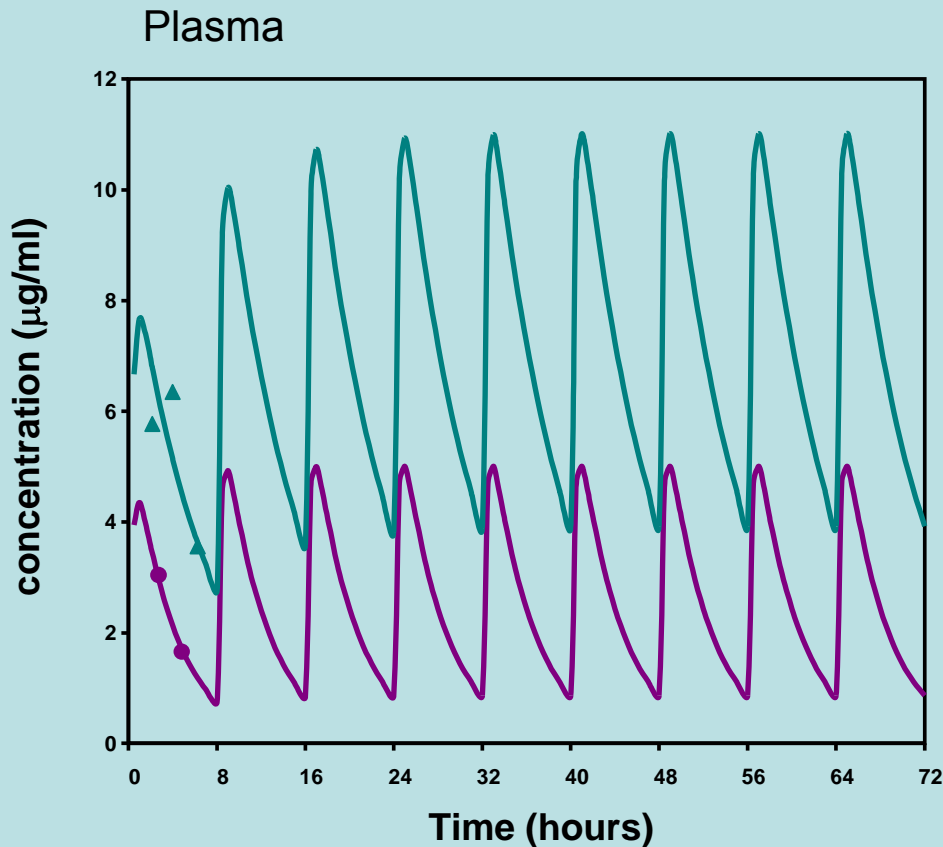
<sup>a</sup> Defined as the ratio of aqueous to plasma concentration at pseudo steady-state, i.e. maximum concentration in tissue



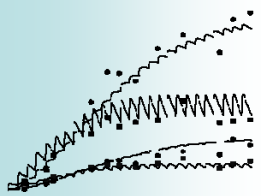
# PK du penciclovir dans l'humeur aqueuse

En collaboration avec les Services d'Ophtlamol. et Pharmacol. Toxicol. Clin. (F. Schenkel, thèse 2005)

Estimation bayésienne des paramètres individuels ➤ Prédiction individuelle



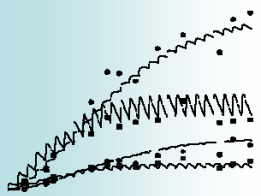
Doses multiples 500 mg / 8 heures



# Vitesse de réponse à la paroxétine

Service de Psychiatrie Adulte (Gex-Fabry et al, PNPBP 2007; 31:892)

- Objectif:      décrire les profils de réponse à la paroxétine
- identifier les facteurs influençant la vitesse de réponse
- Design:        prospectif
- suivi de 4 à 18 semaines (échelle MADRS)
- dose de paroxétine 20-30 mg/jour
- 84 patients déprimés
- ▼
- 29 patients avec réponse persistante
- 157 évaluations cliniques ( $\geq 3$  par sujet)



# Vitesse de réponse à la paroxétine

Service de Psychiatrie Adulte (Gex-Fabry et al, PNPBP 2007; 31:892)

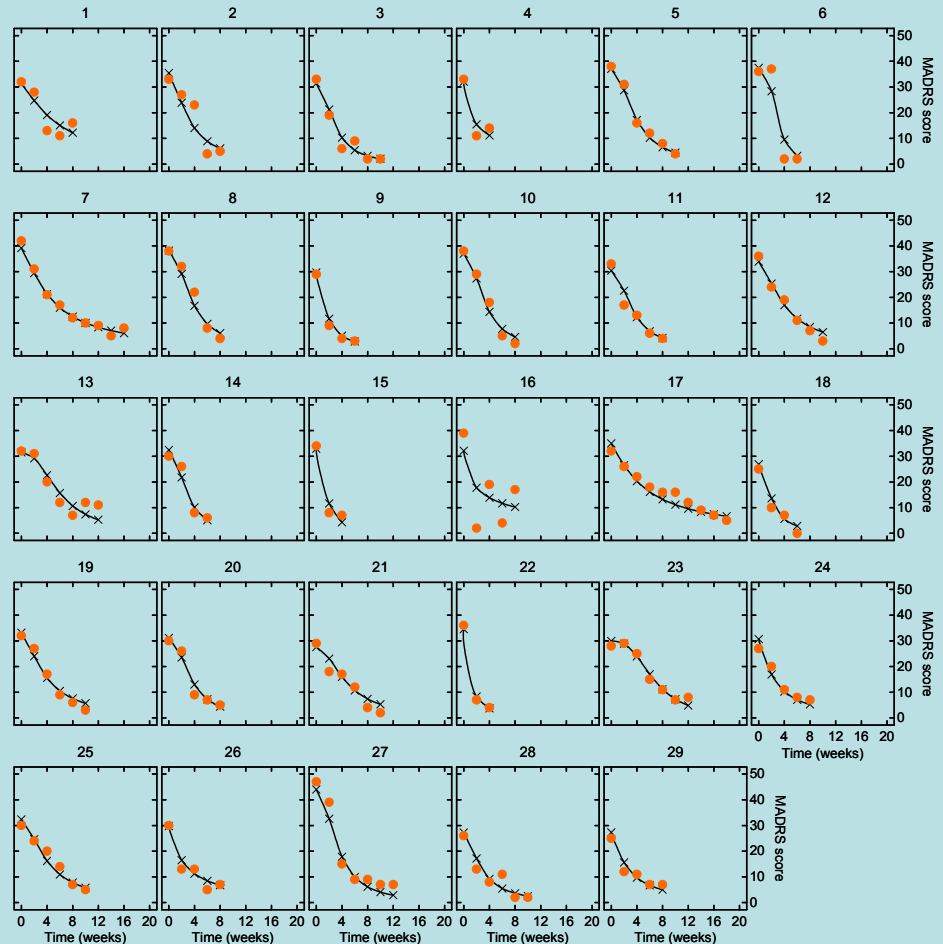
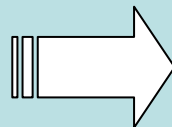
1) Modèle sans covariable : 
$$\text{MADRS}_i(\text{time}_j) = \text{MADRS}_i(0) \cdot \left(1 - \frac{\text{time}_j^{\gamma_i}}{\text{T50}_i^{\gamma_i} + \text{time}_j^{\gamma_i}}\right) + \varepsilon_{i,j}$$

Variabilité interindividuelle

	<i>pop</i>	$SD_{inter}$
MADRS(0)	= 32.9	4.2
T50	= 3.2 sem.	1.3
$\gamma$	= 1.7	0.7

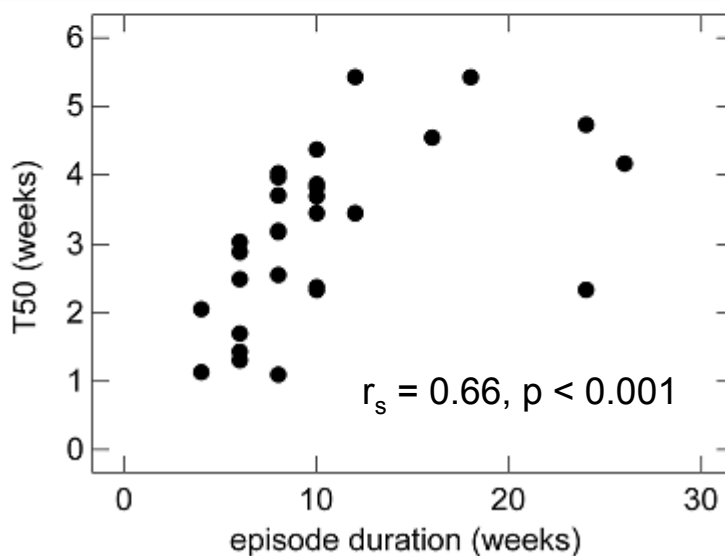
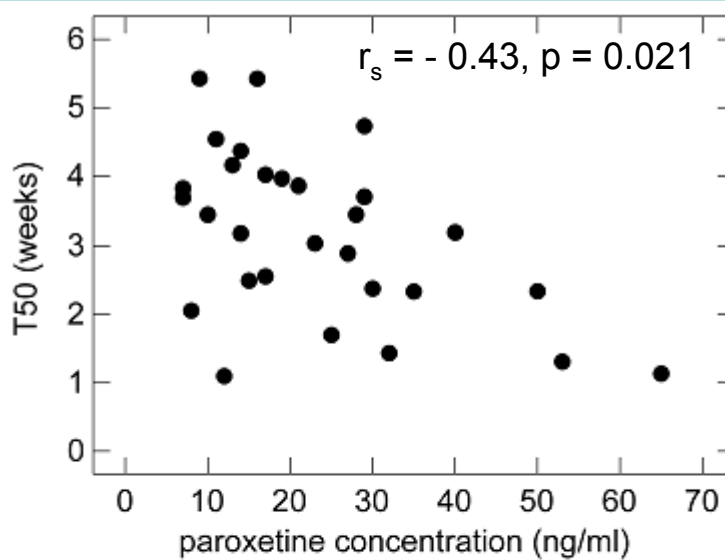
## 2) Estimation bayésienne des paramètres individuels

T50<sub>i</sub> varie de 1.1 à 5.4 semaines



# Vitesse de réponse à la paroxétine

Service de Psychiatrie Adulte (Gex-Fabry et al, PNPBP 2007; 31:892)



### 3) Screening pour l'influence des covariables

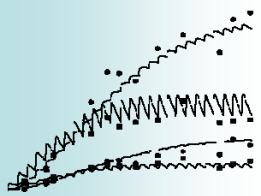
Ici, temps de réponse plus court si

- concentration de paroxétine élevée
- épisode de courte durée
- patient jeune

### 4) Modèles avec covariables (LR tests, Akaike)

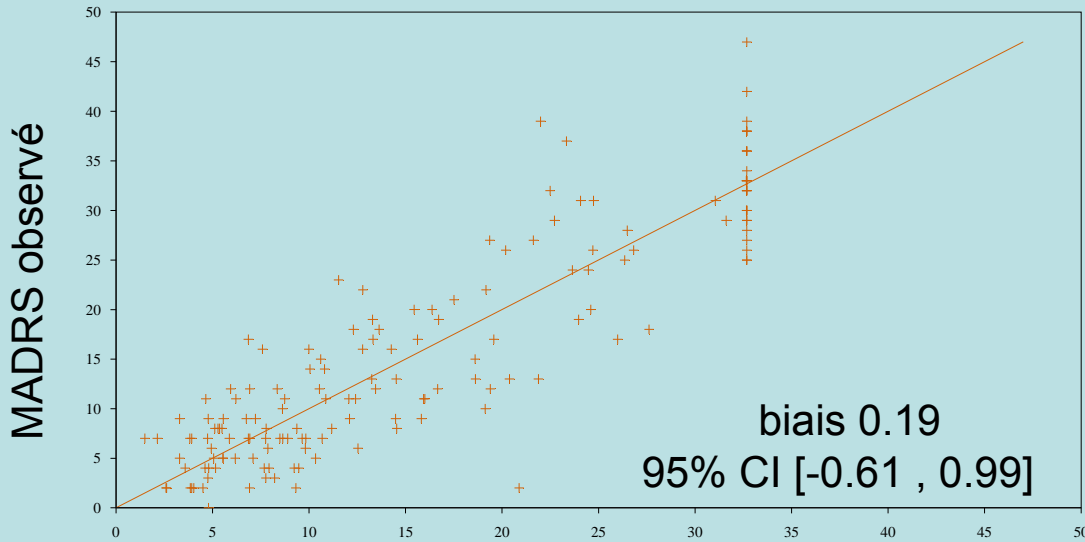
$$T50_i = T50_{pop} \cdot \left( \frac{X_i}{X_{median}} \right)^{\theta_X} + \eta_i$$





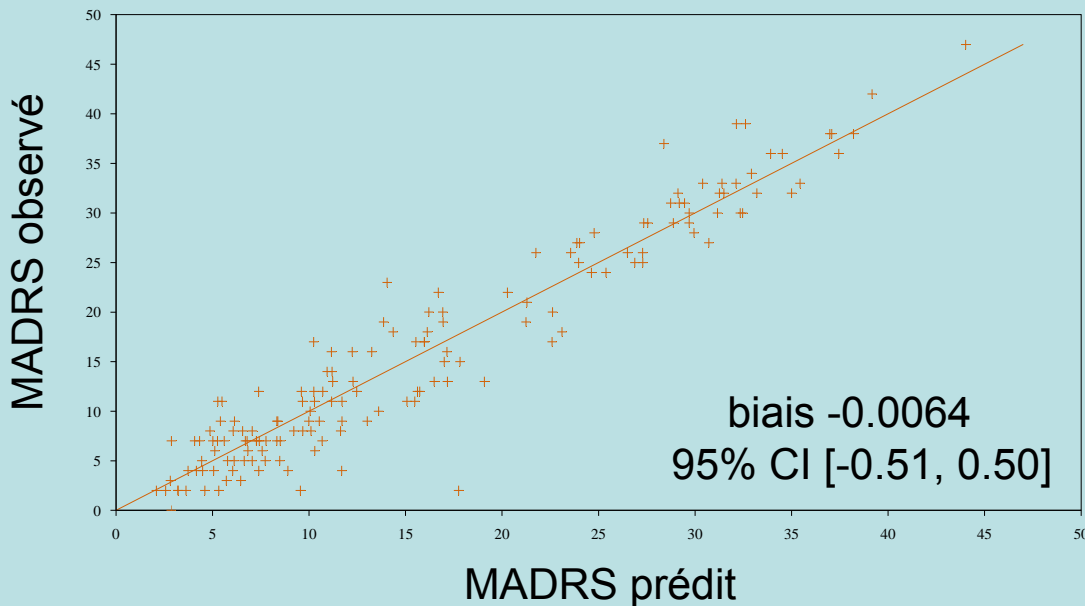
# Vitesse de réponse à la paroxétine

Service de Psychiatrie Adulte (Gex-Fabry et al, PNPBP 2007; 31:892)

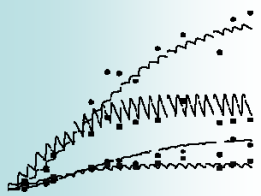


## Graphiques diagnostiques

a) Au niveau de la population  
y.c. influence des covariables



b) Au niveau individuel  
(estimation bayésienne)



# Agents de contraste : transport hépatique chez le rat

En collaboration avec le Service de Radiologie (Planchamp et al, Invest Radiol 2005; 40:705 & 2007; 42:513)

**Objectif:** quantifier le transport hépatique de Gd-BOPTA  
chez le rat sur la base du signal IRM

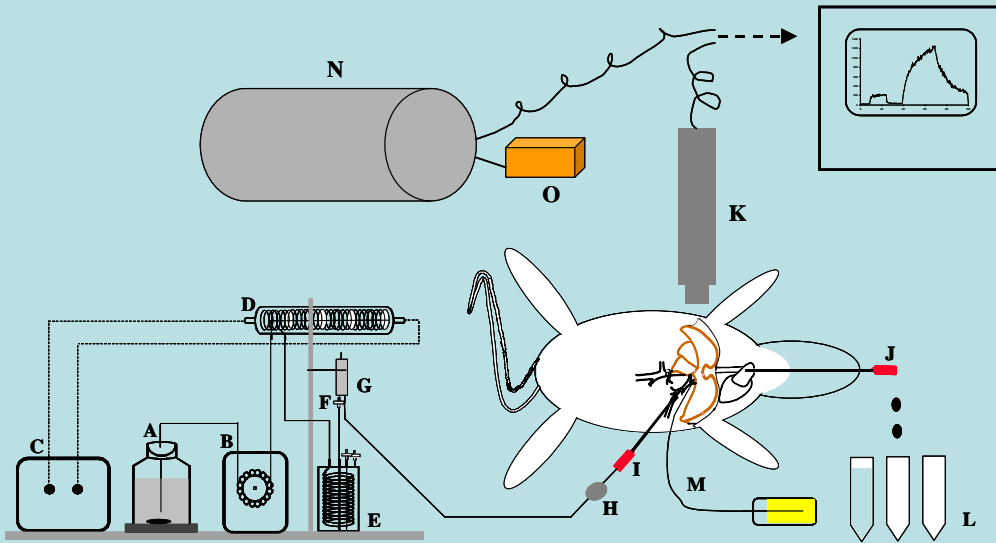
déterminer l'influence de la sévérité de la cirrhose  
induite par ligature biliaire

**Design:** Gd-DTPA (agent extracellulaire)  
perfusion 500 mM, 15-30 min  
lavage KHB, 10-15 min  
Gd-BOPTA (agent hépatobiliaire)  
perfusion 500 mM, 30 min  
lavage KHB, 30 min

mesure de radioactivité : 10 rats  
signal IRM : 21 rats

# Agents de contraste : transport hépatique chez le rat

En collaboration avec le Service de Radiologie (Planchamp et al, Invest Radiol 2005; 40:705 & 2007; 42:513)

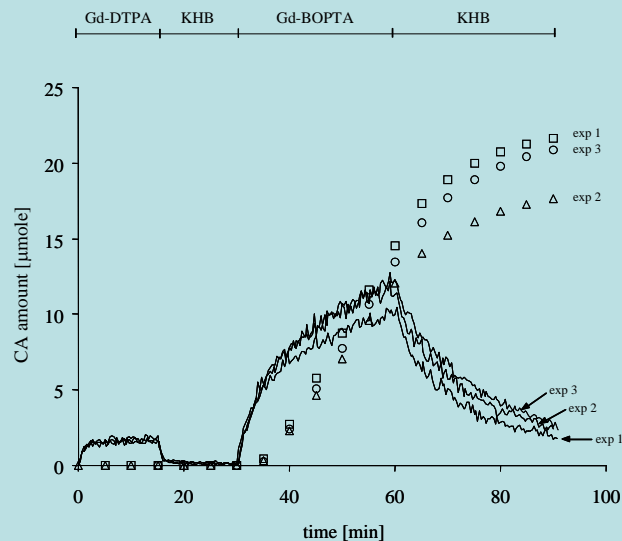


...The solution was perfused to the liver through the portal catheter (I) and eliminated by the catheter placed in the thoracic inferior vena cava (J).

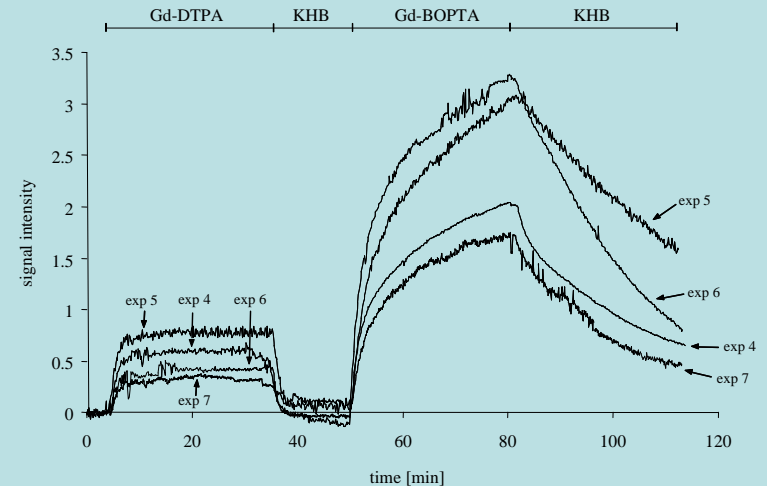
For **radioactivity** measurements, a collimated gamma scintillation probe (K) was placed over the liver. Fractions of outflow perfusate (L) and bile (M) were collected and the radioactivity was determined with a gamma counter.

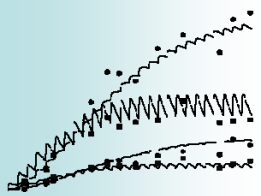
For **MRI**, the rat was inserted in the MR system (N) into a wrist coil (O).

## Mesure de la radioactivité



## Signal IRM





# Agents de contraste : transport hépatique chez le rat

En collaboration avec le Service de Radiologie (Planchamp et al, Invest Radiol 2005; 40:705 & 2007; 42:513)

Radioactivity data :

$$A_{\text{obs,perfusate}}(t) = A_{3,\text{pred}}(t) (1 + \varepsilon_1)$$

$$A_{\text{obs,bile}}(t) = A_{6,\text{pred}}(t) (1 + \varepsilon_2)$$

$$A_{\text{obs,liver}}(t) = A_{\text{pred,liver}}(t) + \varepsilon_3 + \varepsilon_4 (A_{\text{pred,liver}}(t))^{1/2}$$

$$\text{with } A_{\text{pred,liver}}(t) = A_{2,\text{pred}}(t) + A_{4,\text{pred}}(t) + A_{5,\text{pred}}(t)$$

where  $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4$  are residual error terms.

IRM data (mean SI in liver ROI) :

$$SI_{\text{pred}}(t) = s_0 + g_2 \frac{A_2(t) \cdot s_2}{A_2(t) + s_2} + g_4 \frac{A_4(t) \cdot s_4}{A_4(t) + s_4} + g_5 \frac{A_5(t) \cdot s_5}{A_5(t) + s_5}$$

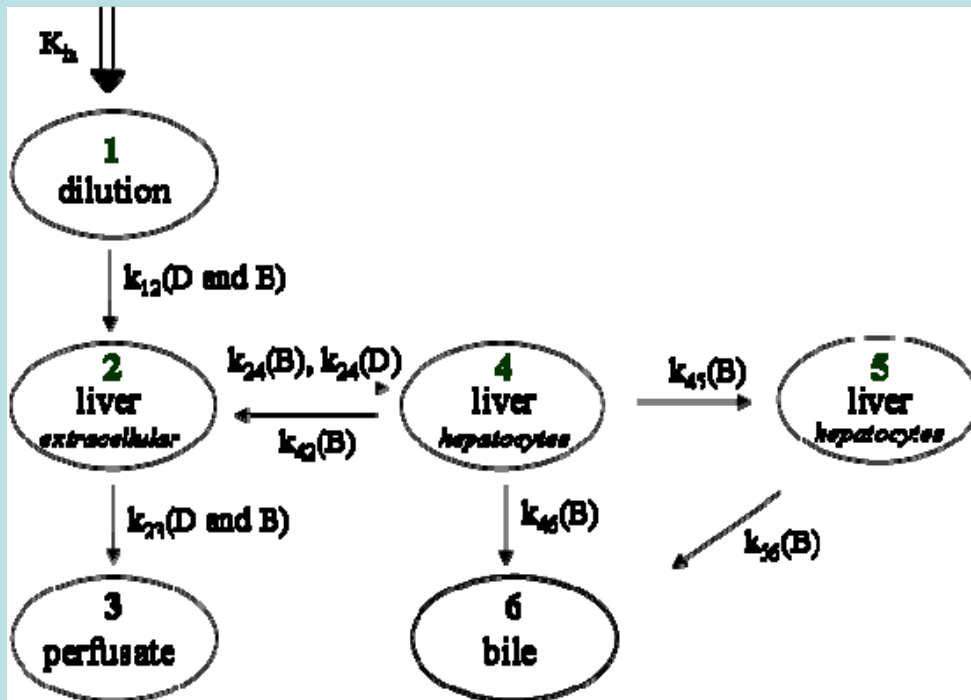
where  $s_0$  is baseline signal,

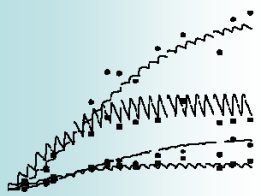
$g_i$  are proportionality constants,

$s_i$  describe possible signal saturation.

$$SI_{\text{obs}}(t) = SI_{\text{pred}}(t) + \varepsilon_5$$

where  $\varepsilon_5$  is a random error term.





# Agents de contraste : transport hépatique chez le rat

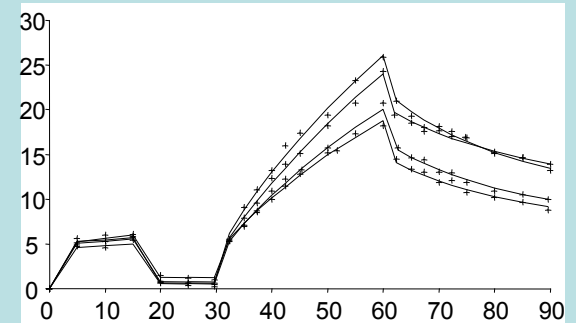
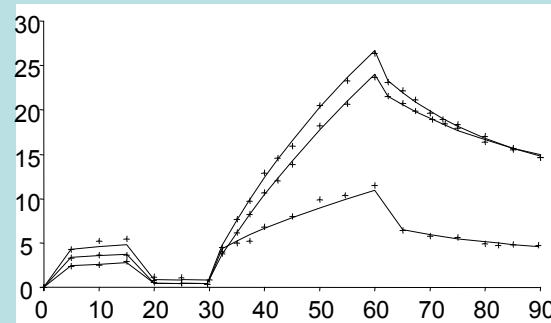
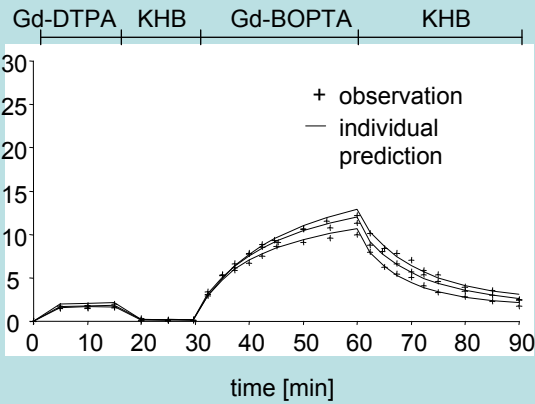
En collaboration avec le Service de Radiologie (Planchamp et al, Invest Radiol 2005; 40:705 & 2007; 42:513)

## Radioactivity data

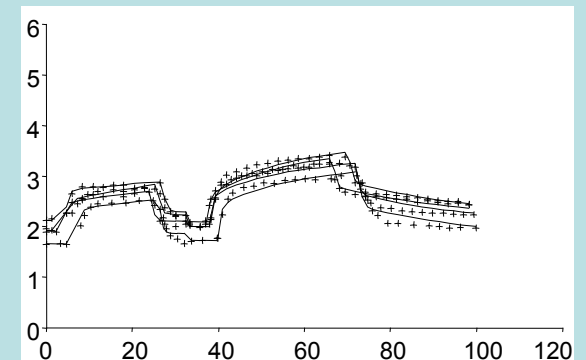
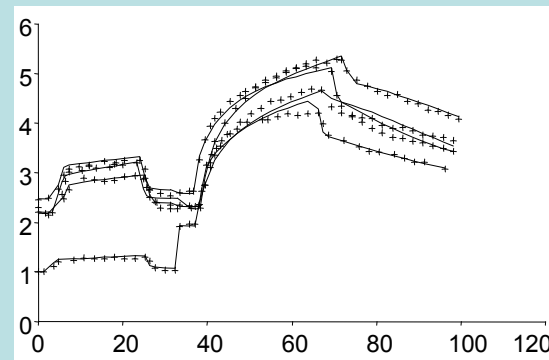
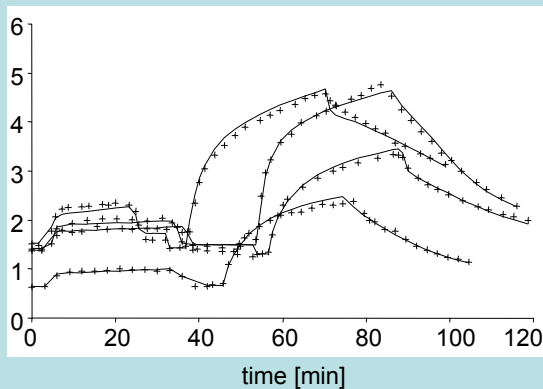
normal liver

BDL-30\*

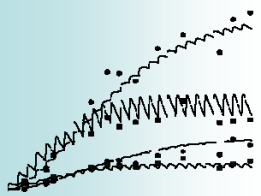
BDL-60\*



## IRM data



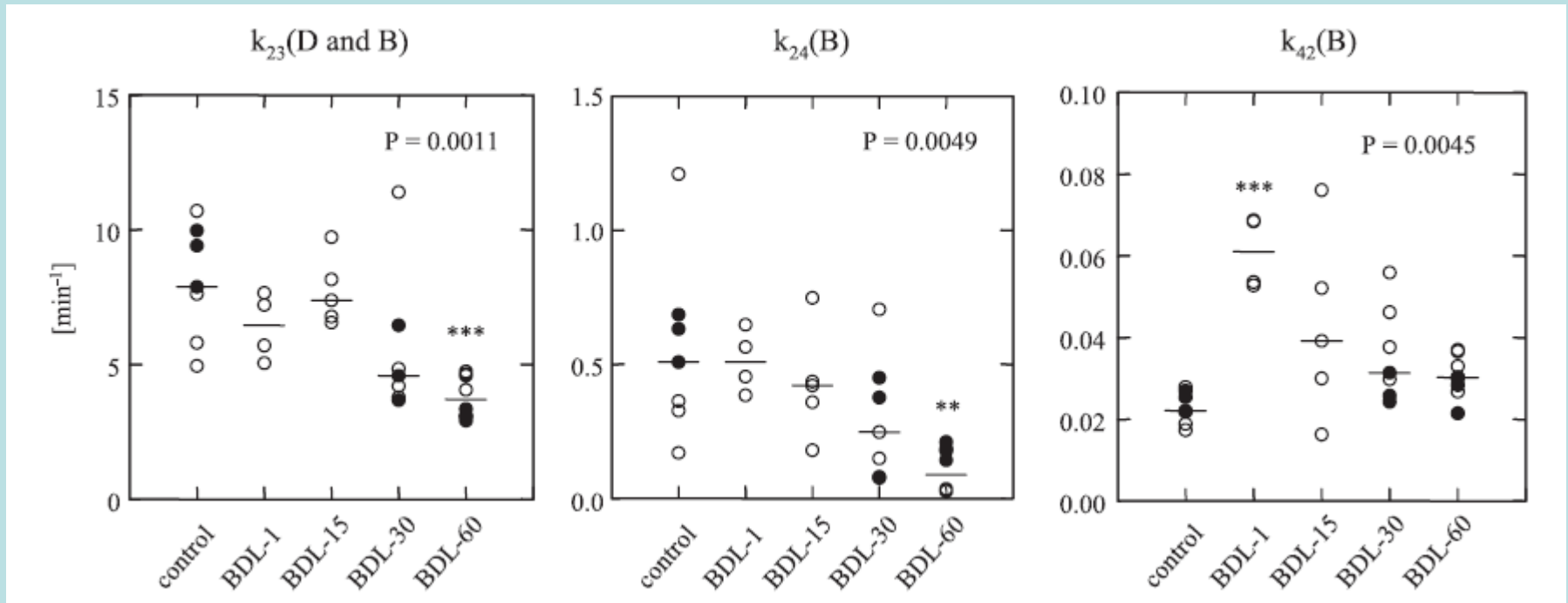
\* Biliary cirrhosis induced by bile duct ligation 30 (BDL-30) and 60 (BDL-60) days before perfusion



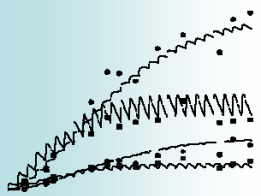
# Agents de contraste : transport hépatique chez le rat

En collaboration avec le Service de Radiologie (Planchamp et al, Invest Radiol 2005; 40:705 & 2007; 42:513)

## Paramètres individuels vs. sévérité de la cirrhose



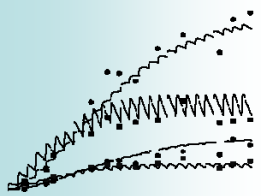
- Aide à l'interprétation du signal IRM
- Générateur d'hypothèses



## Conclusions (1)

Les modèles non-linéaires à effets mixtes ont un *coût* ...

- Effort de modélisation parfois important
- Evaluation diagnostique soignée indispensable
- Difficultés spécifiques (initialisation, convergence...)
- Validation du modèle souhaitable
- Nombre de sujets vs. nombre de mesures par sujet ?



## Conclusions (2)

... mais aussi un *potentiel important* pour la recherche clinique

- Traitent de la population *et* de l'individu
- Focus sur la variabilité interindividuelle et ses déterminants
- Compatibles avec un nombre de mesures par sujet variable et/ou petit (*sparse data*)
- Compatibles avec la réalité clinique (mesures à des temps variables, dropouts...)
- Adaptés à l'analyse simultanée d'observations de nature différente