UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR STRASBOURG

IRMA Institut de Recherche Mathématique Avancée

Chimiométrie 2006

Lilly Answers That Matter.

Recherche numérique de plans D-optimaux pour des problèmes de pharmacocinétique et pharmacodynamique : une étude de cas.

Anne Ourliac
Université Louis Pasteur
anne_ourliac@wanadoo.fr

Frédéric Bertrand
Université Louis Pasteur
fbertran@math.u-strasbg.fr

Bruno Boulanger
Eli Lilly, European Early Phase Statistics
Boulanger_Bruno_E@lilly.com

1 Un problème PK-PD

1.1 Modélisation

La modélisation se fait à l'aide de deux outils : un système d'équations différentielles et un modèle statistique. De nombreuses situations en pharmacodynamique peuvent amener à la modélisation reproduite dans la Figure 1 ci-dessous.

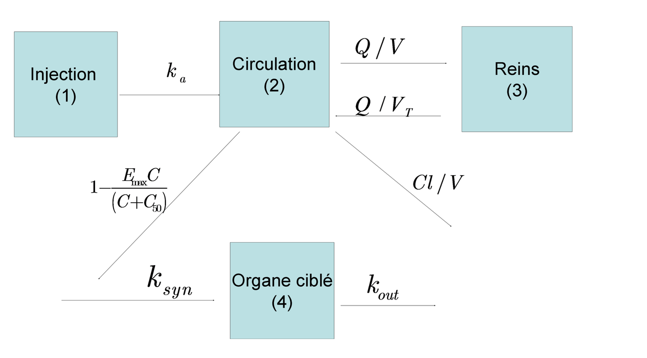

Figure 1 : Schéma compartimental de la réaction étudiée

- K_a est la vitesse d'absorption de la donnée initiale.
- V_T et V sont des volumes.
- K_{out} est la vitesse d'élimination du produit du compartiment 4.
- Q est le taux d'élimination entre les compartiments 2 et 3.
- Cl est la vitesse d'élimination.
- C est une concentration supposée connue qui correspond à X_2.
- K_{syn} est la vitesse d'absorption de la substance non éliminée à son arrivée au niveau du compartiment 4.
- C_{50} est la concentration qui permet d'obtenir 50 % de l'efficacité du médicament.
- E_{max} est l'effet maximal possible du médicament.

Les grandeurs, $X_k(t)$, $1 \leq k \leq 4$ représenteront les concentrations dans les compartiments 1 à 4 à l'instant t de la réaction. Elles sont supposées continues et dérivables par rapport au temps. Nous étudions une substance qui est une des composantes d'un médicament donné. Deux mesures de concentration sont effectuées dans les compartiments 2 et 4. Le mécanisme décrit par le schéma compartimental reproduit sur la Figure 1 se décompose ainsi : les compartiments 1, 2, et 3 représentent la partie pharmacocinétique (PK) et le compartiment 4 la partie pharmacodynamique (PD).

1.2 Mise en équation

La mise en équation des relations ci-dessus aboutit au système d'équations différentielles suivant où les différents paramètres du système d'équations différentielles et de la Figure 1 ont été définis ci-dessus :

$$\left\{\begin{array}{rcl}
\frac{\mathrm{d}X_1}{\mathrm{d}t}(t) & = & -K_aX_1(t)\\
\frac{\mathrm{d}X_2}{\mathrm{d}t}(t) & = & K_aX_1(t)-\frac{Cl}{V}X_2(t)-\frac{Q}{V}X_2(t)+\frac{Q}{V_T}X_3(t)\\
\frac{\mathrm{d}X_3}{\mathrm{d}t}(t) & = & \frac{Q}{V}X_2(t)-\frac{Q}{V_T}X_3(t)\\
\frac{\mathrm{d}X_4}{\mathrm{d}t}(t) & = & K_{syn}\left(1-E_{max}\frac{X_2(t)}{X_2(t)+C_{50}}\right)-K_{out}X_4(t)
\end{array}\right.$$

Il est intéressant de noter ici que l'on va pouvoir connaître la valeur initiale d_4 de substance injectée présente dans le compartiment 4 au moment de l'injection.

Il se pose alors deux problèmes principaux :

- Combien de données expérimentales faut-il recueillir pour que la qualité de l'estimation soit acceptable ?
- Au cours de la réaction, à quels instants faut-il effectuer les mesures ?

2 Modèles statistiques et plans optimaux

2.1 Introduction :

Il existe différents critères pour évaluer les performances d'un plan expérimental [ATK 92]. Ils peuvent être d'ordre pratique, facilité de calcul des estimateurs des paramètres, ou d'ordre statistique, qualité des estimateurs obtenus.

2.2 Modèle statistique :

On analyse une réponse multidimensionnelle puisque l'on souhaite mesurer la concentration $X_2(t)$ du compartiment 2 et $X_4(t)$ celle du compartiment 4. Le plan D-optimal recherché devra tenir compte de cette particularité et c'est pourquoi on introduit le modèle statistique suivant : $y_i^{(k)} = \eta^{(k)}(\theta, t_i) + \epsilon_i^{(k)}$, $1 \leq k \leq h$ et $1 \leq i \leq n$ où $\boldsymbol{\theta} =^t (\theta_1, \ldots, \theta_p)$ est un vecteur à p composantes, les constantes à estimer, h est le nombre de réponses prises en compte, n est le nombre de mesures effectuées sur un individu, t_i est un point d'échantillonnage, $\eta^{(k)}$ sont des fonctions linéaires ou non reliant les constantes inconnues et les points d'échantillonnage et $\epsilon_i^{(k)}$ sont des variables aléatoires d'erreur normales et d'espérance nulle. On fait de plus une hypothèse de variance homogène, sur les vecteurs des erreurs $\epsilon_i^{(k)}$: $\mathrm{Cov}\left(\epsilon_i^{(k_1)}, \epsilon_m^{(k_2)}\right) = 0$ si $k_1 \neq k_2$ et $i \neq m$, $\mathrm{Var}\left[\epsilon_i^{(k)}\right] = \sigma_k^2 = \sigma_{k,k}$ et $\mathrm{Cov}\left(\epsilon_i^{(k_1)}, \epsilon_i^{(k_2)}\right) = \sigma_{k_1,k_2}$. Ainsi la loi du vecteur des erreurs ϵ est $\mathcal{N}_{nh}\left(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma} \otimes \boldsymbol{I}_n\right)$ avec $\boldsymbol{\Sigma} = ((\sigma_{i,j})) = 1 \leq i, j \leq h$ et $\otimes$ le produit tensoriel. L'hétérogénéité des variances a été peu étudiée dans le contexte des modèles à réponses multiples. Ce modèle nécessite la connaissance de paramètres qui sont rarement disponibles dans la bibliographie, voir le cas de [WAT 05B].

2.3 Approche population

L'approche population est envisagée lorsque les mesures ne sont pas uniquement réalisées sur un seul individu mais sur un échantillon d'individus. Cet échantillon est représentatif de la population que nous souhaitons étudier. Le modèle statistique va donc tenir compte de la variabilité liée à chaque individu, de la répartition des individus en groupes, des doses utilisées ainsi que des temps d'injection où l'injection a été réalisée et qui peuvent différer d'un groupe à l'autre. Afin de modéliser les variabilités inter-individus on recourt fréquemment à deux types de modèles un modèle additif $\theta_{i,l} = \beta_l + \alpha_{i,l}$ et un modèle multiplicatif $\theta_{i,l} = \beta_l \exp(a_{i,l})$ avec $1 \leq l \leq p$ et $1 \leq i \leq N$ où N est le nombre de sujets de l'étude. Dans ces deux cas le paramètre inconnu θ_i associé à l'individu i résulte de la prise en compte du paramètre à effets fixes $\boldsymbol{\beta}$ et d'un paramètre à effet aléatoire $\boldsymbol{a_i}$ où chaque $a_{i,l}$ suit une loi normale centrée de variance $\omega_{i,l}$. Nous avons sélectionné un modèle additif, principalement pour réduire le coût de calcul, pour la variabilité inter-individus on aboutit ainsi à un modèle statistique qui raffine le modèle précédent :

$$y_{i,j}^{(k)} = \eta^{(k)}(\theta_{i,j}) + \epsilon_{i,j}^{(k)} = \eta^{(k)}(\beta_j + a_{i,j}, t_{i,j}) + \epsilon_{i,j}^{(k)}. \tag{1}$$

2.4 D-optimalité

De nombreux critères d'optimalité alphabétique pour la recherche de plans exacts se basent sur la matrice d'information de Fisher [ATK 92]. Il faut modifier cette expression pour tenir compte du fait que notre réponse est multidimensionnelle et que nous utilisons une approche population et donc un modèle à effets mixtes [DAV 95]. Nous supposerons aussi comme dans [WAT 05A] que la variance de la variable d'erreur a une composante additionnelle et une composante proportionnelle notées σ_a et σ_p. Ainsi la loi de d'une variable d'erreur conditionnée à la variabilité inter individuelle est :

$$\epsilon_i | a_i \sim \mathcal{N}(0, diag(\sigma_a + \sigma_p \eta(\theta_i, t_i))^2). \tag{2}$$

Si $\boldsymbol{\Psi} =^t ({}^t\beta, \omega_1, \ldots, \omega_p, \sigma_a, \sigma_p)$ est le vecteur de tous les paramètres de notre modèle, alors l'expression de la matrice d'information de Fisher est :

$$\boldsymbol{M}_F(\theta, t) = \mathbb{E}[-\partial^2 l / (\partial \boldsymbol{\Psi}^t \partial \boldsymbol{\Psi})(\theta, t)], \tag{3}$$

où $l(\boldsymbol{\Psi}, \boldsymbol{y})$ est la log-vraisemblance des observations $y =^t (y_1, \ldots, y_n)$ pour les paramètres $\boldsymbol{\Psi}$ et $t =^t (t_1, \ldots, t_N)$ est un vecteur dont les composantes sont les points d'échantillonnage de tous les individus.

Dans la majorité des modèles non linéaires à effets mixtes, il n'existe pas d'expression explicite de la log-vraisemblance et donc de la matrice d'information de Fisher. Un développement de Taylor au premier ordre suffit pour obtenir une bonne approximation de la matrice d'information de Fisher. Pour plus de détails voir [RET 01] et [RET 02]. Nous avons retenu le critère de D-optimalité. La fonction objectif $\boldsymbol{\Phi}$ à maximiser est alors le déterminant de $\boldsymbol{M}_F$:

$$\boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{M}_F) = \det(\boldsymbol{M}_F). \tag{4}$$

Ce choix repose sur les considérations suivantes. Premièrement, un plan D-optimal minimise la variance généralisée des estimations des paramètres du modèle utilisé, ce qui se traduit dans le cadre du modèle gaussien par la minimisation du volume de l'hyperellipsoïde de confiance associé au vecteur des paramètres $\boldsymbol{\beta}$. Deuxièmement, le critère de D-optimalité est facile à évaluer ce qui le rend commode pour des implémentations pratiques et des recherches numériques pour des dispositifs complexes, comme le notre, qui sollicitent très intensivement son évaluation. Troisièmement, il prend en compte tous les termes de la matrice d'information de Fisher. Quatrièmement, le plan obtenu est invariant par transformation linéaire des paramètres. Enfin on sait que le nombre de points supports d'un plan D-optimal est compris entre p et $p(p+1)/2+1$ [ATK 02].

3 Outils et algorithmes

3.1 La méthode de Runge-Kutta

La méthode de résolution numérique utilisée ici est celle de Runge-Kutta d'ordre 4-5 [QUA 00]. C'est un paramètre primordial en matière de temps de calcul. Afin de diminuer celui-ci, des essais ont été effectués avec des méthodes d'ordre inférieur, 2-3 par exemple, mais ceux-ci ont abouti à une trop grande imprécision.

3.2 Algorithmes de recherche de plans D-optimaux

Nous avons principalement eu recours à l'algorithme du simplexe [GAB 00] et à l'algorithme d'échange de Fedorov-Wynn [MUL 03, NGU 92] avec la possibilité de faire un échange simple ou double. Bien qu'en théorie il est difficile d'utiliser l'algorithme d'échange dans le cadre d'un modèle à réponses multiples si les réponses ne sont pas fortement corrélées [LEW 99], il est possible de contourner cette difficulté en spécifiant des zones d'acceptation pour chaque réponse. Le choix de ces zones repose sur des considérations résultant d'expériences préliminaires. Une des difficultés pratiques de l'algorithme d'échange est qu'il n'est pas possible d'être assuré sa convergence. Ainsi le logiciel POPT® propose de procéder à plusieurs réarrangements successifs dès qu'il n'y a plus d'échange possible. Nous avons constaté que dans notre situation il n'était pas nécessaire de recourir à ce raffinement. Là encore cette observation est capitale puisque le temps d'exécution suivant un réarrangement est de l'ordre d'une journée. La recherche d'un plan D-optimal est certes l'objectif final mais il n'est pas nécessairement réaliste. Aussi est-il raisonnable de se contenter de plans qui présentent au moins partiellement de bonnes propriétés. L'algorithme du simplexe et celui de Fedorov-Wynn donne des résultats semblables mais en faveur de l'algorithme d'échange. En effet celui-ci propose un plan légèrement de meilleure qualité pour un temps de calcul du même ordre. On a également obtenu des résultats pour l'algorithme du recuit simulé [COR 87]. Le Tableau 1, qui récapitule certains des résultats obtenus, a été reproduit ci-dessous.

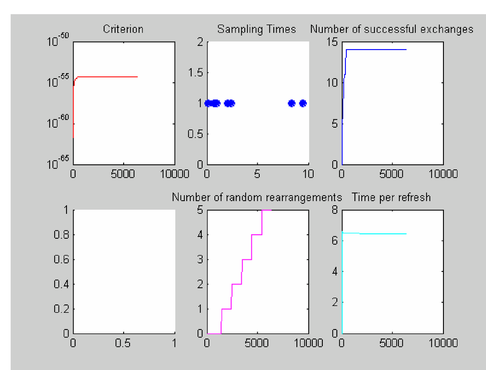

Figure 2. Un exemple graphique des résultats obtenus avec le logiciel POPT®.

Méthode	Compart.	Nbre Inc.	Temps (s)	Critère
Échange	2,3	2	38,109	0,844
Recuit	2,3	2	350,49	0,851
Échange	1,2,4	3	23486	0,0010
Échange	1,2,4	4	34871	0,019787
Échange	1,2,4	6	41337	$2,9437 \times 10^{-5}$
Échange	1,2,4	7	54206	$8,7404 \times 10^{-5}$

Tableau 1. Quelques résultats obtenus avec le logiciel POPT®.

3.3 Les logiciels

L'ensemble des procédures qui constituent le logiciel POPT® sont programmés en MATLAB®. La configuration du logiciel se fait par l'édition de fichiers et n'est donc pas conviviale, voir la Figure 2 pour un exemple de résultat. Une version graphique, WINPOPT® vient de paraître. Elle est malheureusement encore limitée à des modèles trop simples.

4 Conclusion

Dans le cas de réactions dont la complexité permet une résolution rapide, exacte ou numérique, des équations structurales, une comparaison des divers algorithmes proposés peut être réalisée par chacun. La spécificité de notre étude de cas est la complexité du système qui nécessite un temps de calcul très important. Un des objectifs visé a également été la comparaison des algorithmes proposés puisqu'aucun élément bibliographique, spécifique aux types de problèmes PK-PD, étudiés n'a jusqu'alors été mis à la disposition des utilisateurs. L'algorithme du simplexe et l'algorithme d'échange donnent des résultats similaires en termes de temps de calcul et de précision, avec un léger avantage dans notre cas en faveur de l'algorithme d'échange. L'algorithme du recuit simulé semble donner des résultats supérieurs en termes de précision toutefois son temps d'exécution est tel qu'il est difficilement envisageable de l'utiliser avec le modèle complet comportant les quatre compartiments.

5 Bibliographie

[ATK 92] A.C. ATKINSON AND A.N. DONEV, Optimum Experimental Design, Oxford Science Publication, 1992.

[ATK 02] A.C. ATKINSON AND B. BOGACKA, « Compound and other design for systems of nonlinear differential equations arising in chemical kinetics », Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, vol. 61, 2002, p. 17-33.

[COR 87] A. CORANA, B.L. MARCHESI, C. MARTINI AND S. RIDELLA, « Minimizing multimodal functions of continuous variables with the "simulated annealing" algorithm », ACM Transactions on Mathematical Software, vol. 13, 1987, p. 262-280.

[DAV 95] M. DAVIDIAN AND D.M. GILTINAN, Nonlinear Models for Repeated Measurement Data, Chapman and Hall, 1995.

[GAB 00] J. GABRIELSSON AND D. WEINER, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications, Swedish Pharmaceutical Press, 2000.

[LEW 99] G.A. LEWIS, D. MATHIEU AND R. PHAN-TAN-LUU, « Pharmaceutical Experimental Design », Drugs and the Pharmaceutical Sciences, vol. 32, 1999.

[MUL 03] P.J. MULQUINEY AND P.W. KUCHEL, Modeling Metabolism with Matematica, CRC Press, 2003.

[NGU 92] N.-K. NGUYEN AND A.J. MILLER, « A review of some exchange algorithms for constructing discrete D-optimal designs », Computational Statistics & Data Analysis, vol. 14, 1992, p. 489-498.

[QUA 00] A. QUATERONI, R. SACCO AND F. SALERI, Méthodes numériques pour le calcul scientifique, Springer, 2000.

[RET 01] S. RETOUT, S.B. DUFULL AND F. MENTRÉ, « Development and implementation of the population Fisher matrix for the evaluation of population pharmacokinetics designs », Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 65, 2001, P. 145-151.

[RET 02] S. RETOUT AND F. MENTRÉ, « Further development of the Fisher information matrix in nonlinear mixed models with evaluation in population pharmacokinetics », Journal of Biopharmaceutical Statistic, vol. 9, 2002, p. 209-227.

[WAL 43] A. WALD, « On the efficient design of statistical investigations », Annals of Mathematical Statistics, vol. 14, 1943, p. 134-140.

[WAT 05A] T.H. WATERHOUSE, Optimal Experimental Design for Nonlinear and Generalised Linear Models, Thesis, University of Queensland, 2005.

[WAT 05B] T.H. WATERHOUSE, S. REDMANN, S.B. DUFULL AND J.A. ECLESTON, « Optimal Design for Model Discrimination and Parameter Estimation for Itraconazole Population Pharmacokinetics in Cystic Fibrosis Patients », Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, vol. 32, 2005, p. 521-545.