

Exposé Monolix

Orsay Paris XI – Vendredi 12 décembre 2003

Djèlil CHAFAÏ

<http://www.lsp.ups-tlse.fr/Chafai/>

INRA & ENV Toulouse.

Djèlil CHAFAÏ

CR INRA Mathématiques et Informatique Appliquées
UMR 181 INRA/ENV Toulouse
Unité de Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales

UMR 5583 CNRS/UPS Toulouse III
Laboratoire de Statistique et Probabilités
<http://www.lsp.ups-tlse.fr/Chafai/>

Équipe pharmacocinétique.

Une dizaine d'enseignants/chercheurs,
chercheurs et doctorants, dont trois statisticiens
et un informaticien.

Plan de l'exposé

- Rappel sur approche NLME en pharmaco

Plan de l'exposé

- Rappel sur approche NLME en pharmaco
- Exemple de modélisation NLME à l'ENVIT

Plan de l'exposé

- Rappel sur approche NLME en pharmaco
- Exemple de modélisation NLME à l'ENVIT
- Algorithmes et logiciels

Plan de l'exposé

- Rappel sur approche NLME en pharmaco
- Exemple de modélisation NLME à l'ENVIT
- Algorithmes et logiciels
- Retour sur certains aspects théoriques

Plan de l'exposé

- Rappel sur approche NLME en pharmaco
- Exemple de modélisation NLME à l'ENVIT
- Algorithmes et logiciels
- Retour sur certains aspects théoriques
- Perspectives scientifiques

Un peu de vocabulaire

Pharmacocinétique : étude de l'évolution $t \mapsto f(t)$ de la concentration d'un médicament dans une partie d'un organisme vivant.

Un peu de vocabulaire

Pharmacocinétique : étude de l'évolution $t \mapsto f(t)$ de la concentration d'un médicament dans une partie d'un organisme vivant.

Pharmacocinétique de population : étude de la variabilité d'une pharmacocinétique dans une population d'individus.

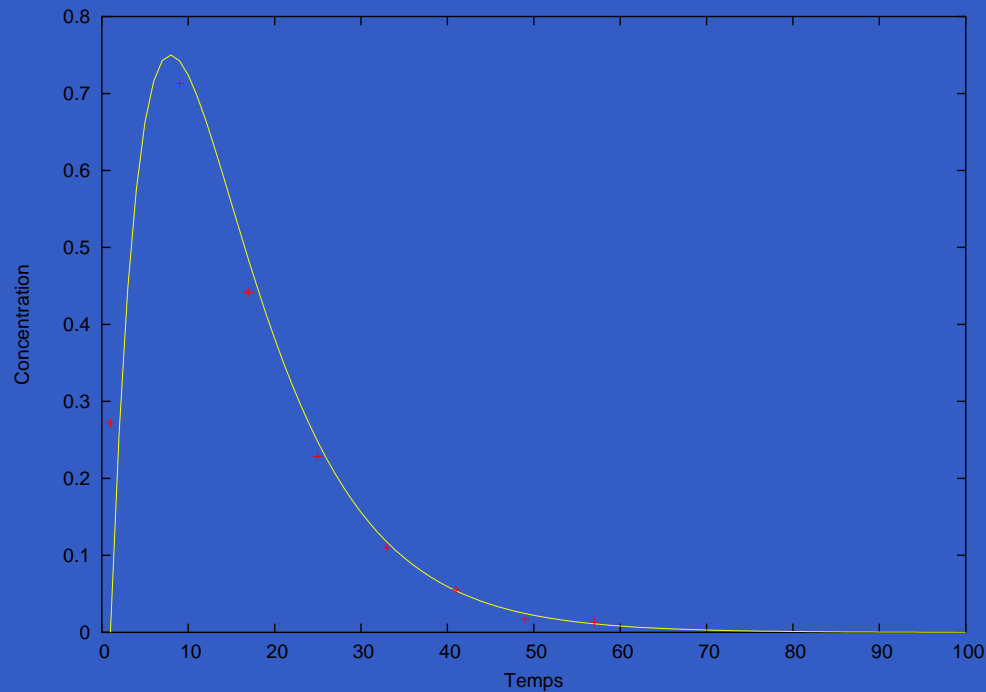
Un peu de vocabulaire

Pharmacocinétique : étude de l'évolution $t \mapsto f(t)$ de la concentration d'un médicament dans une partie d'un organisme vivant.

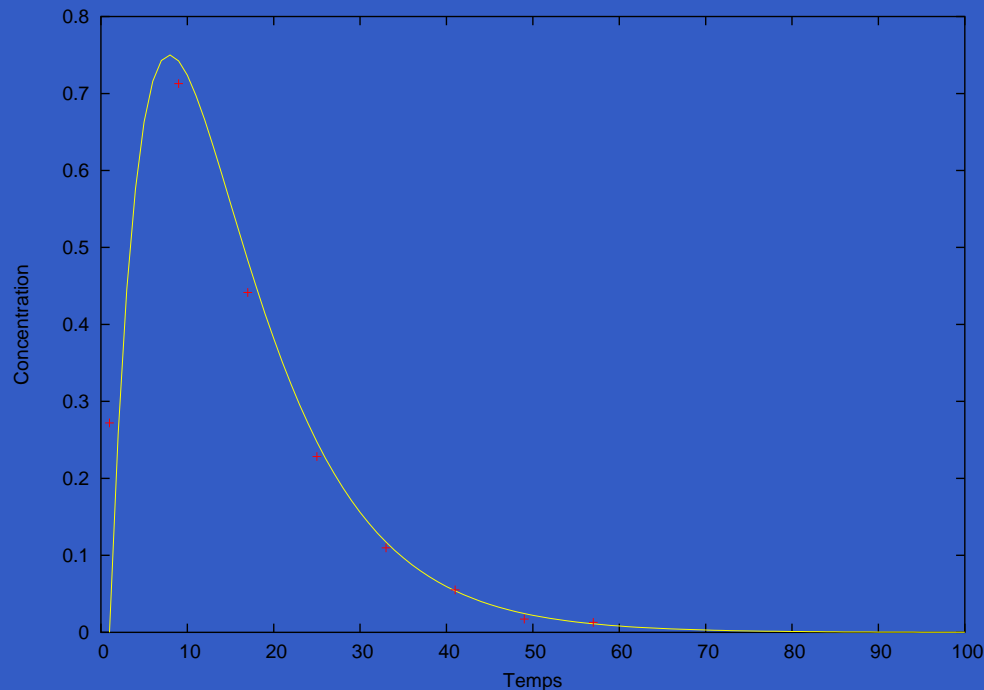
Pharmacocinétique de population : étude de la variabilité d'une pharmacocinétique dans une population d'individus.

Applications : schémas posologiques, antibiorésistance, sécurité alimentaire, etc.

Modèle de structure d'une cinétique

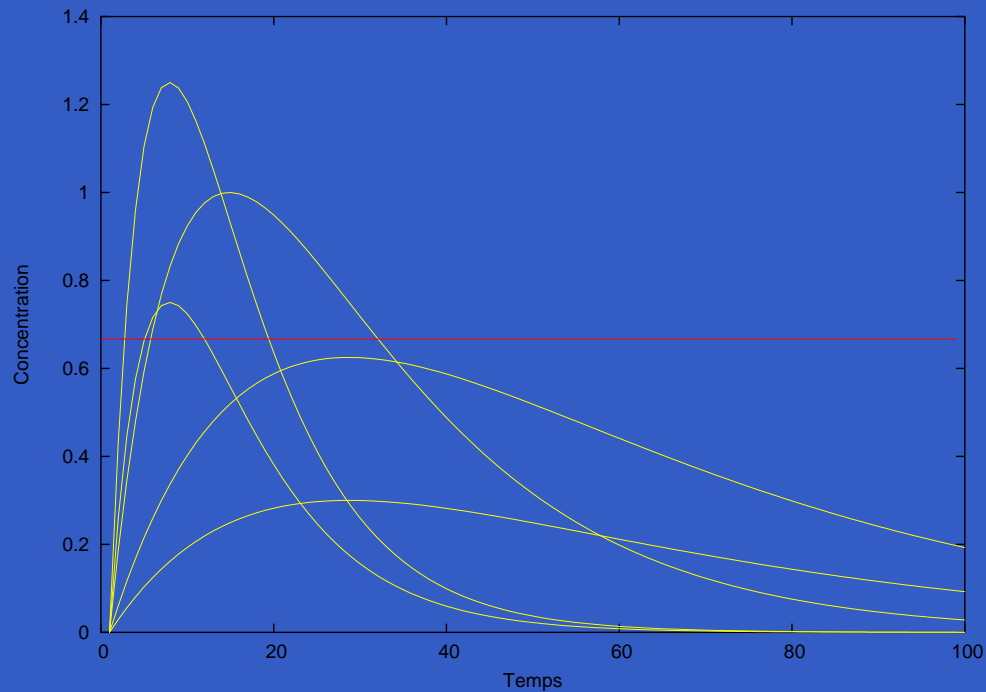


Modèle de structure d'une cinétique

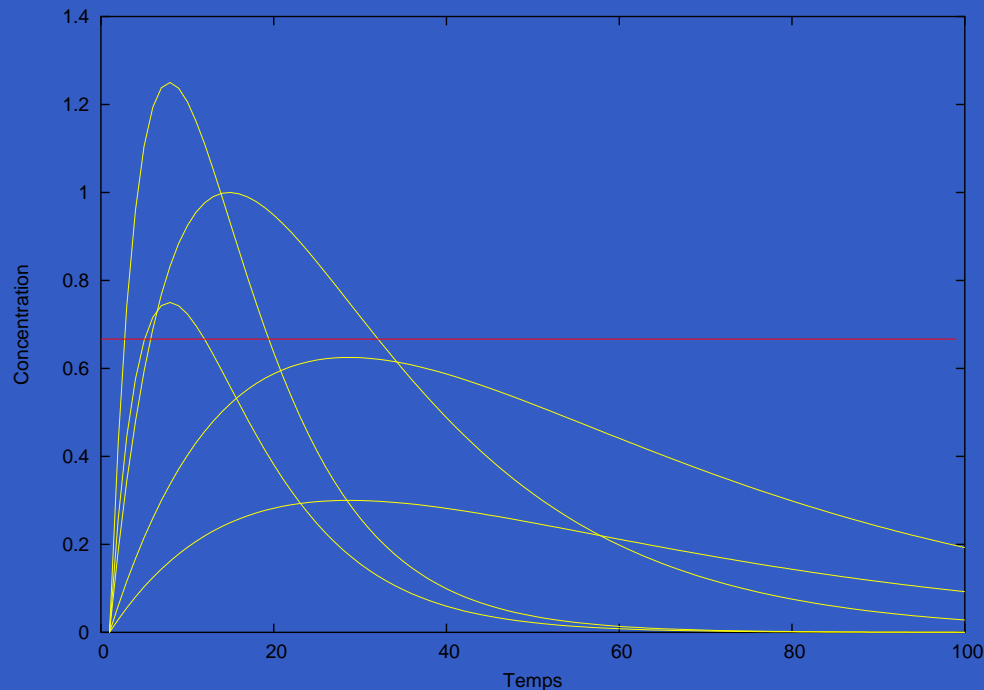


$$Y(t) = \underbrace{A(\exp(-\alpha t) - \exp(-\beta t))}_{\text{valeur réelle } f((A, \alpha, \beta), t)} + \underbrace{\varepsilon_t}_{\text{bruit}}$$

Modèle de structure d'une cinétique



Modèle de structure d'une cinétique



CMI = Concentration Minimale Inhibitrice
AUC = Aire Sous la Courbe.

Modèle non-linéaire à effets mixtes

Pour le $i^{\text{ème}}$ individu , la $j^{\text{ème}}$ mesure de concentration Y_{ij} est donnée par :

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) + g(S_i, t_{i,j}) \varepsilon_{i,j},$$

$$1 \leq j \leq n_i \text{ et } 1 \leq i \leq N$$

Modèle non-linéaire à effets mixtes

Pour le $i^{\text{ème}}$ individu , la $j^{\text{ème}}$ mesure de concentration Y_{ij} est donnée par :

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) + g(S_i, t_{i,j}) \varepsilon_{i,j},$$

$$1 \leq j \leq n_i \text{ et } 1 \leq i \leq N$$

- S_i = paramètres de la $i^{\text{ème}}$ cinétique

Modèle non-linéaire à effets mixtes

Pour le $i^{\text{ème}}$ individu , la $j^{\text{ème}}$ mesure de concentration Y_{ij} est donnée par :

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) + g(S_i, t_{i,j}) \varepsilon_{i,j},$$

$$1 \leq j \leq n_i \text{ et } 1 \leq i \leq N$$

- S_i = paramètres de la $i^{\text{ième}}$ cinétique
- $S_i = F_i + A_i$ (effets fixes et aléatoires)

Modèle non-linéaire à effets mixtes

Pour le $i^{\text{ème}}$ individu , la $j^{\text{ème}}$ mesure de concentration Y_{ij} est donnée par :

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) + g(S_i, t_{i,j}) \varepsilon_{i,j},$$

$$1 \leq j \leq n_i \text{ et } 1 \leq i \leq N$$

- S_i = paramètres de la $i^{\text{ème}}$ cinétique
- $S_i = F_i + A_i$ (effets fixes et aléatoires)

Le plan d'expérience consiste à «bien» choisir les N , n_i , et $t_{i,j}$.

Les objectifs

Objectif : estimer la loi de population $\mathcal{L}(S)$

Les objectifs

Objectif : estimer la loi de population $\mathcal{L}(S)$

Asymptotique : N grand et les n_i restent petits

Les objectifs

Objectif : estimer la loi de population $\mathcal{L}(S)$

Asymptotique : N grand et les n_i restent petits

En découle un certain nombre de questions

Les objectifs

Objectif : estimer la loi de population $\mathcal{L}(S)$

Asymptotique : N grand et les n_i restent petits

En découle un certain nombre de questions

- de statistique théorique : consistance, normalité asymptotique, tests d'hypothèses, sélection de modèles, ...

Les objectifs

Objectif : estimer la loi de population $\mathcal{L}(S)$

Asymptotique : N grand et les n_i restent petits

En découle un certain nombre de questions

- de statistique théorique : consistance, normalité asymptotique, tests d'hypothèses, sélection de modèles, ...
- d'algorithmique pratique : convergence, vitesse, critères d'arrêt, complexité, ...

Problème en pharmaco ophtalmique

A. REIGNER, P.-L. Toutain, D. CONCORDET

- Pathologies ophtalmiques chez le chat

Problème en pharmaco ophtalmique

A. REIGNER, P.-L. Toutain, D. CONCORDET

- Pathologies ophtalmiques chez le chat
- Objectif : traiter l'oeil à partir du sang (IV)

Problème en pharmaco ophtalmique

A. REIGNER, P.-L. Toutain, D. CONCORDET

- Pathologies ophtalmiques chez le chat
- Objectif : traiter l'oeil à partir du sang (IV)
- Antibiotique : marbofloxacin
Fluoroquinolone de 3^{ème} génération

Problème en pharmaco ophtalmique

A. REIGNER, P.-L. Toutain, D. CONCORDET

- Pathologies ophtalmiques chez le chat
- Objectif : traiter l'oeil à partir du sang (IV)
- Antibiotique : marbofloxacinine
Fluoroquinolone de 3^{ème} génération
- Classes de germes selon CMI

$$AUIC = AUC_{24}/CMI$$

Problème en pharmaco ophtalmique

A. REIGNER, P.-L. Toutain, D. CONCORDET

- Pathologies ophtalmiques chez le chat
- Objectif : traiter l'oeil à partir du sang (IV)
- Antibiotique : marbofloxacine
Fluoroquinolone de 3^{ème} génération

- Classes de germes selon CMI

$$AUIC = AUC_{24}/CMI$$

- Particularité : rien ne presse

L'expérience

- Plan d'expérience imposé

L'expérience

- Plan d'expérience imposé
- Une seule administration (IV 2 mg/kg)

L'expérience

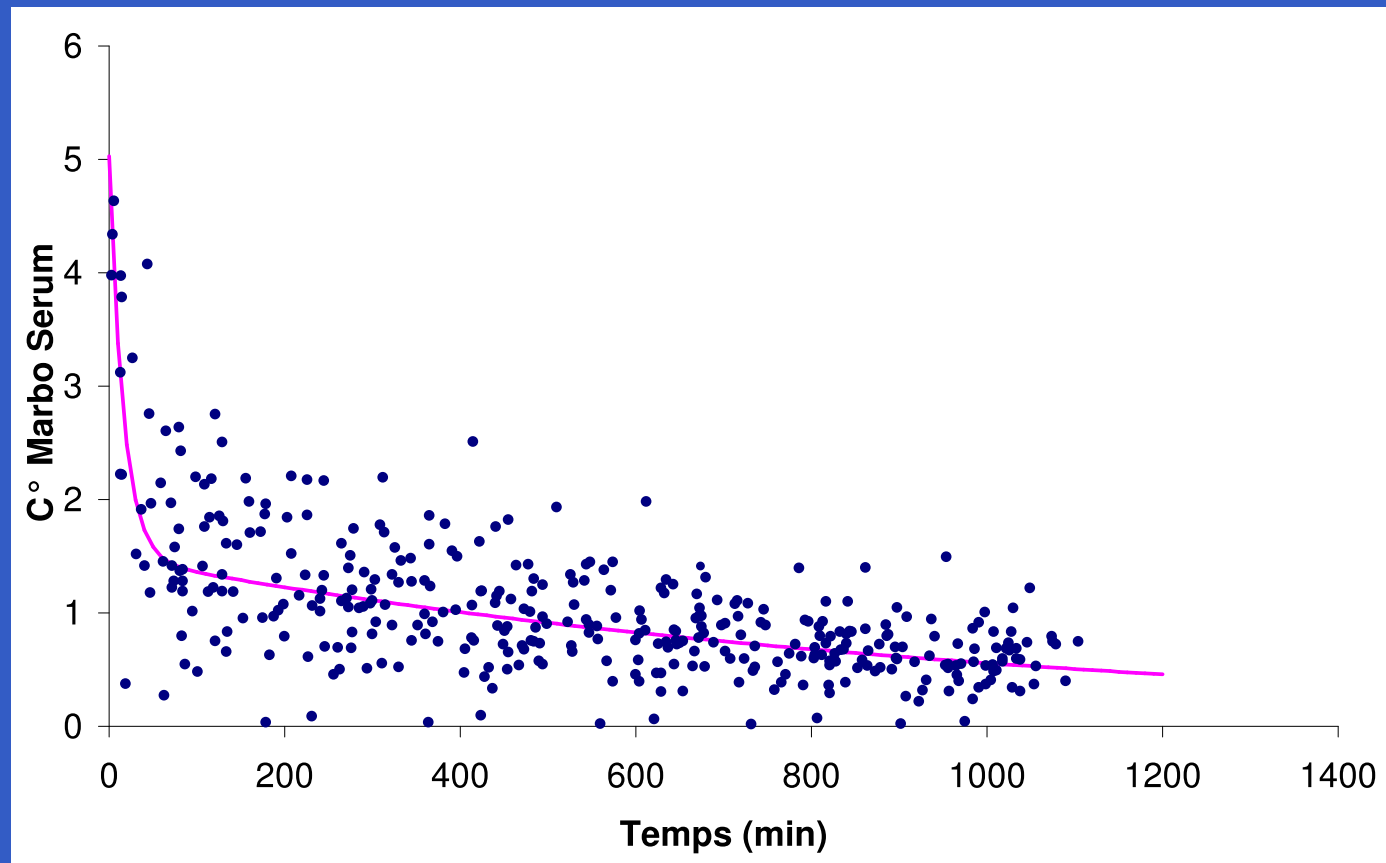
- Plan d'expérience imposé
- Une seule administration (IV 2 mg/kg)
- $N = 63, n_i = 6$

L'expérience

- Plan d'expérience imposé
- Une seule administration (IV 2 mg/kg)
- $N = 63, n_i = 6$
- Dosage dans sérum et humeur aqueuse

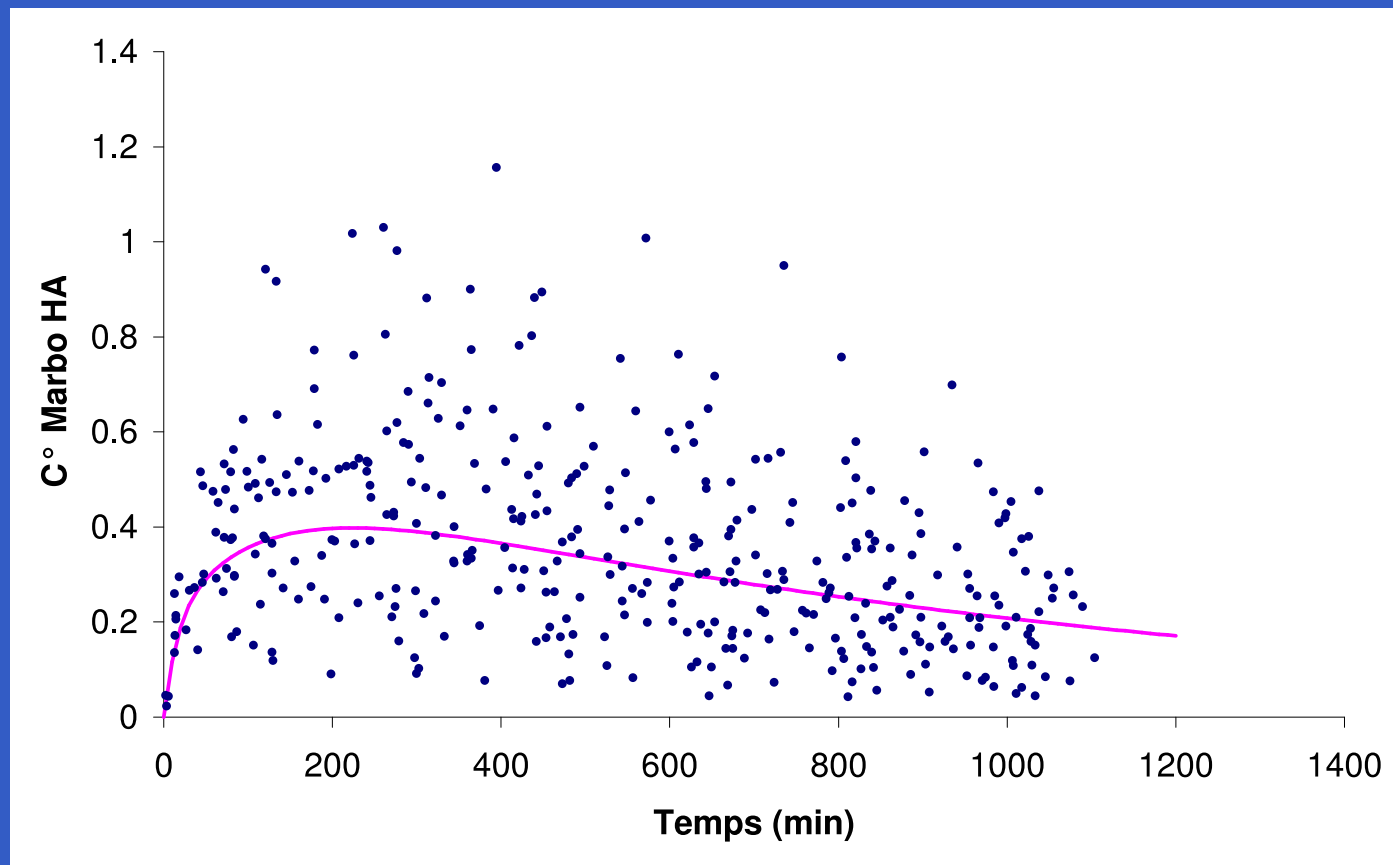
A quoi ressemblent les données

Dans le sang



A quoi ressemblent les données

Dans l'humeur aqueuse



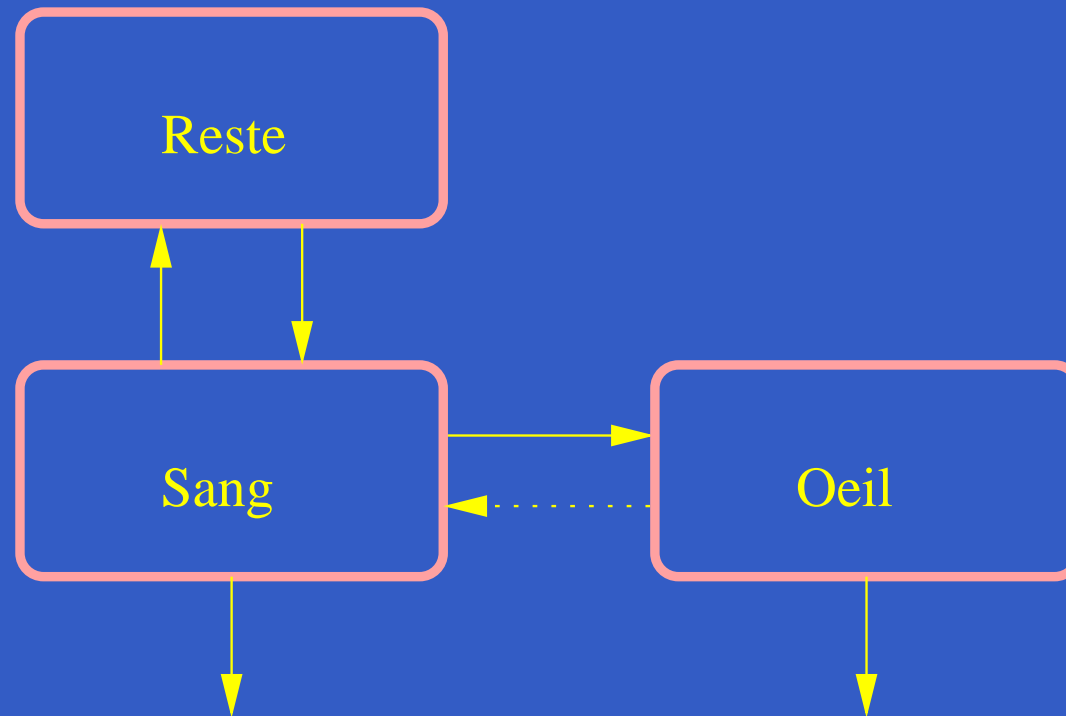
-
-
-

Le modèle compartimental retenu

Trois compartiments avec simplification

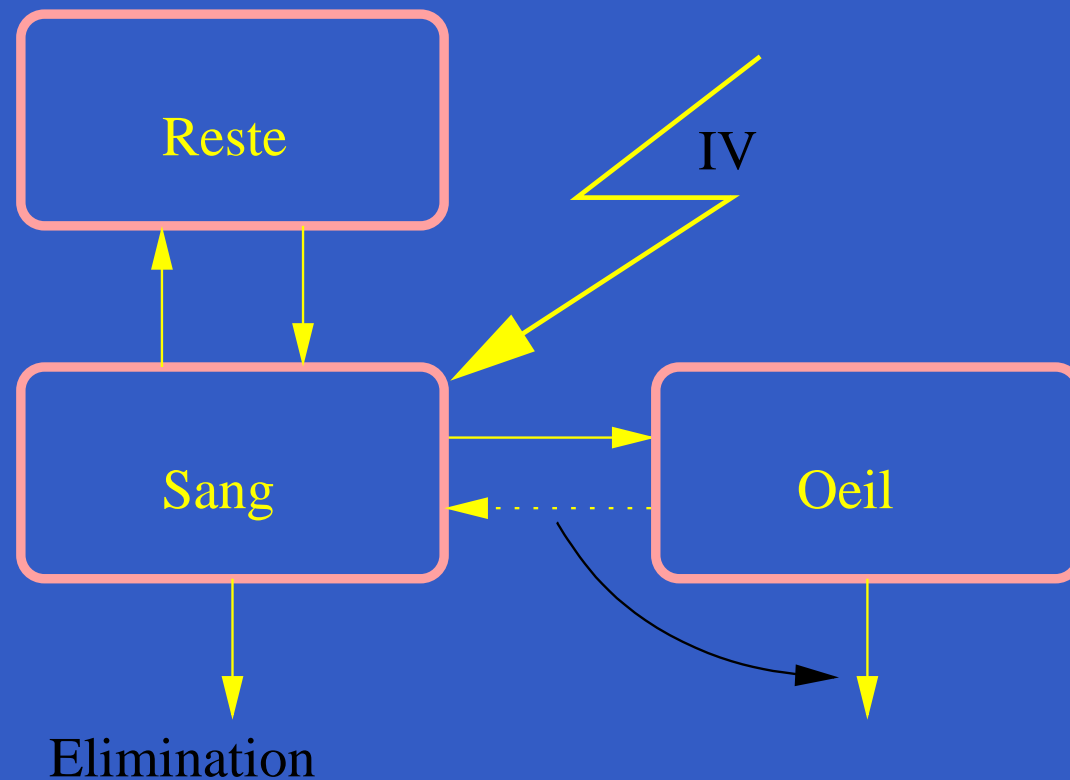
Le modèle compartimental retenu

Trois compartiments avec simplification



Le modèle compartimental retenu

Trois compartiments avec simplification



Le modèle compartimental retenu

Trois compartiments avec simplification

Dans le sérum

$$f(t) = A \exp(-\lambda t) + B \exp(-\beta t)$$

Dans l'humeur aqueuse (œil)

$$f^e(t) = A' \exp(-\lambda t) + B' \exp(-\beta t) - (A' + B') \exp(-\gamma t)$$

$$S = (A, B, A', B', \alpha, \beta, \gamma).$$

Les modèles à effets mixtes retenus

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) (1 + \sigma \epsilon_{i,j}) \text{ (sang)}$$

Les modèles à effets mixtes retenus

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) (1 + \sigma \epsilon_{i,j}) \text{ (sang)}$$

$$Y_{i,j}^e = f^e(S_i, t_{i,j}^*) (1 + \sigma^e \epsilon_{i,j}^e) \text{ (œil)}$$

Les modèles à effets mixtes retenus

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) (1 + \sigma \epsilon_{i,j}) \text{ (sang)}$$

$$Y_{i,j}^e = f^e(S_i, t_{i,j}^*) (1 + \sigma^e \epsilon_{i,j}^e) \text{ (œil)}$$

$$(\log) S_i = \mu + \eta_i$$

Les modèles à effets mixtes retenus

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) (1 + \sigma \epsilon_{i,j}) \text{ (sang)}$$

$$Y_{i,j}^e = f^e(S_i, t_{i,j}^*) (1 + \sigma^e \epsilon_{i,j}^e) \text{ (œil)}$$

$$(\log)S_i = \mu + \eta_i$$

- Dans un intervalle de doses raisonnable, $\mathcal{L}(S)$ ne dépend pas de la dose.

Les modèles à effets mixtes retenus

$$Y_{i,j} = f(S_i, t_{i,j}) (1 + \sigma \epsilon_{i,j}) \text{ (sang)}$$

$$Y_{i,j}^e = f^e(S_i, t_{i,j}^*) (1 + \sigma^e \epsilon_{i,j}^e) \text{ (œil)}$$

$$(\log)S_i = \mu + \eta_i$$

- Dans un intervalle de doses raisonnable, $\mathcal{L}(S)$ ne dépend pas de la dose.
- La fonction f dépend linéairement de la dose initiale.

Méthodes et problèmes

- Modélisation de structure sur la loi de \mathcal{S}

Méthodes et problèmes

- Modélisation de structure sur la loi de \mathcal{S}
Simulations à partir de l'estimation de $\mathcal{L}(\mathcal{S})$

Méthodes et problèmes

- Modélisation de structure sur la loi de \mathcal{S}
Simulations à partir de l'estimation de $\mathcal{L}(\mathcal{S})$
La distribution d'AUIC dépend fortement de la structure de $\mathcal{L}(\mathcal{S})$

Méthodes et problèmes

- Modélisation de structure sur la loi de S
Simulations à partir de l'estimation de $\mathcal{L}(S)$
La distribution d'AUIC dépend fortement de la structure de $\mathcal{L}(S)$
- FO & NLME ne marchent pas

Méthodes et problèmes

- Modélisation de structure sur la loi de \mathcal{S}
Simulations à partir de l'estimation de $\mathcal{L}(\mathcal{S})$
La distribution d'AUIC dépend fortement de la structure de $\mathcal{L}(\mathcal{S})$
- FO & NLME ne marchent pas
- Utilisation de SPML avec recuit (pas de ∇)

Méthodes et problèmes

- Modélisation de structure sur la loi de S
Simulations à partir de l'estimation de $\mathcal{L}(S)$
La distribution d'AUIC dépend fortement de la structure de $\mathcal{L}(S)$
- FO & NLME ne marchent pas
- Utilisation de SPML avec recuit (pas de ∇)
- Coût élevé malgré code C++ adhoc

Méthodes et problèmes

- Modélisation de structure sur la loi de S
Simulations à partir de l'estimation de $\mathcal{L}(S)$
La distribution d'AUIC dépend fortement de la structure de $\mathcal{L}(S)$
- FO & NLME ne marchent pas
- Utilisation de SPML avec recuit (pas de ∇)
- Coût élevé malgré code C++ adhoc
- Performance et précision se marient mal

Vers du non paramétrique

- Lindsay 83' : NPML atteint par mesures atomiques finies

Vers du non paramétrique

- Lindsay 83' : NPML atteint par mesures atomiques finies
- Mentré & Mallet 88' : Première approche NP pour NLME

Vers du non paramétrique

- Lindsay 83' : NPML atteint par mesures atomiques finies
- Mentré & Mallet 88' : Première approche NP pour NLME
- Pfanzagl 88' : Consistance du NPML pour les mélanges

Vers du non paramétrique

- Lindsay 83' : NPML atteint par mesures atomiques finies
- Mentré & Mallet 88' : Première approche NP pour NLME
- Pfanzagl 88' : Consistance du NPML pour les mélanges
- Van de Geer & Van der Vaart 90' : normalité asymptotique

Vers du non paramétrique

- Lindsay 83' : NPML atteint par mesures atomiques finies
- Mentré & Mallet 88' : Première approche NP pour NLME
- Pfanzagl 88' : Consistance du NPML pour les mélanges
- Van de Geer & Van der Vaart 90' : normalité asymptotique

Beaucoup de questions restent ouvertes.

Problèmes mal posés ? Régularisation ?

Algorithmes d'estimation génériques

Effets aléatoires : paramétrique / non-paramétrique

Bruit : hétéroscédastique / homoscédastique, normalité

Algorithmes d'estimation génériques

Effets aléatoires : paramétrique / non-paramétrique

Bruit : hétéroscédastique / homoscédastique, normalité

- Linéarisation : FO, FOCE, ...

Algorithmes d'estimation génériques

Effets aléatoires : paramétrique / non-paramétrique

Bruit : hétéroscédastique / homoscédastique, normalité

- Linéarisation : FO, FOCE, ...
- Famille EM : SEM, SAEM, ...

Algorithmes d'estimation génériques

Effets aléatoires : paramétrique / non-paramétrique

Bruit : hétéroscédastique / homoscedastique, normalité

- Linéarisation : FO, FOCE, ...
- Famille EM : SEM, SAEM, ...
- Optimisation convexe : Simplex, VEM, ...

Algorithmes d'estimation génériques

Effets aléatoires : paramétrique / non-paramétrique

Bruit : hétéroscédastique / homoscédastique, normalité

- Linéarisation : FO, FOCE, ...
- Famille EM : SEM, SAEM, ...
- Optimisation convexe : Simplex, VEM, ...
- Autres: SPML, Bayes, Particules, ...

Algorithmes d'estimation génériques

Effets aléatoires : paramétrique / non-paramétrique

Bruit : hétéroscédastique / homoscedastique, normalité

- Linéarisation : FO, FOCE, ...
- Famille EM : SEM, SAEM, ...
- Optimisation convexe : Simplex, VEM, ...
- Autres: SPML, Bayes, Particules, ...

Implémentations éparses dans toute une faune de logiciels (NonMem, WinNonMix, NLME in S-Plus ou SAS, ...).

Logiciel Kinpop

D. CONCORDET,

Logiciel Kinpop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI,

Logiciel Kinpop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI, D. CHAFAÏ

Logiciel Kinepop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI, D. CHAFAÏ

- Interface graphique, tableur

Logiciel Kinepop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI, D. CHAFAÏ

- Interface graphique, tableur
- Logiciel gratuit, peut-être même libre

Logiciel Kinepop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI, D. CHAFAÏ

- Interface graphique, tableur
- Logiciel gratuit, peut-être même libre
- Construction graphique de modèles

Logiciel Kinpop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI, D. CHAFAÏ

- Interface graphique, tableur
- Logiciel gratuit, peut-être même libre
- Construction graphique de modèles
- Algorithmes standard et non standard

Logiciel Kinepop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI, D. CHAFAÏ

- Interface graphique, tableur
- Logiciel gratuit, peut-être même libre
- Construction graphique de modèles
- Algorithmes standard et non standard
- Première version alpha courant 2004

Logiciel Kinepop

D. CONCORDET, P. BOURDAUD'HUI, D. CHAFAÏ

- Interface graphique, tableur
- Logiciel gratuit, peut-être même libre
- Construction graphique de modèles
- Algorithmes standard et non standard
- Première version alpha courant 2004

Les différents visages du problème

$$Y_{i,j} = f(t_{i,j}, S_j) + g(t_{i,j}, S_j)\epsilon_{i,j}.$$
$$1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i.$$

Les différents visages du problème

$$Y_{i,j} = f(t_{i,j}, S_j) + g(t_{i,j}, S_j)\epsilon_{i,j}.$$

$$1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i.$$

- Problème de déconvolution-régression

Les différents visages du problème

$$Y_{i,j} = f(t_{i,j}, S_j) + g(t_{i,j}, S_j)\epsilon_{i,j}.$$

$$1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i.$$

- Problème de déconvolution-régression
- Problème inverse stochastique non linéaire

Les différents visages du problème

$$Y_{i,j} = f(t_{i,j}, S_j) + g(t_{i,j}, S_j)\epsilon_{i,j}.$$
$$1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i.$$

- Problème de déconvolution-régression
- Problème inverse stochastique non linéaire
- Problème de filtrage non linéaire

Les différents visages du problème

$$Y_{i,j} = f(t_{i,j}, S_j) + g(t_{i,j}, S_j)\epsilon_{i,j}.$$
$$1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i.$$

- Problème de déconvolution-régression
- Problème inverse stochastique non linéaire
- Problème de filtrage non linéaire
- Problème de mélange

Les différents visages du problème

$$Y_{i,j} = f(t_{i,j}, S_j) + g(t_{i,j}, S_j)\epsilon_{i,j}.$$
$$1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i.$$

- Problème de déconvolution-régression
- Problème inverse stochastique non linéaire
- Problème de filtrage non linéaire
- Problème de mélange
- Modèle non linéaire à effets mixtes

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?
- Algorithmes performants ?

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?
- Algorithmes performants ?
- Consistance et normalité asymptotique ?

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?
- Algorithmes performants ?
- Consistance et normalité asymptotique ?
- Plan d'expérience optimaux ?

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?
- Algorithmes performants ?
- Consistance et normalité asymptotique ?
- Plan d'expérience optimaux ?

Rendus beaucoup plus difficiles par :

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?
- Algorithmes performants ?
- Consistance et normalité asymptotique ?
- Plan d'expérience optimaux ?

Rendus beaucoup plus difficiles par :

- Indépendance mais pas équadistribution

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?
- Algorithmes performants ?
- Consistance et normalité asymptotique ?
- Plan d'expérience optimaux ?

Rendus beaucoup plus difficiles par :

- Indépendance mais pas équadistribution
- Hétéroscédasticité

Les difficultés qui surgissent

- Identifiabilité ?
- Structure de la loi des effets aléatoires ?
- Algorithmes performants ?
- Consistance et normalité asymptotique ?
- Plan d'expérience optimaux ?

Rendus beaucoup plus difficiles par :

- Indépendance mais pas équadistribution
- Hétéroscédasticité
- Petitesse des n_i

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.
R. FAIVRE,

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.
R. FAIVRE, M. GOULARD,

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.
R. FAIVRE, M. GOULARD, H. CARDOT,

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.

R. FAIVRE, M. GOULARD, H. CARDOT, S. DÉJEAN ≤ 2002

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.

R. FAIVRE, M. GOULARD, H. CARDOT, S. DÉJEAN \leq 2002

- Individu = élément de surface

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.

R. FAIVRE, M. GOULARD, H. CARDOT, S. DÉJEAN \leq 2002

- Individu = élément de surface
- Grand nombre d'individus

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.

R. FAIVRE, M. GOULARD, H. CARDOT, S. DÉJEAN \leq 2002

- Individu = élément de surface
- Grand nombre d'individus
- Géométrie des domaines complexe

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.

R. FAIVRE, M. GOULARD, H. CARDOT, S. DÉJEAN \leq 2002

- Individu = élément de surface
- Grand nombre d'individus
- Géométrie des domaines complexe
- Plan d'expérience longitudinal fixe

Autres activités à l'INRA de Toulouse

Analyse d'images satellitales pour le suivi de culture.

R. FAIVRE, M. GOULARD, H. CARDOT, S. DÉJEAN \leq 2002

- Individu = élément de surface
- Grand nombre d'individus
- Géométrie des domaines complexe
- Plan d'expérience longitudinal fixe
- Données manquantes (nuages, etc)

Perspectives scientifiques

En analyse d'images ou en pharmacologie

- Validation des modèles

Perspectives scientifiques

En analyse d'images ou en pharmacologie

- Validation des modèles
- Corrélations spatiales sur les paramètres

Perspectives scientifiques

En analyse d'images ou en pharmacologie

- Validation des modèles
- Corrélations spatiales sur les paramètres
- Méthodes d'estimation efficaces et robustes

Perspectives scientifiques

En analyse d'images ou en pharmacologie

- Validation des modèles
- Corrélations spatiales sur les paramètres
- Méthodes d'estimation efficaces et robustes
- Passage au non paramétrique

Perspectives scientifiques

En analyse d'images ou en pharmacologie

- Validation des modèles
- Corrélations spatiales sur les paramètres
- Méthodes d'estimation efficaces et robustes
- Passage au non paramétrique
- Sélection de modèles automatique

Perspectives scientifiques

En analyse d'images ou en pharmacologie

- Validation des modèles
- Corrélations spatiales sur les paramètres
- Méthodes d'estimation efficaces et robustes
- Passage au non paramétrique
- Sélection de modèles automatique
- Algorithmes parallèles