

	PROCEDURE	Date : 24/01/2008
	« rapport de fin de projet »	Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

Rapport final du projet 0274

A. Identification

Programme – année	Programme Blanc - 2005
Projet (acronyme)	MONOLIX
Titre complet du projet	Modèles non linéaires à effets mixtes
Coordinateur du projet (société/organisme)	Marc Lavielle CNRS – UMR 8628
Période du projet (date début – date fin)	Janvier 2006 – Décembre 2008
Rapport confidentiel (OUI/NON)	Non
Date de fin de confidentialité	

Rédacteur de ce rapport

Civilité, prénom, nom	Marc Lavielle
Téléphone	01 69 15 57 43
Adresse électronique	Marc.Lavielle@math.u-psud.fr
Date de rédaction	30-08-09

B. Pour les projets partenariaux, liste des livrables et affectation éventuelle à chaque partenaire

Ce tableau liste les principales tâches et livrables du projet qui ont été définis lors du démarrage du projet.

Tâches et livrables	2006		2007		2008		commentaires	Partenaire(s) Concerné(s)
	S1	S2	S1	S2	S1	S2		
Accord de consortium								
Optimal design	R	R						
Données censurées	R	R						
Modèles définis par EDO	R	R	R	R				
Estimation REML	R	R						

Données catégorielles		R	R	R	R	R		
Données de comptage		R	R	R	R	R		
Modélisation de la variance résiduelle					R	R		
Modélisation de la variabilité inter-occasion					R			
Modèles de dynamique virale				R	R			
MONOLIX 2.1			R					
MONOLIX 2.2			R					
MONOLIX 2.3				R				
MONOLIX 2.4						R		
PFIM 1.2			R					
PFIM 2.1						R		
NPDE						R	Fonction disponible sur www.npde.biostat.fr Egalement implémenté dans MONOLIX	

▲ = Prévu

= Reprévu

x = Abandonné

R = Réalisé

Indiquer les dates des réunions (lancement, annuelle, clôture) des projets

Liste des réunions sur <http://group.monolix.org>

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

C. Rapport factuel

C.1 Le tableau de résultats

Nombres de publications

	International		France		Actions de diffusion		
	Articles acceptés dans des revues à comité de lecture	Communications Internationales	Articles France	Commun.ications France	Articles vulgarisation	Conférences vulgarisation	Autres
monopartenaires	11						
multipartenaires	23						

Autres retombées

Nature	Commentaire
Brevets nationaux	
Brevets internationaux	
Autres (préciser en C.4)	2 dépôts APP logiciel (PFIM et MONOLIX)

C.2 Le tableau de personnels

	nombre de personnes employées en CDD sur le projet et financées par l'ANR	
	nombre	Mois-homme cumulés sur tous les partenaires depuis le début du projet
Doctorants		
Post-docs	2	12+8 = 20 mois
Ingénieur en CDD		
Stagiaires		
Autres		

Nom, prénom, qualification	Devenir des personnes employées en CDD sur le projet		
	emploi suite au projet		en recherche d'emploi
	chez les partenaires	ailleurs	
Ana Karina Fermin		Maitre de conférences Paris 10	
Xavière Panhard	Termine ses études de médecine		

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

C.3 La liste des publications et communications

1. Publications originales internationales dans les journaux à comité de lecture

2009

1. Meza C., Jaffrézic F., Foulley J-L.
Estimation in the probit normal model for binary outcomes using the SAEM algorithm, *Computational Statistics and Data Analysis*, 2009, 1350-1360
2. Bazzoli C, Retout S, Mentré F.
Fisher information matrix for nonlinear mixed effects multiple response models: Evaluation of the appropriateness of the first order linearization using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Statistics in Medicine*, 2009,28, 1940-1956.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00371363/fr/>
3. Bertrand J, Treluyer JM, Panhard X, Tran A, Auleley S, Rey E, Salmon-Céron D, Duval X, Mentré F; the COPHAR2-ANRS 111 Study Group.
Influence of pharmacogenetics on indinavir disposition and short-term response in HIV patients initiating HAART. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 65, 667-678.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00384935/fr/>
4. Comets E, Zohar S.
A survey of the way pharmacokinetics are reported in published phase I clinical trials, with an emphasis on oncology. *Clinical Pharmacokinetics*, 2009, 48, 387-395.
5. Duval X, Mentré F , Rey E, Auleley S, Peytavin G, Biour M, Métro A, Goujard C, Taburet AM, Lascoux C, Panhard X, Tréluyer JM, Salmon-Céron DM, Cophar 2 study group.
Benefit of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in HIV-infected patients depends on PI used in HAART regimen – ANRS 111 trial. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2009. 23, 491-500.
6. Bertrand J, Comets E, Laffont C, Chenel M, Mentré F. Pharmacogenetics and population pharmacokinetics: impact of the design on three tests using the SAEM algorithm. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2009, 36, 317-339, O.
7. Panhard X, Samson A.
Extension of the SAEM algorithm for nonlinear mixed models with 2 levels of random effects. *Biostatistics*, 2009, 10, 121-135.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00383201/fr/>
8. Savic R, Lavielle M.
Performance in population models for count data, part II: a new SAEM algorithm. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2009, 36:367-379.

	PROCEDURE	Date : 24/01/2008
	« rapport de fin de projet »	Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

sous presse

9. Foulley J.L., Jaffrézic F.
Modelling and estimating heterogeneous variances in threshold models for ordinal discrete data via Winbugs/Openbugs.
Computer Methods and Programs in Biomedicine
10. Bazzoli C, Jullien V, Le-Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet AM.
Intracellular pharmacokinetics of antiretrovirals: correlation with drug actions in patients with HIV.
Clinical Pharmacokinetics
11. *Retout S, Comets E, Bazzoli C, Mentré F.*
Design optimisation in nonlinear mixed effects models using cost functions: application to a joint model of infliximab and methotrexate pharmacokinetics.
Communications in Statistics –Theory and Methods,

2008

12. Lavielle M., Ludeña C.
Random thresholds for linear model selection"
ESAIM P&S, 2008, vol. 12, n. 1, pp. 173-295.
13. Bertrand J, Comets E, Mentré F.
Comparison of model-based tests and selection strategies to detect genetic polymorphisms influencing pharmacokinetic parameters.
Journal of Biopharmaceutical Statistics , 2008, 18, 1084-1102.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00339183/fr/>
14. Chenel M, Bouzom F, Cazade F, Ogugbenro K, Aarons L, Mentré F.
Drug-drug interaction predictions with PBPK models and optimal multiresponse sampling time designs: application to midazolam and a phase I compound. Part 2: Clinical trial results.
Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2008, 35, 661-681.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00383725/fr/>
15. Comets E, Brendel K, Mentré F.
Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R.
Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2008, 90, 154-166.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00274332/fr/>
16. Donnet S, Samson A.
Parametric inference for mixed models defined by stochastic differential equations.
European Series in Applied and Industrial Mathematics: Probability & Statistics, 2008,12, 196-218.
<http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00263515/fr/>
17. Hirt D, Mentré F, Tran A, Rey E, Auleley S, Salmon D, Duval X, Tréluyer JM, The COPHAR2-ANRS Study Group.
Effect of CYP2C19 polymorphism on nelfinavir to M8 biotransformation in HIV patients.

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

British Journal of Clinical Pharmacology, 2008, 65, 548-557.

<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00383731/fr/>

18. Lavielle M., Meza C.
A Parameter Expansion version of the SAEM algorithm
Statistics and Computing, 2007, vol. 17, pp 121-130
19. Meza C., Jaffrézic F., Foulley J-L.
REML estimation of variance parameters in nonlinear mixed effects models using the SAEM algorithm.
Biometrical Journal, 2007, 49, 867-888
20. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Tranchand B, Girard P, Laffont CM, Laveille C, Mentré F.
Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004.
Clinical Pharmacokinetics, 2007, 46, 221-234.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00159124/fr/>
21. Collin F, Chêne G, Retout S, Peytavin G, Salmon D, Bouvet E, Raffi F, Garraffo R, Mentré F, Duval X and the ANRS CO8 Aproco-Copilote Study Group.
Indinavir trough concentrations as determinant of early nephrolithiasis in HIV1- infected adults.
Therapeutic Drug Monitoring, 2007, 29, 164-170.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00168427/fr/>
22. Comets E, Verstyuyt C, Lavielle M, Jaillon P, Becquemont L, Mentré F.
Modelling the influence of MDR1 polymorphism on digoxin pharmacokinetic parameters.
European Journal of Clinical Pharmacology, 2007, 63, 437-449.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00146888/fr/>
23. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, Mentré F, Lemenuel-Diot A, Girard P.
Overview of model building strategies in population PK/PD analyses : 2002 to 2004 literature survey.
British Journal of Clinical Pharmacology 2007, 64, 603-612.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00159122/fr/>
24. Donnet S, Samson A.
Estimation of parameters in incomplete data models defined by dynamical systems.
Journal of Statistical Planning and Inference, 2007, 137, 2815-2831.
<http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00263507/fr/>
25. Lavielle M, Mentré F.
Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software.
Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2007, 34, 229-249.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00156907/fr/>
26. Panhard X, Taburet AM, Piketti C, Mentré F.
Impact of modelling intra-subject variability on tests based on non-linear mixed-effects models in cross over PK trials with application to the interaction of tenofovir on atazanavir in HIV patients.
Statistics in Medicine, 2007, 26, 1268-1284.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00157143/fr/>

	PROCEDURE	Date : 24/01/2008
	« rapport de fin de projet »	Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

27. Panhard X, Legrand M, Taburet AM, Diquet B, Goujard C, Mentré F, and the Cophar 1-ANRS 102 study group.
Population pharmacokinetic analysis of lamivudine, stavudine and zidovudine in controlled HIV-infected patients on HAART.
European Journal of Clinical Pharmacology, 2007, 63, 1019-1029.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00383149/fr/>
28. Retout S, Comets E, Samson A, Mentré F.
Design in nonlinear mixed effects models: optimization using the Fedorov-Wynn algorithm and power of the Wald test for binary covariates.
Statistics in Medicine, 2007, 26, 5162-5179.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00150430/fr/>
29. Samson A, Lavielle M, Mentré F.
The SAEM algorithm for group comparison tests in longitudinal data analysis based on non-linear mixed-effects model.
Statistics in Medicine, 2007, 26, 4860-4875.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00169790/fr/>

2006

30. Donnet S., Lavielle M., Poline J.B.
Are fMRI event related responses constant across events?
NeuroImage, 2006, vol. 31, n. 3, pp. 1169-1176.
31. Makowski D., Lavielle M.,
Using SAEM to estimate parameters of models of response to applied fertilizer
Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics, 2006, vol. 11, n. 1, pp. 45--60.
32. Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentré F.
Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide
Pharmaceutical Research, 2006, 23, 2036-2049.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00189557/fr/>
33. Mentré F, Escolano S.
Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models.
Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2006, 33, 345-367.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00156908/fr/>
34. Samson A, Lavielle M, Mentré F.
Extension of the SAEM algorithm to left-censored data in nonlinear mixed-effects model: Application to HIV dynamics model.
Computational Statistics and Data Analysis, 2006, 51, 1562-1574.
<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00182360/fr/>

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

2. Conférences invitées

Lavielle M., Savic R.

Modeling odd-type data with MONOLIX

PKUK Meeting, Birmingham, Angleterre, 27-28 novembre 2009.

Delattre M., Savic R., Lavielle M.

Estimation of Mixed Hidden Markov Models with SAEM. Application to daily seizures data.

American Conference on Pharmacometrics, Mashantucket, USA, 4-7 octobre 2009.

Lavielle M et le groupe MONOLIX.

Estimation in non linear mixed effects models with the SAEM algorithm and MONOLIX.

Population PK-PD 2009, Londres, UK, 24-25 septembre 2009.

Lavielle M., Savic R.

Modeling odd-type data with MONOLIX

POPSIM Meeting, Copenhague, Danemark, 8 sept 2009.

Lavielle M., Samson A., Fermin A.K., Mentré F.

Parameters Estimation and Model Selection of Long-Term Dynamic Models of HIV

Joint Statistical Meeting, Washington, USA, aout 2009

Lavielle M, Mentré F et le groupe MONOLIX.

Estimation et planification dans les modèles non linéaires à effets mixtes. Applications à la dynamique du VIH sous traitement.

41^{ème} Journées de Statistique, Bordeaux, France, 25-29 mai 2009.

Mentré F.

Nonlinear mixed effects models in drug development.

Non-Clinical Statistical Conference: Statistical Methods for Pharmaceutical Research and Early Development, Louvain, Belgique, 23-25 septembre 2008.

Lavielle M.

Estimation of viral dynamic models with the MONOLIX software. Application to HCV dynamics after long-term treatment

Symposium on "Viral Kinetic Modeling", Francfort, Allemagne, 19-20 septembre 2008.

Mentré F.

Organizer of the Invited Session "Estimation in complex dynamic biologic systems with nonlinear mixed effects models"

XXXIVth International Biometric Conference, Dublin, Irlande, 13-18 juillet 2008.

Lavielle M.

The SAEM algorithm in nonlinear mixed effects models defined by ordinary differential equations with application in viral dynamics

XXXIVth International Biometrics Conference, Dublin, Irlande, 13-18 juillet 2008.

Bazzoli C, Retout S, Comets E, Mentré F.

Optimal design with cost functions for the pharmacokinetics of AZT and AZT-TP.

Workshop on Population Optimal Design of Experiments, Paris, France, 23 juin 2008.

Mentré F, Lavielle M.

Software in nonlinear mixed effects models : statistical methods and computational aspects.

Meeting of the Non-linear Mixed Effects Consortium, Paris, France, 25-26 Juin 2007.

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

Retout S, Mentré F.

Protocoles de prélèvements en PKPD de population : outil d'évaluation et d'optimisation.
 Groupes de réflexion thématiques : apport de la modélisation dans le développement des médicaments chez l'enfant.
Interface INSERM. Société Française de Pédiatrie, Paris, 5-6 Juillet 2007.

Retout S, Mentré F.

Sparse sampling design in population PK/PD studies.
Workshop on modelling in paediatric drug development and use, European Medicines Agency, Londres, Royaume Uni, 14-15 avril 2008.

Mentré F.

Stochastic EM algorithms.
American Conference on Pharmacometrics, Tucson, USA, 9-12 mars 2008.

Lavielle M, Samson A, Mentré F.

Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed-effects models with the SAEM algorithm.
9th Annual Scientific Meeting of the Population Approach Group in Australia and New Zealand, Singapour, 13-15 février 2007.

Bazzoli C, Retout S, Mentré F.

Population design in nonlinear mixed effects multiple responses models : extension of PFIM and evaluation by simulation with NONMEM and MONOLIX.
Workshop on Population Optimal Design of Experiments, Sandwich, Royaume Uni, 4 mai 2007.

Retout S, Bazzoli C, Comets E, Le Nagard H, Mentré F.

Population designs evaluation and optimisation in R : the PFIM functions and its new features.
Workshop on Population Optimal Design of Experiments, Sandwich, Royaume Uni, 4 mai 2007.

Mentré F.

Estimation methods in nonlinear mixed-effects models: history, new developments and evaluation by simulation.
9th Annual Scientific Meeting of the Population Approach Group in Australia and New Zealand, Auckland, Nouvelle Zélande, 7-9 février 2006.

Retout S, Comets E, Samson A, Mentré F.

Designs in nonlinear mixed-effects: evaluation and optimisation of the power of the Wald test with application to HIV viral load decrease.
Workshop on Population Optimum Design of Experiments, Londres, Royaume-Uni, 15 mai 2006.

Retout S, Comets E, Samson A, Mentré F.

Optimal designs in Nonlinear Mixed Effects Models: Applications for Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Studies
Joint Statistical Meeting (JSM 2006), Seattle, USA, 6-10 août 2006.

Mentré F.

Optimal design in population pharmacokinetic/pharmacodynamic models.
Lewis B. Sheiner Memorial Symposium, Washington, USA, 4-5 décembre 2006.

Mentré F.

Le rôle de la statistique dans le développement de médicaments.
Journée 'Statistique et Santé', Paris, France, 5 mai 2006.

Comets E.

Modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques en cancérologie.
Journées Biologie Informatique Mathématiques (JOBIM), Bordeaux, 4 juillet 2006.

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

3. Résumés sélectionnés en communications orales

Bertrand J, Comets E, Laffont CM, Chenel M, Mentré F.

Extension of the SAEM algorithm and evaluation of Wald and likelihood ratio tests for interaction or bioequivalence studies.

18th Meeting of the Population Approach Group in Europe, Saint Petersburg, Russie, 23-26 juin 2009.

Lavielle M, Savic R.

A new SAEM algorithm for ordered-categorical and count data models: implementation and evaluation.

18th Meeting of the Population Approach Group in Europe, Saint Petersburg, Russie, 23-26 juin 2009.

Bertrand J, Comets E, Laffont CM, Chenel M, Mentré F

Place du test de permutation dans les modèles non linéaires à effets mixtes : application en pharmacogénétique.

41^{ème} Journées de Statistique, Bordeaux, France, 25-29 mai 2009.

Retout S, Comets E, Mentré F.

Design optimisation in nonlinear mixed effects models using cost functions: application to a joint model of infliximab and methotrexate pharmacokinetics.

17th Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, Marseille, France, 18-20 juin 2008.

Brendel K, Comets E, Laffont CM, Mentré F.

Normalised prediction distribution errors for the evaluation of nonlinear mixed-effects models.

9th Annual Scientific Meeting of the Population Approach Group in Australia and New Zealand, Singapour, 13-15 février 2007.

Brendel K, Comets E, Laffont CM, Mentré F.

Normalised prediction distribution errors for the evaluation of nonlinear mixed-effects models.

16th Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, Copenhague, Danemark, 13-15 juin 2007.

Lavielle M, Mesa H, Mentré F.

The SAEM algorithm and its implementation in MONOLIX 2.1.

16th Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, Copenhague, Danemark, 13-15 juin 2007

Mentré F, Duffull S, Gueorguieva I, Hooker A, Leonov S, Ogungbenro K, Retout S.

Software for optimal design in population pharmacokinetics and pharmacodynamics: a comparison.

16th Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, Copenhague, Danemark, 13-15 juin 2007.

Benech H, Compain S, Grassi J, Rey E, Tréluyer jm, Auleley S, Joly V, Mentré F, Duval X, Salmon-Céron D.

Pharmacocinétique de l'AZT-TP et de la d4T-TP intracellulaire et mesures de la d4T plasmatiques chez les patients infectés par le VIH et traités par la combinaison AZT/3TC/nelfinavir (essai Cophar2 – ANRS 111)

4^{ème} Rencontres francophones VIH/SIDA, Paris, France, 29-21 mars 07.

Bazzoli C, Retout S, Mentré F.

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

Population design evaluation and optimisation for multiple responses models : application to the pharmacokinetics of AZT and AZT-TP.

11th Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Toulouse, France, 11-13 avril 2007.

Hirt D, Mentré F, Tran A, Rey E, Auleley S, Duval S, Salmon D, Tréluyer JM.

Effect of CYP2C19 polymorphism on nelfinavir to M8 biotransformation.

11th Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Toulouse, France, 11-13 avril 2007.

Brendel K, Dartois C, Comets E, Laveille C, Lemmenuel-Diot A, Tranchand B, Girard P, Laffont C, Mentré F.

Are population PK/PD models adequately evaluated? An exhaustive survey of the literature between 2002 and 2004.

15th Meeting of the Population Approach Group in Europe, Bruges, Belgique, 14-16 juin 2006.

Dartois C, Brendel K, Comets E, Laveille C, Laffont C, Tranchand B, Mentré F, Lemmenuel-Diot A, Girard P, Laffont C.

How is model building reported for population PK-PD? An exhaustive survey of the literature between 2002 and 2004.

15th Meeting of the Population Approach Group in Europe, Bruges, Belgique, 14-16 juin 2006.

Samson A, Laveille M, Mentré F. The SAEM algorithm for non-linear mixed models with left-censored data and differential systems: application to the joint modeling of HIV viral load and CD4 dynamics under treatment.

[15th Meeting of the Population Approach Group in Europe](#), Bruges, Belgique, 14-16 juin 2006.

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

C.4 La liste des éléments de valorisation

1) Logiciel MONOLIX

Le logiciel MONOLIX est téléchargeable librement sur le site <http://software.monolix.org>

Version 2.1 : Avril 2007 (dépôt APP)

Version 2.2 : Juin 2007

Version 2.3 : Novembre 2007

Version 2.4 : Septembre 2008

Version 3.1 : Juillet 2009 (version beta)

Septembre 2009 (version stable, dépôt APP prévu)

Actuellement, l'INRIA finance 2 ingénieurs (Actions de Développement Logiciel) pendant 2 ans.

Montage d'un consortium avec des industriels (projet piloté par l'INRIA): les industriels financent le développement du logiciel et participent au conseil scientifique qui détermine les nouvelles fonctionnalités à implémenter.

Contrats signés : Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Exprimio,

En cours de signature : J&J

Discussions : GSK, Merck, Servier

D'autre part, DIGITEO (labellisé comme Réseau Thématique de Recherche Avancée) a développé son propre programme OMTE de maturation technico-économique. MONOLIX a été retenu dans l'appel à projet 2009, ce qui a permis le recrutement d'un ingénieur supplémentaire ainsi qu'un assistance marketing et juridique afin de préparer le transfert du logiciel MONOLIX (création d'une start-up ou transfert vers un éditeur de logiciels).

2) The MathWorks

Une collaboration est en cours avec the MathWorks (éditeur du logiciel Matlab) afin d'implémenter dans la *Statistical toolbox* de Matlab certains des algorithmes que nous avons développés.

Cette nouvelle fonction *saemfit* devrait être disponible dans la version 2010a de Matlab.

3) Logiciels PFIM et PFIM Interface

Janvier 2008 : Lancement de PFIM interface 1.2 (une extension de PFIM avec une interface graphique) et de PFIM 3.0, fonctions développées en R pour l'optimisation de protocole dans les modèles non linéaires mixtes.

Ces deux programmes ont été déposés à l'APP en janvier 2008. Ils sont disponibles sur le site www.pfim.biostat.fr

La version PFIM 3.2 est en cours de finalisation et (beta version prévue en septembre 2009).

4) Fonction Npde

Lancement en avril 2008 de la fonction *npde* en R. Cette fonction permet d'évaluer les normalised distribution prediction errors à partir de fichiers de données et de simulation. Ces erreurs de prédiction sont une alternative aux résidus classiques pour l'évaluation de modèles non-linéaire mixtes.

Cette fonction est disponible sur le site www.npde.biostat.fr. Elle est sur le repertoire CRAN depuis avril 2008 (<http://cran.r-project.org/web/packages/npde/index.html>).

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

D. Rapport scientifique

résumé

Les modèles à effets mixtes sont utilisés dans de nombreux domaines d'applications pour modéliser au sein d'une population la variabilité inter-sujets d'une série d'observations. C'est un outil de référence en pharmacocinétique (étude des relations dose-concentration au cours du temps) ou en pharmacodynamique (étude des relations concentration-effet). Ces modèles sont aussi largement utilisés pour modéliser la décroissance de charges virales (lors d'un traitement anti-VIH par exemple), ou encore en cancérologie, en agronomie, en génétique ou en neurosciences.

L'identification de tels modèles est extrêmement importante pour toutes ces applications, mais l'estimation des paramètres du modèle est difficile lorsque la relation entre les effets aléatoires et les observations n'est pas linéaire. Les méthodes d'estimation paramétriques largement utilisées aujourd'hui dans ce contexte sont basées sur des approximations de la vraisemblance. Bien que couramment utilisées, ces méthodes posent de nombreux problèmes à la fois pratiques et théoriques.

Le projet a pour objectif de proposer de nouvelles méthodologies pour l'étude de ces modèles (estimation par maximum de vraisemblance, tests et de sélection de modèles, optimisation des protocoles expérimentaux). L'aspect multidisciplinaire du projet nous a conduit : *i)* à nous intéresser aux aspects mathématiques des procédures proposées, *ii)* à considérer de réelles applications dans différents domaines (l'étude de la variabilité de la réponse aux traitements antirétroviraux étant l'application phare du projet), *iii)* à développer deux logiciels et à les diffuser largement.

L'originalité et le succès de MONOLIX résident dans l'équilibre que nous avons toujours maintenu entre ces trois aspects (développements méthodologiques, applications, développement logiciel). Cela nous a permis de développer une activité de recherche académique de tout premier plan, en attirant de plus en plus d'étudiants et en encadrant de nombreuses thèses. Soulignons que les collaborations transversales au sein du groupe ont donné lieu à des publications communes et à des thèses co-encadrées. D'autre part, de nombreuses collaborations industrielles (Roche, Pfizer, Servier, Novartis, Tibotec, ...) ont permis d'appliquer avec succès les méthodologies développées à des problèmes difficiles posés par l'industrie pharmaceutique. Enfin, les logiciels que nous développons séduisent de plus en plus d'utilisateurs. En particulier, un consortium industriel s'est constitué afin de développer les versions futures du logiciel MONOLIX afin d'en faire rapidement un logiciel professionnel largement utilisé dans l'industrie.

Nous avons acquis une visibilité internationale certaine et collaborons avec les meilleures équipes de pharmacométrie (Uppsala, Buffalo, Auckland,...). Ce rayonnement international se traduit par de nombreuses invitations dans des congrès de statistique, de biostatistique et de pharmacométrie.

Une collaboration est en cours avec the MathWorks (éditeur du logiciel Matlab) afin d'implémenter dans la *Statistical toolbox* de Matlab certains des algorithmes que nous avons développés.

Le bilan de ce projet est donc extrêmement positif.

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

Abstract

Mixed effect models are an important statistical tool in many application fields to study the variability in a set of observations. They are considered the gold standard in pharmacokinetics (the study of the relationships between doses and concentrations) and pharmacodynamics (the relationships between concentrations and effect). For instance, they have been widely used to model the decrease in viral loads to evaluate anti-HIV treatments or to model haematological toxicity in cancer patients undergoing chemotherapy. They also have applications in agronomy, in genetics, or in neurosciences.

For all these applications, model identification is a crucial point, but parameter estimation may be complicated when the relationship between random effects and observations is nonlinear, or when the model is defined through a set of differential equations. Today, the parametric estimation methods in that context are based on approximations of the likelihood. Although widely used, these methods lead to numerous practical and statistical problems.

The main goal of the project focuses on proposing new methodologies to study these models (Maximum Likelihood estimation, models tests and selection, experimental protocols optimizations). The multi-disciplinary scope of the project will lead us to investigate the mathematical aspects of the proposed methods (statistical properties of the algorithms, model selection, ...) and to consider applications to real data in different fields, the main application in this project being the study of the variability to antiretroviral treatments. These two complementary aspects contributed to the development and diffusion of the software

The success and originality of Monolix is due to the delicate balance we maintained between those aspects (methodological developments, applications and software development). It helped us keep academic researches to a high level, welcoming more and more students and managing many PhD's. In addition, the group activity also led to cross-publications between group members and co-managed PhD's. On the other hand, many collaborations with the industry led to the successful applications of our methodology regarding hard-to-solve industry-submitted pharmaceuticals problems. To finish, more and more users are interested in our softwares. An industry consortium has been created to help the development of the future versions of the Monolix software, and to upgrade it quickly to professional standards, providing the community with an efficient and powerful tool.

We have now quite an international visibility and do work with the best pharmacometric teams (Uppsala, Buffalo, Auckland, ...). The many invitations to statistics, bio-statistics and pharmacometrics congresses are relevant of our growing international influence.

We are currently working with Mathworks (publisher of the Matlab Software) to implement some of our algorithms in the Matlab Statistical Toolbox.

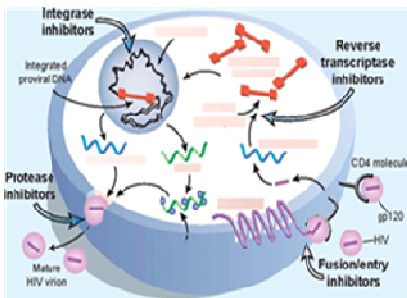
The prospects of this project are, then, extremely positive.

MONOLIX : UN PROJET PLURIDISCIPLINAIRE

L'objectif majeur de ce projet est le développement de nouvelles méthodologies pour l'étude des modèles non linéaires à effets mixtes. Développer un nouvel algorithme signifie

- 1) étudier ses propriétés théoriques,
- 2) l'implémenter dans un logiciel,
- 3) l'appliquer sur des problèmes réels.

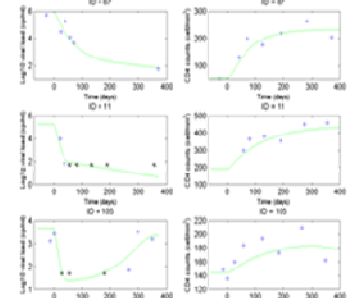
L'originalité et le succès de MONOLIX résident dans l'équilibre que nous avons toujours maintenu entre ces trois aspects. La modélisation de la dynamique du VIH (dans le but en particulier d'évaluer l'intérêt de l'adaptation précoce de posologie des inhibiteurs de protéase) est un exemple d'application qui illustre bien cette approche :



Infection par le VIH et action des anti-rétroviraux

$$\begin{aligned} \frac{dT_{NI}}{dt} &= \lambda - (1 - \eta_{RT})\gamma T_{NI}V_I - \mu_{NI}T_{NI} \\ \frac{dT_L}{dt} &= (1 - \eta_{RT})(1 - \pi)\gamma T_{NI}V_I - \alpha_L T_L - \mu_L T_L \\ \frac{dT_A}{dt} &= (1 - \eta_{PI})\pi\gamma T_{NI}V_I + \alpha_L T_L - \mu_A T_A \\ \frac{dV_I}{dt} &= (1 - \eta_{PI})\rho T_A - \mu_V V_I \\ \frac{dV_{NI}}{dt} &= \eta_{PI}\rho T_A - \mu_V V_{NI}. \end{aligned}$$

Un modèle mathématique de la dynamique du VIH sous traitement



Modélisation de la charge virale et des CD4 de 3 patients avec MONOLIX

Le modèle biologique de la dynamique du VIH est un phénomène extrêmement complexe que l'on peut approcher au moyen un système d'équations différentielles ordinaires. Le modèle statistique permet quand à lui de prendre en compte les différentes sources de variabilité des données (variabilité inter-sujets et variabilité résiduelle) ainsi que le fait que les charges virales ne sont pas mesurées sous une certaine limite de quantification (données censurées). Il faut alors mettre en oeuvre un algorithme performant pour l'estimation des paramètres du modèle et l'implémenter dans un logiciel qui permet d'effectuer les calculs le plus rapidement possible et visualiser ensuite les résultats.

On voit à travers cet exemple que des compétences complémentaires sont indispensables pour traiter ce problème :

- La thèse d'Adeline Samson (thèse de mathématique) était consacrée aux développements méthodologiques, dont l'étude théorique des algorithmes utilisés en présence de données censurées et lorsque le modèle est définis par un système d'EDO,
- Une collaboration avec Pfizer (patients sous traitement Maraviroc) puis une collaboration avec l'ANRS (essai COPHAR 2) ont permis d'appliquer ces méthodologies à des données réelles,
- Le langage MLXTRAN a été développé et implémenté dans le logiciel MONOLIX pour permettre aux utilisateurs d'écrire facilement des modèles complexes

Nous avons dans le même esprit démarré une collaboration avec l'Université d'Uppsala et Pfizer autour de la modélisation de l'activité épileptique de patients sous traitement. Une thèse en mathématique est consacrée au développement et à l'étude de nouveaux algorithmes pour les modèles de Markov cachés mixtes ; les algorithmes développés sont implémentés dans la nouvelle version de MONOLIX et appliquées à des données d'une étude réalisée par Pfizer.

	PROCEDURE	Date : 24/01/2008
	« rapport de fin de projet »	Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

LE GROUPE DE TRAVAIL MONOLIX

Le groupe de travail MONOLIX (<http://group.monolix.org>) se réunit depuis octobre 2003 environ 1 fois par mois et compte environ 20 participants à chaque réunion. Ce groupe de travail réunit essentiellement des statisticiens universitaires, des biostatisticiens de l'INSERM, auxquels s'ajoutent des chercheurs de différents organismes (INRA, CEMAGREF, INRIA, CEA). La pluridisciplinarité du groupe permet de maintenir un bon équilibre entre les aspects théoriques, appliqués et computationnels liés aux modèles mixtes qui nous intéressent.

La durée des réunions du groupe est habituellement de trois heures, ce qui permet deux ou trois exposés par réunion (des membres du groupe et d'invités extérieurs).

Le bilan des activités du groupe est extrêmement positif: plusieurs thèses soutenues (ou en cours) ; nombreuses publications dans des revues internationales ; invitations et participations à de nombreux congrès et workshop nationaux et internationaux ; développement du logiciel PFIM ; mise en place, en collaboration avec l'INRIA et plusieurs industriels du projet de développement logiciel MONOLIX ...

Le succès de ce projet et des collaborations développées nous ont incité à mener d'autres actions dans ce sens : création du GDR "Statistique et Santé" en 2007 (directeur Marc Lavielle), création d'une Licence Professionnelle "Statistique décisionnelle pour la Santé" en 2006 (Paris Descartes), organisation d'un cours de Master de biostatistique computationnelle (Paris-Sud, <http://cours.statsante.fr/>), participation à la création d'un Master de biostatistiques à Paris. Bien que non directement liées au projet ANR, ces activités ont toutes pour objectif de renforcer les interactions entre statisticiens et biostatisticiens dans le domaine biomédical et nous semblent devoir être mentionnées dans ce bilan.

THESES & POST-DOCS

Thèses soutenues :

- Adeline Samson (direction F Mentré & M. Lavielle), MCF Paris-Descartes
- Sophie Donnet (direction M Lavielle), MCF Paris Dauphine
- Cristian Meza (direction J.L. Foulley & M. Lavielle), Professeur, Univ. Valparaiso, Chili
- Karl Brendel (direction F Mentré), Servier
- Xavière Panhard (direction F Mentré), études médecine

Thèses en cours :

- Thu Thuy Nguyen (direction France Mentré)
- Caroline Bazzoli (direction France Mentré)
- Julie Bertrand (direction France Mentré)
- Anne Dubois (direction France Mentré)
- Maud Delattre (direction Marc Lavielle)
- Julie Marcellin (direction Marc Lavielle)
- Cyprien Mbogning (direction Marc Lavielle)
- Merlin Keller (direction Marc Lavielle)
- Guillemette Marot (direction Florence Jaffrezic & Jean-Louis Foulley)

Post-doc :

- Xavière Panhard
- Ana Karina Fermin (maintenant MCF, Paris 10)

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

DEVELOPPEMENTS METHODOLOGIQUES

1. Mise en œuvre d'une estimation REML (maximum de vraisemblance résiduelle) des paramètres de variance covariance : programmation, validation, simulation, thèse Cristian Meza (Fouley, Lavielle, Jaffrézic).
2. Modélisation de la variance résiduelle dans les modèles linéaires mixtes : approche bayésienne, approche classique par maximum de vraisemblance (Fouley, Robert-Granié, Jaffrezic, Duval)
3. Elaboration d'un algorithme SAEM-ML pour des caractères binaires décrits par un modèle probit : thèse de Cristian Meza (Fouley, Jaffrézic, Lavielle)
4. Analyse de variables discrètes ordonnées via une variable latente gaussienne à variance hétérogène (Fouley Jaffrézic)
5. Optimisation de protocole : extension du développement de la matrice de Fisher attendue pour des modèles définies par réponse multiple (Bazzoli, Retout, Mentré)
6. Extension de SAEM pour la prise en compte d'un niveau supplémentaire de variabilité (Panhard, Samson, Lavielle)
7. Evaluation et validation de modèles avec les npde (normalized distribution prediction errors) (Brendel, Comets, Mentré)
8. Modélisation des données censurées dans les modèles mixtes (Samson, Lavielle, Mentré)
9. Estimation dans des modèles mixtes définis par un système d'EDO (Donnet, Samson)
10. Estimation dans des modèles mixtes définis par un système d'EDS (Donnet, Samson)
11. Estimation dans des modèles de Markov de cachés mixtes (Lavielle, Delattre, Savic)
12. Estimation dans des modèles de survie mixtes (Lavielle Mbogning)

APPLICATIONS DES MODELES MIXTES

1. Applications VIH
 - analyse de l'interaction pharmacocinétique entre l'atazanavir et le ténofovir chez les patients VIH à partir des données de l'essai PUZZLE 2 – ANRS 107 (thèse de Panhard, Mentré)
 - estimation de la variabilité de la pharmacocinétique de trois analogues nucléosidiques (la stavudine, la zidovudine et la lamivudine) à partir des données de l'essai COPHAR1 – ANRS 102 chez les patients VIH et étude des interactions avec les inhibiteurs de protéase (thèse de Panhard, Mentré)
 - développement et estimation des paramètres d'un modèle conjoint de la cinétique de l'AZT (zidovudine) et de l'AZT-TP chez des patients VIH à partir des données de l'essai COPHAR2-ANRS 111 ; optimisation des protocoles de prélèvements pour de futurs essais (Bazzoli, Retout, Mentré)
 - modélisation de la dynamique du VIH (charge virale et CD4+) de patients sous traitement (lopinavir/indinavir/nelfinavir).
 - modélisation de la PK de saquinavir avec MONOLIX (Lavielle, Mentré)
2. Application VHC : modélisation de la dynamique de l'hépatite C de patients sous traitement (Peg-Interféron + ribavirin) (Lavielle)
3. Applications epilepsie : modélisation du nombre de crises quotidiennes d'épilepsie chez des patients sous traitement par des chaînes de Markov cachées.

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

4. Applications en pharmacogénétique : Utilisation des modèles mixtes pour la mise en évidence de relation entre pharmacocinétique et génotypes (Comets, Mentré, Lavielle).
5. Génétique animale :
 - application d'un modèle de variance résiduelle à des données de croissance chez la poule et à des données de comptage de cellules somatiques chez la vache (Foulley, Jaffrezic, Duval).
 - application d'un modèle structural mixte des variances à l'analyse de gènes impliqués dans le développement précoce de l'embryon bovin
6. Agronomie : estimation par SAEM d'un modèle de culture (Makowski, Lavielle)
7. Neuroimagerie : estimation et utilisation de modèles mixtes pour l'analyse de données IRMf (Keller, Donnet, Lavielle).

LES LOGICIELS PFIM ET NPDE

PFIM : Optimisation de protocole dans les modèles non-linéaires à effets mixtes

Développement d'une version de PFIM avec interface (<http://www.pfim.biostat.fr>), librairie de modèles PK, modèles définis par ODE.

Récemment, incorporation dans l'algorithme Federov-Wynn implémenté dans PFIM d'une fonction permettant de prendre en compte le cout d'un protocole élémentaire lors de l'optimisation du protocole. Les exemples de fonctions de couts étudiées sont : la durée « d'immobilisation » du patient, le nombre de visites, le nombre de patients... Ce travail fait l'objet d'un article dans *Communication in Statistics* et d'une communication orale au PAGE 2008.

NPDE : évaluation dans les modèles non-linéaires à effets mixtes,

Lancement en mai 2008 de la fonction npde en R, développée par E. Comets et F. Mentré. Cette fonction permet d'évaluer les *normalized distribution prediction errors* à partir de fichiers de données et de simulation. Ces erreurs de prédiction sont une alternative aux résidus classiques pour l'évaluation de modèles non-linéaire mixtes. Cette fonction est disponible sur le site www.npde.biostat.fr.

LE LOGICIEL MONOLIX

La première version (version 1.1) de MONOLIX est sortie en février 2005. Bien que très sommaire et proposant peu de fonctionnalités, Johnson & Johnson s'est montré intéressé par l'algorithme SAEM utilisé dans le logiciel et a accepté de soutenir pendant 2 ans le développement de futures versions.

Une version préliminaire de MONOLIX 2 a été présentée au congrès PAGE à Bruges (juin 2006). Les versions 2.1, 2.2 et 2.3 ont été développées en 2007, la version 2.4 en 2008 et nous sommes actuellement en phase de tests ultimes de la version 3.1 (version beta disponible sur le site <http://software.monolix.org>).

MONOLIX est un logiciel gratuit développé en Matlab, mais une version "standalone" peut être utilisée (sans la nécessité d'avoir Matlab).

Cette version répond maintenant en grande partie aux attentes des utilisateurs : des librairies très complètes de modèles pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et dynamique virales sont implémentés. Un traducteur permet à l'utilisateur d'écrire son propre modèle de façon très simple (un code C++ est alors automatiquement généré et compilé). La plupart des nouvelles méthodologies développées au sein du groupe sont implémentées dans MONOLIX: modèles de covariables, données censurées, modélisation de la variabilité inter-occasions, modèles d'erreur résiduelle, critères de sélection de modèle, npde, données catégorielles, HMM, ...

	PROCEDURE « rapport de fin de projet »	Date : 24/01/2008
		Réf.: ANR-PRD-080124-03-01
		Nombre de pages : 19

Différentes comparaisons ont mis en évidence la supériorité des algorithmes utilisés dans MONOLIX (EM stochastique, MCMC, recuit simulé, échantillonnage préférentiel,...) sur les algorithmes utilisés dans les "logiciels concurrents". La puissance et la rapidité de ces algorithmes, ainsi que l'interface conviviale de MONOLIX séduisent les utilisateurs.

Les groupes de modélisation des laboratoires pharmaceutiques commencent à utiliser MONOLIX (Novartis, Roche, J&J, Sanofi-Aventis, Servier, UCB, Pfizer, GSK, Tibotec, Merck Serono, BMS, Otsuka,...).

Nous avons été amené à présenter le logiciel MONOLIX au sein des équipes de Modélisation & Simulation de plusieurs laboratoires pharmaceutiques (Novartis, Roche, Tibotec, UCB, Johnson & Johnson, Servier, Pfizer, Sanofi-Aventis, GSK).

Plusieurs universités étrangères utilisent également MONOLIX pour enseigner les approches de population en pharmacométrie.

NONMEM est le logiciel très largement utilisé depuis près de 30 ans par les modélisateurs "avancés" dans ce domaine. Malheureusement, la faiblesse des algorithmes et son manque total de convivialité font que les modèles (non linéaires) mixtes ne sont pas autant utilisés qu'ils le mériteraient. C'est le cas, par exemple des groupes de modélisation clinique ou pré-clinique qui n'utilisent pas NONMEM alors que MONOLIX leur semble être enfin un outil adapté à leurs besoins. A titre d'exemple, le groupe pré-clinique de Roche (Bâle) nous a demandé une formation de 2 jours sur MONOLIX et les modèles mixtes en décembre 2008.

Un projet ambitieux de développement logiciel a été mis en place avec l'INRIA afin d'en faire un produit professionnel. Il y a actuellement 4 ingénieurs travaillant sur le logiciel. Les industriels sont appelés à rejoindre le projet afin de soutenir son développement et orienter son développement afin qu'il réponde au mieux à leurs attentes. Déjà Roche, Novartis, Sanofi-Aventis et Johnson & Johnson ont décidé de participer à ce projet. Le conseil scientifique de ce consortium s'est réuni à Paris en novembre 2008. Une prochaine réunion est prévue en novembre 2009 suite au lancement de la version 3.1.

La version 3.2 devrait intégrer PFIM pour l'optimisation de protocoles. Le programme de travail que nous avons défini devrait ensuite permettre d'aboutir à un produit professionnel en décembre 2010.

Toutes les conditions seront alors réunies pour réaliser avec succès le transfert de MONOLIX (création d'une start-up ou transfert à un éditeur de logiciels).

CONCLUSION

Le bilan du projet MONOLIX est extrêmement positif. Nous avons démontré qu'il était possible de développer à la fois une activité de recherche de haut niveau en développant de nouvelles méthodologies, de les appliquer sur des problèmes réels, et de les implémenter dans un logiciel professionnel.

Le succès de ce projet est dû avant tout aux collaborations transverses que nous avons mis en place entre statisticiens, biostatisticiens, pharmacométriciens et informaticiens.

C'est en effet grâce à ces échanges constants que nous avons atteint notre objectif : apporter des solutions convaincantes à de vraies questions.

Si les collaborations industrielles sont indispensables pour mener à bien les aspects appliqués du projet et le développement de logiciels, le soutien de l'ANR s'est avéré précieux pour poursuivre une activité académique au plus haut niveau.