

Comparaison des Performances des Estimateurs Bayésiens et Fréquentistes pour un Modèle Pharmacocinétique de Population

Wilfried N. Bonou^{1,2,3†}, Philippe Lambert³, Astrid Jullion², Marion Bouillon-Pichault², Bruno Boulanger²

¹Laboratoire d'Ecologie Appliquée & Centre de Biostatistique et d'Informatique Générale, Département d'Aménagement et Gestion des Ressources Naturelles, Faculté des Sciences Agronomiques, Université d'Abomey-Calavi, Bénin

²Arlenda S.A., Louvain-la-Neuve & Liège, Belgique

³Institut de Statistique, Biostatistique et Sciences Actuarielles, Université Catholique de Louvain, Belgique.

† Auteur correspondant : w.bonou@gmail.com

Résumé

Beaucoup d'études sont généralement consacrées à l'estimation de modèles non-linéaires à effets mixtes. Mais le véritable challenge qui demeure est celui d'identifier ou d'implémenter des méthodes qui soient performantes pour l'estimation de tous les paramètres de ces modèles, quelles que soient les configurations, à savoir, la complexité du modèle et la taille de l'échantillon. Les modèles pharmacocinétiques font partie de ces modèles et leur estimation est souvent confrontée à ce problème.

L'objectif de cette étude était d'investiguer parmi une douzaine de méthodes d'estimation de modèles non-linéaires à effets mixtes, celles qui, toutes proportions gardées, fournissent de meilleures estimations pour des paramètres dans un modèle pharmacocinétique donné. Ces méthodes sont pour une part, des méthodes d'estimations fréquentistes et, d'autre part, des méthodes d'estimations bayésiennes. Dès lors, plusieurs logiciels ont été utilisés pour ces investigations. Il s'agit de NONMEM, SAS, WinBUGS et BlackBox où différents algorithmes sont implémentés.

Les résultats révèlent que les estimations bayésiennes réalisées avec BlackBox et WinBUGS donnent globalement de meilleurs résultats comparativement aux autres méthodes / logiciels. La précision des estimations fournies par ces deux logiciels augmente avec l'utilisation d'information a priori sur les effets fixes. Par ailleurs, les méthodes d'approximations de Laplace et par quadrature gaussienne (les deux sous SAS) et la méthode d'estimation conditionnelle de 1^{er} ordre (FOCE) de NONMEM donnent également des résultats satisfaisants et généralement similaires dans certaines configurations. Par contre l'approximation de 1^{er} ordre (FO) utilisée avec SAS a conduit aux plus mauvaises estimations dans la quasi-totalité des configurations.

Enfin, les estimations en bayésien sous NONMEM et SAS restent à investiguer car ces logiciels fournissent des estimations assez biaisées dans la plupart des cas. De plus, ces deux dernières méthodes sont pratiquement insensibles à la nature des informations a priori même si dans quelques rares cas, l'une ou l'autre fournit de bonnes estimations mais généralement pour un ou quelques paramètres uniquement. Notons à ce titre que le bayésien en SAS estime relativement bien la constante d'élimination et la variabilité qui lui est associée dans beaucoup de configurations tandis qu'il estime très mal la vitesse d'absorption et la variabilité liée à celle-ci.

Mots clés : Modèles non-linéaires à effets mixtes ; Estimations bayésiennes ; Performance des estimateurs ; Modèle pharmacocinétique, Méthodes d'estimations ; Logiciels.

1. Introduction

La mise au point d'un nouveau médicament nécessite plusieurs étapes, dont celles du développement préclinique et clinique où des essais permettent d'étudier la pharmacocinétique et la

pharmacodynamique avec l'établissement du premier profil pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.

Dès lors, les modèles pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) jouent un rôle très important dans le développement d'un médicament. Ce sont des modèles non linéaires, en général à effets mixtes dont la qualité de l'estimation des paramètres influence tout le processus. En effet, un profil pharmacocinétique décrit l'évolution de la concentration d'un médicament, généralement dans le sang.

L'approche pharmacocinétique de population, développée par Sheiner et Beal (1980, 1981, 1983), est une méthode particulière d'analyse pharmacocinétique, où les données ne sont pas analysées individu par individu mais globalement sur l'ensemble des individus de la population étudiée. L'objectif est donc d'obtenir d'information sur les paramètres PK d'un médicament donné dans cette population c'est-à-dire d'estimer la distribution statistique de ces paramètres, de quantifier la variabilité inter et intra-individuelle de la cinétique et d'identifier les paramètres cliniques et biologiques à l'origine de cette variabilité (physiologiques ou pathologiques). Habituellement, l'estimation de ces profils PK de population se fait à l'aide du logiciel NONMEM (NON-linear Mixed Effect Model) conçu à cet effet (Beal et Sheiner, 1980). Mais les procédures d'estimation de modèles non-linéaires à effets mixtes sont également implémentées dans d'autres logiciels comme SAS, R, WinBUGS, Monolix, etc. même si elles le sont de façon générale sans un rapport particulier avec les modèles pharmacocinétiques (contrairement à NONMEM). Si le logiciel NONMEM est le plus utilisé dans l'analyse pharmacocinétique de population, les autres logiciels non spécialisés peuvent avoir des avantages en termes de performance.

L'objectif général de ce travail est de comparer les performances de l'estimateur de référence (méthode FOCE de NONMEM) avec différents estimateurs alternatifs.

Les objectifs spécifiques étaient (1) d'estimer les paramètres pharmacocinétiques à partir de simulations à l'aide des méthodes d'estimations FOCE et BAYES de NONMEM ; (2) d'investiguer les performances d'estimation de modèles pharmacocinétiques à l'aide de la procédure NLMIXED de SAS, une approche fréquentiste; (3) d'investiguer les performances d'estimation de modèles pharmacocinétiques à partir de simulations à l'aide de la procédure MCMC de SAS, une approche bayésienne, ainsi qu'à l'aide des logiciels WinBUGS/R2WinBUGS et BlackBox; et (4) de comparer les performances de NONMEM avec celles de SAS, WinBUGS/R2WinBUGS et BlackBox sur différents jeux de données simulées.

2. Modèles, simulation des données et méthodes d'estimation

2.1. Modèles

De façon générale, un modèle non-linéaire à effets mixtes avec une structure résiduelle additive (la plus courante), a pour expression (Pinheiro and Bates, 1995 ; Lindstrom and Bates, 1990) :

$$\mathbf{y}_{ij} = f(\boldsymbol{\varphi}_i, \mathbf{A}_{ij}, \mathbf{B}_{ij}, x_{ij}) + \boldsymbol{\varepsilon}_{ij}; \quad i = 1, \dots, M \quad \text{et} \quad j = 1, \dots, n_i \quad (2.1)$$

où :

\mathbf{y}_{ij} est la $j^{\text{ème}}$ observation sur le $i^{\text{ème}}$ individu ; f est la fonction de lien non-linéaire des covariables x_{ij} ; \mathbf{A}_{ij} et \mathbf{B}_{ij} sont les matrices design pour les effets fixes et aléatoires, respectivement ; $\boldsymbol{\varphi}_i$ est le vecteur des paramètres pour l'individu i avec $\boldsymbol{\varphi}_i = (\boldsymbol{\beta}, \mathbf{b}_i)$; $\boldsymbol{\beta}$ est un vecteur de dimension p des paramètres fixes de population ; \mathbf{b}_i est un vecteur de dimension q des effets aléatoires associés au $i^{\text{ème}}$ sujet tels que $\mathbf{b}_i \sim \mathcal{N}(0, \boldsymbol{\Sigma})$, où $\boldsymbol{\Sigma}$ représente en général la matrice de variance-covariance ; $\boldsymbol{\varepsilon}_{ij}$ est le terme d'erreur résiduelle supposée additive et distribuée selon $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ et indépendante de \mathbf{b}_i ; M est le nombre total de sujets ; n_i est le nombre d'observations faites sur le $i^{\text{ème}}$ sujet.

En supposant qu'il existe une fonction appropriée qui lie les observations \mathbf{y}_{ij} et les effets aléatoires \mathbf{b}_i , on peut écrire la fonction de densité de probabilité jointe pour \mathbf{y}_{ij} et \mathbf{b}_i :

$$p(\mathbf{y}_{ij} | \mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\beta}, \sigma^2, \mathbf{b}_i) p(\mathbf{b}_i) \text{ ou plus simplement } p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \sigma^2, \mathbf{b}) p(\mathbf{b})$$

Ainsi, la densité marginale de \mathbf{y} , est donnée par l'expression :

$$p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma}, \sigma^2) = \int p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma}, \sigma^2, \mathbf{b}) p(\mathbf{b}) d\mathbf{b}$$

Le modèle pharmacocinétique utilisé dans cette étude est un modèle à un compartiment avec absorption et élimination du premier ordre, à dose unique. Les phénomènes d'absorption et d'élimination du médicament au cours du temps sont décrits par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} Q_a(t) = -ka Q_a(t) \\ \frac{d}{dt} Q(t) = ka Q_a(t) - ke Q(t) \\ Q_a(0) = D_0 \\ Q(0) = 0 \end{cases}$$

où $Q_a(t)$ représente la quantité de médicament présente dans le compartiment d'absorption à l'instant t et $Q(t)$ la quantité de médicament présente dans le compartiment central à l'instant t . D_0 représente la dose administrée, ka la constante d'absorption et ke la constante d'élimination.

En résolvant ce système d'équations et en posant $\theta = (v, ke, ka)'$, $v = e^{\beta_1}$, $ke = e^{\beta_2}$ et $ka = e^{\beta_3}$, l'expression analytique de la concentration du médicament dans le compartiment central au cours du temps est donnée par :

$$C(t, \boldsymbol{\beta}) = \frac{D_0 e^{\beta_3}}{e^{\beta_1} (e^{\beta_3} - e^{\beta_2})} \left[e^{-e^{\beta_2} t} - e^{-e^{\beta_3} t} \right] \quad (2.7)$$

avec $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \beta_3)'$ tels que $\beta_1 = \log_e(v)$; $\beta_2 = \log_e(ke)$ et $\beta_3 = \log_e(ka)$; v le volume de distribution (ou volume du compartiment central).

Considérant un modèle non-linéaire à effets mixtes avec erreur résiduelle additive, la distribution conditionnelle $p(\mathbf{C} | \boldsymbol{\beta}, \sigma^2, \mathbf{b})$ est supposée être une distribution normale de moyenne :

$$\frac{D_0 e^{(\beta_3 + b_{i3})}}{e^{(\beta_1 + b_{i1})} (e^{(\beta_3 + b_{i3})} - e^{(\beta_2 + b_{i2})})} \left[e^{-e^{(\beta_2 + b_{i2})} t_{ij}} - e^{-e^{(\beta_3 + b_{i3})} t_{ij}} \right]$$

et de variance σ^2 .

2.2. Simulation des données

Trois variantes ont été considérées pour le modèle étudié aux regards des variabilités inter-sujets, à savoir (a) *modèle à "très faible" variabilité inter-sujets*, (b) *modèle à "faible" variabilité inter-sujets*, (c) *modèle à variabilité inter-sujets "élevée"*. Partant de la distribution sous-jacente sur \mathbf{b}_i :

$$\mathbf{b}_i \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}) = \mathcal{N} \left((0,0,0), \boldsymbol{\Sigma} = \begin{bmatrix} \Sigma_{11} & \Sigma_{12} & \Sigma_{13} \\ \Sigma_{21} & \Sigma_{22} & \Sigma_{23} \\ \Sigma_{31} & \Sigma_{32} & \Sigma_{33} \end{bmatrix} \right),$$

les variances inter-sujets sont Σ_{11} , Σ_{22} et Σ_{33} , respectivement pour v , ke et ka ; tandis que les autres éléments de la matrice Σ sont des covariances supposées nulles. Ainsi, pour ces trois variances, les valeurs utilisées pour les simulations sont :

- pour le modèle à "très faibles" variabilités inter-sujets : $\Sigma = \text{diag}(0.16, 0.09, 0.16)$;
- pour le modèle à "faibles" variabilités inter-sujets : $\Sigma = \text{diag}(0.16, 0.09, 0.71)$; et
- pour le modèle à variabilités inter-sujets "élevées" : $\Sigma = \text{diag}(0.36, 0.25, 0.71)$.

Des concentrations ont été simulées en appliquant le modèle 100 fois pour simuler des concentrations. Toutes les simulations des données ont été réalisées avec le logiciel NONMEM version 7. L'échantillon contient 24 sujets ($M=24$), 11 observations (11 temps de prélèvement) par sujet à 0.08h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 10h, 15h, 24h, 36h, et 48h suivant l'administration. On a donc le temps t_{ij} tel que $i=1, \dots, 24$ et $j=1, \dots, 11$. On a ainsi un total de 24×11 soit **264** observations par simulation.

Les valeurs utilisées pour les simulations sont les suivantes : une dose constante $D_0 = 500 \text{mg}$; les valeurs des paramètres fixes de population sont fixées telles que $(\beta_1, \beta_2, \beta_3)' = (3.3032, -1.4610, -0.6236)'$ (unités = $(L^2, 1/h^{-2}, 1/h^{-2})$) ; $\sigma^2 = 0.5 (\text{mg/L})^{-2}$.

2.3. Méthodes d'estimations

Rappelons la densité marginale de \mathbf{y} :

$$p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \Sigma, \sigma^2) = \int p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \Sigma, \sigma^2, \mathbf{b}) p(\mathbf{b}) d\mathbf{b} .$$

En général, cette intégrale ne peut pas être résolue analytiquement lorsque la fonction f est non-linéaire en \mathbf{b} et dans ces conditions, différentes approches d'estimation numériques ont été proposées par différents auteurs (Sheiner and Beal, 1980 ; Vonesh and Carter, 1982 ; Lindstrom and Bates, 1990 ; Davidian and Gallant, 1992). Des approches fréquentistes et bayésiennes ont été considérées pour l'estimation des paramètres.

2.3.1. Approches Fréquentistes

Quatre méthodes de l'approche fréquentiste ont été utilisées. Il s'agit de la méthode d'approximation de premier ordre (FO - *First-Order* -), la méthode d'estimation conditionnelle de premier ordre (FOCE - *First-Order Conditional Estimation* -), la méthode d'estimation par approximation de Laplace et la méthode de quadrature gaussienne adaptative.

2.3.2. Approches bayésiennes

La procédure PROC MCMC a été utilisée pour les estimations sous SAS en se basant sur l'algorithme de Metropolis. Les estimations réalisées dans NONMEM, WinBUGS et BlackBox sont faites par le biais de l'algorithme de Métropolis-Hastings, notamment Métropolis-within-Gibbs. Le package R2WinBUGS a permis d'appeler WinBUGS (BlackBox) depuis R. Par ailleurs, la méthode Runge-Kutta d'ordre 4 a été utilisée sous BlackBox pour les estimations au départ d'équations différentielles ordinaires en utilisant la méthode Runge-Kutta d'ordre 4.

2.3.4. Valeurs initiales et lois a priori

Les valeurs initiales utilisées ont été estimées en se basant sur le principe de l'*algorithme génétique* (Juretig, 2012 ; SAS Institute Inc., 2010 ; Michalewicz, 1996).

Quant aux lois a priori, les paramètres fixes ont été modélisés suivant la loi normale multivariée; la variabilité résiduelle suivant une loi gamma ($\tau \sim Ga(a, b)$ avec $a = b = 10^{-3}$) et la variabilité inter-sujets (matrice de précisions Ω) suivant une distribution Wishart de paramètres \mathbf{R} et ν ($\Omega \sim Wi_\nu(\mathbf{R}, \nu)$). Deux cas de figure ont été considérés pour la nature des a priori, à savoir,

des a priori non informatifs sur les paramètres fixes d'une part, et, d'autre part, des a priori informatifs sur ces mêmes paramètres.

2.4. Compilation des résultats d'estimations

Après estimation des paramètres suivant les différentes méthodes sur chacun des 100 jeux de données simulées, nous disposons d'une distribution d'échantillonnage pour chaque estimateur, ce qui a permis de compiler des statistiques descriptives et de réaliser des graphiques afin de comparer les performances des différentes méthodes d'estimation utilisées. Les principales statistiques calculées sont : la moyenne, l'erreur standard, le biais, la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne.

3. Résultats

3.1. Estimations issues d'approches fréquentistes et du bayésien à a priori non informatifs

A très faibles variabilités inter-sujets, toutes les méthodes d'estimation fournissent des estimations similaires pour les valeurs moyennes du volume (v) avec des biais relatifs assez faibles. Pour la vitesse d'absorption (ka), SAS avec la méthode FO et la méthode bayésienne non-informative fournit de moins bons résultats que les autres méthodes. Par contre, le bayésien à a priori non informatif avec NONMEM surestime les variabilités liées à ces paramètres de population contrairement à toutes les autres méthodes qui donnent des estimations assez proches des vraies valeurs espérées. Il conduit à des biais relatifs assez élevés allant de près 190 % à plus de 450 %. En outre, la variance résiduelle a été relativement sous-estimée par toutes les méthodes d'estimation en comparaison, donnant elles toutes des estimations comprises entre 0.45 et 0.47 avec toutefois des biais relatifs inférieurs à 10 %.

A faibles variabilités inter-sujets, les estimations en bayésien non informatif de même que l'approximation du 1^{er} ordre avec SAS pour tous les paramètres de population et les variabilités associées sont biaisées. Notons que le paramètre ke a été mal estimé par toutes les méthodes quel que soit le logiciel. La variance résiduelle reste aussi relativement sous-estimée par toutes les méthodes sauf l'approximation du 1^{er} ordre qui la surestime légèrement avec un biais relatif plus faible.

Les résultats relatifs au modèle à variabilités inter-sujets élevées sont globalement similaires à ceux du modèle à variabilités inter-sujets faibles.

Pour les trois niveaux de variabilités inter-sujets, les approximations laplaciennes et gaussiennes obtenues en SAS sont proches entre elles avec des biais moins élevés. Ces méthodes donnent des résultats similaires à ceux obtenus avec BlackBox, NONMEM FOCE et WinBUGS.

3.2. Estimations issues d'approches bayésiennes avec des a priori non-informatifs et informatifs sur les effets fixes

A très faibles effets aléatoires inter-individuels la plupart des méthodes donnent des moyennes qui couvrent les vraies valeurs. En effet, toutes les valeurs moyennes sont assez proches des vraies valeurs de simulations avec des précisions assez proches entre elles sauf le bayésien non informatif avec NONMEM qui surestime très largement les variabilités inter-sujets. On peut globalement retenir que les méthodes où des a priori informatifs ont été considérés sur les effets fixes, donnent des estimations meilleures à celles de méthodes à a priori complètement non informatifs. Cela est particulièrement vérifié avec BlackBox et WinBUGS pour les paramètres fixes. Toutes les méthodes donnent des estimations moyennes légèrement biaisées à gauche mais quasiment égales pour la variance résiduelle.

Quant au modèle à faibles effets aléatoires inter-individuels, les constats sont les mêmes pour les paramètres fixes (valeurs moyennes globalement proches des vraies valeurs avec des biais faibles) sauf le bayésien non informatif en SAS qui les estime mal. Pour ce modèle, toutes les

méthodes estiment assez mal les variabilités inter-sujets en les surestimant. La variance résiduelle reste globalement sous estimée et prend des valeurs beaucoup plus variables avec BlackBox.

Le bayésien à a priori informatif en WinBUGS et BlackBox fournit des résultats assez précis pour les paramètres fixes du modèle à fortes variabilités inter-sujets. Toutes les méthodes surestiment les effets aléatoires inter-sujets.

4. Discussions

Le but de ce travail était de comparer les performances de différentes méthodes d'estimation des paramètres pharmacocinétiques à partir de données simulées. Comme on pouvait s'y attendre, les performances des différentes méthodes / logiciels dépendent globalement des configurations des modèles et données, à savoir, respectivement le type de variabilités intra-sujet et inter-sujets (configuration des modèles). Cependant, l'exception est parfois constatée dans quelques configurations où les estimations fournies sont similaires pour toutes les méthodes.

A quelques différences près, les approximations laplacienne et gaussienne (à 3 points) (SAS) donnent des estimations similaires pour tous les paramètres. Ces méthodes estiment généralement bien les variabilités inter-sujets en cas de modèles à erreurs résiduelles additive ou multiplicative. Le constat est le même pour BlackBox et WinBUGS qui sont globalement assez précis dans l'estimation de la plupart des paramètres. La méthode d'estimation conditionnelle de 1^{er} ordre (NONMEM) est aussi précise dans certaines configurations.

Excepté quelques rares cas, l'approximation de 1^{er} ordre en SAS et le bayésien sous NONMEM et sous SAS fournissent des estimations globalement biaisées même si particulièrement, au départ d'un a priori informatif sur les effets fixes, les estimations en bayésien issues de ces deux derniers logiciels semblent être légèrement améliorées.

WinBUGS et BlackBox se sont révélés plus précis que les autres méthodes. Cette précision augmente encore avec l'utilisation de l'information disponible a priori sur les paramètres fixes. Ils estiment mieux les paramètres fixes (v, ke, ka) que les variabilités inter-sujets.

Les approximations de Laplace et de Gauss en SAS donnent des résultats similaires avec le même ordre de précision que ceux fournis par l'approximation conditionnelle de 1^{er} ordre avec NONMEM. Les résultats de ces trois méthodes sont acceptables aux regards des valeurs des erreurs standards, notamment pour les paramètres de populations. Par contre, les approximations laplacienne et gaussiennes captent mieux les variabilités inter-sujets.

Le bayésien à a priori non informatif avec NONMEM donne de bonnes estimations dans cette configuration. Toutes les méthodes donnent des estimations assez bonnes de la variabilité intra-sujets même si elles la sous-estiment légèrement mais avec des biais relatifs et des *rmse* assez faibles et de même ordre de grandeur. Un classement par ordre décroissant de qualité d'estimation entre les différentes méthodes et logiciels dans cette configuration et pour ce modèle peut être réalisé comme suit:

$$\mathbf{B} = \mathbf{W} > \mathbf{S_G} = \mathbf{S_L} \geq \mathbf{N_FC} > \mathbf{N_b} \geq \mathbf{S_b}$$

où B : BlackBox; W : WinBUGS ; S_G : SAS, approximation gaussienne adaptative; S_L : SAS, approximation de Laplace ; N_FC : NONMEM, méthode FOCE ; N_b : NONMEM, bayésien ; S_b : SAS, bayésien.

Les approximations de 1^{er} ordre en SAS sont les plus mauvaises.