Projet Pharmacométrie

Vivien DUPONT – Maxime BEAULIEU

L’ensemble des analyses et de la programmation est disponible au lien suivant : [Maitre-Vivi1/Pharmaco (github.com)](https://github.com/Maitre-Vivi1/Pharmaco)

# Modélisation de la dynamique tumorale

### Mesures

49 patients ont participé à l’étude. Les patients ont en moyenne effectué 2.7 scanners. Le temps médian de suivi est de 67 jours. 15 patients n’ont effectué qu’un seul scanner. Deux patients n’ont pas effectué un scanner initial (en t=0). Les patients ont en moyenne reçu 6 doses de médicament entre le premier scanner et le dernier.

### Âge

En moyenne, les patients ont entre 45 et 83 ans (66 ans en moyenne et 9.5 ans d’écart-type).

### Hémoglobine

En moyenne, les patients ont une hémoglobine de 121 g/l (de 88 au minimum jusque 156 et 17.8 en écart-type).

Les valeurs d’hémoglobines sont plutôt faibles car si l’on regarde les recommandations de l’OMS[[1]](#footnote-1) nous avons :

* Femmes qui ne sont pas enceintes (à partir de 15 ans) : 120 g/l ou plus
* Hommes (à partir de 15 ans) : 130 g/l ou plus

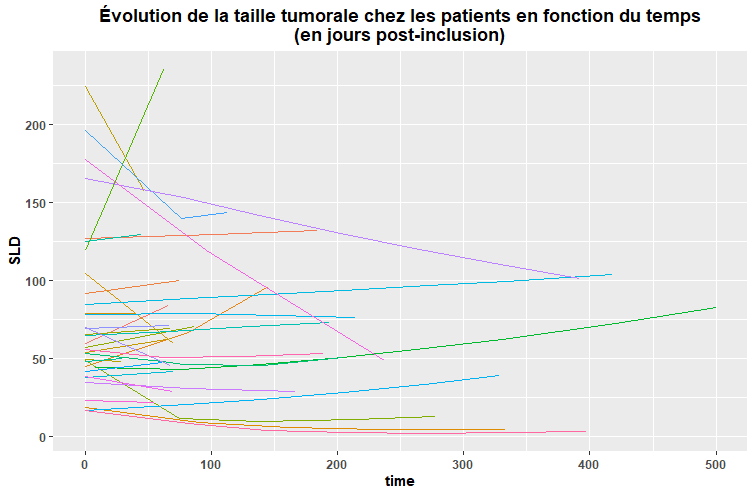
### Métastases

11 patients sur 49 souffrent de métastases au foie.

### Sexe

Le sexe des patients est absent de la base de données. Ce choix est dommageable pour la qualité de la modélisation.

### Représentation graphique



La somme des diamètres des tumeurs semble dans un premier temps décroître chez beaucoup de patients puis recroît passé un certain seuil. Les dynamiques de croissance et de décroissance ne semblent pas linéaires. Un minimum de SLD est atteint entre 50 et 200 jours chez la plupart des patients.

Aucunes données dans la littérature -- à notre connaissance -- ne permettent d’estimer un des paramètres du modèle. Dans le cas contraire, on aurait pu se servir de ces valeurs.

### Estimation de BSLD

BSLD est le niveau de SLD au premier jour d’inclusion. BSLD peut alors être estimé comme la moyenne de SLD au temps 0. L’écart-type de BSLD peut également être estimé de cette manière.

Ainsi :

BSLD = 74

BSLD\_sd = 50

### Modèle de Wang

Le modèle de Wang décrit une dynamique de décroissance exponentielle et une dynamique de croissance linéaire en fonction du temps.

Afin d’estimer g et d, il faut séparer la base de données en deux : une partie contenant les observations ou SLD croit et une autre partie ou SLD décroit.

Ainsi l’estimation de g peut se réaliser en réalisant le modèle linéaire mixte suivant dans la base de données ou SLD est en croissance :

Où est l’observation de SLD de l’individu i au temps j.

g correspond alors à l’estimation de . L’écart-type de g correspond à l’écart-type de .

Par conséquent :

g\_Wang = 0.09

g\_sd\_Wang = 0.05

L’estimation de d se réalise grâce à la base de données dans laquelle SLD décroît. On transforme la variable SLD en log afin de recouvrir le coefficient d. On ajuste le modèle linéaire mixte suivant :

d correspond à ||. L’écart-type de d est estimé de la même manière.

Par conséquent :

d\_Wang= 0.004

d\_sd\_Wang = 0.0009

### Modèle de Stein-Fojo

d et g sont estimé de manière similaire que dans le modèle de Wang à l’exception près que g est contenu dans une exponentielle et le modèle linéaire mixte est adapté en conséquence. De plus, le -1 dans la formule ne va influer que sur le niveau initial de SLD, il n’a donc aucun impact sur l’estimation de g et d.

Par conséquent, d aura la même estimation que celui dans le modèle de Wang. Pour g, il suffit d’appliquer le même modèle linéaire mixte que pour d mais en se plaçant sur la base de données ou SLD croît.

On a donc :

g\_SteinFojo = 0.002

g\_sd\_SteinFojo = 0.0006

et

d\_SteinFojo = 0.004

d\_sd\_SteinFojo = 0.0009

### Modèle de Chatterjee

Le modèle de Chatterjee fait intervenir un paramètre de convexité . Celui-ci représente le poids de la décroissance par rapport à la croissance. Plus est élevé et plus la décroissance est importante par rapport à la croissance. Afin de mesurer l’importance de la décroissance par rapport à la croissance, nous avons mesuré les écart-type de SLD chez les différents sujets dans les bases de données de croissance puis de décroissance puis nous en avons fait la somme.

Dans la base de données de croissance la moyenne d’écart-type de SLD chez les patients est de 15 tandis que dans la base de données de décroissance, ce dernier est de 24. On peut estimer comme suit :

Les estimations de d et g sont réalisées de la même manière que pour le modèle de Stein-Fojo puisqu’il représente les mêmes tendances de décroissance et de croissance.

On a donc :

g\_Chatterjee = 0.002

g\_sd\_Chatterjee = 0.0006

et

d\_Chatterjee = 0.004

d\_sd\_Chatterjee = 0.0009

### Remarque

Pour chacun des modèles, les estimations des paramètres sont assez proches des valeurs initiales fournies dans l’algorithme.

La croissance tumorale chez les patients étant à tendance non-linéaire le modèle de Wang ne semble pas bien ajuster les données au vu du graphique de la question 1. Le modèle structural de Wang semble alors le moins pertinent. Le modèle de Chatterjee permet de prendre en compte une importance différente de la croissance de la tumeur par rapport à sa décroissance au niveau populationnel et individuel. Sans lancer les modèles, le modèle structural le plus pertinent est celui de Chatterjee.

Néanmoins, on compare les estimations et la qualité des trois modèles. Les paramètres initiaux utilisés sont ceux estimés à la question 2. Ces paramètres ont été transformés log-normalement afin de garder des valeurs positives. C’est également le cas de la variable réponse SLD qui a été transformée log-normalement pour rester positive.

Les modèles d’erreurs des modèles ont d’avoir été supposés constant puis, le cas échéant transformés si c’était nécessaire. Pour chacun des modèles, un graphique observations vs prédictions a été généré. Ce graphique a permis d’apprécier si les erreurs étaient proportionnelles aux prédictions. Si c’était le cas, le modèle d’erreur était ajusté. Au final, tous les modèles d’erreurs ont été paramétré comme constants.

Les résultats des modèles sont très semblables. Notamment pour les paramètres d et g qui étaient très ressemblant dans la plupart des modèles. Cette observation valide notre stratégie d’estimation des paramètres initiaux.

Les différents modèles sont comparés sans tenir compte des éventuelles interactions entre effets aléatoires ou de ses derniers avec des covariables. Les modèles sont tout de même comparables puisque les paramètres estimés ont tous un rapport valeur-écart-type inférieur à 50%.

Tableau : Comparaison des paramètres

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Paramètres de population | Transformation | Wang | Stein-Fojo | Chatterjee |
| BSLD | Lognormale | 60.42 | 60.90 | 60.03 |
| d | Lognormale | 0.0041 | 0.004 | 0.004 |
| g | Lognormale | 0.0600 | 0.0011 | 0.0017 |
|  | Lognormale | - | - | 0.41 |

Afin de sélectionner le meilleur modèle, on compare les BICc des trois modèles. Le BICc le plus faible est obtenu par le modèle de Chatterjee (BICc = 1213).

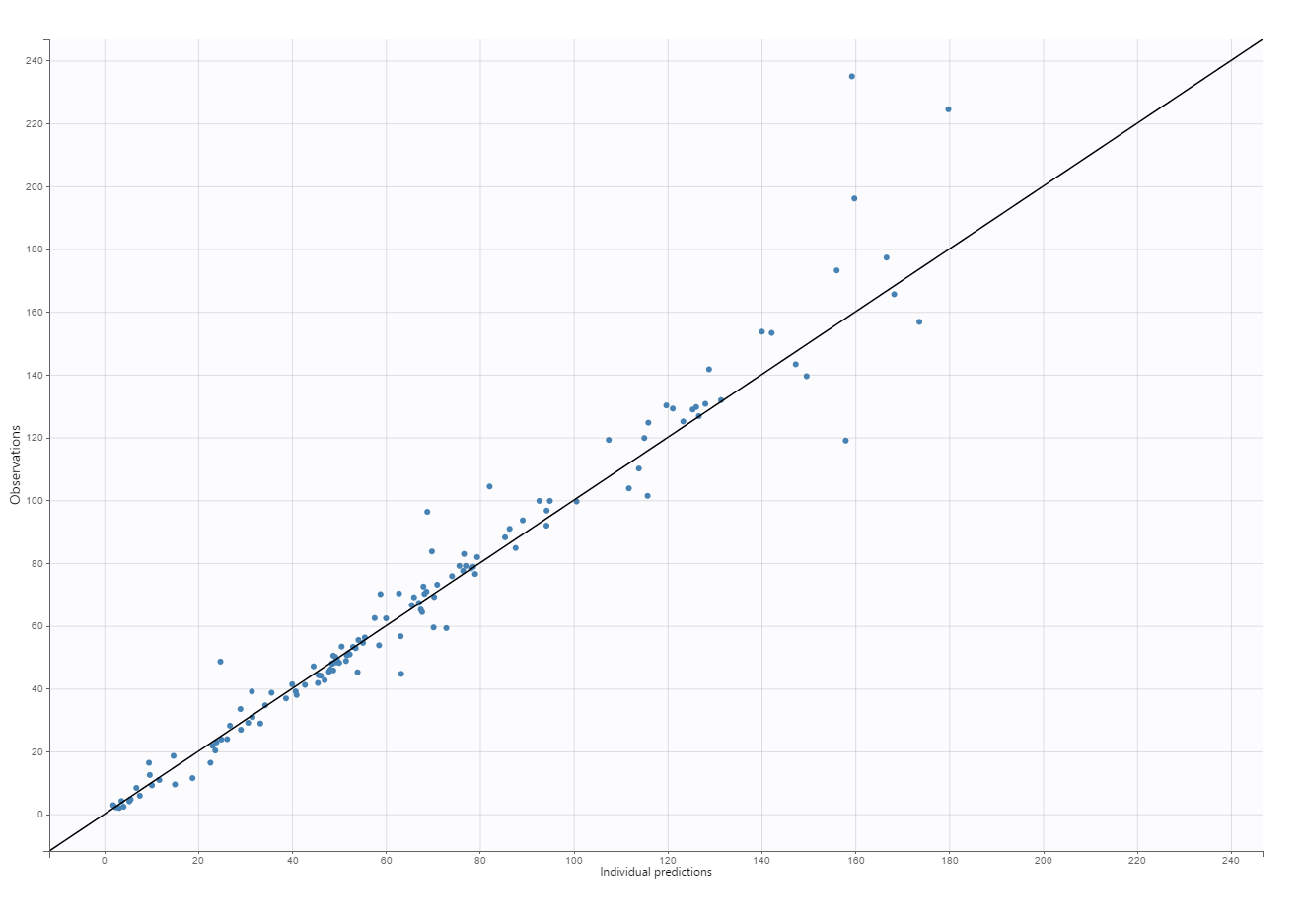
Ce dernier est bien ajusté aux données :

Figure : Ajustement du modèle de Chatterjee

On choisit de procéder à une procédure de sélection des interactions pas à pas. On commence avec le modèle de base de Chatterjee estimé à la question 3 puis on ajoute l’interaction la plus significative d’une covariable (s’il y en a une de significative). Puis, on ajoute encore une fois l’interaction la plus significative dans le nouveau modèle et on vérifie que la première interaction n’est pas devenue non-significative (le cas échéant on la supprimerait). On s’arrête jusqu’à n’avoir plus aucune variable à ajouter ou retirer.

La procédure sélectionne une seule covariable dans le modèle : La présence de métastase dans le foie à la baseline sur le niveau de SLD à la baseline.

Les nouveaux paramètres de populations sont :

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Paramètres | BSLD | d | g |  | BSLD\_BLIVER |
| Estimations | 54.26 | 0.004 | 0.0017 | 0.4 | 0.45 |

Le modèle complet est disponible en annexe : Tableau 2.

Le temps à laquelle la valeur de SLD est minimale dans le meilleur modèle est obtenu en annulant la dérivée du modèle par rapport au temps. Le modèle atteint bien un unique minimum puisque strictement convexe (somme de fonctions strictement convexes).

Ainsi, est minimisée en .

Par les données précédentes, t\* = 79. Le traitement permet une minimisation de la somme des diamètres des tumeurs au 79ème jour de traitement.

# Annexe

Tableau : Modèle final

|  | **VALUE** | **STOCH. APPROX.** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **S.E.** | **R.S.E.(%)** |
| **Fixed Effects** | | | |
| **BSLD\_pop** | 54.26 | 10.78 | 19.9 |
| **beta\_BSLD\_BLIVER\_TRUE** | 0.45 | 0.23 | **51.4** |
| **d\_pop** | 0.004 | 0.000013 | 0.322 |
| **g\_pop** | 0.0017 | 0.000013 | 0.798 |
| **phi\_pop** | 0.4 | 1.05 | **265** |
| **Standard Deviation of the Random Effects** | | | |
| **omega\_BSLD** | 0.64 | 0.079 | 12.4 |
| **omega\_d** | 0.0013 | 0.00084 | **67.1** |
| **omega\_g** | 0.0024 | 0.0066 | **281** |
| **omega\_phi** | 0.64 | 2.15 | **334** |
| **Error Model Parameters** | | | |
| **a** | 0.22 | 0.039 | 17.9 |

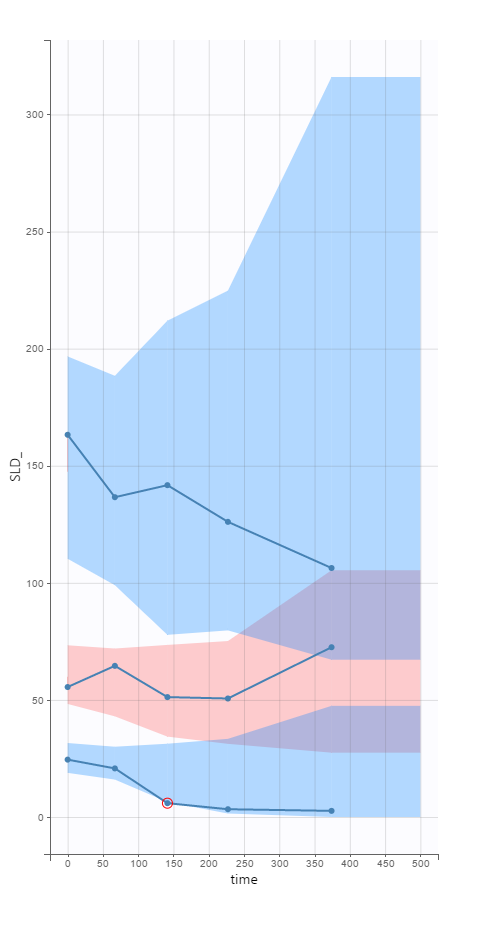


Figure : visual preductive check du modèle final

1. Recommandations niveau d’hémoglobine OMS : <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf> [↑](#footnote-ref-1)