

Estimation par Maximum a Posteriori de paramètres d'équations différentielles

Application à la prédiction de réactions à un changement de traitement chez les patients infectés par le VIH.

Mélanie Prague et Daniel Commenges

ISPED, Université Bordeaux 2
Inserm U897 - Équipe Biostatistique

GDR Statistiques et Santé
30 mai 2011 - Paris

Les problématiques liées au VIH

HAART : Les antirétroviraux actuels permettent de contrôler l'infection mais il existe de nombreux effets secondaires

→ Dray-Spira et al., AIDS, 2007

Modélisation ODE et HIV : Les modèles à équations différentielles permettent de modéliser l'interaction entre VIH et système immunitaire

→ Perelson et al., Science, 1996

Modélisation ODE et Pharmacodynamique/cinétique : Prise en compte du traitement - problèmes d'identifiabilité

→ Wu et al., JAIDS, 2005

Objectif

Modelisation, mettre en relation :

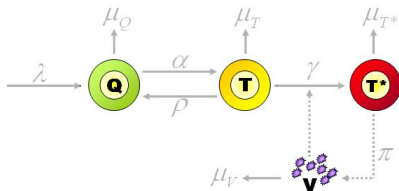
- Biomarqueurs usuels du VIH (CD4 et Charge virale)
 - Covariables "pharmacométrique" (dose, poids ...)
- **Estimation populationnelle MAP par ODE avec effets aléatoires et covariables**

Prédiction :

- Changement de traitement
 - Changement de dose
- **Estimation individuelle par les estimateurs empiriques de Bayes**

Modèle biologique : Système dynamique

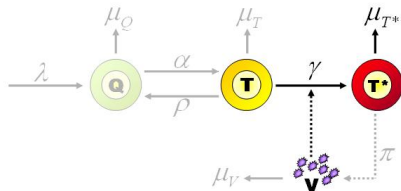
Compartiments Biologiques



Compartiment	Signification
Q	CD4 Quiescents
T	CD4 Activés
T^*	CD4 Activés Infectés
V	Virions

Modèle biologique : Système dynamique

Dynamique des cellules T^* (CD4 infectés)

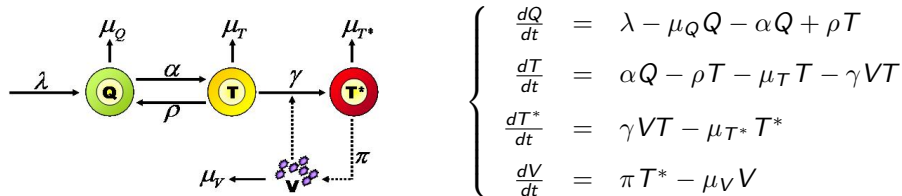


$$\frac{dT^*}{dt} = \gamma VT - \mu_{T^*} T^*$$

Paramètre	Signification
μ_{T^*}	Taux de décès des cellules T^*
γ	Infectivité : Taux d'infection des cellules T par les virions

Modèle biologique : Système dynamique (1)

Modèle à cellules T activées



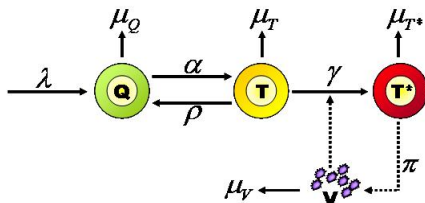
Modèle de variabilité

$$\tilde{\xi}^i = \left(\tilde{\alpha}^i, \tilde{\lambda}^i, \dots, \tilde{\gamma}_0^i, \tilde{\mu}_V^i \right)$$

$$\tilde{\xi}_I^i = \underbrace{\phi_I + z_I^i(t)\beta_I}_{\text{Effets fixes}} + \underbrace{\omega_I^i(t)u^i}_{\text{Effets aléatoires}}$$

Modèle biologique : Système dynamique (2)

Modèle à cellules T activées



Introduction d'une fonction "pharmaco-dynamique" ψ

$$\tilde{\gamma} = \log(\gamma) = \tilde{\gamma}_0 + \psi(\cdot)$$

L'idée "Modèle de régression"

ψ pourrait dépendre : du traitement, de la dose, du poids ...

$$\underbrace{\psi(d_j^i(t), w_i(t))}_{\text{Effet du traitement}} = \beta_j \underbrace{(d_j^i(t))^{\kappa_d}}_{\text{Fonction de la dose}} \underbrace{\left(\frac{\bar{w}_j}{w_i(t)}\right)^{\kappa_w}}_{\text{Fonction du poids}}$$

$d_j^i(t)$: Dose standardisée de traitement j prise au temps t par l'individu i

\bar{w}_j : Poids usuel pour les doses standards du traitement j

$w_i(t)$: Poids de l'individu i au temps t

$\beta_j < 0$: Paramètre de régression pour le traitement j

κ_d : Paramètre de puissance pour le poids

κ_w : Paramètre de puissance pour le poids

L'idée "pharmaco-dynamique"

Modélisation dose-effet in vitro (Shen et al., Nat. Med., 2008)

$$\underbrace{\psi(d_j^i(t), w_i(t))}_{\text{Effet du traitement}} = \log \left(1 - \frac{1}{1 + \left(\frac{IC_{50j}}{d_j^i(t) \left(\frac{\bar{w}_j}{w_i(t)} \right)^{\kappa_w}} \right)^{m_j}} \right)$$

$d_j^i(t)$: Dose standardisée de traitement j prise au temps t par l'individu i

\bar{w}_j : Poids usuel pour les doses standards du traitement j

$w_i(t)$: Poids de l'individu i au temps t

m_j : Coefficient de Hill pour le traitement j

IC_{50j} : Dose à 50% d'efficacité pour le traitement j

κ_w : Paramètre de puissance pour le poids

Modèle statistique

Modèle d'observation

Charge Virale : $Y_{ij1} = \log_{10}(V(t_{ij}, \tilde{\xi}^i)) + \epsilon_{ij1}$

Nombre de CD4 : $Y_{ij2} = (Q(t_{ij}, \tilde{\xi}^i) + T(t_{ij}, \tilde{\xi}^i) + T^*(t_{ij}, \tilde{\xi}^i))^{0.25} + \epsilon_{ij2}$

Choix des a priori :

- Paramètres biologiques et covariables : [Loi normale](#)
- Effets aléatoires : [Demi-Cauchy](#)
- Erreurs de mesure : [Loi uniformes](#)

Algorithme d'Estimation : Newton-Raphson like

→ Log-Vraisemblance pénalisée

$$L_{\mathcal{O}_i}^P = L_{\mathcal{O}_i} + \frac{1}{n} \log(\text{Prior})$$
$$L_{\mathcal{O}}^P = \sum_{i \leq n} L_{\mathcal{O}_i}^P$$

→ RVS : Robust Variance Scoring (Guedj et al., Biometrics 2008 - Commenges et al., ArXiv, 2006)

$$U_{\mathcal{O}_i}(\theta_k) = \frac{\partial L_{\mathcal{O}_i}}{\partial \theta} \Big|_{\theta_k}$$
$$H(\theta_k) \approx G(\theta_k) = \sum_{i \leq n} (U_{\mathcal{O}_i}(\theta_k) U'_{\mathcal{O}_i}(\theta_k)) + \frac{\nu}{n} U(\theta_k) U'(\theta_k) - \frac{\partial^2 \text{Prior}}{\partial \theta^2}$$

→ Switch automatique sur Marquardt classique si échec RVS

Convergence de l'algorithme

Critères de stabilisation :

- $|\theta_{(k+1)} - \theta_k| < 0.1$
- $|L_{\mathcal{O}}^P(\theta_{(k+1)}) - L_{\mathcal{O}}^P(\theta_k)| < 0.1$

Critères de convergence :

- **RDM** : Relative distance to Maximum

$$rdm_k = \frac{U(\theta_k)G^{-1}(\theta_k)U'(\theta_k)}{m} < 0.5$$

Critères de reproductibilité :

- Unicité/Précision du point de convergence à partir de plusieurs valeurs initiales

Prédiction

- **Estimation populationnelle** en excluant l'individu
- **Estimation Bayésienne individuelle** de ses effets aléatoires

$$\tilde{\xi}_I^i = \hat{\xi}_I + \hat{\sigma}_{\tilde{\xi}_I} \hat{u}^{(i)}$$

$\hat{\xi}_I$: Estimateur du paramètre $\tilde{\xi}_I$

$\hat{\sigma}_{\tilde{\xi}_I}$: Estimateur de l'écart-type de l'effet aléatoire de $\tilde{\xi}_I$

$\hat{u}^{(i)}$: Mode a posteriori de l'effet aléatoire pour l'individu i

- Calculer **trajectoires individuelles**

Données d'essai clinique ALBI

149 patients :

- 51 d4T+ddl (6 mois)
- 49 AZT+3TC (6 mois)
- 49 Switch : d4T+ddl (3 mois) puis AZT+3TC (3 mois)

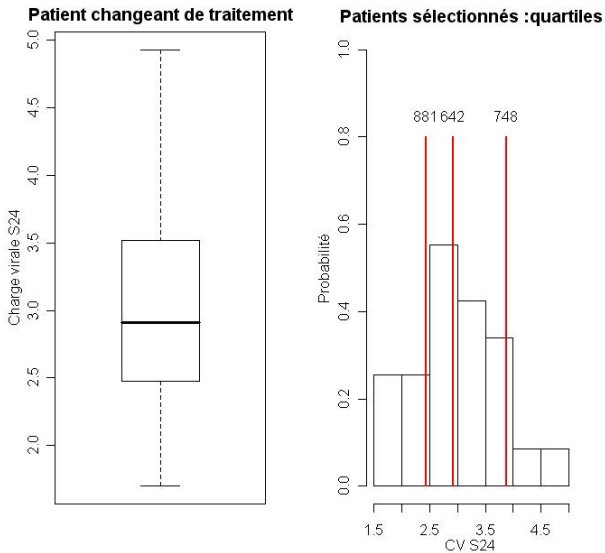
Données recueillies :

- Biomarqueurs (Charge virale - Nombre de CD4)
- Doses de traitement prescrites
- Doses de traitement prises (auto-receuil)
- Autres Covariables (poids, age...)

Estimation pour ALBI

	Point de départ	A PRIORI		A POSTERIORI	
		Moy./médiane	e-t.	Moy.	e-t.
α	-6.21	-6.21	2.00	-3.07	0.19
μ_{T^*}	-0.05	-0.05	0.68	-0.52	0.12
λ	2.55	2.55	1.90	2.61	0.15
μ_T	-2.59	-2.59	0.34	-2.53	0.11
π	4.04	4.04	2.66	3.65	0.64
ρ	-4.34	-4.34	1.38	-5.10	0.75
γ_0	-5.76	-5.76	4.02	-5.43	0.08
μ_Q	-9.00	-9.00	1.00	-10.84	0.97
μ_V	2.90	2.90	0.68	2.93	0.65
$\beta_{AZT+3TC}$	-1.10	-1.10	1.00	-0.89	0.07
$\beta_{d4T+ddl}$	-1.10	-1.10	1.00	-0.92	0.07
κ_d	0.70	0.70	0.50	0.11	0.03
κ_w	0.50	0.50	0.50	0.02 (NS)	0.02
σ_α	0.31	0.31	-	0.38	0.03
$\sigma_{\mu_{T^*}}$	0.25	0.25	-	0.04	0.01
σ_{CV}	-	-	-	0.45	0.01
σ_{CD4}	-	-	-	0.19	0.004

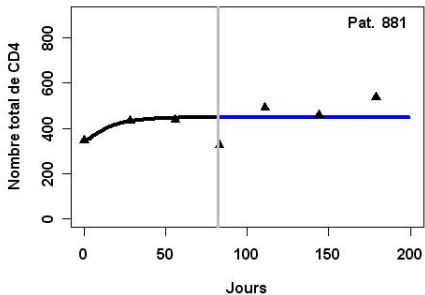
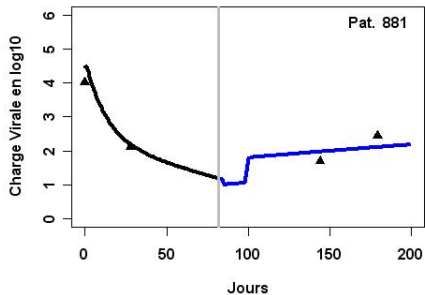
Choix des patients du changement de traitement



Prédiction de changement de traitement

Patient 881, premier quartile CV finale

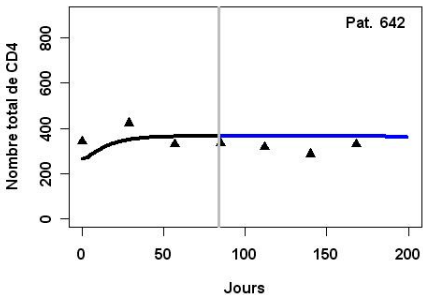
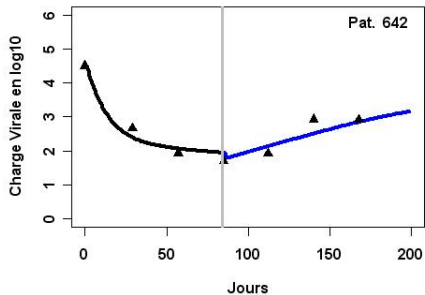
Temps	0	83	96	99
Dose AZT+3TC	0	1	0	1
Dose d4T+ddl	1.47	0	0	0



Prédiction de changement de traitement

Patient 642, médiane CV finale

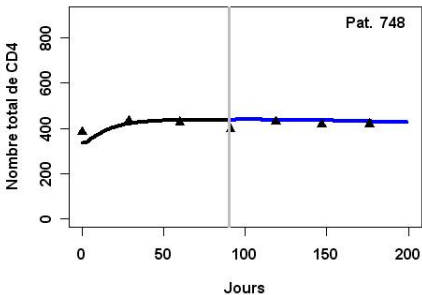
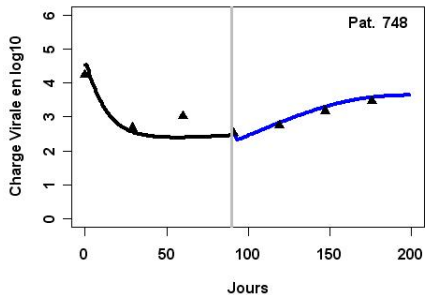
	Temps 0	85
Dose AZT+3TC	0	1
Dose d4T+ddl	1	0



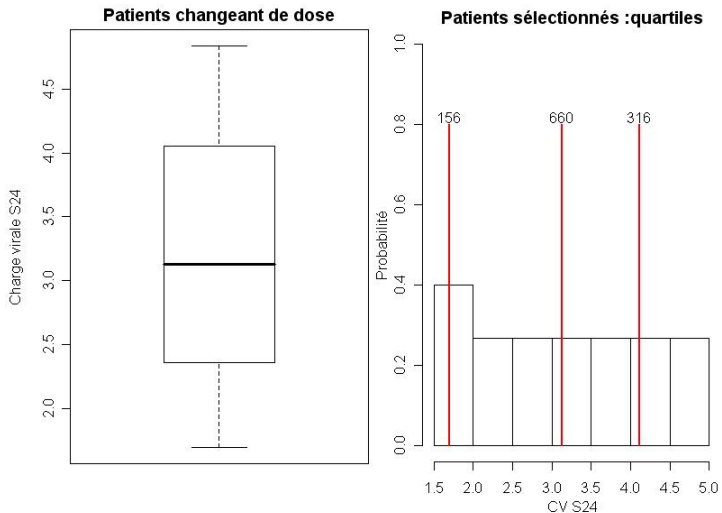
Prédiction de changement de traitement

Patient 748, troisième quartile CV finale

	Temps 0	91
Dose AZT+3TC	0	1
Dose d4T+ddl	1.47	0



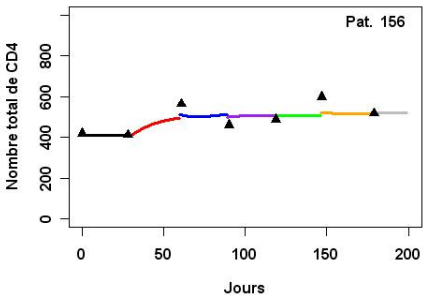
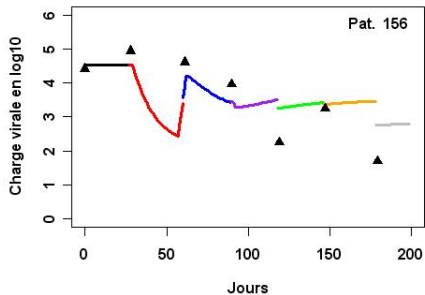
Choix des patients du changement de dose



Prédiction de changement de dose

Patient 156, premier quartile CV finale

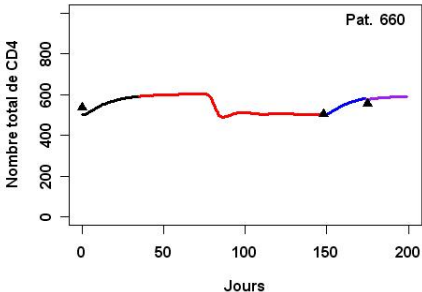
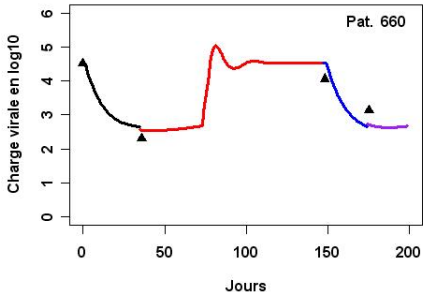
	Temps	0	28	55	61	90
Dose AZT+3TC		0	0	0	0	1
Dose d4T+ddl		0	1.47	0	1.47	0



Prédiction de changement de dose

Patient 660, médiane CV finale

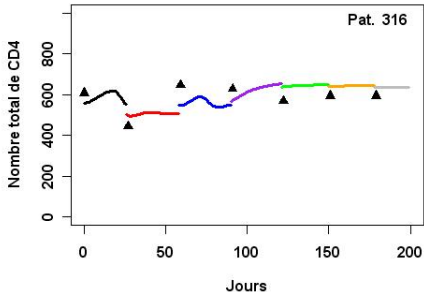
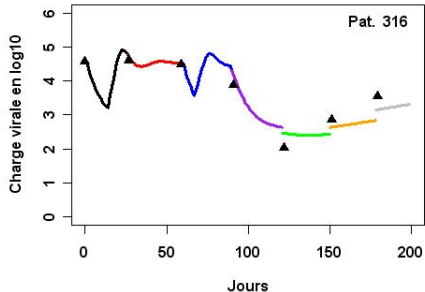
	Temps	0	71	148
Dose AZT+3TC		1	0	1
Dose d4T+ddl		0	0	0



Prédiction de changement de dose

Patient 316, troisième quartile CV finale

	Temps	0	4	12	59	65	91
Dose AZT+3TC	0	0	0	0	0	0	1
Dose d4T+ddl	1	0.5	0	1.47	0	0	0



Conclusion et perspectives

→ **La prise en compte de la dose améliore le modèle** (fit + prediction)

Perspective

- Affiner le modèle pharmacodynamique (effet palier - effet seuil)
- Travailler sur des données mieux renseignées (avec plus de variabilité de doses - Recueil plus rigoureux de l'adhérence)
- Proposer une individualisation de la dose

Bibliographie



A.S. Perelson, A.U. Neumann, M. Markowitz, J.M. Leonard and D.D. Ho
HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time
[Science 271, 1996.](#)



D. Commenges, H. Jacqmin-Gadda, C. Proust and J. Guedj
A newton-like algorithm for likelihood maximization: The robust-variance scoring algorithm
[Arxiv 2006.](#)



J. Guedj, R. Thiébaud et D. Commenges
Maximum Likelihood Estimation in Dynamical Models of HIV.
[Biometrics 63, 2007, 1198-1206.](#)



L. Shen, S. Peterson, A. Sedaghat, M. McMahon, M. Callender, H. Zhang, Y. Zhou, E. pitt, K. Anderson, E. Acosta et R. Siliciano
Dose-response Curve slope sets class-specific limits on Inhibitory Potential of Anti-HIV drugs
[Nat. Med. 14, 2008, 762-766.](#)

ANNEXE (1)

Profile Likelihood

L_{\odot}^P	$k_w = 0$	$k_w = 0.25$	$k_w = 0.5$	$k_w = 0.75$	$k_w = 1$
$k_d = 0$	-863	-919	(-990,rdm=2.8)	(-1117,rdm=7.3)	(-1291,rdm=9.8)
$k_d = 0.25$	-809	-825	-877	-923	-962.0
$k_d = 0.5$	-851	-845	-877	-917	(-986,rdm=11.6)
$k_d = 0.75$	-895	-883	-898	-927	(-1120,rdm=9.5)
$k_d = 1$	-934	-922	-927	-948	(-1375,rdm=10.2)

L_{\odot}^P	$k_w = 0$	$k_w = 0.05$	$k_w = 0.1$
$k_d = 0$	-863.1	-868.5	-879.3
$k_d = 0.02$	-800.9	-804.5	-812.4
$k_d = 0.04$	-799.1	-802.0	-809.4
$k_d = 0.06$	-797.9	-800.1	-806.8
$k_d = 0.08$	-797.28	-797.8	-804.7
$k_d = 0.1$	-797.26	-797.7	-803.1
$k_d = 0.12$	-797.5	-797.24	-801.9
$k_d = 0.14$	-798.4	-797.3	-801.2
$k_d = 0.16$	-802.4	-797.9	-801.0
$k_d = 0.18$	-804.5	-799.0	-801.3
$k_d = 0.2$	-803.3	-800.4	-802.0

Nous choisissons : $k_d = 0.1$ et $k_w = 0$

→ Il n'y a pas d'effet significatif du poids dans cette modélisation

ANNEXE (2)

RMSE : Drylewicz, AOAS 2010 vs notre modèle

RMSE	CV	CD4	CV-AOAS	CD4-AOAS
786	0.11	60.12	0.25	65.42
156	1.29	40.24	1.42	57.04
660	0.34	19.46	0.41	43.95
316	0.27	63.10	1.09	70.04
219	0.72	39.65	0.83	46.03
Moyenne	0.55	44.51	0.8	56.50