



saemix, une version R de
l'algorithme SAEM pour l'estimation
de paramètres dans les modèles non
linéaires à effets mixtes

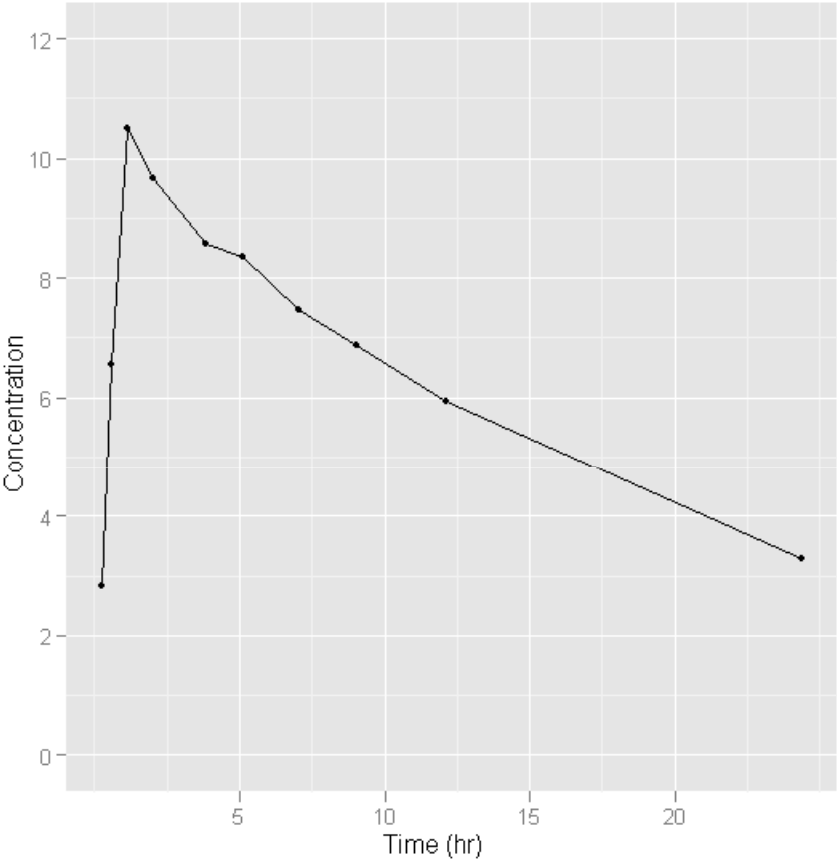
A. Lavenu, E. Comets et M. Lavielle



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

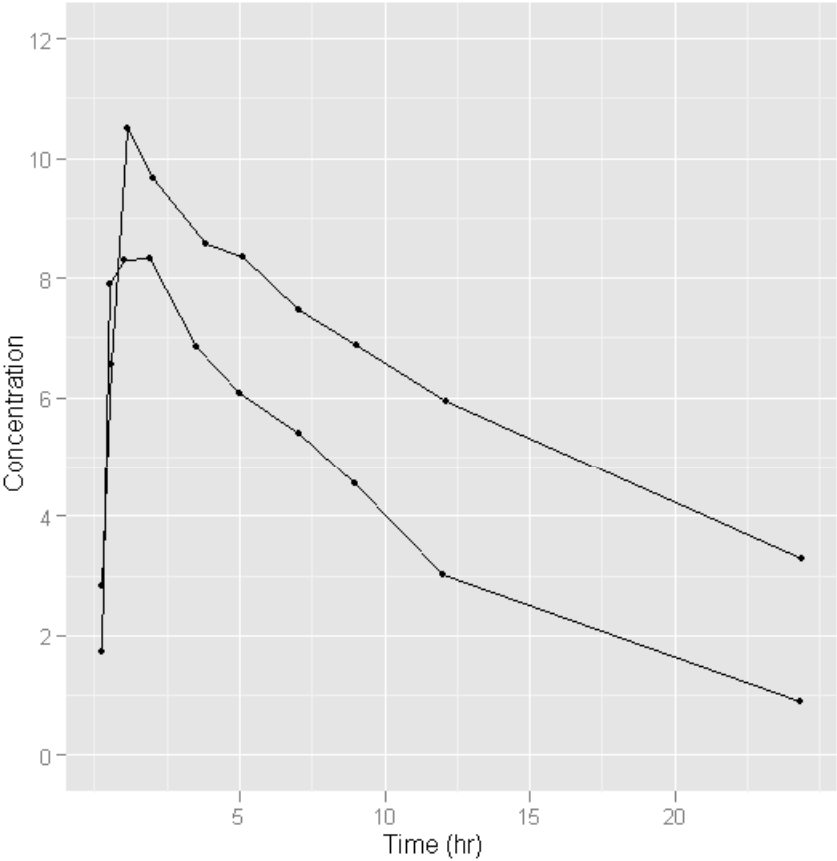


Contexte



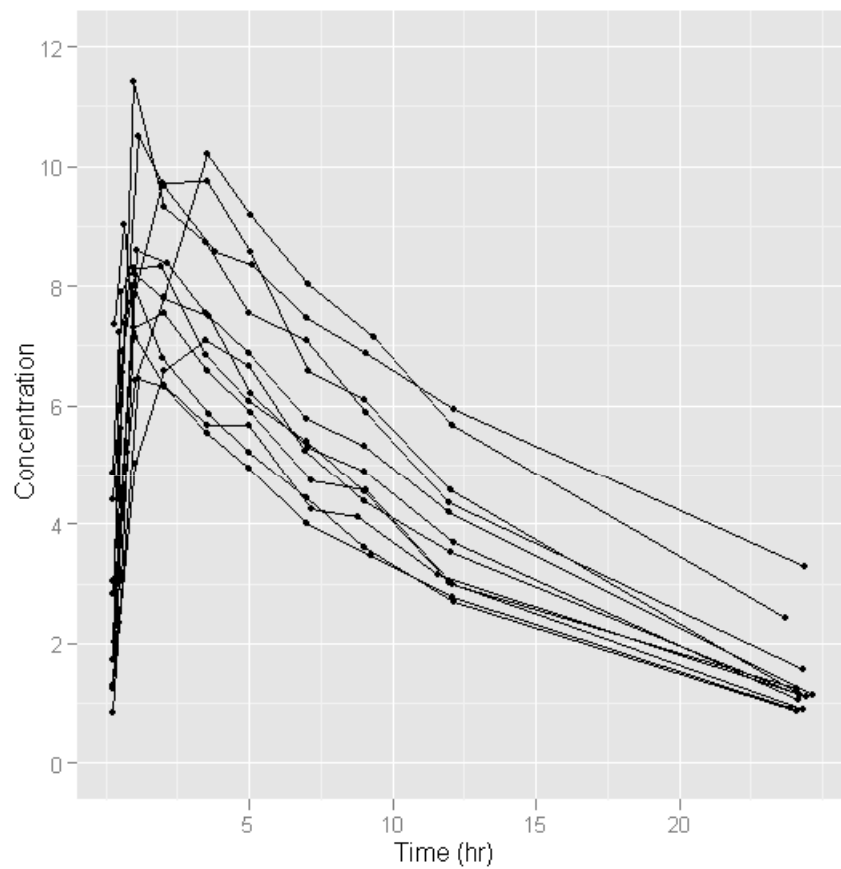
Exemple de données :
la PK de la théophylline

Contexte



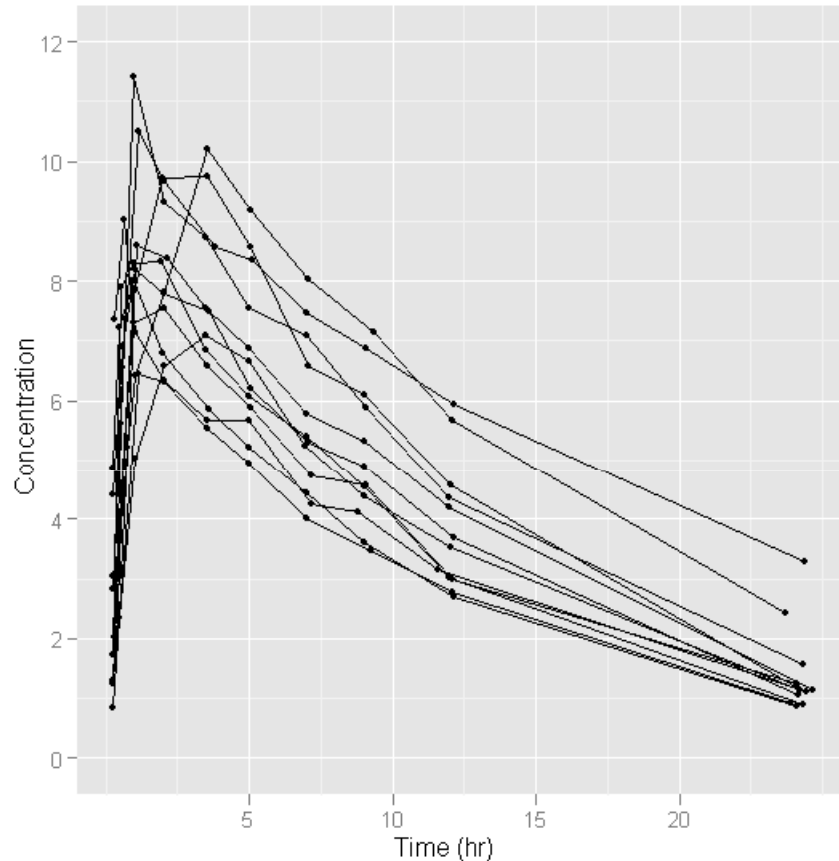
Exemple de données :
la PK de la théophylline

Contexte



Exemple de données :
la PK de la théophylline

Contexte



- Analyse de données longitudinales issues de différents domaines:

- pharmacocinétique (PK),
- pharmacodynamique (PD),
- de santé publique,
- d'agronomie,
- etc...

- Packages R pour modèles non linéaires à effets mixtes :

- nlme: maximisation de la vraisemblance par linéarisation du modèle
- saemix: maximisation de la vraisemblance par algorithmme EM (stochastique)

Le modèle

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \psi_i) + g(x_{ij}, \psi_i, \xi) \varepsilon_{ij}, 1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i$$

$y_{ij} \in \mathbb{R}$, est la $j^{\text{ème}}$ obs. du sujet i ,

\mathbf{N} : nb de sujets, n_i : nb d'obs du sujet i

\mathbf{x}_{ij} : variables de régression ou variables de design, connues

$\mathbf{x}=(\text{Dose, Temps})$ pour les modèles PK et PK-PD

ψ_i : paramètres individuels, inconnus $\psi_i = h(C_i \mu + \eta_i)$; $\eta_i \sim_{i.i.d.} \mathcal{N}(0, \Omega)$

avec \mathbf{C} matrice des covariables, \mathbf{h} transformation du vecteur gaussien

μ : vecteur des paramètres de population, inconnu (les effets fixes)

η_i : vecteurs aléatoires inconnus (les effets aléatoires)

$\varepsilon_{ij} \sim_{i.i.d.} \mathcal{N}(0,1)$, \mathbf{g} fonction définissant le modèle d'erreur avec paramètres ξ

Le modèle

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \psi_i) + g(x_{ij}, \psi_i, \xi) \varepsilon_{ij}, 1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i$$

$y = (y_{ij}, 1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i)$: « données observées »

$\psi = (\psi_i, 1 \leq i \leq N)$: « données non observées »

$\Rightarrow (y, \psi)$: « données complètes » du modèle

\Rightarrow jeu de paramètres
inconnus $\theta = (\mu, \Omega, \xi)$

$y_{ij} \in \mathbb{R}$, est la $j^{\text{ème}}$ obs. du sujet i ,

\mathbf{N} : nb de sujets, n_i : nb d'obs du sujet i

\mathbf{x}_{ij} : variables de régression ou variables de design, connues

$x = (\text{Dose}, \text{Temps})$ pour les modèles PK et PK-PD

ψ_i : paramètres individuels, inconnus $\psi_i = h(C_i \mu + \eta_i)$; $\eta_i \sim_{i.i.d.} \mathcal{N}(0, \Omega)$

avec \mathbf{C} matrice des covariables, \mathbf{h} transformation du vecteur gaussien

μ : vecteur des paramètres de population, inconnu (les effets fixes)

η_i : vecteurs aléatoires inconnus (les effets aléatoires)

$\varepsilon_{ij} \sim_{i.i.d.} \mathcal{N}(0, 1)$, \mathbf{g} fonction définissant le modèle d'erreur avec paramètres ξ

Le modèle

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \psi_i) + g(x_{ij}, \psi_i, \xi) \varepsilon_{ij}, 1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i$$

$y = (y_{ij}, 1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq n_i)$: « données observées »

$\psi = (\psi_i, 1 \leq i \leq N)$: « données non observées »

$\Rightarrow (y, \psi)$: « données complètes » du modèle

\Rightarrow jeu de paramètres
inconnus $\theta = (\mu, \Omega, \xi)$

Objectif: obtenir l'estimateur de θ en maximisant la vraisemblance

$\ell(y, \theta)$ sans approximation du modèle

\Rightarrow **Algorithme SAEM*** (Stochastic Approximation of EM)

Kuhn E., Lavielle M., "Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models" .
Computational Statistics and Data Analysis, vol. 49, No. 4, pp 1020-1038, 2005.

saemix: package pour R

- ✓ Estimation des paramètres et de leur écart-type
- ✓ Calcul de la vraisemblance; 3 méthodes :
 - linéarisation du modèle
 - échantillonnage préférentiel (*importance sampling*)
 - quadrature gaussienne
- ✓ Calcul des critères statistiques AIC et BIC
- ✓ Tests sur les paramètres (test de Wald)
- ✓ Graphes diagnostiques
- ✓ Simulation de données.

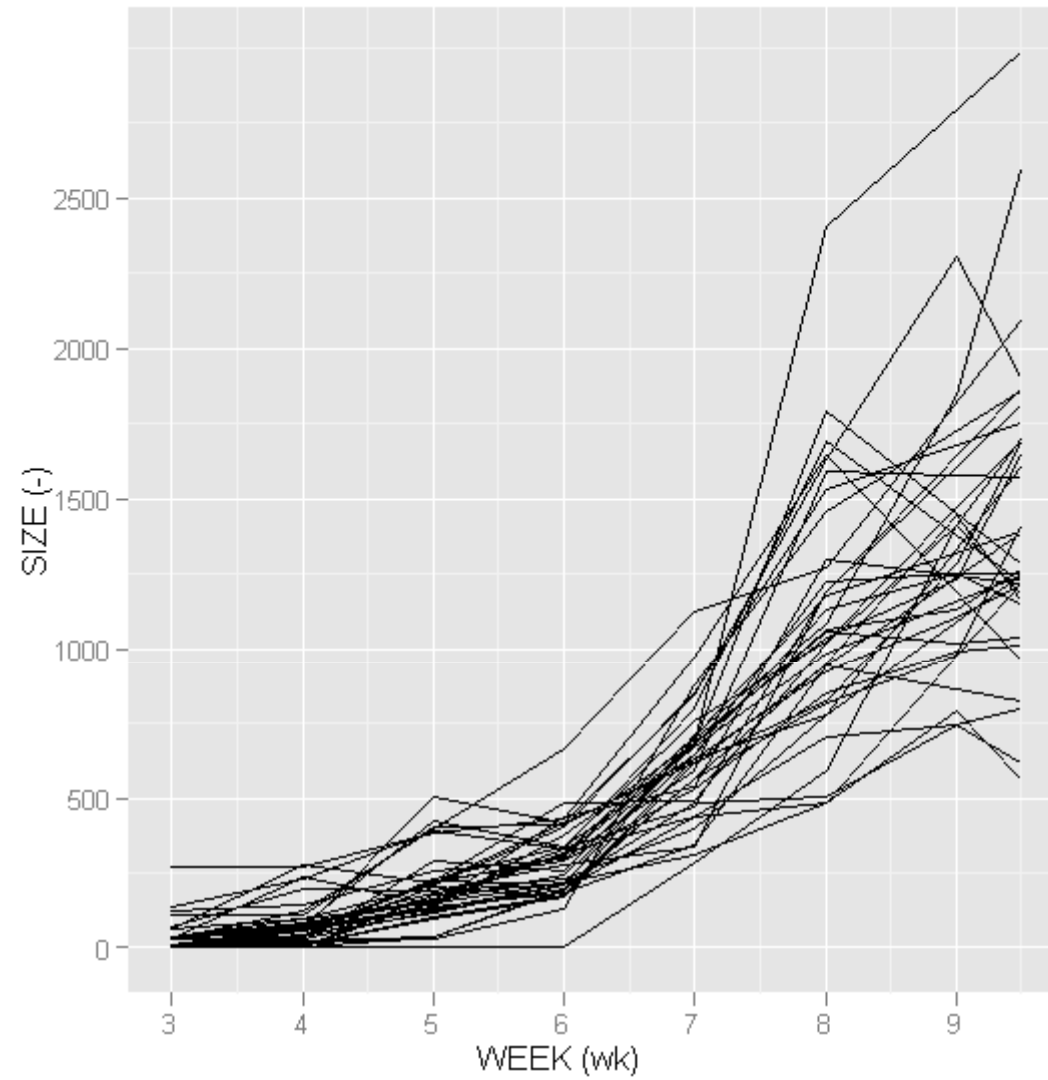
➤ Exemple sur données réelles: étudier l'effet de deux traitements sur la croissance tumorale:

- TKI (Inhibiteur de Tyrosine Kinase)
- ARA-2 (antagoniste des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II).
- Modélisation de l'effet des deux traitements et de leur association.

Plan expérimental: plan factoriel 2×2
(10 souris dans chaque groupe, 3/40 manquantes)

	Pas de TKI	TKI
Pas de ARA2	Aucun traitement	TKI seul
ARA2	ARA2 seul	TKI and ARA2

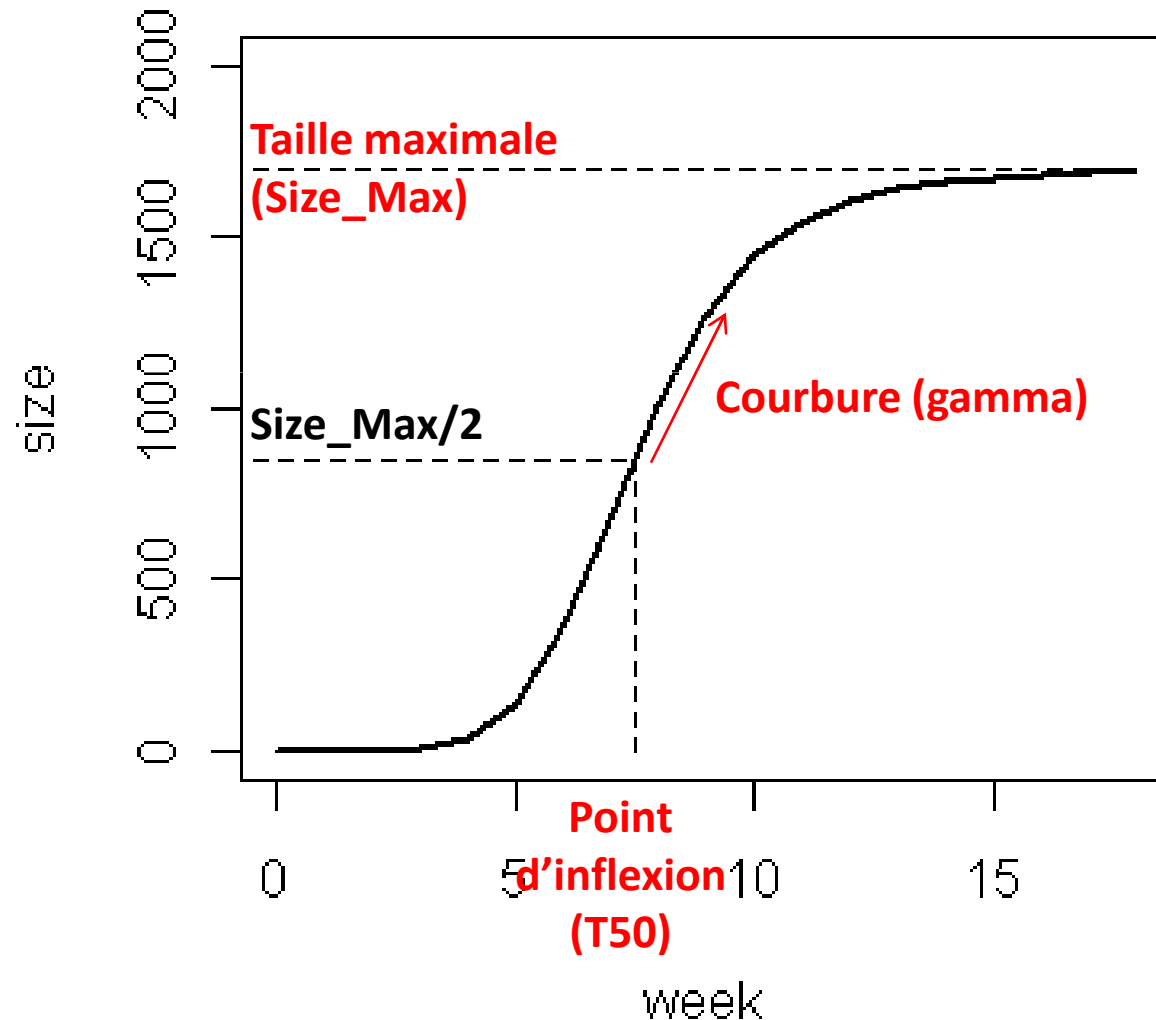
[2012][FP016] *Telmisartan potentiates antiangiogenic effects of sunitinib in a xenograft model of renal cell carcinoma.* T. Dolley-Hitze, G. Verhoest, F. Jouan, Y. Arlot-Bonnemains, A. Lavenu, M.-A. Belaud-Rotureau, N. Rioux-Leclercq, C. Vigneau. 49th ERA-EDTA congress May 2012 Paris. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2012) 27(suppl 2): ii77-ii85.



➤ Analyse par modèle non linéaire à effets mixtes.

Modèle sigmoïde:

3 paramètres: Taille maximale, courbure, et abscisse du point d'inflexion



Size_Max = 1700
T50 = 7.5
gamma = 6

o Modèle structural : modèle sigmoïde

$$f(\theta_i, t_{ij}) = \text{Size_max}_i \cdot (t_{ij})^{\text{gamma}_i} / \left((T50_i)^{\text{gamma}_i} + (t_{ij})^{\text{gamma}_i} \right)$$

o Modèles statistiques

■ Variabilité interindividuelle de distribution log-normale:

$$\theta_i = \mu \cdot \exp(\eta_i) \quad (\text{choix d'une transformation } \mathbf{log})$$

où :

- θ_i représente les paramètres individuels du ième sujet
- μ valeurs médianes dans la population de θ
- η_i sont les effets aléatoires

■ Variabilité résiduelle : combinée $g = a + bf$ et $\xi = (a, b)$

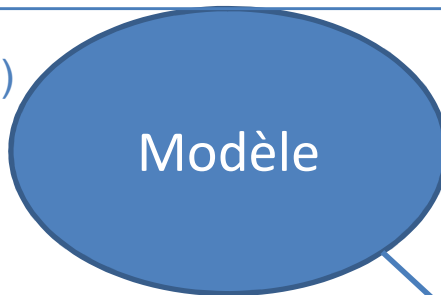
■ Modèle de covariables :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \theta_i = \mu \cdot \exp(\eta_i) & \text{Si Groupe sans traitement} \\ \theta_i = \mu \cdot \exp(\beta_{\text{cov}} + \eta_i) & \text{Si Groupe « cov »} \end{array} \right.$$

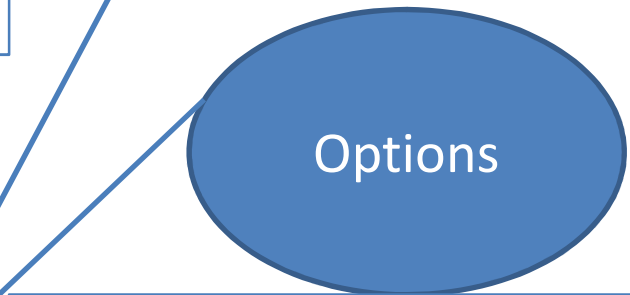
```
dat.tumor<-saemixData(name.data="D:/DB.csv",  
name.group="OBS",name.predictors="WEEK",  
name.response="SIZE",  
name.covariates=c("TKI","ARA2","interaction"),  
sep=",")
```



```
modele<-saemixModel(model=modelesigm,  
psi0=matrix(c(2000,8,5,0,0,0),ncol=3,byrow=T,  
dimnames=list(NULL,c("Size_max","T50","gamma"))),  
transform.par=c(1,1,1),  
covariate.model=matrix(c(1,1,1,1,1,1,1,1,1),ncol=3,byrow=T),  
covariance.model=matrix(c(1,0,0,0,0,0,0,0,1),ncol=3,byrow=T),  
error.model="combined")
```



```
modelesigm<-function(psi,id,xidep)  
{  
  time<-xidep[,1]  
  size_max<-psi[id,1]  
  t50<-psi[id,2]  
  gamma<-psi[id,3]  
  f<- size_max*(time**gamma)/  
      ((t50**gamma)+(time**gamma))  
  return(f)  
}
```



```
opt<-list(directory="D:/model0")
```

fit

```
yfit<-saemix(modele,dat.tumor,opt)
```

Affichage de l'objet modele

```
Nb of parameters: 3
  parameter names: Size_max T50 gamma
distribution:
  Parameter Distribution Estimated
[1,] Size_max log-normal Estimated
[2,] T50      log-normal Estimated
[3,] gamma   log-normal Estimated
```

Transformation log des
3 paramètres

```
Variance-covariance matrix:
      Size_max T50 gamma
Size_max      1  0  0
T50           0  0  0
gamma         0  0  1
```

Variabilité
interindividuelle

```
Error model: combined , initial values: a=1 b=1
```

```
Covariate model:
      Size_max T50 gamma
TKI      1  1  1
ARA2     1  1  1
interaction 1  1  1
```

Variabilité résiduelle

L'effet des covariables
est testé sur les 3
paramètres

```
Initial values
      Size_max T50 gamma
Pop.CondInit 2000  8  5
Cov.CondInit  0  0  0
```

Valeurs initiales des 3 paramètres
et des effets fixes des covariables

```

----- Fixed effects -----
      Parameter              Estimate SE      CV(%)  p-value
[1,] Size_max                2270.796 4.2e+02 1.8e+01 -
[2,] beta_TKI(Size_max)         0.101 2.6e-01 2.6e+02 0.349
[3,] beta_ARA2(Size_max)        0.201 2.7e-01 1.4e+02 0.231
[4,] beta_interaction(Size_max) -0.598 4.0e-01 6.6e+01 0.065
[5,] T50                       8.185 5.0e-01 6.1e+00 -
[6,] beta_TKI(T50)              0.028 8.9e-02 3.1e+02 0.375
[7,] beta_ARA2(T50)             0.147 9.6e-02 6.5e+01 0.062
[8,] beta_interaction(T50)     -0.154 1.5e-01 9.6e+01 0.150
[9,] gamma                      5.435 6.3e-01 1.2e+01 -
[10,] beta_TKI(gamma)          -0.099 1.6e-01 1.6e+02 0.262
[11,] beta_ARA2(gamma)         -0.283 1.5e-01 5.5e+01 0.034
[12,] beta_interaction(gamma)   0.136 2.2e-01 1.6e+02 0.266
[13,] a                         10.238 1.9e+00 1.9e+01 -
[14,] b                          0.270 1.9e-05 6.9e-03 -
  
```

```

----- Variance of random effects -----
      Parameter      Estimate SE      CV(%)
Emax  omega2.Emax  0.033  0.013 40
gamma  omega2.gamma 0.069  0.018 26
  
```

----- Statistical criteria: Likelihood computed

by linearisation	by importance sampling
-2LL= 3366.01	-2LL= 3379.516
AIC = 3398.01	AIC = 3411.516
BIC = 3423.785	BIC = 3437.29

- Sélection de modèles: procédure pas à pas descendante

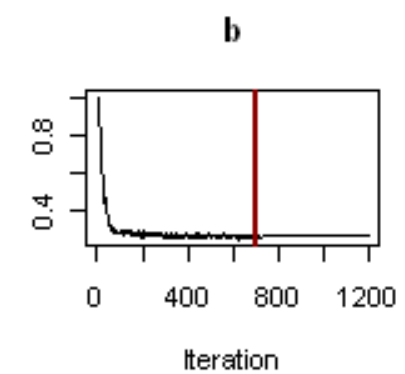
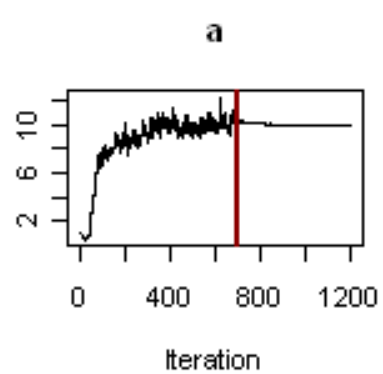
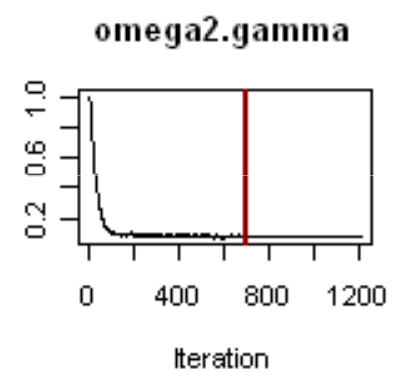
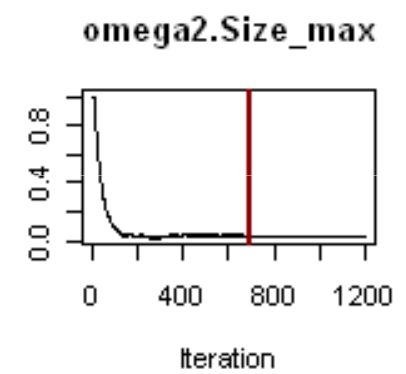
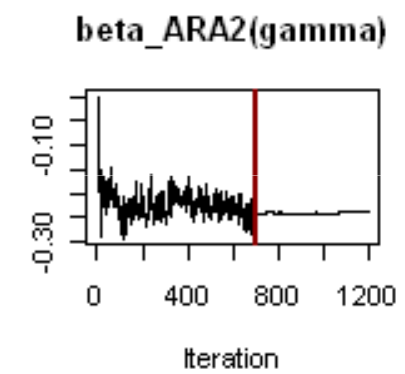
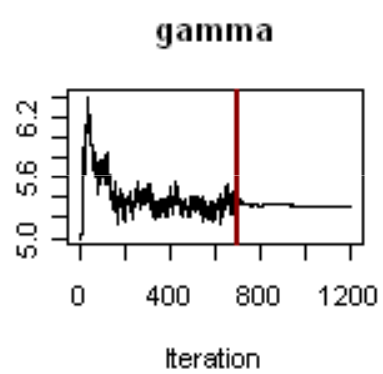
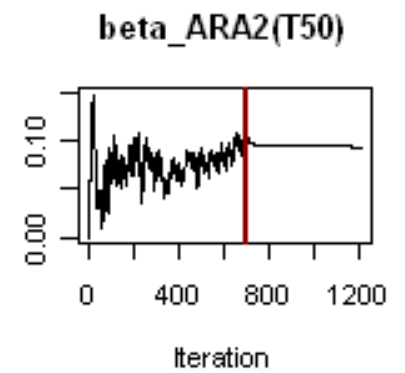
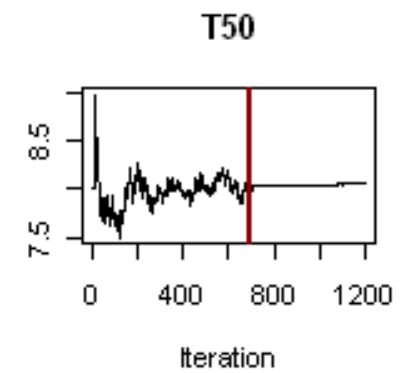
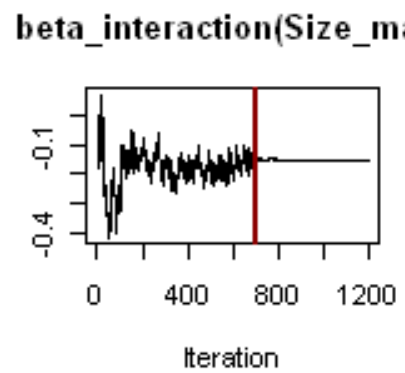
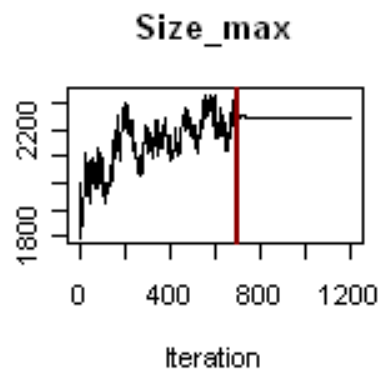
```
----- Fixed effects -----
      Parameter              Estimate SE      CV(%)  p-value
[1,] Size_max                2245.726 2.1e+02  9.4195 -
[2,] beta_interaction(Size_max)-0.154 1.0e-01 67.3194 0.0687
[3,] T50                      8.049 2.7e-01  3.3899 -
[4,] beta_ARA2(T50)           0.093 3.4e-02 36.6021 0.0031
[5,] gamma                    5.317 4.2e-01  7.8459 -
[6,] beta_ARA2(gamma)         -0.240 1.0e-01 43.5669 0.0109
[7,] a                        9.990 1.9e+00 18.7511 -
[8,] b                        0.270 1.7e-05  0.0062 -
```

```
----- Variance of random effects -----
      Parameter      Estimate  SE  CV(%)
Size_max  omega2.Size_max  0.034  0.013  39
gamma     omega2.gamma   0.079  0.020  26
```

```
----- Statistical criteria -----
```

Likelihood computed:

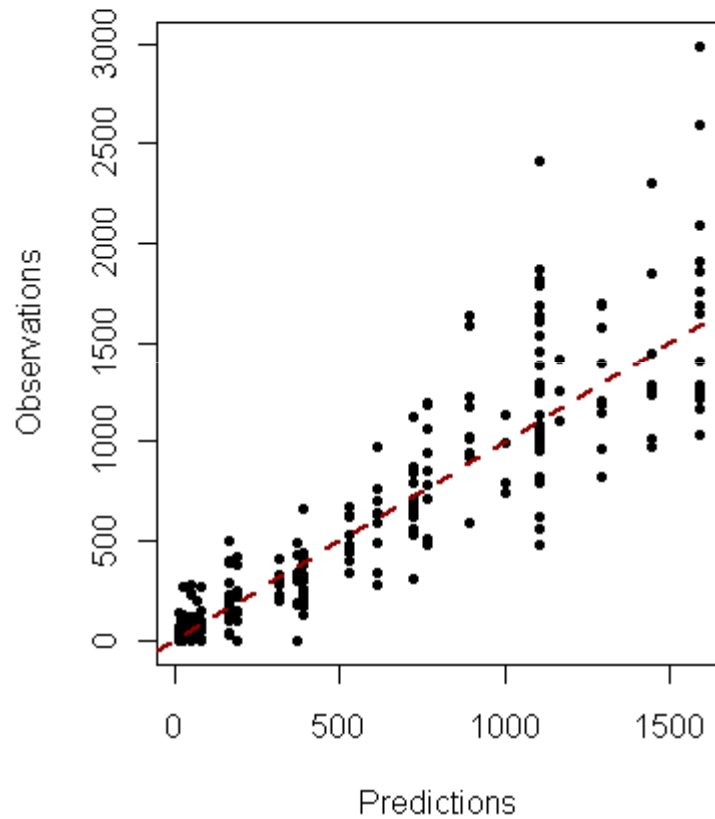
by linearisation	by importance sampling
-2LL= 3365.775	-2LL= 3378.878
AIC = 3385.775	AIC = 3398.878
BIC = 3401.884	BIC = 3414.987



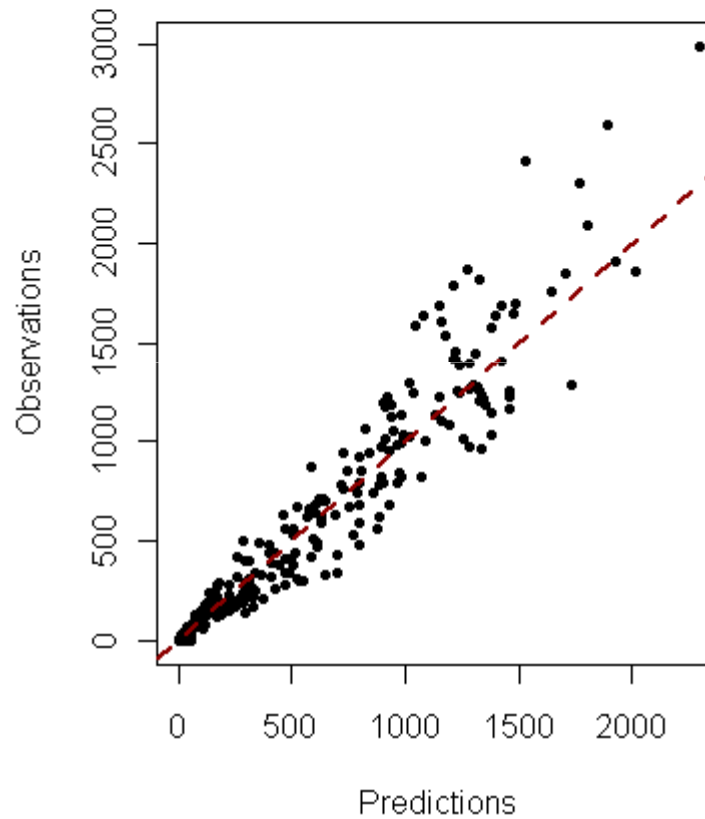
```
plot(yfit,plot.type="convergence")
```

```
plot(yfit,plot.type="observations.vs.predictions")
```

Population predictions

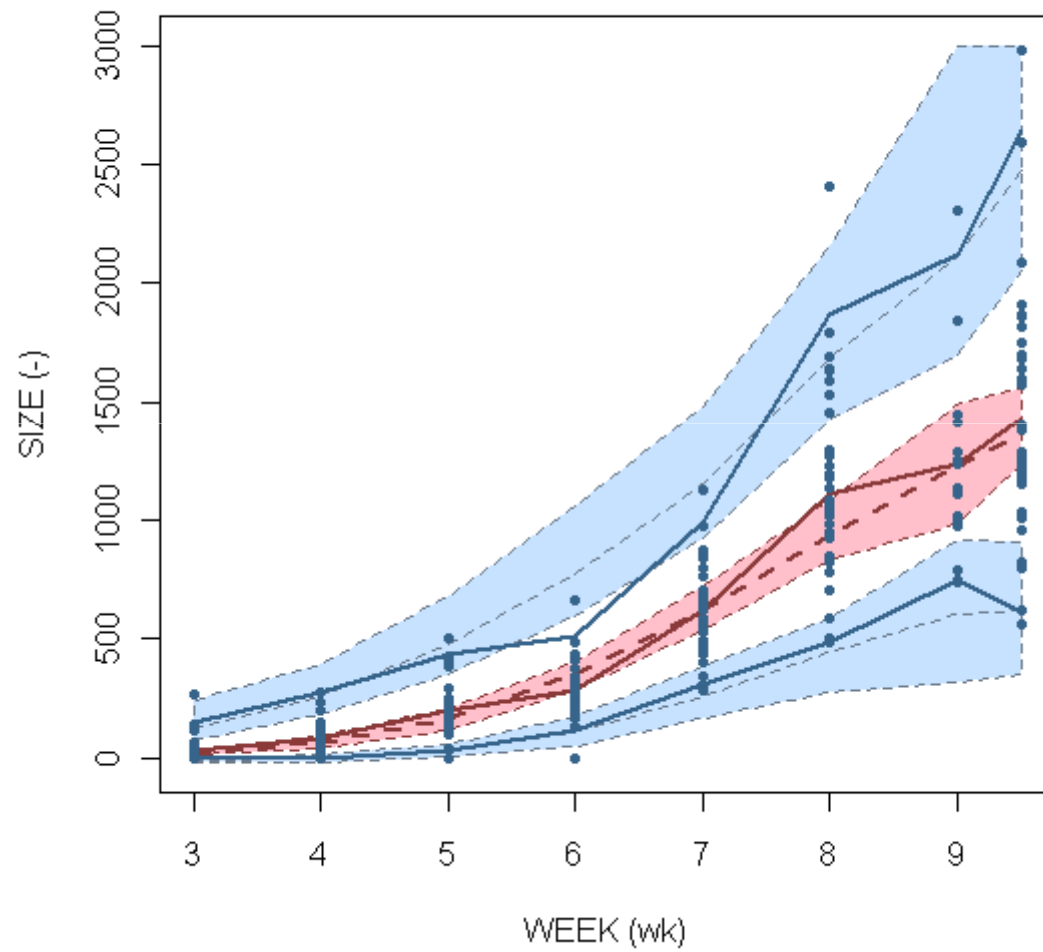


Individual predictions, MAP



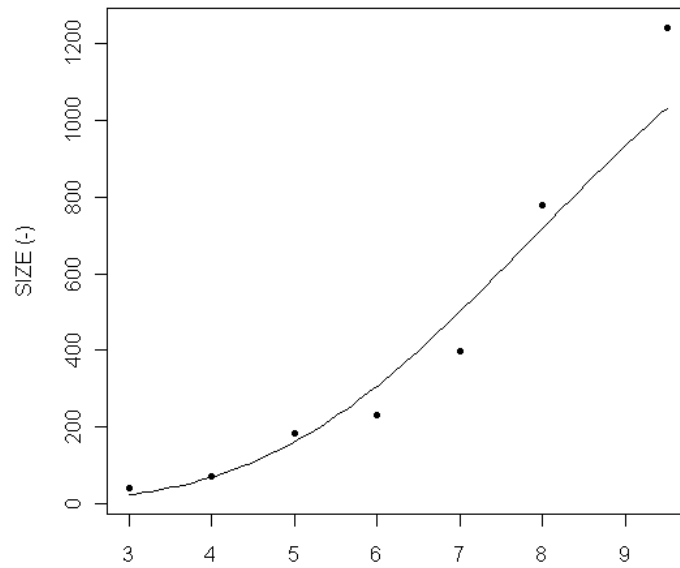
```
plot(yfit,plot.type="vpc")
```

Visual Predictive Check

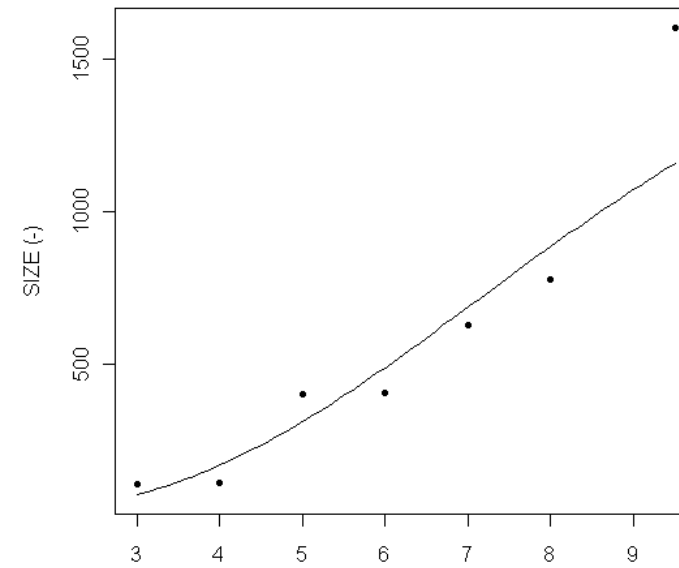


```
plot(yfit,plot.type="individual.fit",ilist=c(28,29,19,20),smooth=T)
```

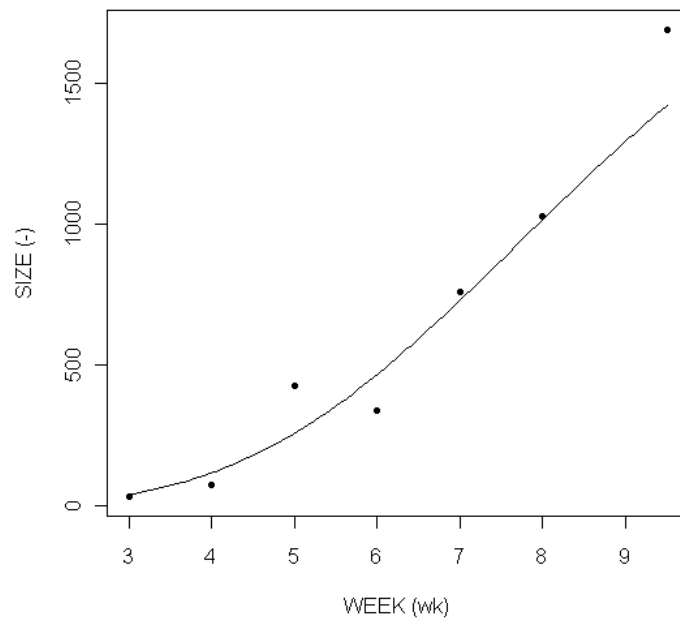
Subject 28



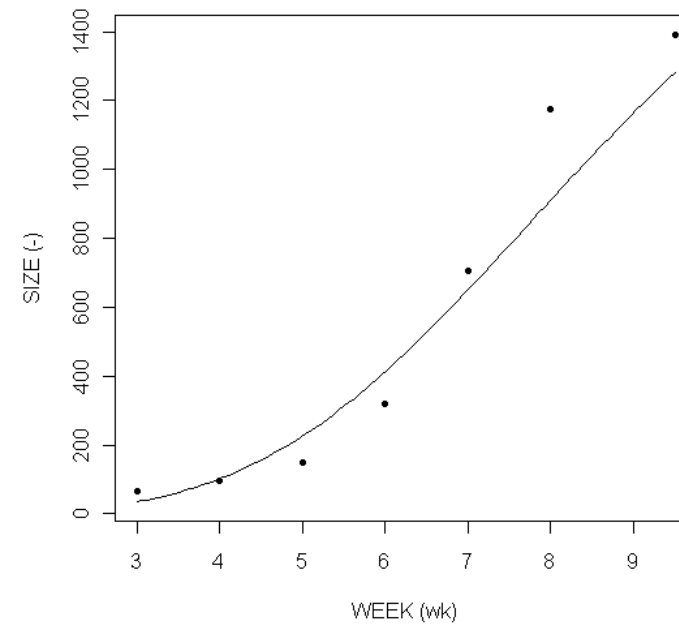
Subject 29



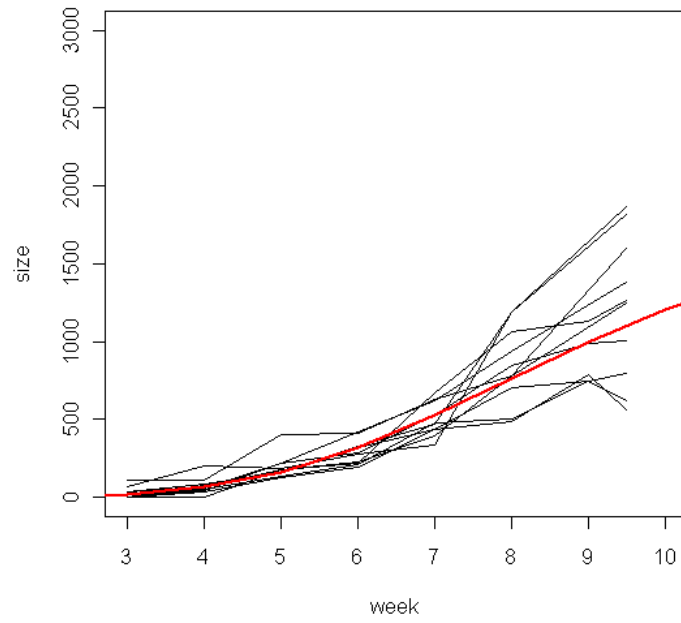
Subject 19



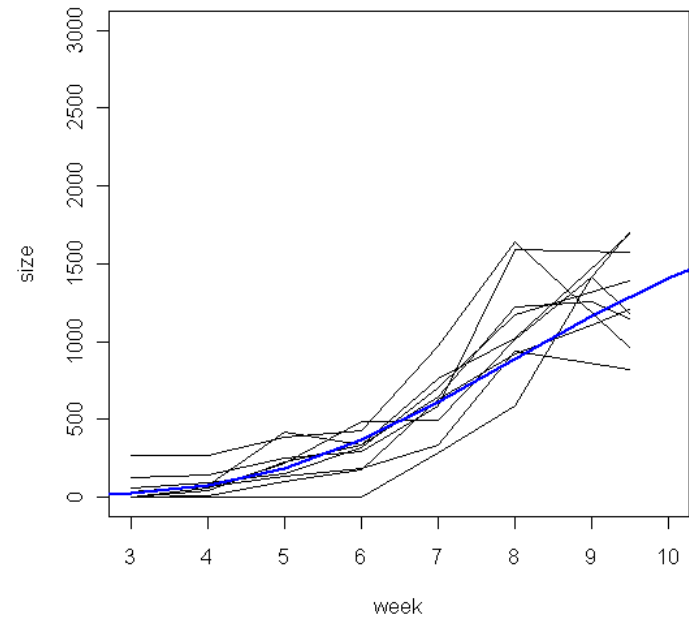
Subject 20



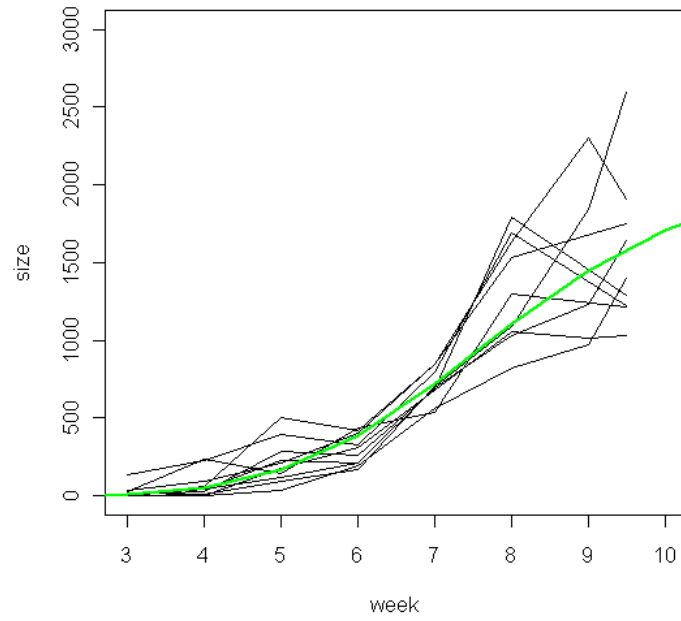
TKI and ARA2



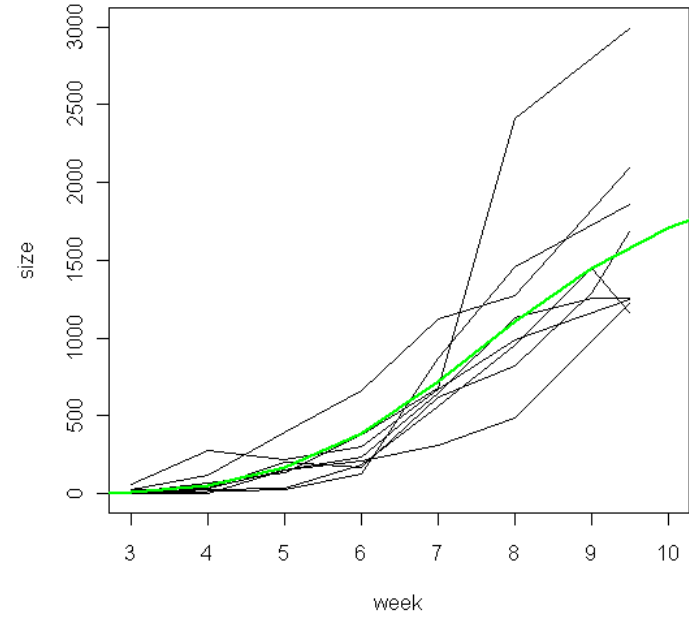
ARA2 seul



TKI seul



Aucun traitement



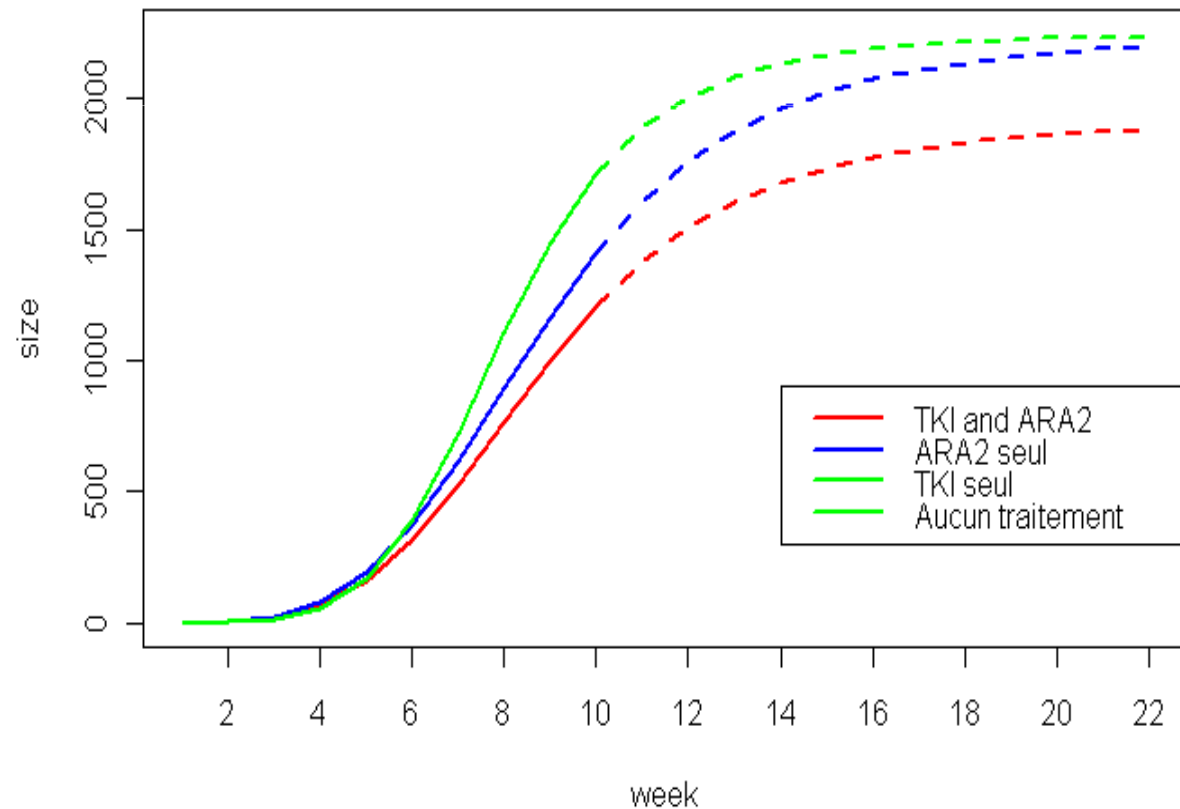
Vitesse de croissance ralentie avec ARA2

`coef(yfit)$population$psi`

- T50 ↑
($p = 0.0031$)
- gamma ↓
($p = 0.0109$)

Groupe	Size_Max	T50	gamma
TKI+ARA2	1926	8.84	4.18
ARA2 seul	2245	8.84	4.18
TKI seul et Aucun traitement	2245	8.05	5.32

Tendance (mais non significative $p=0.0687$) à une diminution de la taille « finale » quand on ajoute TKI à ARA2.



Conclusion:

➤ **Modélisation de données longitudinales**

➤ **Très bonnes propriétés de SAEM:**

- converge avec succès pour des modèles complexes*,
- est rapide, et peu sensible à l'initialisation,
- algorithme déjà intégré dans plusieurs logiciels permettant la modélisation non linéaire à effets mixtes: Monolix et NONMEM

➤ **Mise en œuvre de SAEM dans R: saemix**

- outils diagnostiques programmés + possibilité de récupérer facilement les résultats pour les ré-exploiter différemment.
- programmation orientée-objet (ici classe S4) permet l'utilisation de méthodes génériques (plot, print, summary).

➤ **Bonnes performances saemix vs nlme:** *SAEMIX, an R version of the SAEM algorithm. E. Comets, A. Lavenu, M. Lavielle. 20th PAGE congress, June 2011, Athens.*

* - Delyon B., Lavielle M. and Moulines E., *Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm, The Annals of Statistics, 1999.*

- Kuhn E., Lavielle M. *Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models., Computational Statistics and Data Analysis, 2005.*