

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

Pharmacogénétique en pharmacocinétique de population : tests et sélection de modèles

Julie Bertrand

Direction : France Mentré

Co-encadrement : Emmanuelle Comets

Marylore Chenel

UMR 738, INSERM, Université Paris Diderot

En collaboration avec l'Institut de Recherches Internationales Servier

1^{er} décembre 2009

La pharmacogénétique (PG)

● Définition

- expliquer la variabilité de la réponse à un médicament entre plusieurs individus à travers les variations de gènes codants pour des protéines impliquées dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament (Licinio et Wong, 2002 ; Kalow et al., 2001)

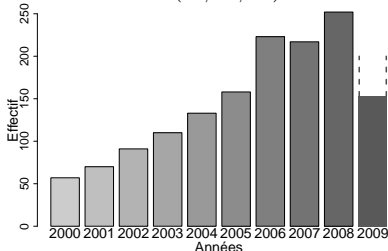
● Rôle

- individualiser les traitements
- guider le choix de la posologie
- intégrer la diversité génétique entre les populations

● Études PG répertoriées dans PubMed (30/11/09)

Mots clés :

((pharmacokinet* OR pharmacodyn*)
AND (genet* OR genet*))
OR pharmacogenet*
AND (AUC OR CL OR Tlag OR ka
OR concentration* OR model*)



La pharmacocinétique (PK)

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

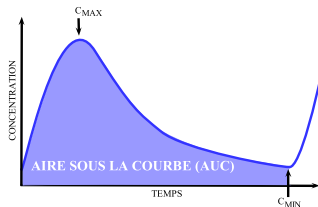
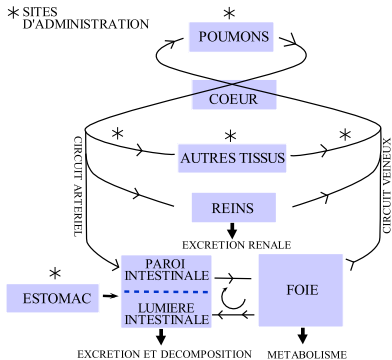
Alternatives aux tests asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Étude du devenir du médicament dans l'organisme (Gabrielsson et Weiner, 1999)
- Quatre grandes étapes : administration, distribution, métabolisme et élimination
- Analyse des concentrations au cours du temps



Études PG en PK

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

Alternatives aux tests asymptotiques

Applications COPHAR2 PECAN Servier

Conclusion

Perspectives

- Influence de polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique d'un médicament
- Recommandations des autorités de santé (EMA, 2007)
 - augmentation du nombre de sujets
 - représentation suffisante des différents génotypes
 - $K(K+1)/2$ génotypes pour un *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) à K allèles
 - proportions d'Hardy-Weinberg : répartition déséquilibrée
 - allèles rares
- Nombre de prélèvements par sujet limité
 - coût des études
 - populations spécifiques

Méthodes d'analyse statistiques

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Analyse statistique classique
 - comparaison entre les génotypes
 - concentrations maximales ou résiduelles observées
 - AUC calculées par analyse non compartimentale
 - peu d'hypothèses
 - nombre élevé de prélèvements par sujet
 - 80% des études publiées entre début 2008 et 2009
- Modèles non linéaires à effets mixtes
 - “approche de population”
 - connaissances *a priori* sur le médicament
 - nombre réduit de prélèvements par sujet
 - diversité dans les protocoles et les méthodes de test

Modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM)

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

Alternatives aux tests asymptotiques

Applications COPHAR2 PECAN Servier

Conclusion

Perspectives

- Soit $y_{i,j}$ la concentration du sujet $i = 1, \dots, N$ au temps $j = 1, \dots, n_i$ et f une fonction non linéaire en ses paramètres ϕ_i :

$$y_{i,j} = f(t_{i,j}; \phi_i) + \epsilon_{i,j}$$

$$\phi_i = \mu + \eta_i$$

$$\eta_i \sim N(0, \Omega)$$

$$\epsilon_{i,j} \sim N(0, a + bf(t_{i,j}; \phi_i))$$

- Pas d'expression analytique de la vraisemblance
- Algorithmes d'estimation
 - linéarisation du modèle
 - approches exactes
- ↪ effets fixes, variances, paramètres individuels

Objectifs

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- 1 Évaluer par simulation les tests et stratégies de sélection pour détecter un effet gène sur un paramètre pharmacocinétique dans les MNLEM
 - influence de l'algorithme d'estimation
 - influence du protocole
- 2 Proposer des alternatives
- 3 Analyser trois études pharmacogénétiques
 - indinavir dans l'essai COPHAR2-ANRS 111
 - névirapine dans l'essai PECAN-ANRS 12414
 - antipsychotique en développement dans les laboratoires pharmaceutiques Servier

Tests

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Soit un SNP biallélique C>T

$$\phi_i = \mu + \beta_{G_i} + \eta_i$$

$$\beta_{G_i} = \begin{cases} 0 & \text{if } G_i = CC \\ \beta_1 & \text{if } G_i = CT \\ \beta_2 & \text{if } G_i = TT \end{cases}$$

$$M_{base} : \{\beta_1 = \beta_2 = 0\}$$

$$M_{complet} : \{\beta_1 \neq \beta_2 \neq 0\}$$

- Analyse de variance (ANOVA) sur les paramètres individuels estimés entre les génotypes $\sim F_{N-3}^2$
- Tests asymptotiques
 - test du rapport de vraisemblance (LRT)

$$S = -2 \times (L_{base} - L_{complet}) \sim \chi_2^2$$

L_{base} et $L_{complet}$ les log-vraisemblances de M_{base} et $M_{complet}$

- test de Wald

$$W = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}^T V^{-1} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix} \sim \chi_2^2$$

V : bloc pour β_1 et β_2 de la matrice de variance d'estimation

Critères de sélection

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Principe de parcimonie : pondération de la log-vraisemblance, L
 - complexité du modèle (P_{pop} = nombre de paramètres)
 - taille de l'échantillon ($n_{tot} = \sum_i^N n_i$)
- Théorie de l'information de Kullback-Leibler

$$AIC = -2L + 2P_{pop} \quad (\text{Akaike, 1974})$$

$$AIC_C = -2L + \frac{2P_{pop}(P_{pop} + 1)}{n_{tot} - P_{pop} - 1} \quad (\text{Sugiura, 1978})$$

$$CAIC = -2L + 2P_{pop}(\ln n_{tot} + 1) \quad (\text{Bozdogan, 1987})$$

- Théorie Bayésienne

$$BIC = -2L + P_{pop} \ln n_{tot} \quad (\text{Schwartz, 1978})$$

$$BIC_C = -2L + P_{pop} \ln N \quad (\text{Raftery, 1995})$$

→ Le modèle avec le critère le plus bas est sélectionné

Algorithmes d'estimation dans les MNLEM

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Maximisation de la vraisemblance des observations
 - linéarisation du modèle
 - *first-order* (FO) autour de la moyenne des η_i (Sheiner et al, 1972)
 - *first-order Conditional Estimation* (FOCE) autour des $\hat{\eta}_i$ (Lindstrom et Bates, 1990)
 - approximation de la vraisemblance
 - transformation de Laplace (Wolfinger, 1993)
 - calcul exact de la vraisemblance
 - quadrature Gaussienne classique ou adaptative (Pinheiro et Bates, 2000 ; Commenges et al, 2005)
 - logiciels : SAS (NLMIXED), R (nlme), NONMEM
- Algorithme *expectation-maximisation* (EM)
 - *stochastic approximation* EM (SAEM) (Kuhn et Lavielle, 2005)
 - *Monte-Carlo parametric* EM (MCPEM) (Ng et al, 2005)
 - logiciels : MONOLIX, S-ADAPT, NONMEM

Étude de simulation - données

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

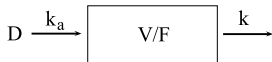
Alternatives aux tests asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

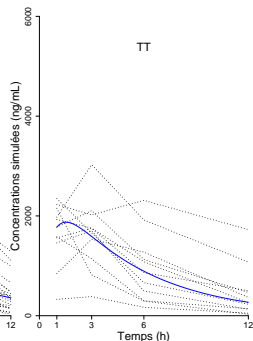
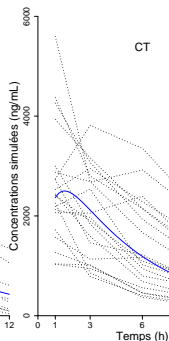
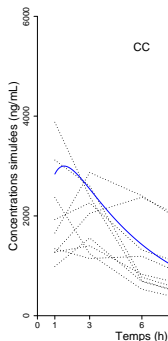
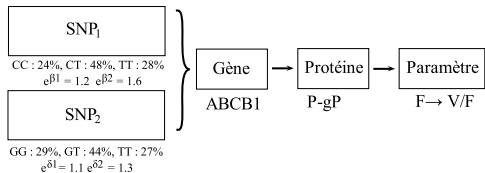
Conclusion

Perspectives

Modèle PK :



Modèle génétique :



Étude de simulation - protocoles

Introduction

Objectifs

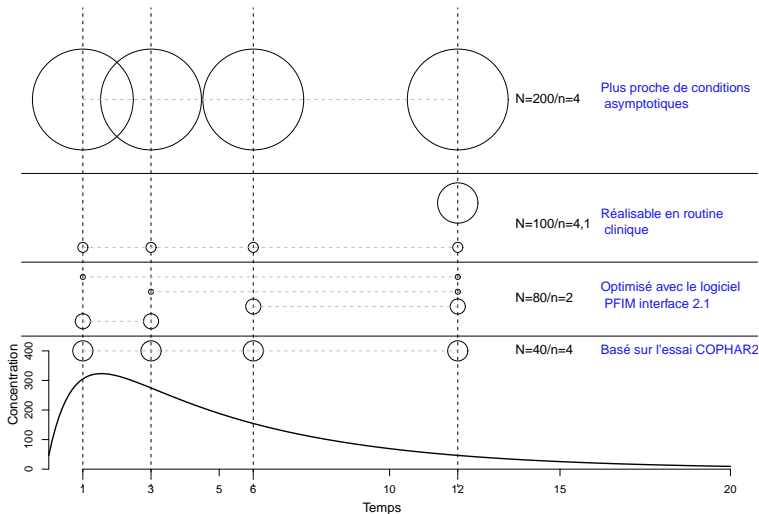
Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives



Étude de simulation - scénarii

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

Protocole	Nombre total d'observations	Nombre de groupes	Patients par groupe /temps de prélèvements	H_0	H_1	Algorithme d'estimation
N=40/n=4	160	1	40/(1,3,6,12)	1000	1000	FO, FOCE SAEM
N=80/n=2	160	4	30/(1,3) 10/(3,12) 30/(6,12) 10/(1,12)	1000	1000	SAEM
N=100/n=4,1	160	2	20/(1,3,6,12) 80/(12)	1000	1000	SAEM
N=200/n=4	800	1	200/(1,3,6,12)	1000	-	FO, FOCE SAEM

FO, FOCE dans NONMEM V
SAEM dans MONOLIX 2.1

Étude de simulation - scénarii

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

Protocole	Nombre total d'observations	Nombre de groupes	Patients par groupe /temps de prélèvements	H_0	H_1	Algorithme d'estimation
N=40/n=4	160	1	40/(1,3,6,12)	1000	1000	FO, FOCE SAEM
N=80/n=2	160	4	30/(1,3) 10/(3,12) 30/(6,12) 10/(1,12)	1000	1000	SAEM
N=100/n=4,1	160	2	20/(1,3,6,12) 80/(12)	1000	1000	SAEM
N=200/n=4	800	1	200/(1,3,6,12)	1000	-	FO, FOCE SAEM

FO, FOCE dans NONMEM V
SAEM dans MONOLIX 2.1

Étude de simulation - scénarii

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

Protocole	Nombre total d'observations	Nombre de groupes	Patients par groupe /temps de prélèvements	H_0	H_1	Algorithme d'estimation
N=40/n=4	160	1	40/(1,3,6,12)	1000	1000	FO, FOCE SAEM
N=80/n=2	160	4	30/(1,3) 10/(3,12) 30/(6,12) 10/(1,12)	1000	1000	SAEM
N=100/n=4,1	160	2	20/(1,3,6,12) 80/(12)	1000	1000	SAEM
N=200/n=4	800	1	200/(1,3,6,12)	1000	-	FO, FOCE SAEM

FO, FOCE dans NONMEM V

SAEM dans MONOLIX 2.1

Étude de simulation - scénarii

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

Alternatives aux tests asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

Protocole	Nombre total d'observations	Nombre de groupes	Patients par groupe / temps de prélèvements	H_0	H_1	Algorithme d'estimation
N=40/n=4	160	1	40/(1,3,6,12)	1000	1000	FO, FOCE SAEM
N=80/n=2	160	4	30/(1,3) 10/(3,12) 30/(6,12) 10/(1,12)	1000	1000	SAEM
N=100/n=4,1	160	2	20/(1,3,6,12) 80/(12)	1000	1000	SAEM
N=200/n=4	800	1	200/(1,3,6,12)	1000	-	FO, FOCE SAEM

FO, FOCE dans NONMEM V
SAEM dans MONOLIX 2.1

Résultats - tests 1/2

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

Alternatives aux tests asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

● Erreur de type I

A ANOVA

L LRT

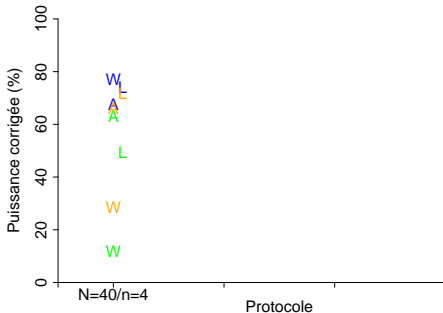
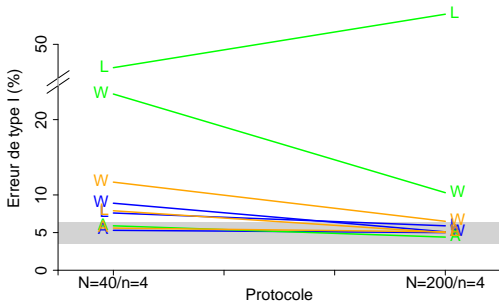
W Test de Wald

■ FO

■ FOCE

■ SAEM

● Puissance



Résultats - tests 2/2

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

Alternatives aux tests asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Erreur de type I

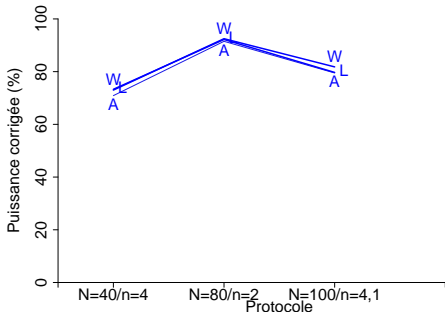
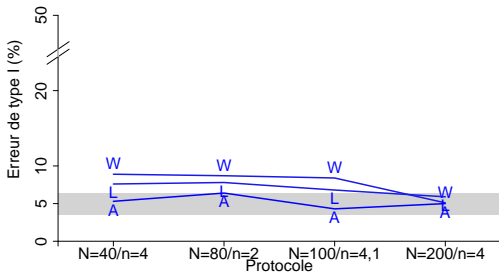
A ANOVA

L LRT

W Test de Wald

■ SAEM

- Puissance



Résultats - stratégies de sélection

Introduction

Objectifs

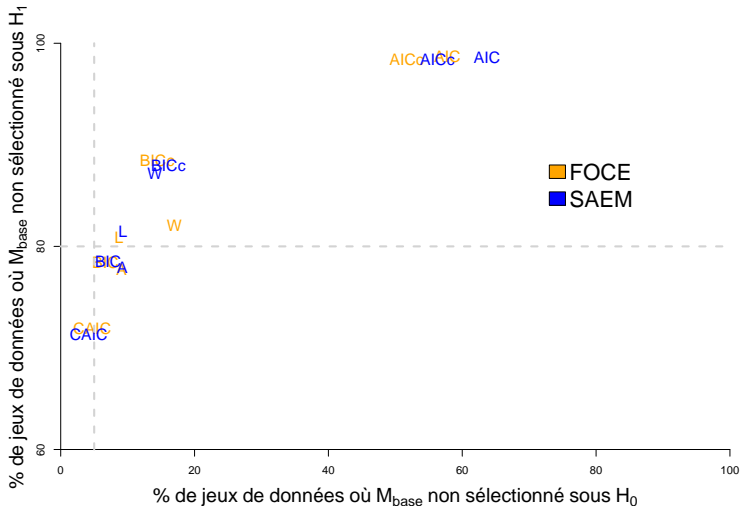
Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives



Résultats - stratégies de sélection

Introduction

Objectifs

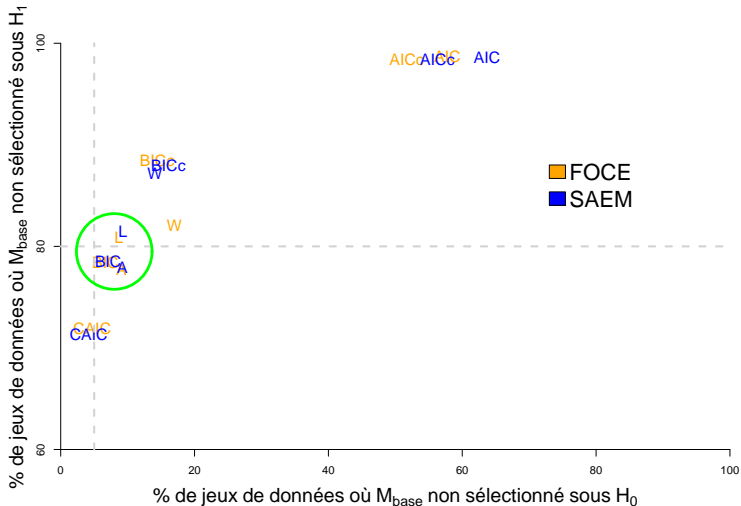
Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives



Résultats - stratégies de sélection

Introduction

Objectifs

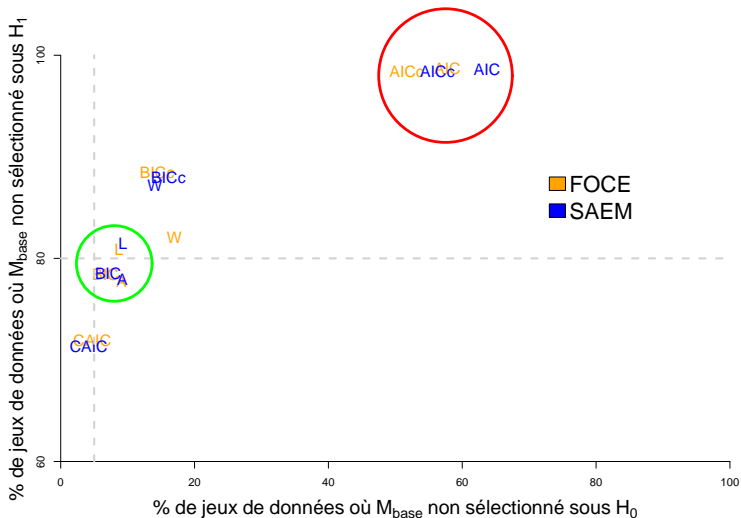
Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives



Discussion

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- ANOVA

- pas d'impact de la régression vers la moyenne des $\hat{\eta}_i$
 - covariable binaire : inflation des tests dans les études en cross-over (Panhard et al, 2005, 2007 ; Dubois et al, 2009)
 - covariable continue : baisse de la puissance du test de corrélation (Savic et al, 2009)
- limitée à la comparaison de classes
- test sur les $\hat{\eta}_i$ issus de M_{base}

- Test de Wald

- variance d'estimation des coefficients d'effet sous-estimée
 - inflation corrigée avec variance d'estimation empirique
- ⇒ correction à distance finie

- Algorithmes d'estimation

- FO : inflation non corrigée à l'asymptotique
- FOCE et SAEM : résultats semblables sur ce modèle PK sauf pour la puissance du test de Wald

→ *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2008

→ *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2009



Alternatives aux tests asymptotiques

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Conclusion de l'étude précédente
 - LRT et test de Wald : inflation de l'erreur de type I en petits échantillons
- Construction de la distribution de la statistique de test
 - ① simulations sous M_{base} du vecteur de réponses
 - ② permutations du vecteur de covariables→ LRT, test de Wald, ...
- Approximation de la distribution de la statistique du test de Wald par une loi de Fisher
 - degré de liberté au numérateur = nombre de coefficients testés
 - degré de liberté au dénominateur à déterminer
 - nombre de paramètres du modèle
 - information contenue dans les données

Test de permutation

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

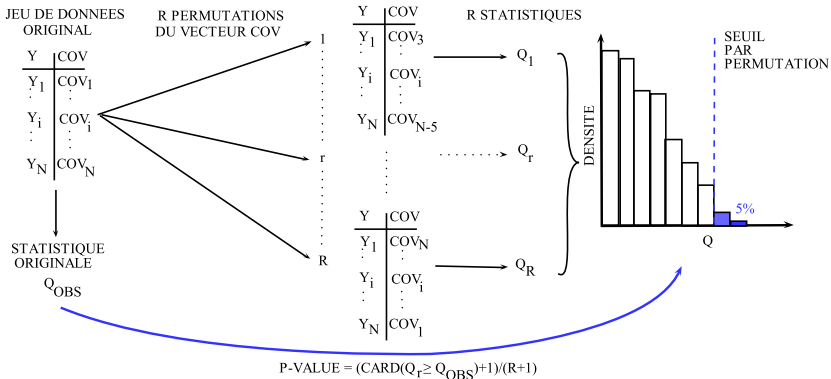
Alternatives
aux tests
asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

$$H_0 : P(G_i = CC|y_i) = P(G_i = CT|y_i) = P(G_i = TT|y_i)$$



Approximation par une loi de Fisher

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- DF_{ANOVA} (Pinheiro et Bates, 2000)
 - $df = \sum_i^N n_i - (N + p - 2)$, p le nombre d'effets fixes
 - fonction nlme du logiciel R
- DF_{RAND} (Wolfinger, 2000)
 - $df = N - q$, q le nombre d'effets aléatoires
 - PROC NL MIXED du logiciel SAS
- DF_{MNLM} (Gallant, 1975 ; Vonesh, 1997)
 - $df = N - p$
 - V corrigée par un facteur $N/(N - p)$
- DF_{FC} (Satterthwaite, 1941 ; Fai et Cornelius, 1996)
 - $df = \frac{2 \sum_{u=1}^2 \frac{v_u}{v_u - 2}}{\sum_{u=1}^2 \frac{v_u}{v_u - 2} - 2}$ où $v_u = \frac{2 \text{Var}(\beta_u)^2}{\text{Var}(\text{Var}(\beta_u))}$
 - développement d'une extension aux MNLEM, ici programmée dans MONOLIX

Résultats

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Erreur de type I

$N=40/n=4$

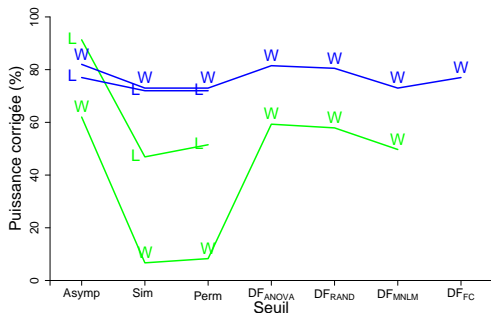
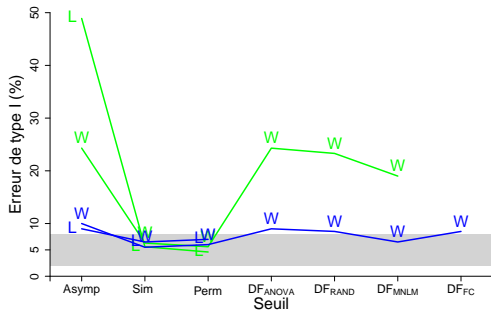
200 jeux de données
simulés sous H_0 et
sous H_1

$R=1000$

■ FO

■ SAEM

- Puissance



Discussion

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Construction de la distribution de la statistique de test
 - corrige l'inflation de l'erreur de type I des tests avec FO et SAEM
 - correction par simulation
 - basée sur les estimations d'un modèle
 - difficile sur les schémas de doses complexes
 - test de permutation
 - repose sur les données observées
 - condition d'interchangeabilité respectée
 - numériquement intensif
 - requiert un algorithme stable et rapide comme SAEM
- Approximation par une loi de Fisher
 - résultats équivalents
 - degrés de liberté au dénominateur élevés
 - correction insuffisante
 - exception $DF_{MNL M}$
 - la correction par $N/(N-p)$ améliore la sous-estimation des variances d'estimation

→ *Présentation aux 41^{èmes} journées de Statistique, 2009*

→ *Article en préparation*

Applications

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications

COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Pharmacogénétique de deux antirétroviraux
 - indinavir : inhibiteur de protéase
 - névirapine : inhibiteur de la transcriptase inverse
 - modèle pharmacocinétique connu
- Pharmacogénétique d'un antipsychotique en développement
 - détermination du modèle pharmacocinétique
 - produit parent et métabolite actif
- Effets aléatoires
 - modèle exponentiel
 - inter-sujets
 - inter-occasions
 - prélèvements recueillis à plusieurs visites dans deux études
- Modèle de covariables
 - sélection ascendante sur LRT ou test de Wald
 - correction par permutation sur les covariables finales
- Algorithme d'estimation : SAEM (MONOLIX)

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications

COPHAR2

PECAN

Servier

Conclusion

Perspectives

- Objectif : évaluer l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de protéase
- 40 patients VIH naïfs de traitement dans le bras indinavir + ritonavir
 - profils PK à 1, 3, 6 et 12 h, deux semaines (S2) après initiation du traitement (J0)
- Indinavir et ritonavir substrats de la P-gP et du cytochrome P450
 - génotypage des gènes ABCB1, *CYP* 3A4 et *CYP* 3A5
- Marqueurs de l'efficacité et de la toxicité à court terme
 - log-charges virales à J0 et à S2
 - cholestérol total, HDL, triglycérides et glycémie 4 semaines avant (S-4) et après (S4) J0
 - apparition de diarrhées de grade II entre S-4 et S4

Essai COPHAR2-ANRS 111 - résultats

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

Alternatives aux tests asymptotiques

Applications

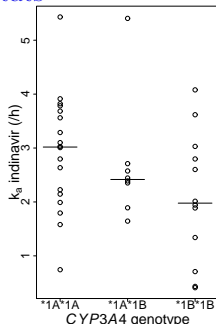
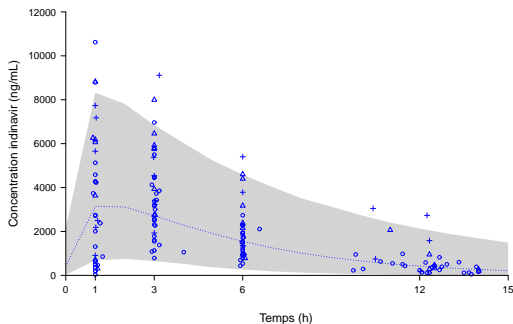
COPHAR2

PECAN

Servier

Conclusion

Perspectives



- Constante d'absorption diminuée de 70% chez les patients $CYP\ 3A4^*1B^*1B$ ($p=0.04$)
 - concentrations maximales diminuées ($p=0.04$)
 - élévation des triglycérides à court terme plus faible ($p=0.02$)
 - pouvoir inhibiteur du ritonavir moindre chez les patients $CYP\ 3A4^*1B^*1B$

→ *European Journal of Clinical Pharmacology, 2009*

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Objectif : caractériser la pharmacocinétique de la névirapine chez les patients cambodgiens et identifier les facteurs de variabilité
- 170 patients VIH recevant de la névirapine
 - 145 patients avec une concentration résiduelle après 18 mois (M18)
 - 161 patients avec une concentration résiduelle après 36 mois (M36)
 - 10 patients avec une PK à 1, 2, 4, 8 et 12 h
- Névirapine substrat de la P-gP et du cytochrome P450
 - génotypage des gènes ABCB1, *CYP 3A5* et *CYP 2B6*

Essai PECAN-ANRS 12414 - résultats

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

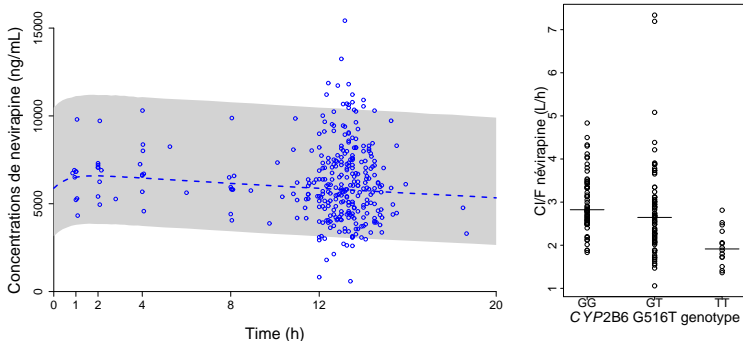
Applications
COPHAR2

PECAN

Servier

Conclusion

Perspectives



- Très bonne observance et efficacité du traitement
- Identification des fréquences alléliques dans la population cambodgienne
- Cl/F diminuée de 12 et 37% chez les patients *CYP 2B6 516GT* et *TT* ($p=0.01$ et <0.001)

→ *Article en préparation*

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Objectif : évaluer le bénéfice thérapeutique du traitement par le nouvel agent
 - étude de phase II internationale, multicentrique, randomisée en double aveugle avec un bras contrôle
- 101 patients dans les bras de traitement par le nouvel agent
 - 3 doses 5, 10 et 20 mg
 - 97 patients avec une PK à 1, 3, 6 et 24 h après 4 semaines de traitement (S4)
 - 72 patients avec une PK à 1, 3, 6 et 24 h après 8 semaines de traitement (S8)
- Génotypages
 - produit parent substrat de l'enzyme CYP2C19
 - métabolite substrat de l'enzyme CYP2D6

Essai Servier - résultats 1/2

Introduction

Objectifs

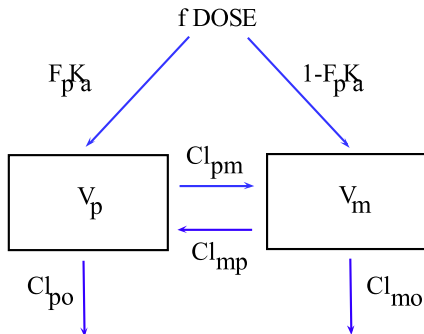
Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives



- Back-transformation (N-acetyltransférases)
- Effet de premier passage avec fractionnement de la dose
- Hypothèses
 - $V_p = V_m$: identifiabilité des paramètres
 - Effet dose linéaire sur f

Essai Servier - résultats 2/2

Introduction

Objectifs

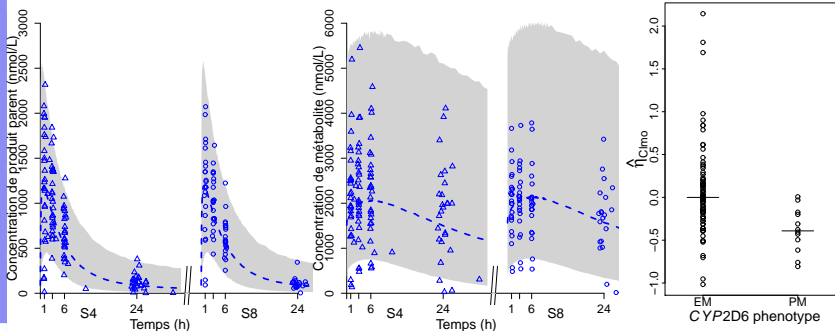
Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives



- Clairance d'élimination du métabolite diminuée de 47% chez les patients *CYP 2D6* métaboliseurs lents (PM) ($p=0.009$)
 - répercussion sur la pharmacocinétique du produit parent à travers le mécanisme de back-transformation

→ *Article en préparation*

Conclusion

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Les MNLEMs sont un outil particulièrement adapté à la planification et l'évaluation d'études pharmacogénétiques
 - modèles complexes
 - protocoles flexibles
 - SAEM : méthode d'estimation exact, stable et rapide
- Inflation de l'erreur de type I des tests asymptotiques sur des protocoles communément réalisés
 - effectifs réduits
 - distribution déséquilibrée de la covariable génétique

↪ test de permutation
- Stratégies de sélection d'un modèle de l'effet gène
 - AIC et AIC_C : sur-sélection de covariables
- Impact sur adaptation du traitement
 - taille de l'effet gène
 - conséquence sur efficacité et toxicité

Perspectives

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Explorer les performances du test basé sur les $\hat{\eta}_i$
 - modèle plus complexe
 - variance résiduelle augmentée
- Sous-estimation des variances d'estimation
 - facteur de correction : $N ? p ?$
 - concept d'*effective sample size*
 - maximum de vraisemblance restreinte (Lindstrom et Bates, 1990) ; (Meza et al, 2007)
- Test du score
- Stratégies de sélection d'un effet gène
 - autres cadres de simulation, autres critères
- Effet de plusieurs gènes
 - inférence haplotypique
 - inférence multipoint

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

ANNEXES

Sous-estimation des variances d'estimation

Résultats avec SAEM

Introduction

Objectifs

Évaluation des tests et stratégies de sélection

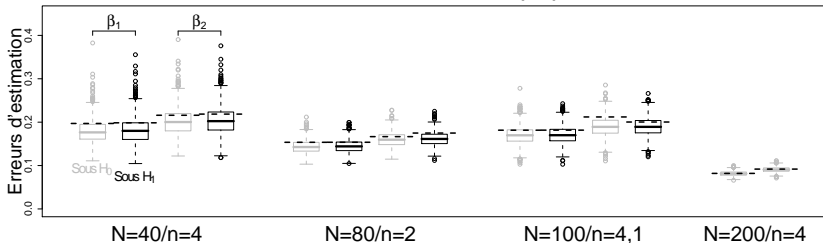
Alternatives aux tests asymptotiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

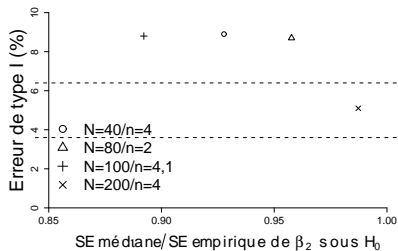
Conclusion

Perspectives

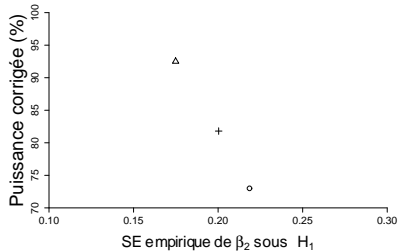
Erreurs d'estimation (SE)



Erreur de type I / SE



Puissance corrigée / SE



Essai Servier

Comparaison forme analytique (FA) / équations différentielles (ED)

Introduction

Objectifs

Évaluation
des tests et
stratégies de
sélection

Alternatives
aux tests
asympto-
tiques

Applications
COPHAR2
PECAN
Servier

Conclusion

Perspectives

- Modèle structural final
- Données à S4 uniquement

Logiciel	Code	F_p	K_a	V	Cl_{po}	Cl_{pm}	Cl_{mo}	Cl_{mp}	σ_p	σ_m
NONMEM V	ED	0.83	3.01	17.7	1.98	1.6	0.29	0.16	0.31	0.08
		-	-	-	-	-	-	-	-	-
NONMEM VI	FA	0.83	3.45	17.7	1.85	1.65	0.32	0.14	0.32	0.08
		-	-	-	-	-	-	-	-	-
MONOLIX 2.4	ED	0.87	8.66	17.5	1.57	1.69	0.33	0.14	0.31	0.08
		2	51	5	13	9	12	10	5	5
	FA	0.86	5.51	17.4	1.67	1.65	0.31	0.15	0.32	0.08
		2	40	5	13	9	12	10	5	5