

Modèles à effets mixtes et estimation de paramètres à l'aide de Monolix

Pour ce TD nous allons utiliser le logiciel Monolix pour estimer les paramètres des modèles décrivant la dynamique de la réponse anticorps après vaccination¹. Nous utilisons une modélisation à effets mixtes pour les différents paramètres du modèle : Monolix permet d'estimer les paramètres grâce à une approche populationnelle.

Nous allons d'abord considérer le modèle complet :

$$\begin{cases} \dot{S} = -\delta_S S \\ \dot{L} = -\delta_L L \\ \dot{Ab} = \theta_S S + \theta_L L - \delta_{Ab} Ab \\ Ab_0, S_0, L_0 \end{cases} \quad (1)$$

En utilisant (1), nous allons simuler des données synthétiques représentant l'évolution du taux d'anticorps en circulation dans le sang après vaccination (notebook python). On suppose de plus que deux régimes de vaccinations existent (*cf* dans l'article de Andraud *et al*, Havrix 1440 et HavrixTM 720) et qu'une portion de la population observée aie reçu le premier vaccin et une autre portion le deuxième vaccin (*eg* 100 personnes dans le premier bras et 100 dans le deuxième). Nous sommes intéressés à répondre à la question : quel régime vaccinale permet le développement d'une réponse anticorps à plus long terme ?

1. Ouvrez Monolix, créez un nouveau projet et chargez les données. Utilisez DATAVIEWER pour regarder les données et avoir une première impression de la différence entre les deux groupes de vaccination. Est-ce que les deux groupes sont représentés de manière équilibrée ?

2. Nous allons d'abord considérer le modèle complet (1) (fichier : `modeleAB_complet.txt`), qui suppose l'existence de deux populations de cellules productrices d'anticorps (à long et courte durée de vie). Explorons d'abord les conditions initiales, puis lançons le fit.

3. Commentez les courbes individuelles obtenues.

4. Régardez les résultats obtenus, les tests et les propositions. Notez le AIC (Akaike Information Criterion) pour une comparaison future.

5. Suivant les conclusions de **4.**, modifiez le modèle et répétez **3.** et **4.** jusqu'à obtention d'un modèle stable. Sauvegardez le projet.

6. Pour le modèle complet, une solution analytique existe : nous allons voir si en utilisant cela, nous pouvons obtenir de meilleurs résultats. Ce modèle est contenu dans le fichier `modeleAB_analytic.txt`. Répétez **2.**, **3.**, **4.** en utilisant le meilleur modèle obtenu au point **4.**. Sauvegardez le projet.

1. Andraud, Mathieu, et al. "Living on three time scales : the dynamics of plasma cell and antibody populations illustrated for hepatitis a virus." PLoS Comput Biol 8.3 (2012) : e1002418.

7. En sachant que la demi-vie de la population i est donnée par $t_{1/2}(i) = \ln 2 / \delta_i$, notez les demi-vies des 3 populations. Est ce que leur estimation semble fiable ? Regardez l'erreur relatif.

8. Copiez et modifiez le fichier `modeleAB_analytic.txt` pour avoir le modèle asymptotique (on suppose dans ce cas $\delta_L = 0$). Repetez 6., 7. avec ce nouveau modèle. Est ce que les estimations semblent plus stables ? Est ce que les demi-vies obtenues avec ce modèle pour les populations S et Ab sont conformes à celles obtenues précédemment. Comparez les différents modèles à l'aide du score AIC.

9. Choisissez l'un des vos porjets sauvegardés.

- Tracez le "Visual predictive check" (VPC) et la distribution des prédictions. Ajoutez les données et les percentiles. Interpréter. Le modèle décrit-il bien la variabilité de la population ?
- Quel paramètre présente la plus grande variabilité inter-individuelle (écart-type des effets aléatoires) ?
- Examinez la répartition des paramètres individuels estimés. Les paramètres individuels estimés semblent-ils suivre leur distribution théorique (estimée) ?
- Regardez le graphique "Paramètres individuels vs covariables". Sur quel paramètre la covariable "GROUP" semble avoir un impact majeur ?
- Confirmer en examinant les tests statistiques effectués entre covariables et effets aléatoires.

Note : N'hésitez pas à consulter la documentation et les études de cas de Monolix (<http://monolix.lixoft.com/>). On y trouve notamment des exemples sur la manière d'estimer des paramètres individuels en utilisant une approche bayésienne (particulièrement pertinente lorsqu'elle est combinée à une modélisation à effets mixtes). Monolix peut également être utilisé pour d'autres types de données. Les projets Monolix peuvent également être combinés au paquet R `simulx` pour les simulations dans un contexte de population (comme la conception d'un essai clinique).