

Projet pharmacométrie ENSAI

Année 2020 – 2021

Emmanuelle Comets, Jérémie Guedj, Marion Kerioui
INSERM UMR 1137

NB : Le rapport doit donner les résultats sous forme rédigée et doit comprendre en annexe les programmes réalisés avec annotation.

1. Modélisation de la dynamique tumorale

On souhaite analyser la pharmacodynamique de l'atezolizumab, un anticorps monoclonal, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine. Les patients sous atezolizumab reçoivent une dose fixe de 1200 mg tous les 1^{ers} jours de chaque cycle de 21 jours.

Un scanner est effectué toutes les 9 semaines environ afin de suivre l'évolution de la taille de leurs lésions cancéreuses, déterminées selon les critères RECIST v1.1 comme la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles (SLD = « Sum of Longest Diameters »).

Le jeu de données ci-joint (PD_data_tumor_growth_no_NA.txt) se compose de :

- ID : identifiant du patient
- time : temps (en jours post-inclusion)
- SLD : somme des diamètres les plus longs des lésions cibles (en millimètres)

Ainsi que 3 covariables mesurées à baseline :

- AGE : âge du patient
- BLIVER : présence (1) ou absence (0) de métastases au foie à baseline
- BHBG : Hémoglobine à baseline exprimée en g/L

1. Décrire les données et en proposer une représentation graphique. Commenter.

2. On propose d'ajuster les trois modèles de croissance tumorale suivants (extraits de la littérature) aux données :

Modèle de Wang - $SLD(t) = BSLD \exp(-d * t) + g * t$

Modèle de Stein-Fojo - $SLD(t) = BSLD (\exp(-d * t) + \exp(g * t) - 1)$

Modèle de Chatterjee - $SLD(t) = BSLD (\phi \exp(-d * t) + (1 - \phi) \exp(g * t))$

Où :

- SLD est la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles,
- t est le temps depuis l'initiation du traitement (baseline),
- $BSLD$ est le SLD à baseline,
- d est un paramètre représentant la vitesse de décroissance initiale de la tumeur,
- g est un paramètre représentant la vitesse de croissance de la tumeur une fois que le traitement n'est plus efficace,
- ϕ est un paramètre de convexité (compris entre 0 et 1).

Etablir une stratégie pour trouver des valeurs initiales pour chacun des paramètres, pour chaque modèle.

3. Quel modèle décrit le mieux les données ? Etablir une stratégie de sélection du modèle qui ajuste au mieux les données. Commenter les choix du modèle structural, du modèle d'erreur, les résultats et l'adéquation du modèle. Fournir les tableaux et graphiques qui semblent adéquats.

Pour répondre à cette question, il vous faudra créer un fichier .txt contenant votre modèle qui puisse être lu directement par MONOLIX. Ci-dessous, un exemple de fichier modèle contenant le modèle de Wang. Les deux autres modèles devront être implémentés par vos soins.

DESCRIPTION: Wang's model description with an analytical expression

[LONGITUDINAL]

input = {BSLD, d, g}

EQUATION:

$SLD = BSLD * \exp(-d * t) + g * t$

OUTPUT:

output = {SLD}

NB : Le fichier de données est directement lisible par Monolix.

NB2 : Il pourra être nécessaire de désactiver le critère autostop pour le calcul des paramètres de population (conseil : prendre 500 itérations pour la phase exploratoire, 200 pour la phase de lissage, et augmenter si cela n'est pas suffisant). Il faudra également choisir la distribution adéquate afin d'assurer les bonnes contraintes pour chacun des paramètres.

4. On souhaite à présent tester les covariables au sein du modèle de population. Expliquez votre démarche pour construire un modèle de population où toutes les covariables sont significatives. Donner les résultats finaux de ce modèle.

5. A quel temps la taille de tumeur prédite est-elle minimale ?

2. Modélisation de la cinétique virale du SARS-CoV-2

Les données de cet exercice sont de vraies données issues de patients infectés par le SARS-CoV-2 en mars 2020 et chez lesquels une mesure fréquente de la charge virale nasopharyngée était effectuée. L'objectif de cet exercice est de vous faire réfléchir sur les bases de l'analyse de la cinétique virale, à l'aide d'un modèle simple.

Présentation des données :

- ID : identifiant du patient
- Time_sympt : temps (en jours) depuis l'apparition de symptômes de la maladie
- Time_inf : temps (en jours) depuis l'infection, obtenu en faisant l'hypothèse que l'infection a lieu 5 jours avant l'apparition des symptômes (Time_inf = Time_sympt + 5)
- LVL: log10 de la charge virale en copies ARN/mL (la quantité à modéliser).

1. Décrire les données et en proposer une représentation graphique. Commenter.

NB : représenter les données depuis le temps estimé d'infection. Pour le besoin de la représentation graphique on supposera qu'à $t=0$ la quantité de virus est de 1 virus par mL de sang (c'est-à-dire 0 en échelle logarithmique)

2. On propose d'utiliser un modèle de cinétique virale basé sur un système d'équations différentielles ordinaires pour modéliser ces données :

$$\frac{dT}{dt} = -\beta VT$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta VT - kI_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = kI_1 - \delta I_2$$

$$\frac{dV}{dt} = pI_2 - cV$$

2a. Que représentent dans ce modèle les paramètres β , p et δ ? Quelle est leur unité ?

2b. Etablir une stratégie de sélection du modèle qui ajuste au mieux les données. Commenter les choix des valeurs initiales des paramètres, du modèle d'erreur, la sélection des effets aléatoires, les résultats et l'adéquation du modèle. Fournir les tableaux et graphiques qui semblent adéquats. Pour les graphiques représenter les prédictions du modèle entre $t=0$ et $t=30$ jours post infection.

NB : On supposera qu'à $t=0$ (conditions initiales), le système est dans les conditions suivantes : $T(t=0) = 1.33 \cdot 10^6$ cellules/mL ; $I_1(t=0) = 0$ cellules/mL ; $I_2(t=0) = 0$ cellules/mL ; $V(t=0) = 0.03$ copies ARN/mL. En outre on supposera que les paramètres k et c sont connus et n'ont pas besoin d'être estimés, et sont égaux à $k=5 \text{ jour}^{-1}$ et $c=10 \text{ jour}^{-1}$

3. Depuis début 2021, il existe des traitements antiviraux capables de diminuer la production de virus par les cellules infectées d'environ 90% (c'est-à-dire qu'après la mise sous traitement, p est égal est $p^*(1-0.9)$). En supposant qu'un tel traitement puisse être initié dès l'apparition des symptômes, quel serait l'impact de ces traitements sur le pic de charge virale et sur le moment où celle-ci devient indétectable ?

NB : on supposera que la limite de détection de la charge virale est de $1.8 \log_{10}$ copies ARN/mL