

Modélisation de la désimmunisation de patients en hyperimmunité et en attente de greffe

Matthias MAZET, Kento OKADO, Enzo VIGNAUD

2025-04-10

Contents

<i>Contexte</i> => Modifié	2
<i>Méthodes</i>	2
<i>Données</i> => Modifié	2
<i>Protocole</i> => Modifié	4
<i>Data management</i> => Non modifié	4
<i>Analyses descriptives</i> => Modifié	5
<i>Modélisation</i> => Non modifié	6
<i>Simulation de protocole</i>	8
Résultats	8
<i>Analyses descriptives</i>	8
<i>Modèles</i> => Non modifié	19
Discussion/Conclusion => Non modifié	19
Impact Environnemental et Sociétal => Non modifié	20
<i>Impact environnemental personnel</i>	20
<i>Impact global du projet</i>	20
<i>Politique de la structure d'accueil</i>	20
<i>Bibliographie</i> => Ajout	21

Informations à rajouter sur le première page :

- Logo TIMC ; Logo CHUGA ; Référent : Caroline BAZZOLI
- Confidentialité des données

Contexte => Modifié

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé publique majeur (1). En France, en 2021, 93 084 patients nécessitaient un moyen de suppléance rénale : 51 662 par dialyse et 41 422 par transplantation rénale (TR) (2). Hors, La greffe d'un rein montre encore aujourd'hui un certain taux d'échec, avec une probabilité de rejet du greffon de 10-20% durant l'année suivant l'opération (3).

De nombreux freins contribuent à cette probabilité de rejet. Parmi eux, l'immunisation anti-HLA (Human Leukocyte Antigen), secondaire à une transplantation antérieure, une transfusion ou une grossesse, correspond à l'apparition chez le receveur potentiel d'anticorps anti-HLA dirigés contre le HLA de donneurs potentiels (4). Ces anticorps favorisent l'augmentation du Taux de Greffon Incompatible (TGI) du receveur, ce taux correspondant au pourcentage de reins proposés en France sur les cinq années précédentes que le système immunitaire du patient rejetterait. Les patients pour qui ce TGI dépasse les 80% sont qualifiés d'hyperimmunisés.

Les patients hyperimmunisés restent en dialyse en moyenne 35 mois plus tard que les autres patients, ce qui représente un surcoût moyen de 233 000 € pour l'hémodialyse pour un seul patient (2). Pour ceux ayant un TGI de 100%, ils sont dits pratiquement non accessibles à la greffe car possédant des anticorps dirigés contre 100% des reins proposés en France les 5 années précédentes.

Différentes options existent pour améliorer l'accessibilité à la TR chez ces patients hyperimmunisés. Parmi ces options, la désimmunisation vise à retirer plus ou moins durablement les anticorps anti-HLA chez les patients en attente de greffe afin de diminuer leur TGI et donc augmenter le nombre de donneurs potentiels (5). Hors, cette procédure est encore relativement expérimentale et les protocoles décrits varient dans la littérature (6).

Dans la majorité des cas, la désimmunisation associe un protocole d'immunosuppression standard (médicaments ?) à des séances d'aphérèses dont l'objectif est de traiter le plasma des patients en retirant les anticorps (et notamment les anti-HLA). Ces séances d'aphérèses peuvent être réalisées à l'aide de différentes techniques, et notamment celle dite d'immunoabsorption (IA). Cette technique innovante, bien que réalisée dans peu de centres de transplantation en Europe et en France (7), est celle privilégiée au CHU Grenoble-Alpes dans le protocole de désimmunisation.

Afin de pouvoir envisager une TR, les patients suivant ce genre de protocole doivent posséder une quantité d'anticorps anti-HLA significativement "*négligeable*". Cette quantité, mesurée via indicateur de fluorescence appelé Mean Fluorescence Intensity (MFI), ne doit pas dépasser le seuil des 3 000 pour Grenoble, et celui des 2 000 au niveau national (8). Si le patient remplit cette condition, un ultime test de compatibilité donneur-receveur, appelé cross match (9), est réalisé avant de lancer une procédure de greffe.

Cette étude a donc cherché à décrire et modéliser la décroissance des anticorps anti-HLA. Le système immunitaire possédant une grande variété d'anticorps anti-HLA, ces derniers ont été regroupés en deux grandes classes, classe I et classe II, afin d'alléger cette première étude. Pour chaque classe d'anticorps, l'objectif était triple : modéliser la variation des MFI avant/après séance ; modéliser la variation des MFI au cours du protocole d'IA et valider ce modèle ; simuler ce modèle afin d'anticiper le moment où un patient descend en dessous du seuil de MFI.

Nous allons donc, dans la suite de ce rapport, détailler plus en profondeur les différentes méthodes employées et résultats obtenus pour les trois points suivants : les données mises en jeu ; les statistiques descriptives effectuées ; les modèles statistiques construits. Après une discussion autour de l'étude menée, vous trouverez aussi en fin de rapport une analyse sur l'impact environnemental et sociétal de ce projet.

Il est à noter que, par manque de temps et de pertinence dans les résultats, l'étude s'est principalement portée sur les anti-HLA classe I, bien que les démarches soient les mêmes pour ceux de classe II.

Méthodes

Données => Modifié

Cette étude a été réalisée à partir de données longitudinales prélevées sur dix patients hyperimmunisés en attente d'une greffe de rein au CHU Grenoble-Alpes. Les différentes variables présentes dans le jeu de données peuvent être répertoriées dans les deux tables suivantes, dont l'une recense les données relatives au patient directement, et l'autre celles relatives à la séance d'immunoabsorption.

Nom	Description	Type/Modalités
DDN	Date de naissance du patient.	Qualitative (date au format MM-JJ-AA)
Poids (kg)	Poids du patient lors de la séance.	Continue (kg)
Taille (cm)	Taille du patient lors de la séance.	Continue (cm)
Sexe	Sexe du patient.	Binaire (H/F)
Grossesses	Nombre de grossesses du patient antérieures au protocole.	Discrète (0-4 pour les femmes ; NC [Non Concerné] pour les hommes)
Greffe antérieure	Nombre de greffes de rein antérieures au protocole.	Discrète (0 ; 1 ; 2)
Type de donneur	Statut du donneur.	Qualitative (DD [Donneur Décédé] ; DV [Donneur Vivant] ; ND [Non Donné] ; NC [Non Concerné])
Transfusion Unités	Donneur ayant déjà été transfusé auparavant.	Binaire (Oui ; Non)
Transplantectomie	??	Discrète (ou NC [Non Concerné])
Date greffe post désimmunisation	??	(0-2 ; Non ; NC [Non Concerné])
	Date de la greffe post séances d'aphérèse	Qualitative (date au format MM-JJ-AA ; Non greffé)

Tab. 1 : Description des données relatives aux patients

Nom	Description	Type/Modalités
Time	Numéro du prélèvement effectué.	Qualitative (t1, t2, ..., t20)
Epitope majoritaire*	Épitope de l'anticorps principal observé.	Qualitative
Type de locus*	Locus de l'anticorps principal observé.	Qualitative
Type de Bille*	Type principal des billes utilisées dans la colonne de traitement.	Qualitative
Sérologie*	??	Qualitative
MFI*	Quantité d'anticorps anti-HLA présent dans le corps.	Continue (unité ?)
PRA CLASSE I(ou II)*	??	??
Prozone*	Présence d'un effet prozone au premier prélèvement, i.e. une saturation de la colonne de traitement.	Binaire (Oui ; Non)
Origine Immunisation*	Raison de la présence d'anticorps anti-HLA chez le patient.	Qualitative (Greffe ; Transfusion ; Conjoint)
Date séance	Date de la séance d'immunoabsorption.	Qualitative (date au format MM-JJ-AA)
Heure début (branchement)	Heure de début de la séance.	Qualitative (heure au format h:min)
Heure fin (débranchement)	Heure de fin de la séance.	Qualitative (heure au format h:min)
Durée de la séance (min)	Durée de la séance d'immunoabsorption.	Continue (min)
Nombre d'utilisation de la colonne	Nombre de colonnes de traitement utilisées au cumul des séances	Discrètes (1-12)
Monet : 0/N	Utilisation du filtre Monet sur la colonne de traitement.	Binaire (Oui ; Non)
Volume plasma prescrit	Volume de plasma prescrit à traiter.	Continue (mL)
Volume plasma traité	Volume de plasma réellement traité lors de la séance d'immunoabsorption.	Continue (mL)

Tab. 2 : Description des données relatives aux séances d'aphérèses

* : Variables présente pour chaque classe d'anticorps anti-HLA (Classe I et Classe II).

Protocole => Modifié

Actuellement, le protocole d'immunoabsorption se répartit en dix séances de désimmunisation étalées sur 2 semaines, avec généralement une pause de deux jours le week-end. Chaque séance vise à faire baisser la quantité d'anticorps anti-HLA chez un patient en prélevant son plasma et en le traitant à l'aide d'une colonne de désimmunisation. Cette quantité est contrôlée via le Mean Fluorescence Index (MFI). À la fin du protocole, l'objectif est alors que le patient possède une valeur de MFI inférieure à 3 000, puisque les patients sont tous suivis au CHU Grenoble-Alpes.

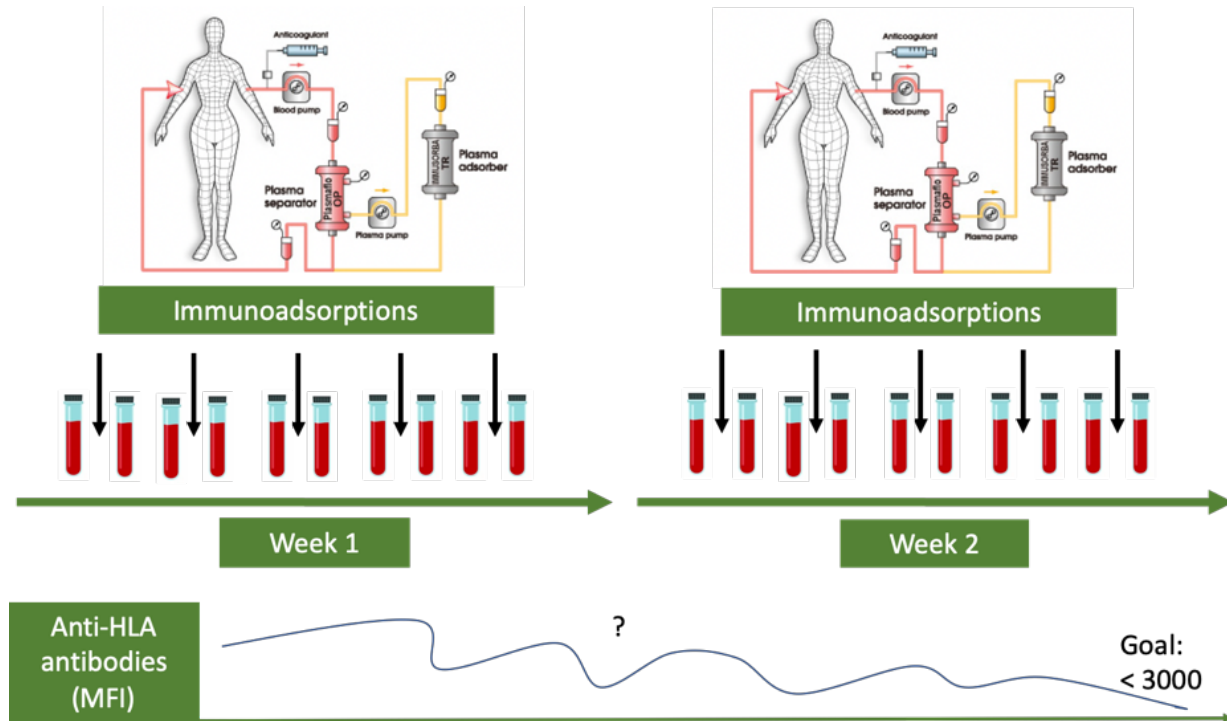


Fig. 1 : Schéma du protocole de désimmunisation

Afin de suivre l'évolution de la quantité de MFI chez un patient au cours du protocole, deux relevés sont réalisés à chaque séance d'immunoabsorption, un avant le début de la séance et un autre à la fin. Chaque patient est donc associé à vingt relevés de MFI.

Data management => Non modifié

- Harmonisation
- Vérification des données / incohérence
- Données manquantes : variable d'intérêt et/ou covariables
- Création de nouvelles variables

Spécifier les prozone/dilutions pas les lignes 1/10 + patient 2 dilue classe I + patient 7 dilue classe II

Afin de pouvoir exploiter les informations de chaque patient, nous avons commencé par traiter l'ensemble du jeu de données. Pour cela, nous avons créé un script R permettant de le mettre en forme de manière automatique par un script R, pour le jeu de données actuel mais aussi qu'il puisse s'adapter si les données venaient à s'alimenter.

La première étape a été de renommer toutes les variables du jeu de données afin de les raccourcir tout en pouvant les comprendre aisément lors de l'interprétation, notamment pouvoir différencier les variables des classes I et II qui sont autrement identiques.

Par la suite, le jeu de données fut nettoyé en commençant par le retrait des variables jugées “inutiles” car elles contenaient des informations répétitives ou des modalités constantes pour tous les individus.

Dans notre base, nous possédions aussi les informations de patients pour lesquels les valeurs de MFI étaient diluées pour cause de précision des prélèvements, nous avons alors fusionné les profils de patients dilués et originaux afin de ne conserver que les informations pertinentes.

Ensuite, un travail d'harmonisation des données a été réalisé afin de faire en sorte que toutes les modalités des variables soient comparables en termes de majuscules, termes utilisés et erreurs de saisies.

Dans la continuité de ces traitements, les valeurs nulles contenues dans le fichier ont dû être prises en charges afin de pouvoir utiliser les variables qui en contiennent dans les calculs de modèles ou les fonctions appelées en R. Quand il était possible, il a été décidé de remplacer les valeurs manquantes par les valeurs moyennes de la variable pour le patient en question. En revanche, il existe des cas où cette solution n'était pas envisageable : dans nos variables d'intérêt, car cela pourrait fausser les calculs ainsi que les conclusions tirées de cette étude. Il a alors été décidé de conserver ces variables telles quelles.

Enfin, nous avons jugé judicieux de calculer certaines variables dans le but d'analyser plus naturellement les données, par exemple en analysant l'âge au lieu de la date de naissance, ou alors analyser le jeu de données selon d'autres axes de lecture, comme avec le nombre de semaine de traitement, le temps passé depuis le début du traitement ainsi que l'évolution des MFI suite à chaque séance (variables que nous appelleront *deltaMFI* par la suite).

Pour terminer, nous avons choisi d'exporter le jeu de données nouvellement créé afin de pouvoir le réutiliser plus aisément à la fois dans des analyses R et dans le logiciel Monolix. Ces deux outils n'ayant pas exactement le même but, un jeu de données fut créé pour chaque utilisation. Le premier, destiné à R, fut exporté directement une fois le traitement terminé tandis que pour le second, à destination de Monolix, nous avons sélectionné les variables qui semblaient les plus intéressantes pour expliquer les variables d'intérêt dans les modèles générés.

Voici, en résumé dans le tableau suivant, les variables sélectionnées pour la sélection du modèle :

Nom	Description	Type/Modalités
Temps*	Écoulement du temps au fil du protocole, du premier au dernier prélèvement. (en min)	Continue
delta MFI*	Variation de la quantité de MFI entre le début et la fin d'une même séance.	Continue

Tab. 3 : Résumé des nouvelles variables

* : *covariables construites.*

Citer logiciels + versions + packages et leur version (R et Monolix).

Analyses descriptives => Modifié

Variables d'intérêt et covariables sélectionnées à préciser dans la partie Data management.

Après le nettoyage des données et la création de nouvelles variables, chaque variable a été analysée de manière univariée : distribution des modalités pour les variables qualitatives ; calcul de statistiques (moyenne, médiane, quartiles, écart-type) pour les variables quantitatives.

Une analyse des liens entre les variables d'intérêts et les autres variables à l'aide d'indicateurs de corrélation, de tests statistiques et de représentations graphiques a ensuite été menée. Ainsi, nous avons notamment observé les corrélations suivantes :

- les MFI selon le sexe ;
- les MFI selon les antécédents de transfusion ;
- les delta_MFI selon la durée de séance d'immunoabsorption ;
- la durée de séance selon le poids ;
- la durée de séance selon la taille.

Modélisation => Non modifié

Dans ce projet, nous avons utilisé des modèles non linéaires à effets mixtes pour décrire l'évolution longitudinale des quantités de MFI. Ces modèles sont utilisés quand des mesures d'un critère biologique répétées au cours du temps sont relevées sur une population de sujets.

Ils permettent de distinguer deux sources de variabilité : les effets fixes, qui reflètent la tendance moyenne au sein de la population, et les effets aléatoires, qui capturent l'hétérogénéité interindividuelle.

La forme générale du modèle s'écrit :

$$MFI_{i,j} = f(t_{ij}, \phi_i, v_i) + \epsilon_{ij}$$

où :

- $MFI_{i,j}$ est la j -ième mesure pour l'individu i ;
- f est une fonction non linéaire décrivant la dynamique du processus ;
- $\phi_i = A\beta + Bb_i$ sont les paramètres individuels de l'individu i , décomposés en effets fixes β et effets aléatoires b_i ;
- v_i représente les covariables associées à l'individu i ;
- $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ représente l'erreur résiduelle.

Modèle à un compartiment

Nous représentons la dynamique des MFI par un modèle à un compartiment, dans lequel les anticorps sont produits naturellement en continu. Les séances de désimmunisation sont modélisées comme des périodes durant lesquelles les MFI sont éliminés activement.

(Insérer un schéma du modèle compartimental ici)

La quantité de MFI dans le compartiment A suit la dynamique suivante :

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= K_p \cdot A - \mu(t) \cdot K_e \cdot A \\ A(t_0) &= A_0 \end{aligned}$$

où :

- K_p est le taux de production des MFI ;
- K_e est le taux d'élimination pendant les séances ;
- $\mu(t)$ est une fonction indicatrice valant 1 pendant les séances et 0 en dehors ;
- A_0 est la quantité initiale de MFI.

Nous avons également considéré une formulation non linéaire basée sur la cinétique de Michaelis-Menten :

$$K(t) = \frac{V_{\max} \cdot MFI(t)}{K_m + MFI(t)}$$

où V_{\max} est la vitesse maximale de la réaction, et K_m la constante de Michaelis.

Trois variantes sont testées : saturation sur le taux de production, sur le taux d'élimination, ou sur les deux simultanément.

Modèle à deux compartiments

Ce modèle distingue deux compartiments : un compartiment de production (A) et un compartiment d'élimination (B), entre lesquels les MFI circulent.

(Insérer un schéma du modèle à deux compartiments ici)

Le système est modélisé par :

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= K_p \cdot A - K_A \cdot A + K_B \cdot B \\ \frac{dB}{dt} &= K_A \cdot A - K_B \cdot B - \mu(t) \cdot K_e \cdot B \\ A(t_0) &= A_0, \quad B(t_0) = B_0\end{aligned}$$

où K_A et K_B représentent les taux de transfert entre les compartiments A et B.

Modèle *Kinetic-Pharmacodynamic* (K-PD)

Les modèles K-PD permettent de modéliser un effet pharmacodynamique sans mesurer explicitement les concentrations du médicament. Ils reposent sur l'introduction d'un compartiment fictif, représentant la "concentration virtuelle" d'un médicament induit par le traitement.

Chaque séance est modélisée comme une dose virtuelle administrée au début de la séance. Plusieurs schémas de dosage ont été testés :

- dose constante (1) à chaque séance ;
- dose croissante de 1 à 10 ;
- dose proportionnelle au volume de plasma traité ;
- dose proportionnelle à la durée de la séance.

Le système est modélisé comme suit :

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -K_{DE} \cdot A \\ \frac{dMFI}{dt} &= K_p \cdot \left(1 - \frac{IR}{EDK_{50} + IR}\right) - K_e \cdot MFI, \quad \text{avec } IR = K_{DE} \cdot A\end{aligned}$$

où K_{DE} est le taux d'élimination du compartiment virtuel, EDK_{50} le paramètre de sensibilité, et K_p , K_e les constantes de production et d'élimination.

Une reformulation permet une meilleure interprétation :

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -K_{DE} \cdot A \\ \frac{dMFI}{dt} &= K_p \cdot \left(1 - \frac{A}{A_{50} + A}\right) - K_e \cdot MFI\end{aligned}$$

où A_{50} est la quantité de médicament nécessaire pour inhiber de moitié la production des MFI.

Modèles d'inhibition de la croissance tumorale

Enfin, nous avons exploré des modèles issus de la modélisation de la croissance tumorale et de son inhibition (TGI), adaptés à notre problématique. Ces modèles présentent une dynamique proche de celle des MFI, en particulier lorsqu'on considère les MFI comme une "masse" pouvant croître ou décroître sous l'effet d'un traitement.

Le modèle général est :

$$\frac{dMFI}{dt} = g(MFI(t), K_p, x_i) - K_e \cdot MFI(t), \quad MFI(t_0) = MFI_0$$

où g représente la fonction de croissance, dépendante de K_p et d'autres paramètres spécifiques x_i , et K_e modélise l'effet d'élimination.

Estimation des paramètres

Les modèles considérés intègrent à la fois des effets fixes et des effets aléatoires. Dans un premier temps, seuls les paramètres des effets fixes seront estimés, afin de permettre la comparaison des modèles. L'estimation des effets aléatoires sera réalisée dans un second temps, uniquement sur le modèle final retenu. L'ensemble des estimations sera effectué à l'aide de l'algorithme **SAEM** (Stochastic Approximation Expectation-Maximization).

Sélection de modèles

Nous comparerons les modèles selon 3 critères :

- Critère d'information : BIC (Bayesian Information Criterion)
- Précision d'estimation des paramètres : Relative Standard Error (RSE%)
- Graphiques : Visual Predictive Check (VPC), Résidus, Individual fits

Simulation de protocole

Si possible.

Résultats

Analyses descriptives

Nous avons observé un certains nombre de résultats intéressants parmi les analyses descriptives réalisées, dont nous présentons les plus pertinentes ici.

vol_pla_traite	age	poids	taille	sexe	grossesse	transfusion	semaine	temps
Min. :4040	Min. :21.0	Min. :45.00	Min. :156.0	F:140	Min. :0.000	Non:100	Semaine 1:100	Min. : 0.00
1st Qu.:5041	1st Qu.:34.0	1st Qu.:50.98	1st Qu.:157.0	H: 60	1st Qu.:1.000	Oui:100	Semaine 2:100	1st Qu.: 51.76
Median :5856	Median :44.5	Median :61.00	Median :160.5	NA	Median :2.000	NA	NA	Median :142.00
Mean :5806	Mean :47.2	Mean :59.88	Mean :163.3	NA	Mean :1.857	NA	NA	Mean :141.52
3rd Qu.:6264	3rd Qu.:58.0	3rd Qu.:64.00	3rd Qu.:166.0	NA	3rd Qu.:3.000	NA	NA	3rd Qu.:237.82

vol_pla_traite	age	poids	taille	sexe	grossesse	transfusion	semaine	temps
Max. :8000	Max. :78.0	Max. :81.40	Max. :185.0	NA	Max. :4.000	NA	NA	Max. :295.37
NA's :4	NA	NA's :2	NA	NA	NA's :60	NA	NA	NA

Tab. 4 : Résumé des variables quantitatives

sexe	Freq
F	0.7777778
H	0.3333333

Tab. 5 : Distribution de la variable sexe

transfusion	Freq
Non	0.5555556
Oui	0.5555556

Tab. 6 : Distribution de la variable transfusion

Nous pouvons alors observer les profils des patients en notant qu'ils sont globalement équilibrés au niveau de l'âge, avec une moyenne proche de la médiane et une étendue de 56 ans. De plus, nous pouvons remarquer un poids hétérogène, bien que la taille des patients soient plutôt similaires. Ceci mène à penser à des profils morphologiques très différents. Nous voyons aussi que la plupart des patients sont des femmes ayant presque toutes porté au moins un enfant. Enfin, par rapport à l'activité des anticorps anti-HLA, nous ne pouvons pas voir d'indications précises ; il est alors judicieux de tracer cette dernière indépendamment.

Nous observons en détail quelques variables intéressante pour chaque patient :

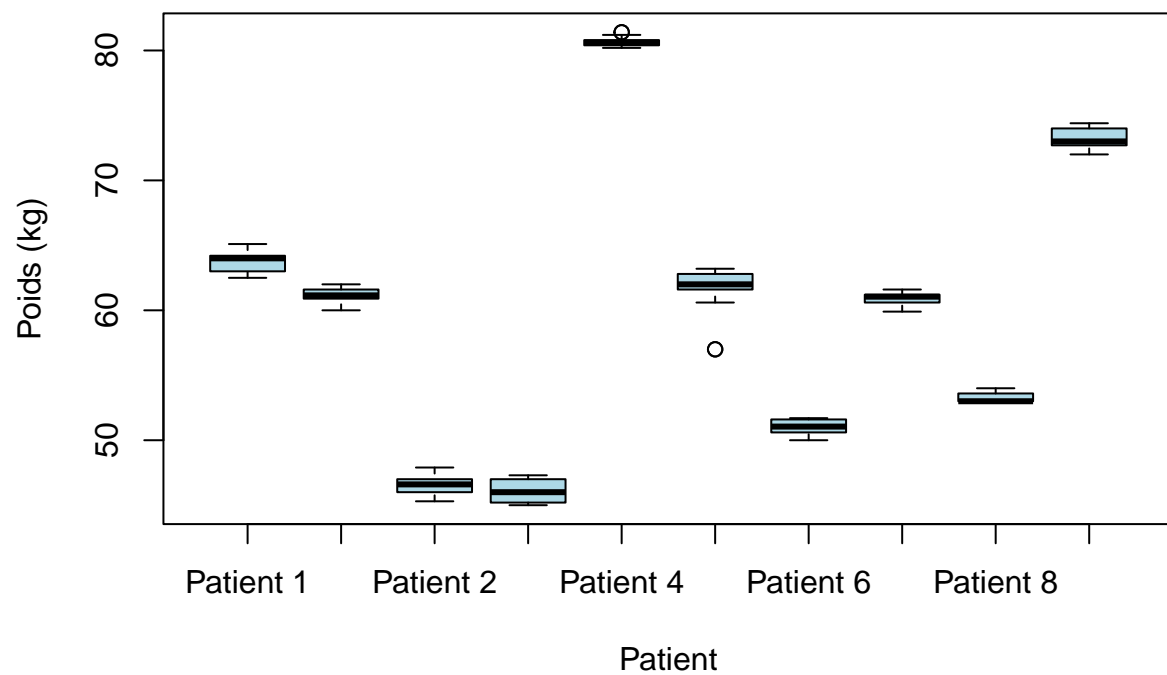


Fig. 2 : Distribution des poids mesurés à chaque séance en fonction du patient

Nous remarquons ici que le poids des patients est fluctuant entre chaque séance, sûrement dû à leur maladie ainsi qu'aux traitements suivis. Ces variations restent toutefois faibles avec un seul cas où nous remarquons une différence notable, pour le patient 5.

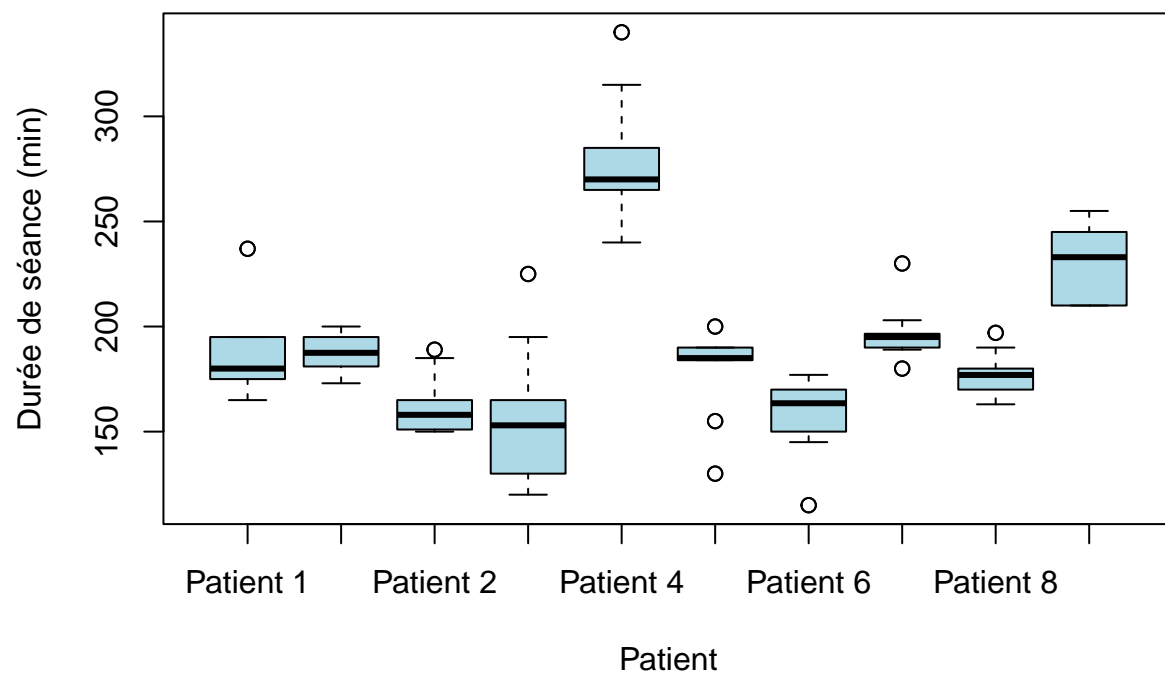


Fig. 3 : Distribution des durées de séance en fonction du patient

Ici, nous pouvons voir que les durées de séances gravitent aux alentours de 175 minutes par patient avec uniquement les patients 4 et 9 qui s'en éloignent possédant une durée plus élevée plus vers les alentours de 250 minutes.

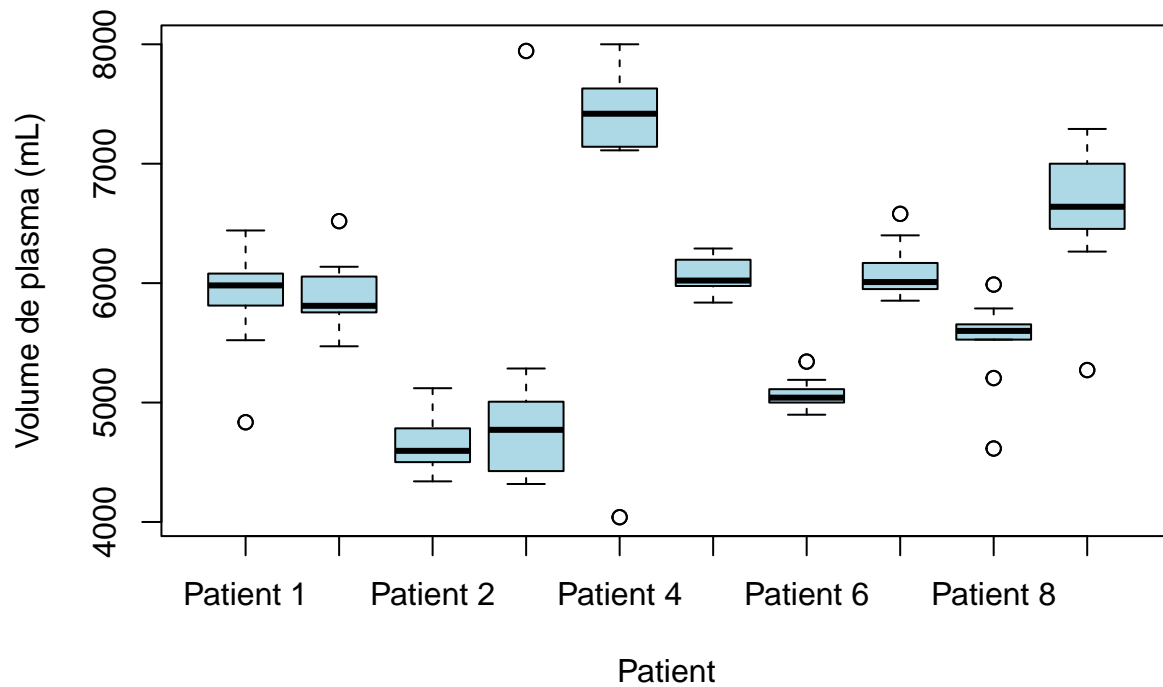


Fig. 4 : Distribution des volumes de plasma traité à chaque séance en fonction du patient

Nous pouvons voir qu'ici aussi les volume traités sont plutôt homogènes pour la plupart des patients avec encore une fois un écartement à la moyenne plus élevé pour les patients 4 et 9.

Nous représentons maintenant l'évolution de l'activité du système immunitaire des patients au cours du temps.

- **Pour la classe I :**

Nous observons l'évolution de l'activité des anticorps de classe I dans le système immunitaire des patients.

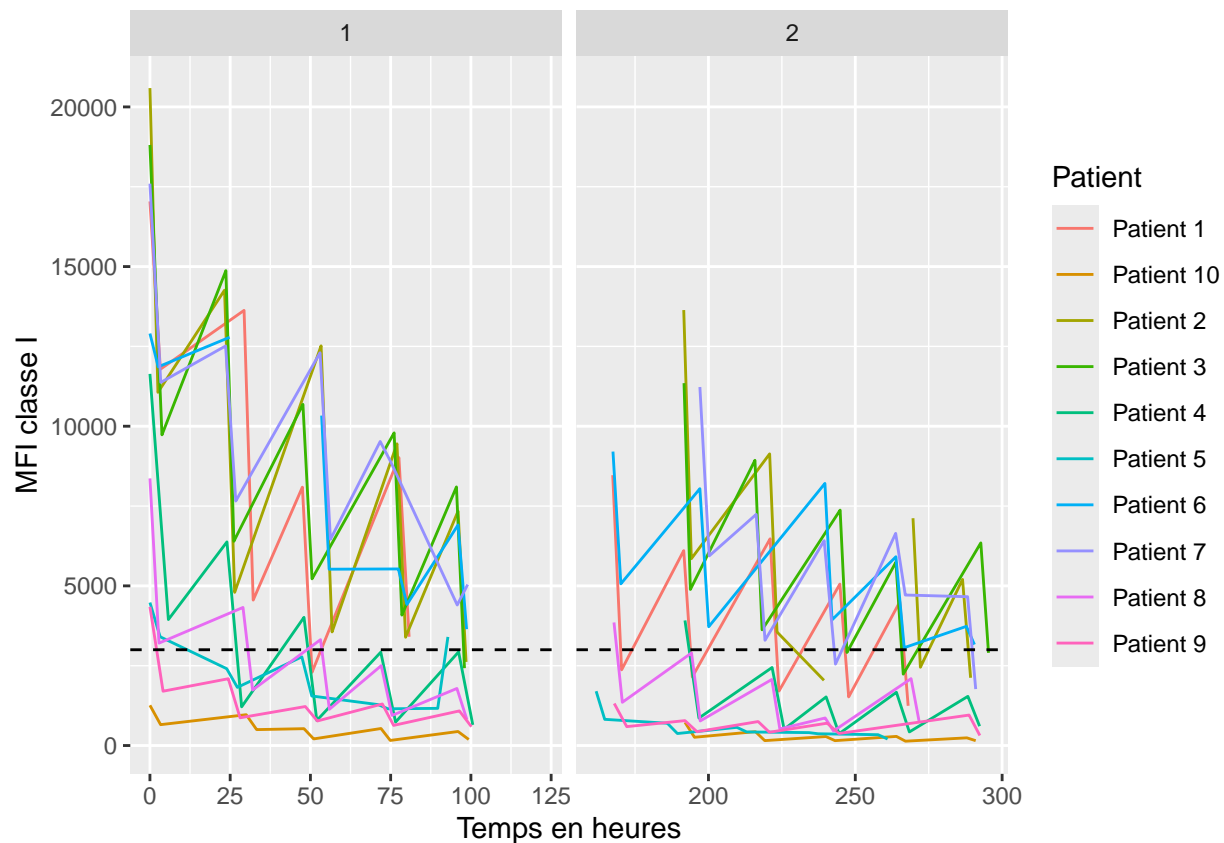


Fig. 5 : Spaghetti plot des MFI Classe I

Nous pouvons voir que les MFI chutent drastiquement pendant les séances de désimmunisation mais remontent massivement entre 2 séance. Nous observons tout de même une tendance décroissante des MFI pour l'ensemble des patients avec la majorité d'entre eux qui atteignent le seuil de 3000 à la fin de la période de traitement. En revanche, nous observons aussi un fort rebond des MFI suite à la pause du week-end entre les deux semaines de traitement.

Problème de code à régler dans cette section (résultat sur les delta_MFI)

Nous regardons maintenant les variations de cette activité au cours de chaque séance.

Tab. 7 : Résumé de la variable delta MFI Classe I

Nous confirmons alors ce que nous avons relevé précédemment ; la plupart des patients subissent une forte baisse de l'activité immunitaire lors des séances avec jusqu'à 75% de réduction de l'activité en 1 séance pour le patient 4. Au global, seul le patient 10 n'a pas subi de baisse très forte de son activité avec une baisse de seulement 1000 pour les anticorps de classe I.

Graphiquement :

Fig. 6 : Spaghetti plot des delta MFI Classe I

Nous constatons graphiquement que plus le temps passe, moins les séances sont efficaces en observant la tendance décroissante nette de ces courbes. Cependant, contrairement au rebond montré par les MFI durant le week-end, les variations de l'activité immunitaire ne semblent pas très affectées par la pause imposée du traitement.

Nous confirmons cette hypothèse à l'aide du graphique suivant:

Fig. 7 : Évolution des delta MFI classe I en fonction des séances (boxplot)

Ce graphique nous permet bien d'affirmer que le traitement perd en efficacité sur les anticorps de classe I avec une forte réduction de la variabilité de la première séance à la dernière et une médiane qui diminue aussi au fur et à mesure. Nous pouvons aussi observer ici le phénomène dû à la coupure du traitement pendant le week-end avec une baisse qui se fait en deux étapes, une première pendant les cinq premières séances et une deuxième pendant les cinq dernières.

• Pour la classe II :

Nous observons l'évolution de l'activité des anticorps de classe II dans le système immunitaire des patients.

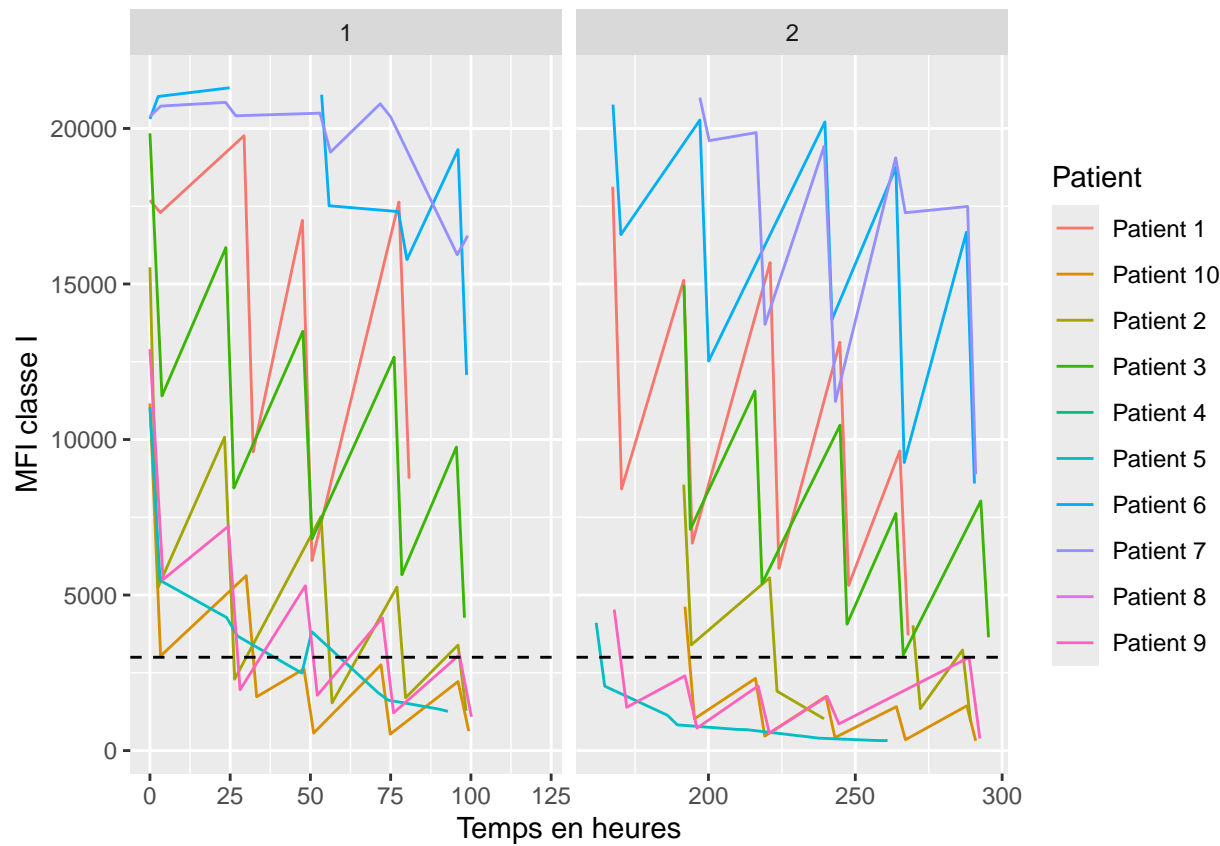


Fig. 8 : Spaghetti plot des MFI Classe II

Nous pouvons voir que l'activité des anticorps de classe II semble être de la même nature que celle des anticorps de classe I avec de fortes chutes pendant les séances mais avec cette fois ci des remontées encore plus fortes entre les séances. Nous remarquons que l'effet de la pause du week-end est au moins aussi importante que pour la classe précédente. Le tout mène les MFI à ne passer le seuil de 3000 que pour 30% des patients.

Problème de code à régler dans cette section (résultat sur les delta_MFI)

Afin d'avoir plus de détails, nous regardons maintenant les variations de cette activité durant chaque séance.

Tab. 8 : Résumé de la variable delta MFI pour la Classe II

Nous observons que bien que les évolutions moyennes des MFI de classe II soient globalement plus fortes que celles de classe I, avec par exemple 3 réductions moyennes de MFI au dessus de 65% et des deltaMFI plus élevés, comme évoqué

précédemment le rebond entre chaque séance ne permet alors pas de conserver l’inertie de ces baisse et ne permet pas de finir sous la barre des 3000.

Graphiquement :

Fig. 9 : Spaghetti plot des delta MFI Classe II

Comme la remontée après chaque séance est très haute, nous ne remarquons ici pas de baisse notable de l’effet des séances d’immuno-absorption ni même aucune tendance générale des variations d’activité avec certains patients pour qui les séances perdent et efficacité, d’autres stagnent et enfin d’autres pour qui elle augmente. Le traitement ne semble alors pas très concluant pour diminuer l’activité des anticorps de classe II.

Nous confirmons cette hypothèse à l’aide du graphique suivant

Fig. 10 : Évolution des delta MFI classe II en fonction des séance (boxplot)

Nous remarquons bien qu’au global le traitement ne semble pas perdre en efficacité au cours du temps sur les anticorps de classe II bien que nous aurions finalement pu penser l’inverse en n’observant que la première semaine de traitement.

Nous passons maintenant à l’étude des liens entre les variables, nous n’avons conservé que les relations qui semblaient importantes à étudier. Nous commençons par nous intéresser aux liens existants avec les MFI.

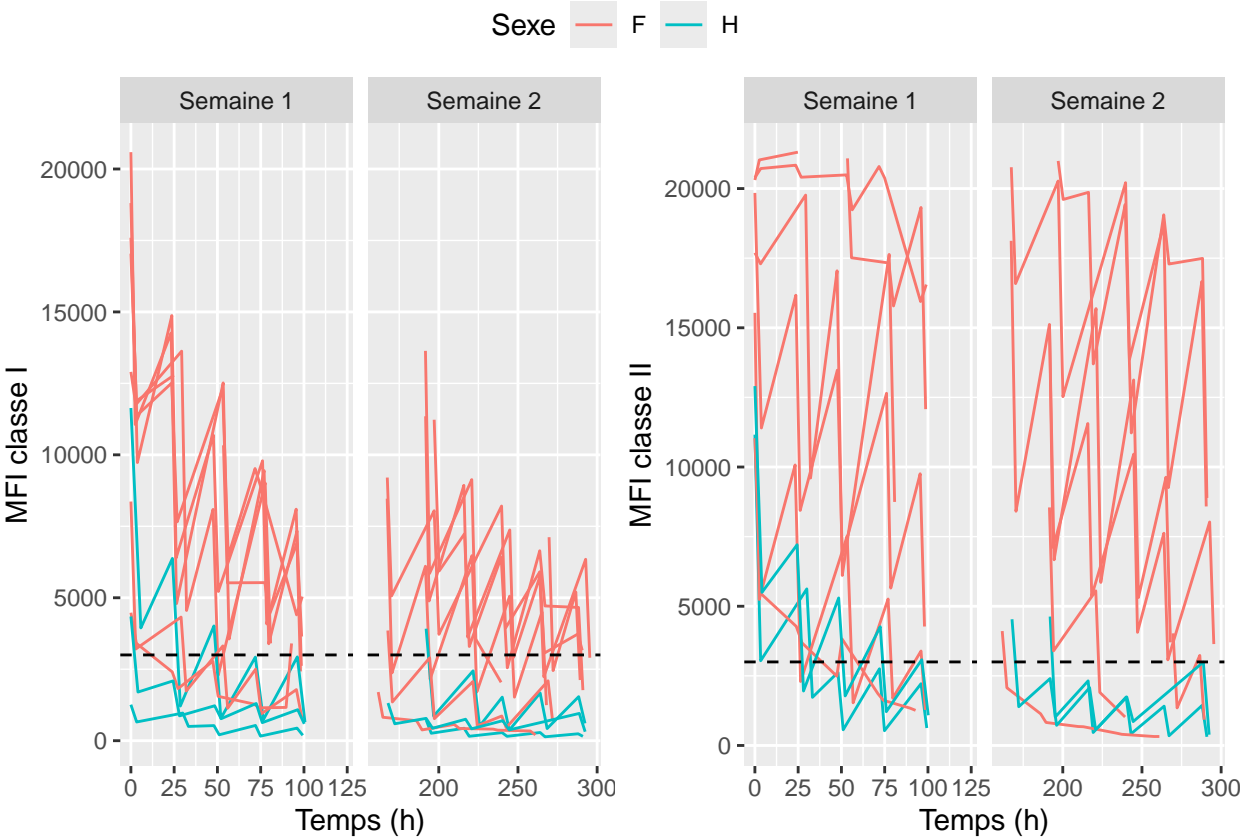


Fig. 11 : Spaghetti plots des MFI en fonction du sexe

Nous pouvons observer dans les cas de chacune des deux classes d’anticorps, l’activité du système immunitaire des femmes semble être plus élevée que celle des hommes. Il semble donc y avoir un lien entre le sexe du patient et l’activité de son système immunitaire.

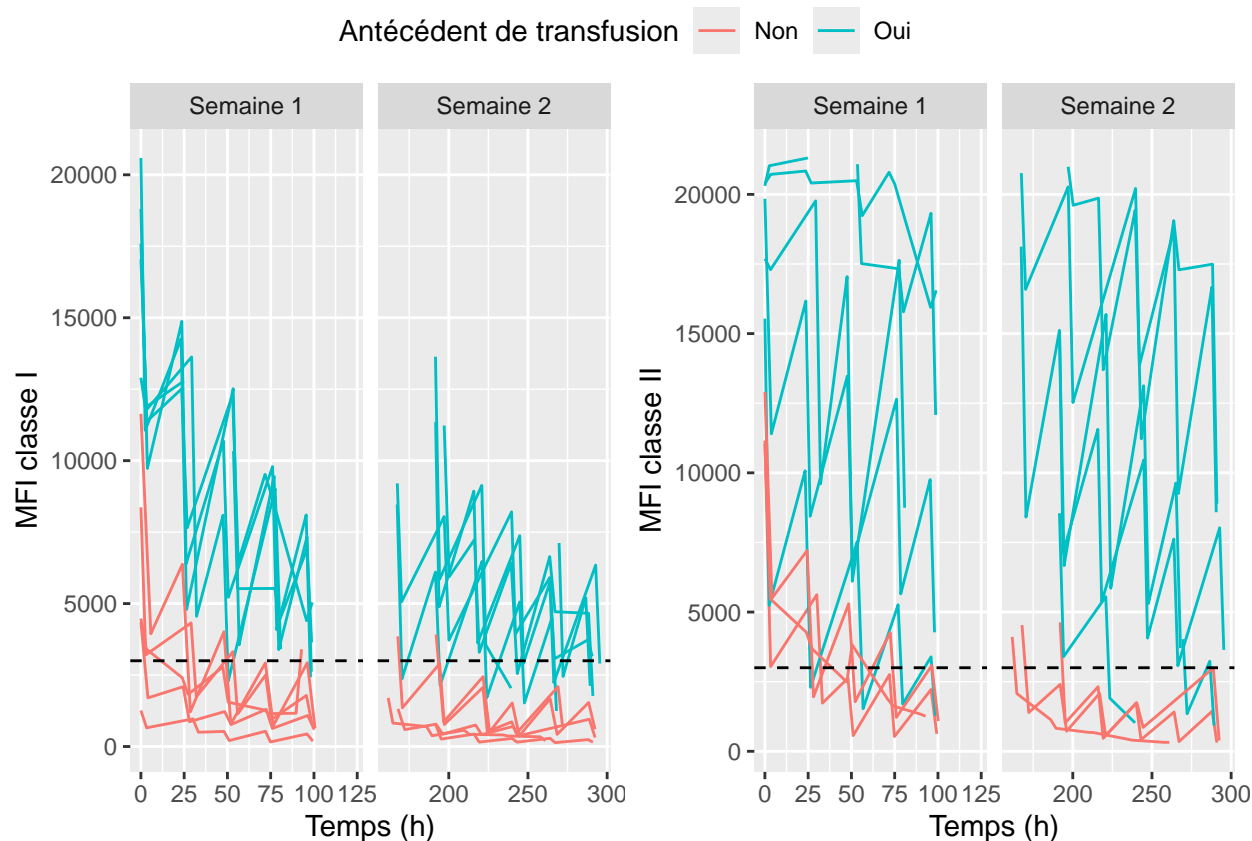


Fig. 12 : Spaghetti plots des MFI en fonction des antécédents de transfusion

En voyant ces graphiques, nous pouvons penser que les patients ayant déjà été transfusés ont, pour les deux classes d'anticorps, une activité immunitaire plus élevée que ceux n'en n'ayant jamais eu. Il semblerait alors que les antécédent de transfusion aient bien un impact sur le niveau des MFI.

Nous nous intéressons maintenant aux liens existants avec les `delta_MFI`.

Problème de code à régler sur les `delta_MFI`

En observant les représentations graphiques, nous ne parvenons pas à déterminer ed relation liant les deux variables. En regardant les coefficients de corrélation linéaire, nous confirmons qu'il ne semble exister aucune corrélation linéaire entre les `delta_MFI` et la durée des séances.

Enfin, nous nous intéressons aux liens entre les autres variables.

R2 de la relation (durée de séance ~ poids) : 0.686

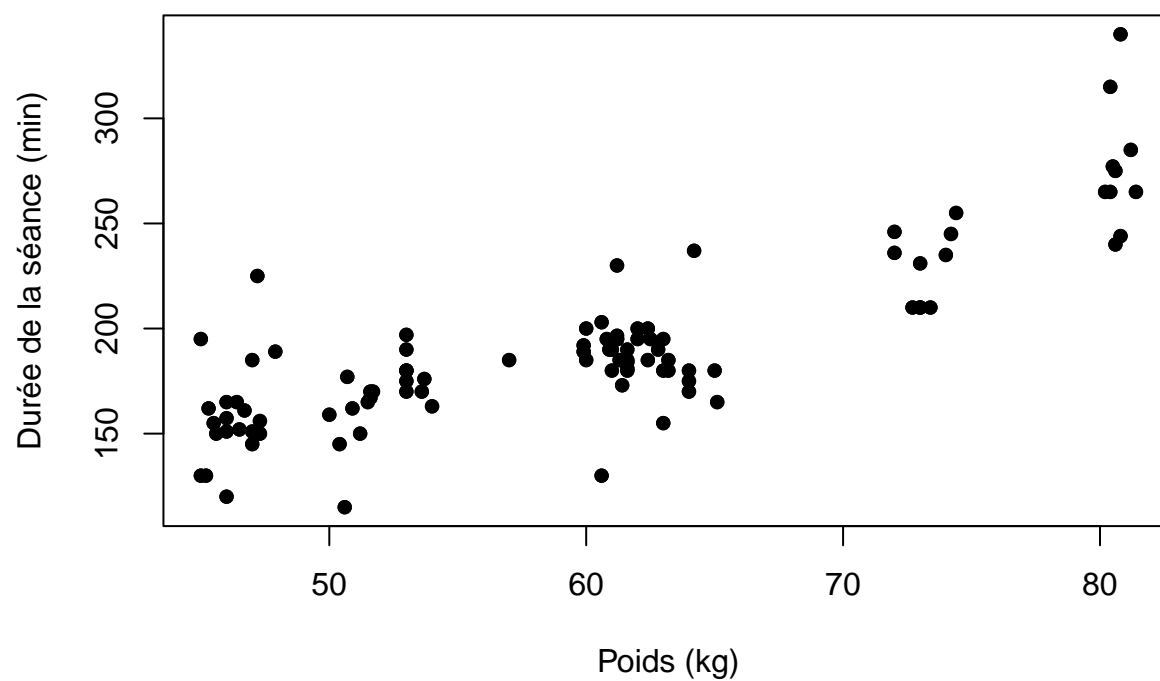


Fig. x : Évolution de la durée de la séance selon le poids du patient

En regardant le graphique et le calcul du R^2 de la relation, il semble y avoir une corrélation linéaire positive modérée entre la durée des séances effectuées par les patients et leur poids

R2 de la relation (durée de séance ~ taille) : 0.699

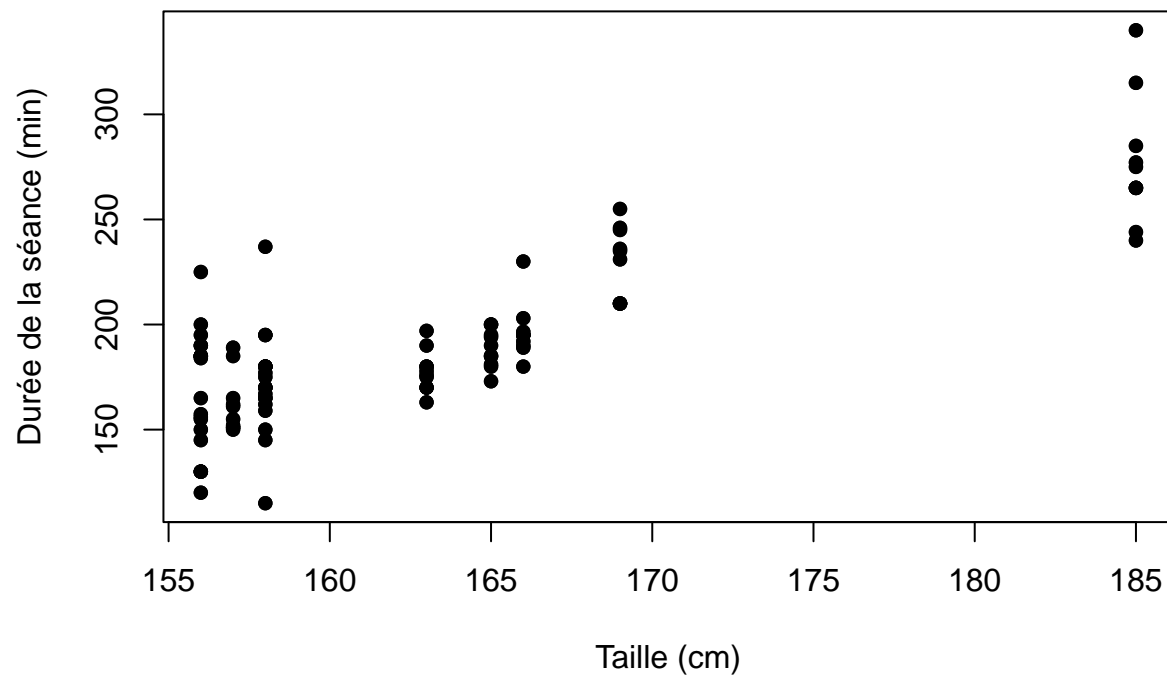
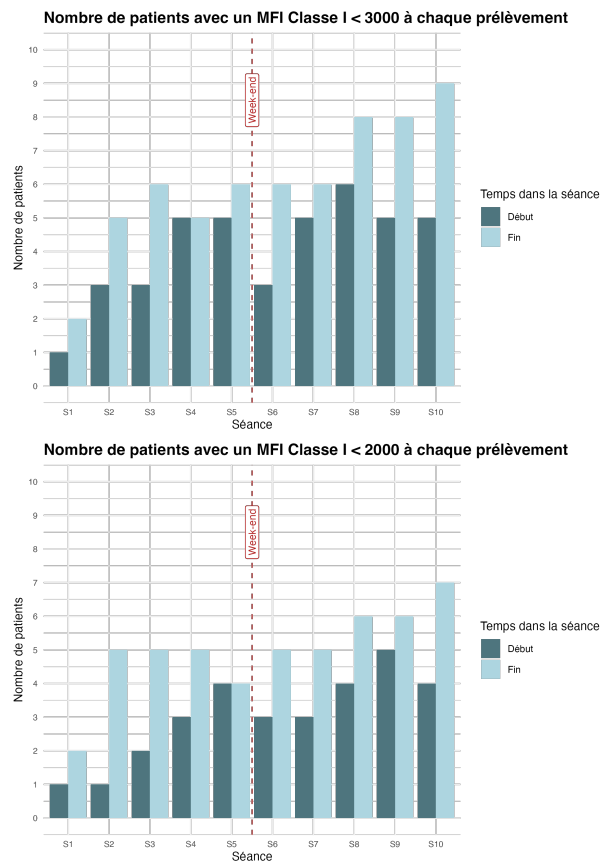


Fig. x : Évolution de la durée de la séance selon la taille du patient

Comme précédemment, au vu du graphique et de l'indicateur de corrélation, la durée de la séance semble être liée modérément et de façon linéaire positive à la taille des patients.

Résultats sur les seuils de MFI par prélèvement : *(commentaires à faire)*



Patient	MFI à t1	Premier prélèvement avec MFI < 3000	Prélèvement à partir duquel le patient reste sous 3000 MFI
Patient 2	20589.0	t10	t20
Patient 3	18808.0	t10	t20
Patient 7	17596.0	t16	t20
Patient 1	17040.0	t6	t20
Patient 6	12903.0	Non atteint	Non atteint
Patient 4	11639.0	t4	t12
Patient 8	8365.5	t4	t12
Patient 5	4478.0	t3	t11
Patient 9	4345.0	t2	t2
Patient 10	1260.0	t1	t1

Patient	MFI à t1	Premier prélèvement avec MFI < 2000	Prélèvement à partir duquel le patient reste sous 2000 MFI
Patient 2	20589.0	Non atteint	Non atteint
Patient 3	18808.0	Non atteint	Non atteint
Patient 7	17596.0	t20	t20
Patient 1	17040.0	t16	t20
Patient 6	12903.0	Non atteint	Non atteint
Patient 4	11639.0	t4	t14
Patient 8	8365.5	t4	t20
Patient 5	4478.0	t4	t11
Patient 9	4345.0	t2	t4
Patient 10	1260.0	t1	t1

Fig. x : Résultats des franchissements de seuils par patient

Modèles => Non modifié

Résultats des modèles (graphiques + indices de qualité/comparaison) :

- modèles K-PD.
- modèles TGI.

Meilleur modèle : lequel et pourquoi.

Discussion/Conclusion => Non modifié

Objectif de l'étude : modéliser l'évolution de la quantité de MFI au cours du protocole afin d'anticiper le moment où une greffe devient possible => réduire la charge du protocole pour les patients.

Principaux résultats :

- Quelle(s) covariable(s) influence(nt) l'évolution du taux de MFI ?
- Meilleur modèle : rappel de ses paramètres d'entrée + fiabilité

Limites de l'étude (hypothèses, a priori...) :

- Pas assez de patients/données ?
- Compréhension du système immunitaire encore trop limité ?

Ouverture : qu'est-ce qu'il pourrait être fait par la suite ?

- Améliorer la précision des prélèvements ?

Impact Environnemental et Sociétal => Non modifié

Cf site et pdf sur Moodle.

Impact environnemental personnel

- Trajets domicile-travail et autres déplacements.
- Consommation des équipements utilisés (ordinateurs fixes ou portables, temps d'utilisation serveur, etc.).
- Autres impacts ?

Impact global du projet

Impact environnemental

Impact sociétal

Politique de la structure d'accueil

Pas concerné pour ce projet. (?)

Bibliographie => Ajout

1. Andrassy KM. Commentaire sur "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease". 2013;
2. "Réseau épidémiologie, information, néphrologie - rapport annuel 2022". 2022;
3. Affentranger M. "La science face au manque d'organes". 2020;
4. Jackson JK et al. "How do highly sensitized patients get kidney transplants in the united states?". 2020;
5. Malvezzi P et al. "Desensitization in the setting of HLA-incompatible kidney transplant". 2018;
6. Marfo K et al. "Desensitization protocols and their outcome". 2011;
7. WF C. "Plasma exchange for renal disease: Evidence and use 2011". 2012;
8. "Modélisation de la desimmunisation de patients en attente de greffe".
9. Patel R et al. "Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation". 1969;