

Rapport de projet tutoré

Matthias MAZET, Enzo VIGNAUD, Kento OKADO, Léonie BREUZA

2025-04-06

Contents

Context	2
Méthodes	2
Résultats	6
Discussion/Conclusion	6
Impact Environnemental et Sociétal	6

-
- mettre les bouts de codes en annexe ?
-

Context

Les greffes de reins possèdent encore aujourd’hui une certaine probabilité de rejet du greffon par le patient. Cette probabilité augmente fortement (>80%) lorsque ce dernier souffre d’hyperimmunité, c’est-à-dire que son système immunitaire produit une quantité excessive d’anticorps, et notamment d’anticorps anti-HLA responsables du rejet de greffon.

Actuellement, les patients atteints d’hyperimmunité suivent un protocole d’immunoabsorption visant à réduire plus ou moins durablement la quantité d’anticorps anti-HLA dans leur corps, et ainsi augmenter le taux de réussite de la greffe. En plus d’être lourd à supporter (deux semaines de prélèvements et traitements sanguins), ce protocole ne garantit pas le succès de l’opération même si le patient l’achève entièrement. Il semble donc crucial de pouvoir anticiper les effets des séances d’immunoabsorption sur chaque patient afin de lui **prescrire/suggérer** un protocole adapté et **allégé**. À l’aide d’un indicateur de la quantité d’anticorps anti-HLA, le Mean Fluorescence Intensity (MFI), cette étude a donc cherché à modéliser l’évolution de cette quantité au cours du protocole d’immunoabsorption. Notamment, **nous avons (pas génial l’emploi du “nous”)** essayé d’anticiper le moment où un patient descendrait en dessous d’un seuil déterminant de MFI permettant de décider ou non si les chances de succès d’une greffe seraient suffisantes.

- Plus de détails sur le protocole (durée, nb de séances, etc.) ?
 - Énoncer les différents acteurs (Caroline BAZZOLI, Céline DIARD, Johan NOBLE, nous) ?
 - Plus de détails sur les anticorps anti-HLA ? Les MFI ?
 - Donner la norme de MFI pour Grenoble ? Au niveau national ?
 - Autres informations oubliées ?
-

Méthodes

Données

Nous avons travaillé à partir de données longitudinales prélevées sur dix patients hyperimmunisés en attente d’une greffe de rein à Grenoble. Chaque patient présente vingt relevés espacés sur deux semaines, soit deux relevés par jour/séance avec une pause le week-end (généralement).

À partir du fichier original, nous avons sélectionné **n** variables, dont certaines que nous avons construites à partir de variables déjà présentes :

- la variable cible MFI. Le nombre d’anticorps étant trop élevé, il a été décidé de d’abord travailler à partir de grandes classes, c’est pourquoi les MFI sont séparés en deux variables quantitatives continues **MFI Classe I** et **MFI Classe II**.
- les covariables, résumées dans le tableau suivant :

Nom	Description	Type/Modalités
Durée de la séance (min)	Durée de la séance = durée du traitement du plasma ? (en min)	Continue

Nom	Description	Type/Modalités
Volume plasma traité	Volume de plasma traité lors de la séance d'immunoabsorption en question. (en mL)	Continue
Poids (kg)	Poids du patient lors de la séance. (en kg)	Continue
Taille (cm)	Taille du patient lors de la séance. (en cm)	Continue
Sexe	Sexe du patient.	Binaire (H/F)
Grossesses	Nombre de grossesses du patient antérieures au protocole.	Discrète (0 à 4 + NC pour les hommes)
Greffe antérieure	Nombre de greffes (de rein ?) effectué sur le patient avant le protocole.	Discrète (0 ; 1 ; 2)
AUTRES ?		
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

* : covariables construites.

Détails + code sur la gestion des valeurs manquantes et autre nettoyage de données

À partir des variables `Date séance`, `Heure début` et `Heure fin`, nous avons aussi construit une temporalité continue `Temps` commençant à t_0 = début de la première séance (min) et finissant à t_{20} = fin de la dernière séance (min). Cette variable permet de savoir rapidement la durée du protocole chez un patient ainsi que de construire des graphiques de statistiques descriptives correctes.

Plus de détails (?) + code

Protocole

Actuellement, le protocole d'immunoabsorption se répartit en dix séances de désimmunisation réparties sur 2 semaines avec une pause le week-end. Chaque séance vise à faire baisser le taux d'anticorps anti-HLA chez un patient en prélevant son plasma et en le traitant à l'aide d'une colonne de désimmunisation. Ce taux est contrôlé via une quantité de MFI et le but à la fin des dix séances est de le faire descendre en dessous de 3 000, la norme pour Grenoble. Il est à noter que la norme au niveau national est de 2 000 MFI.

Afin de suivre l'évolution de la quantité de MFI chez un patient, deux relevés sont réalisés à chaque séance, un juste avant le prélèvement et traitement du plasma et un autre à la fin de la séance.

Analyses statistiques

Outils utilisés : R et Monolix.

Stat univariées/bivariées :

- décrire lesquelles faire et pq -> MFI en fonction du temps pour voir leur évolution, delta MFI en fonction du temps, durée de la séance en fonction du patient, etc.

Modélisation

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 on a des mesures répétées au cours du temps d'un critère biologique 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 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 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

Résultats

Statistiques univariées/bivariées

- Profils des patients : taille, âge, sexe, grossesses, etc.
- Boxplots des durée de séance par patient, du volume de plasma traité par patient (Cf présentation intermédiaire).
- visualisation du nb de patients sous les 3000 MFI à chaque séance (Cf présentation intermédiaire => graphique à améliorer).

Graphiques pertinents

Modèles

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

- modèles K-PD.
- modèles TGI.

Meilleur modèle : lequel et pourquoi.

Discussion/Conclusion

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

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. (?)