

Projet COLT-X

Analyse de l'activité de greffe pulmonaire en France : vers une prédiction du rejet chronique

1 Présentation du projet

1.1 Contexte

La transplantation pulmonaire est le traitement ultime de l'insuffisance respiratoire terminale. Il s'agit d'un traitement lourd, coûteux, et présentant des risques pré-, per- et post- opératoires. En particulier, 30% des transplantés pulmonaires présentent à 3 ans une dysfonction chronique du greffon (Chronic lung allograft dysfunction, CLAD) qui, une fois diagnostiquée, laisse une espérance de vie de 2 à 3 ans environ. Or, un récent rapport sur l'état des lieux de la transplantation pulmonaire en France a été réalisé par l'Académie de Médecine [1]. Un des points soulignés par ce rapport est l'inadéquation, en France, entre les besoins et les capacités en transplantation pulmonaire, entre autres du fait du faible nombre de greffons disponibles. Une des voies d'amélioration pourrait être de mieux cibler les receveurs en fonction de la probabilité de survenue d'un phénomène de rejet. La question médicale est donc "est-il possible d'estimer la probabilité de survenue d'un rejet de greffe pulmonaire chez un patient donné, le receveur d'organe potentiel, afin d'optimiser l'attribution des greffons ?".

1.2 Objectif

Le but de ce projet est de développer un outil d'estimation de la probabilité de survenue d'un rejet chronique (CLAD). Cela nécessite une modélisation mésoscopique et temporelle.

Des analyses préliminaires (statistiques univariées, multivariées, et approches bayésiennes) ont été conduites afin d'identifier des liens causaux entre les variables. Il s'agira de s'appuyer sur ces résultats afin de construire un modèle de prédiction d'apparition de CLAD.

La première étape sera de modéliser "l'effet centre", c'est-à-dire les biais liés au bassin de population pris en charge par chacun des centres de greffes (typologie des patients dont les pathologies ayant conduit à la greffe) et aux spécificités de prise en charge des centres de greffe (expertise des centres, modalités de prise en charge).

Dans un second temps, il s'agira de proposer un modèle d'estimation de probabilité de rejet individuel basé sur cet effet centre et, entre autres, sur les séries temporelles associées au suivi clinique de chaque patient. En particulier, il faudra prendre en compte et corriger l'impact de l'évolution de la pratique au cours de la constitution de la cohorte.

1.3 Cohorte COhort of Lung Tansplantation (COLT)

Cette cohorte contient 1850 patients transplantés pulmonaires sur le territoire national pendant la période 2010-2023, avec un suivi jusqu'à 10 ans pour la plupart. Elle a donné naissance à une base de données agrégeant des informations pré-, per- et post- greffe pulmonaire. La nature des informations est relativement variée et balaie par exemple le contexte médical du patient, les pratiques des centres de greffe, le matching immunologique donneur/receveur, l'évolution de la fonction respiratoire etc. Cela représente environ 450 variables, de différentes natures. En particulier, l'évolution temporelle de la fonction respiratoire est étudiée. Il s'agit de la plus grande base de données européenne sur la transplantation pulmonaire. Nous avons accès et sommes autorisés à exploiter cette base.

1.4 État de l'art

L'état des lieux de l'Académie de Médecine est exclusivement descriptif. Il ne propose aucune modélisation causale ou prédictive des phénomènes observés. Par ailleurs, il n'aborde la problématique qu'à l'échelle macroscopique.

L'état de l'art est relativement pauvre dans le domaine, et s'est principalement focalisé sur l'approche immunologique en prenant comme postulat que le rejet de greffe est principalement déterminé par la confrontation immunologique donneur/receveur [2].

1.5 Enjeux éthiques

Un tel projet soulève nécessairement la question de la légitimité éthique d'avoir et d'utiliser un outil permettant de contre-indiquer une procédure médico-chirurgicale potentiellement salvatrice (la greffe) à un patient alors forcément voué à la mort à court terme (quelques semaines) au profit d'un autre patient dont la survie à moyen et long terme serait assurée. Une réflexion éthique sera menée tout au long du travail autour d'une part de l'explicabilité médicale, nécessaire mais peut-être pas suffisante pour convaincre les médecins et les patients, et d'autre part autour de la perception des patients d'un tel modèle, potentiel outil d'aide à la décision médicale. Pour cela, des entretiens avec des patients naïfs, des patients concernés par la transplantation pulmonaire (en attente de greffe, ayant déjà eu une greffe), des médecins et des membres du projet seront réalisés.

1.6 Membres du projet

Porteurs du projet

- Mustapha Ouladsine est Professeur au sein du LIS, spécialiste des sciences des données appliquées au diagnostic et pronostic, dans des contextes à la fois industriels et médicaux.
- Stéphane Delliaux est Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier. Anesthésiste - Réanimateur de formation et médecin - physiologiste au quotidien il est spécialiste de l'application des techniques numériques dont l'intelligence artificielle pour la caractérisation des états de santé en général et des états physiologiques/pathologiques en particulier.

Membres impliqués

- Paul Chauchat est Maître de conférences en automatique et traitement du signal au LIS, et s'intéresse méthodes hybrides d'estimation, renforcées par machine learning.
- Raquel Urena est Maître de conférences en informatique et spécialiste en IA pour la santé au Sessstim, experte en modélisation des données temporelles médicales ainsi que dans la création de modèles prédictifs basés sur les techniques de machine learning et leur interprétabilité.
- Christophe Gonzales est Professeur au LIS, spécialiste en raisonnement dans l'incertain, notamment en ce qui concerne la recherche et l'exploitation de relations causales. Il a participé aux analyses préliminaires mentionnées dans la section 1.2.

Encadrement : Il sera assuré par Stéphane Delliaux, Raquel Urena, Paul Chauchat et Christophe Gonzales.

Collaborations : La personne recrutée sera amenée à participer à l'encadrement de deux stages qui viendront soutenir certains aspects du projet. Par ailleurs, elle sera amenée à interagir avec un interne de médecine.

2 Détails du poste

2.1 Informations générales

Type de poste Post-Doc

Date de début de contrat D'ici fin 2024

Durée du contrat 12 mois

Quotité de travail 100%

Niveau d'études souhaité Doctorat

Rémunération Selon les grilles d'Aix-Marseille Université

Laboratoire d'accueil LIS (Laboratoire d'Informatique et des Systèmes), campus Saint-Jérôme, Marseille : <https://www.lis-lab.fr>

2.2 Profil recherché

Nous recherchons une personne ayant obtenu un doctorat en modélisation mathématique et/ou en apprentissage automatique/intelligence artificielle, avec un intérêt marqué pour l'application de ces techniques dans le domaine de la santé. Une expérience dans le domaine médical serait appréciée, mais n'est pas indispensable.

Compétences requises :

- Compétences solides en programmation Python, avec une maîtrise des bibliothèques scikit-learn, PyTorch, Keras et TensorFlow.
- Solide connaissance des méthodes de machine learning et de deep learning.
- Liste solide de publications dans des revues et conférences internationales dans les domaines de la modélisation mathématique et/ou de l'intelligence artificielle.
- Très bon niveau d'anglais (écrit et oral)

2.3 Modalité de candidature

Envoyer votre candidature par mail aux membres de l'équipe encadrante, avec [post-doc rejet pulmonaire] en objet, un CV, une lettre de motivation (max 2 pages) et une liste de deux références (des lettres de recommandation sont un plus).

Date limite de dépôt de la candidature : 31/08/2024

Equipe encadrante

- Stéphane Delliaux, stephane.delliaux@univ-amu.fr
- Raquel Urena, raquel.urena@univ-amu.fr
- Paul Chauchat, paul.chauchat@lis-lab.fr
- Christophe Gonzales, christophe.gonzales@lis-lab.fr

References

- [1] Rapport de l'Académie Nationale de Médecine. Transplantation pulmonaire de l'adulte en France, état des lieux, 2023.
- [2] Sabina Janciauskiene, Pierre-Joseph Royer, Jan Fuge, Sabine Wrenger, Joanna Chorostowska-Wynimko, Christine Falk, Tobias Welte, Martine Reynaud-Gaubert, Antoine Roux, Adrien Tissot, et al. Plasma acute phase proteins as predictors of chronic lung allograft dysfunction in lung transplant recipients. *Journal of Inflammation Research*, pages 1021–1028, 2020.