

Intérêt d'analyses collaboratives des données spectrales pour la classification et la régression des anticorps monoclonaux utilisés pour traiter le cancer

Laetitia Le, David Nguyen, Balázs Kégl, Alexandre Gramfort, Sana Tfaily, Ali Tfayli, Arlette Baillet-Guffroy, Pierre Chaminade, Eric Caudron

laetitia.le@u-psud.fr



Contexte

Pharmacie à usage intérieur

- Unité de préparation des cytotoxiques
- Préparations stériles à la carte
- Marge thérapeutique étroite (toxicité+)

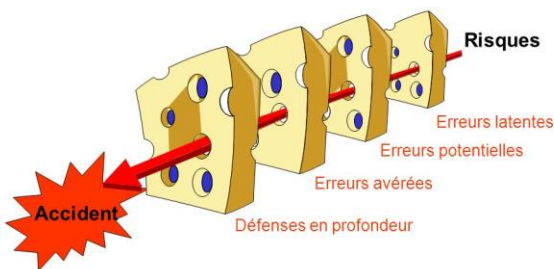


Erreurs médicamenteuses ⇒ Evènements indésirables graves (EIG)

D'après l'ENEIS

70 000 à 92 000 EIG médicamenteux/an
>30 000 EIG évitables (40 % erreurs de pratique)

Modèle de J Reason



James T. Reason, professeur de psychologie à l'Université de Manchester de 1977 à 2001
Managing Maintenance Error: A Practical Guide - Ashgate Pub Ltd (2003)

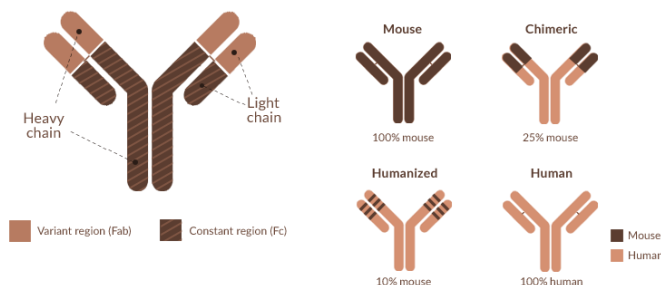
⇒ Etude de méthodes d'analyse non invasives et non destructives

**Spectroscopie vibrationnelle Raman
pour la discrimination et la quantification
de molécules anticancéreuses**

Les anticorps monoclonaux

Anticorps monoclonaux (MAbs) = molécules critiques

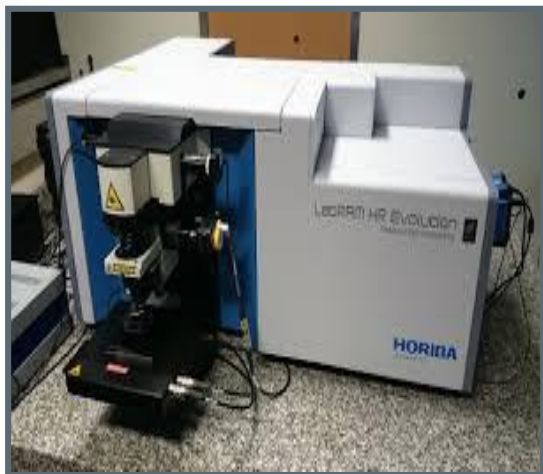
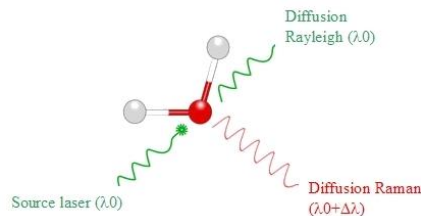
- Immunothérapie
- Structures chimiques très proches
- 95 à 98% de similitudes structurelles
- Non discriminées par spectroscopie UV



Molécules	Action	Gamme de concentration *
Bévacizumab	Anti VEGF	0,5 à 20,0 mg/mL
Infliximab	Anti TFN α	0,3 à 10,0 mg/mL
Rituximab	Anti CD20	0,4 à 10,0 mg/mL
Ramucirumab	Anti VEGF	1,0 à 10,0 mg/mL

* Préparation aseptique et conservation selon les recommandations des RCP après dilution dans une solution aqueuse de NaCl 0,9%

Acquisition spectrale



Spectromètre Raman Labram HR Evolution

- Laser à 633 nm
- Résolution 2 cm^{-1}
- Acquisition entre 400 et 4000 cm^{-1}
- Temps d'acquisition : 30 s



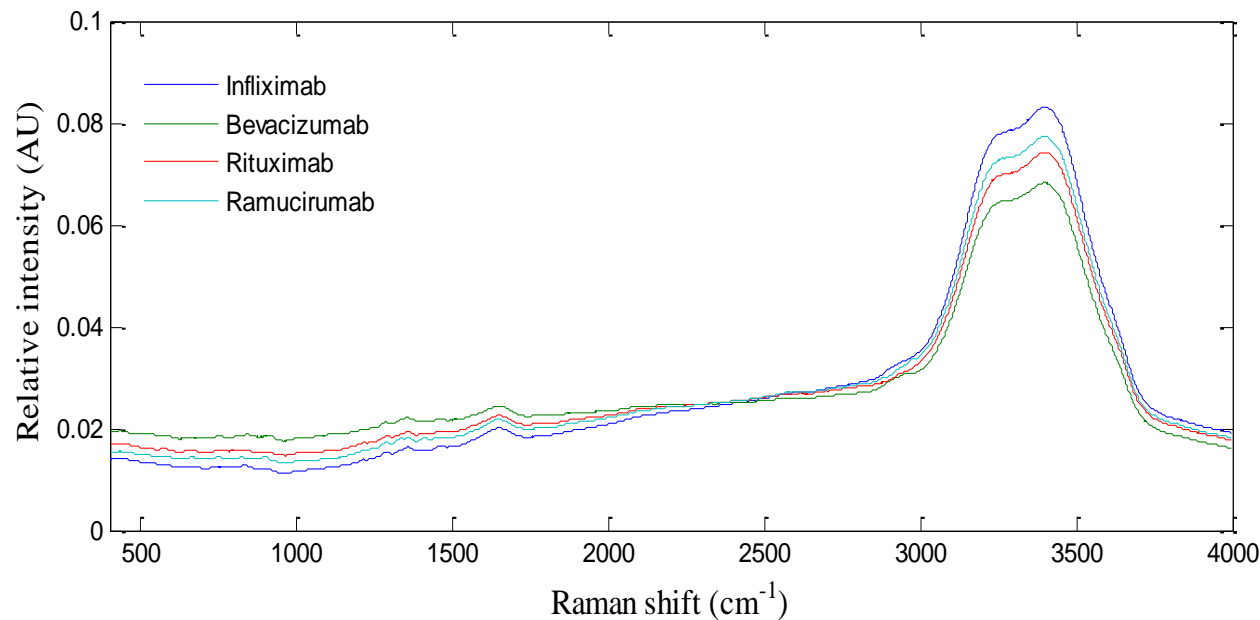
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations

Interprétation des données

1428 échantillons analysés (~ 360 spectres/molécule)

Spectres moyens par molécule pour l'ensemble des concentrations



Objectifs

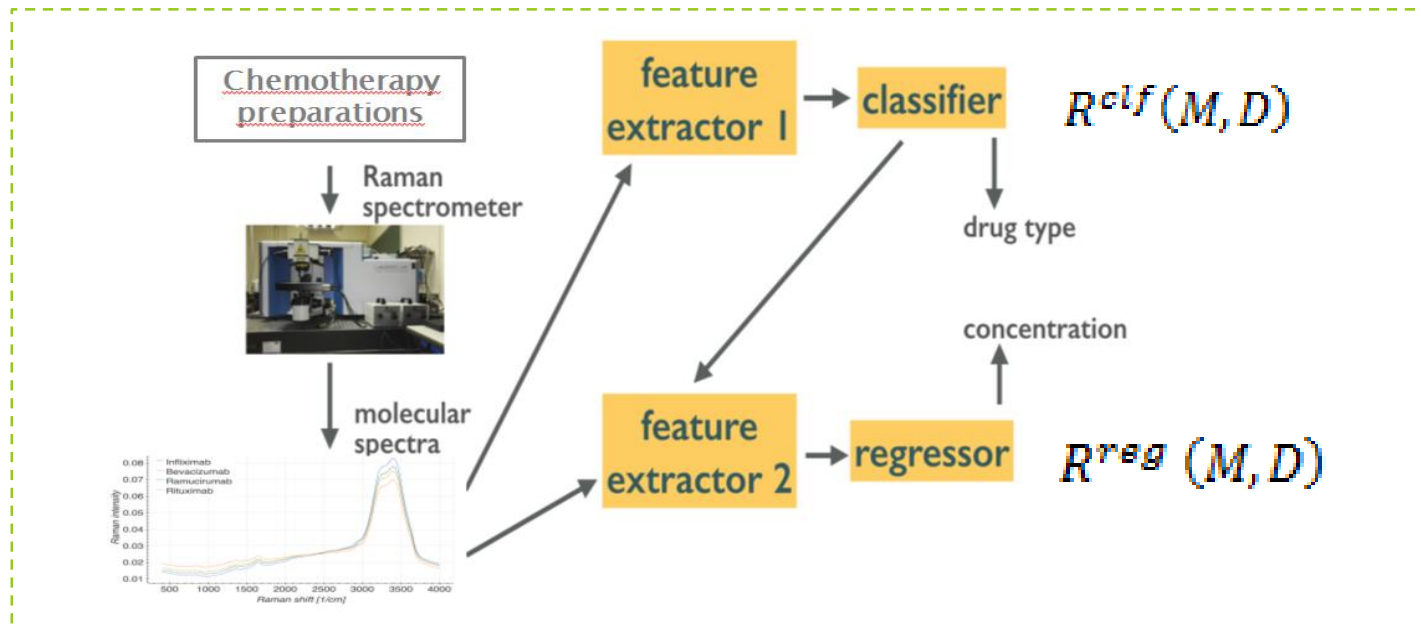
- Classification : Prédire la bonne molécule = 0% d'erreur
- Régression : Prédire la bonne concentration = Max 10% d'erreur

Interprétation des données



1428 échantillons analysés

- Set de calibration (n = 999)
- Set de validation (n = 429)



$$R^{comb}(M, D) = \frac{2}{3} R^{clf}(M, D) + \frac{1}{3} R^{reg}(M, D)$$

Approche classique

Méthodes d'analyse

- ACP-DA et PLS-DA
- PLS

Optimisation des modèles

- Prétraitements: Der1, Der2 et SNV
- Zone spectrale
- Variables latentes ou CPs

Analyse discriminante

96 modèles développés



PLS-DA Der1 (5LVs)

14,5% d'erreur de classification

9,6% non assignés (n=41)

4,9% mal assignés (n=21)

Analyse quantitative

PLS optimisé pour chaque molécule



14,7% d'erreur de régression

Approche collaborative RAMPs



Expert en *machine learning*

- Rapid Analytics and Model Prototyping (RAMP)
- Challenge collaboratif de data scientists

RAMP 08 Drug classification from molecular spectra

3 sessions de RAMPs

- Université Paris Sud
- Ecole des Mines Paris Tech
- Ecole Polytechnique

~ 300 étudiants et chercheurs

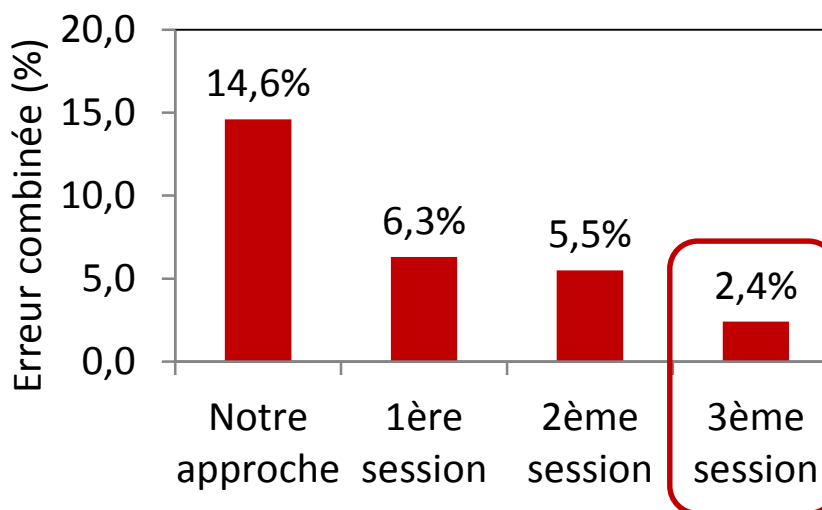
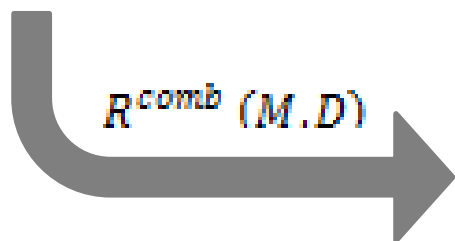
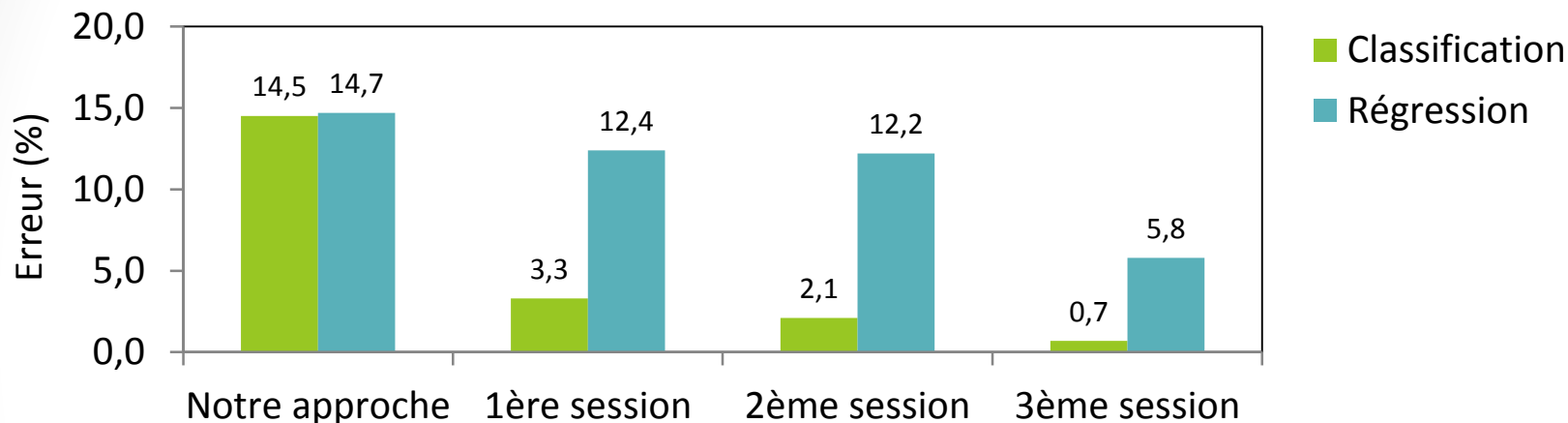
~ 5 jours / RAMP

Période fermée individuelle
puis ouverte collaborative

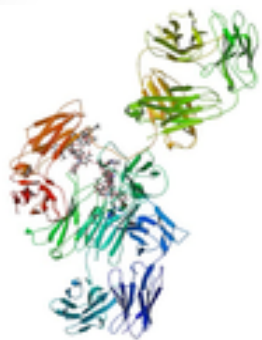
<http://ramp.studio>

Résultats

Evolution des performances prédictives

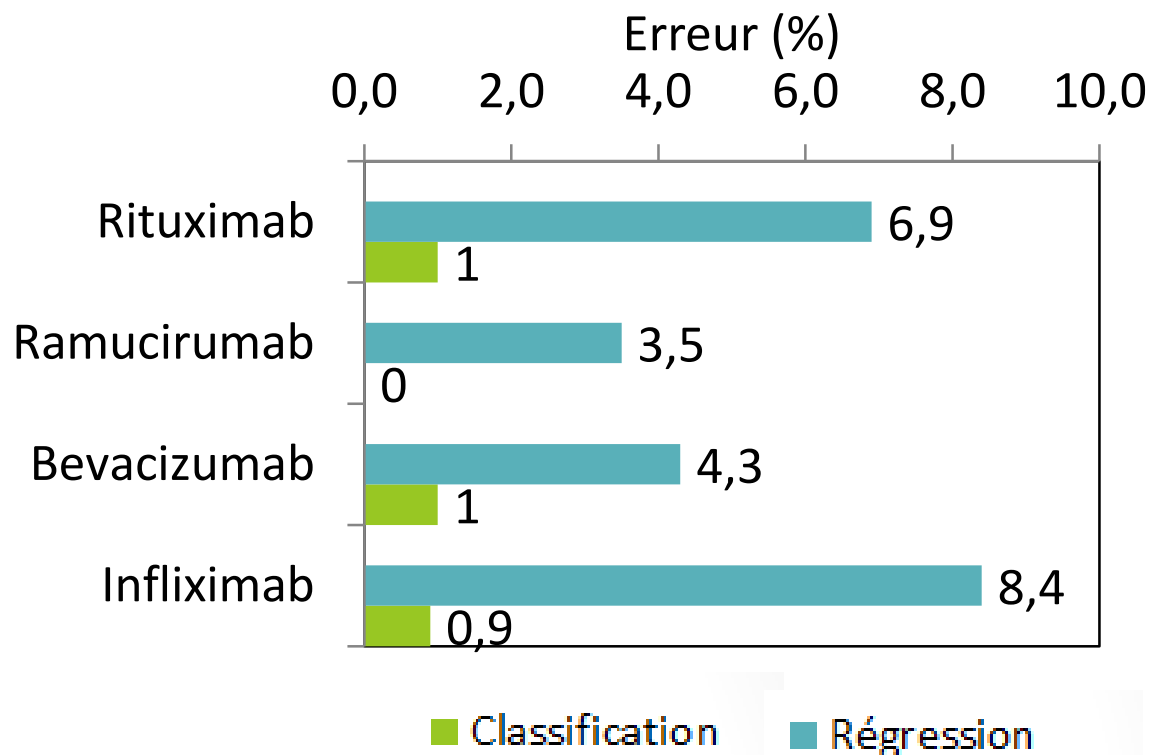


Résultats

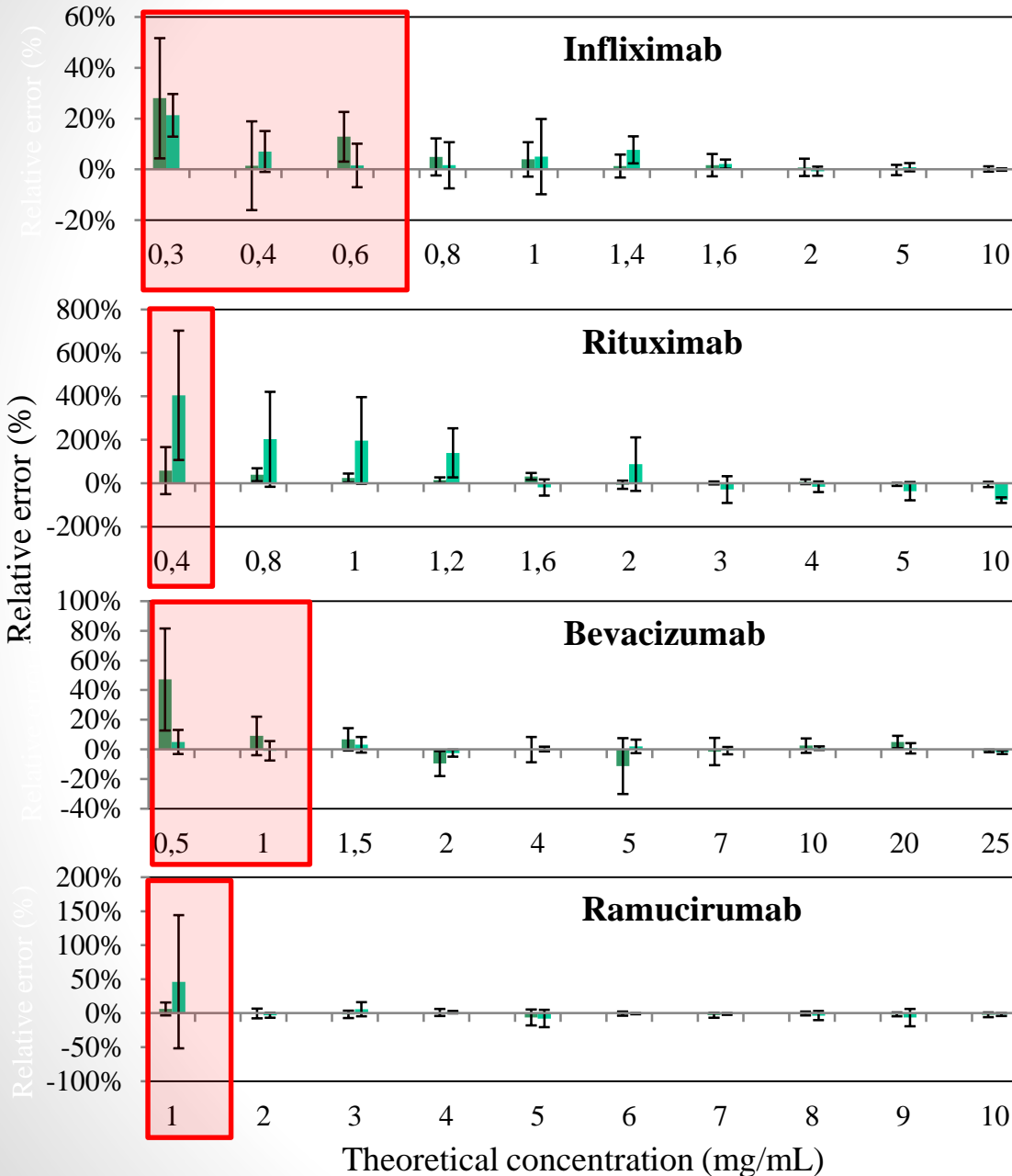


Vainqueur : 3^{ème} session RAMP

Prétraitement par transformation log
ACP (10 CPs) puis Réseau de neurone



Résultats



Représentation des erreurs relatives en fonction des concentrations théoriques

■ Approche collaborative
5,6% échantillons (≤ 1 mg/mL) avec ER > 10%

■ Notre approche
63% des échantillons (≤ 1 mg/mL) avec ER > 10%

Conclusion



Bilan de cette expérience des RAMPs

- Quantité de données importante, données discontinues
- Confrontation de data scientists de disciplines variées
- Exploitation de codes différents
- Apprentissage / formation
- Meilleurs résultats si Challenge fermé puis ouvert ++++

Pour l'analyse des Mabs

- Optimisation des performances prédictives +++
- Résultats prometteurs pour sécuriser l'administration
- Garantir au patient le bon médicament à la bonne dose

