Proposition de stage de Master 2 en biostatistique

Modèles conjoints à classes latentes pour la prédiction dynamique du risque de complications hépatiques : apport du suivi de plusieurs biomarqueurs longitudinaux

Structure d'accueil : Laboratoire HIFIH, UFR Santé-Département Médecine, SFR ICAT 4208, Université d'Angers.

Encadrement : Pr Jérôme Boursier, PUPH et Marine Roux, ingénieure recherche PhD en biostatistique.

Durée : 4 à 6 mois.

Lieu : Angers.

Gratification : Selon la rémunération en vigueur pour un stage de Master 2.

Contexte

L'évolution des maladies chroniques du foie dépend étroitement du degré de fibrose hépatique mais tous les patients ayant des facteurs de risque n'évolueront pas vers les stades les plus avancés de la maladie. La biopsie hépatique, longtemps considérée comme la référence pour l'évaluation de la fibrose, est progressivement remplacée par des tests non-invasifs [1] (scores biologiques, élastométrie). Toutefois, l'interprétation d'une mesure unique reste limitée par sa valeur pronostique restreinte. Nous avons montré dans différents contextes cliniques, l'intérêt de répéter les tests non-invasifs au cours du suivi pour améliorer l'évaluation pronostique [2, 3].

Pour ce faire, les modèles conjoints à classes latentes [4] permettent de modéliser simultanément l'évolution longitudinale d'un biomarqueur et la survenue d'un événement clinique, tout en identifiant des sous-groupes de patients aux profils homogènes. Récemment, une extension de ces modèles a été développée, permettant d'intégrer plusieurs biomarqueurs simultanément [5]. Chaque test non invasif présentant ses propres limites, l'objectif de ce stage est d'évaluer si la prise en compte conjointe de plusieurs biomarqueurs améliore la prédiction individuelle du risque de complication hépatique.

Objectifs

Objectif principal :

Comparer la performance prédictive des complications hépatiques d'un JLCM fondé sur un seul biomarqueur longitudinal et d'un JLCM multivarié fondé sur plusieurs biomarqueurs.

Objectifs secondaires :

- Décrire et comparer les classes latentes identifiées (nombre, trajectoires, risques associés) selon la spécification du modèle.
- Évaluer l'apport de chaque biomarqueur à la discrimination et à la calibration.
- Étudier la sensibilité aux hypothèses de modélisation (indépendance conditionnelle, forme des trajectoires, effets aléatoires corrélés ou non entre marqueurs, choix du nombre de classes).
- Prise en compte du décès comme risque compétitif des complications hépatiques.

Méthodes

- **Données :** registre ARPPEGE du service de plusieurs milliers de malades ayant des tests non-invasifs spécialisés répétés.

- **Modèles :** JLCM univarié et JLCM multivarié. Estimation avec le package R *lcmm* [6].
- **Prédiction dynamique :** calcul de la probabilité d'événement dans une fenêtre (s, s+h) conditionnellement aux mesures observées jusqu'à s.
- **Évaluation :** AUC dépendante du temps, Brier score, courbes de calibration.
- **Reproductibilité :** code R documenté et versionné.

Profil recherché

- Étudiante ou étudiant en Master 2 de mathématiques appliquées, biostatistique/statistique ou issue/issu d'école d'ingénieur.
- Maîtrise de R.
- Rigueur, autonomie, goût pour l'interface avec les cliniciens et intérêt pour la méthodologie statistique appliquée à la recherche clinique.

Des bases solides en mathématiques et en statistique fondamentale sont attendues, ce stage pouvant être poursuivi par une thèse de biostatistique dont l'objectif sera le développement méthodologique des modèles conjoints à classes latentes pour la prédiction dynamique du risque de complications hépatiques.

Environnement de travail

Le stage se déroulera en présentiel au laboratoire HIFIH au sein de l'institut de biologie en santé à Angers. La stagiaire/le stagiaire sera encadré(e) par Pr Jérôme Boursier pour le versant clinique et par Marine Roux pour le versant statistique.

Pour candidater

Envoyer CV, lettre de motivation et relevés de notes (année n-1) à marine.roux@univ-angers.fr et JeBoursier@chu-angers.fr .

La date limite de candidature est fixée au 15/12/2026.

Références

[1] BERZIGOTTI, Annalisa, TSOCHATZIS, Emmanouil, BOURSIER, Jerome, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update. *Journal of hepatology*, 2021, vol. 75, no 3, p. 659-689.

[2] MOREAU, Clémence, ROUX, Marine, RIOU, Jérémie, *et al.* Dynamic personalized prediction of the individual liver-related risk after sustained viral response in HCV patients. *Journal of Viral Hepatitis*, 2023, vol. 30, no 6, p. 567-577.

[3] MOREAU, Clemence, ROUX, Marine, RIOU, Jeremie, *et al.* Personalised prediction of the individual risk of liver-related events in MASLD using the dynamics of non-invasive tests. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2026.

[4] PROUST-LIMA, Cécile, SÉNE, Mbéry, TAYLOR, Jeremy MG, *et al.* Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: a review. *Statistical methods in medical research*, 2014, vol. 23, no 1, p. 74-90.

[5] PROUST-LIMA, Cécile, SAULNIER, Tiphaine, PHILIPPS, Viviane, *et al.* Describing complex disease progression using joint latent class models for multivariate longitudinal markers and clinical endpoints. *Statistics in Medicine*, 2023, vol. 42, no 22, p. 3996-4014.

[6] PROUST-LIMA, Cécile, PHILIPPS, Viviane, et LIQUET, Benoit. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm. *Journal of statistical software*, 2017, vol. 78, p. 1-56.