

Une approche stochastique à la modélisation de l'immunothérapie contre le cancer

Loren Coquille

-

Travail en collaboration avec

M. Baar, A. Bovier, H. Mayer (Uni Bonn)

M. Hölzel, M. Rogava, T. Tüting (UniKlinik Bonn+Magdeburg)

A. Leclercq-Samson, M. Diabaté (Université Grenoble Alpes)

Institut Fourier, Université Grenoble Alpes

Lyon — GdR MaMoVi

- 1 Motivations médicales
- 2 Le modèle
- 3 Rechute et fluctuations aléatoires
 - Article [BBCM+15]
 - Article [CDL+17]

Plan

- 1 Motivations médicales
- 2 Le modèle
- 3 Rechute et fluctuations aléatoires
 - Article [BBCM+15]
 - Article [CDL+17]

La **résistance à la thérapie** par les cellules cancéreuses est l'un des obstacles les plus importants à la réussite du traitement de tumeurs avancées.

L' **immunothérapie**, est un traitement ciblé (\neq chimiothérapie) qui consiste à stimuler le système immunitaire du patient, en l'entraînant à réagir spécifiquement contre les cellules tumorales (injection de lymphocytes). Son utilisation est encore largement expérimentale.

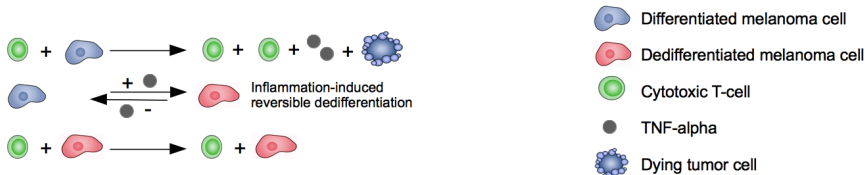
Une **modélisation mathématique** de l'interaction entre les cellules cancéreuses et immunitaires sert à fournir une meilleure compréhension des **mécanismes** à l'origine de la résistance, et peuvent finalement contribuer à élaborer des protocoles de traitement plus efficaces.

But : créer un modèle simplifié mais non trivial qui soit capable de **reproduire** et **prédire** quantitativement les résultats empiriques.

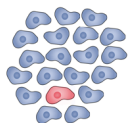
Expérience sur les souris [Landsberg et al., Nature, 2012]

- **Injection de cellules T** dans les souris porteuses d'un cancer de la peau. Ces cellules sont capables de tuer les mélanômes ●.
- Phase de **rémission** (peu de cellules cancéreuses et de cellules T)
- Le traitement provoque une **inflammation** (production de "messagers chimiques" : des cytokines $\text{TNF-}\alpha$).
- Les mélanômes y réagissent en changeant d'"apparence" : des marqueurs disparaissent sur leur surface. "**switch**" ●→●.
- Les cellules T ne reconnaissent pas les mélanômes ●, **rechute**.

Expérience sur les souris [Landsberg et al., Nature, 2012]

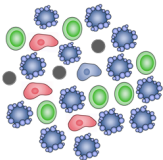


Before Therapy

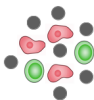


+
ACT with
cytotoxic T-cells

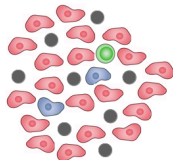
During Therapy



Remission



Relapse

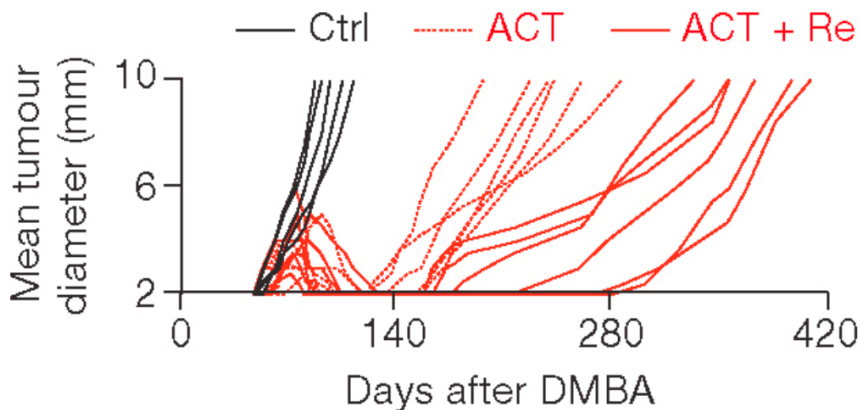


Expérience sur les souris [Landsberg et al., Nature, 2012]

Sans thérapie : croissance de la tumeur.

Avec thérapie : rémission puis rechute.

Avec thérapie et restimulation : rémission puis rechute tardive.

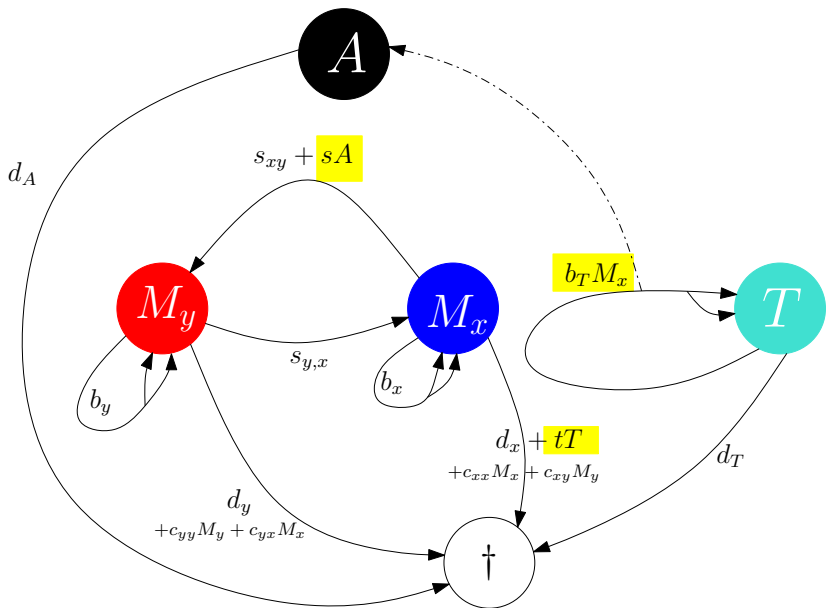


Plan

- 1 Motivations médicales
- 2 **Le modèle**
- 3 Rechute et fluctuations aléatoires
 - Article [BBCM+15]
 - Article [CDL+17]

Modèle probabiliste individu-centré [BBCM+2015]

- **Cellules cancéreuses (mélanômes ● ou ●):** chaque cellule peut
 - **se reproduire**
 - **switcher** : taux ● → ● accéléré par le nombre de ●
 - **mourir** : taux ● → † accéléré par le nombre de ●
- **Cellules immunitaires (cellules T, ●):** chaque cellule peut
 - **se reproduire** en **produisant** simultanément des ●
taux ● → ● ● ● accéléré par le nombre de ●
 - **tuer** une cellule cancéreuse de type ●
 - **mourir**
- **Messagers chimiques (TNF- α , ●):** chaque particule peut
 - **mourir**



Modèle probabiliste individu-centré

- Chaque individu porte des horloges $Exp(taux_i(t))$ et lorsqu'une horloge sonne il réalise l'événement $i =$ reproduction, mort, switch.
- On ne prend pas en compte la structure spatiale de la tumeur (interaction de type **champ moyen**).
- La dynamique est de type **logistique**, avec un terme **prédateur-proie** (Lotka-Volterra) et un terme linéaire de **switch**.
- Condition initiale (moins pour les exemples) :
env. 10^5 mélanômes •,
env. 10^3 cellules T.
- Important : si les cellules T meurent, elles ne peuvent pas réapparaître. (Idem pour les mélanômes.)

Limite des grandes populations

Soit $(M_x^K(t), M_y^K(t), T^K(t), A^K(t)) := \frac{1}{K}(M_x(t), M_y(t), T(t), A(t))$.

Si $\lim_{K \rightarrow \infty} (M_x^K(t), M_y^K(t), T^K(t), A^K(t)) = (M_{x0}, M_{y0}, T_0, A_0)$ alors $\forall T < \infty$, le processus $((M_x^K(t), M_y^K(t), T^K(t), A^K(t)))_{0 \leq t \leq T}$, avec paramètres renormalisés $\frac{s}{K}, \frac{b_T}{K}, \frac{t}{K}, \frac{c_{xx}}{K}, \frac{c_{xy}}{K}, \frac{c_{yx}}{K}, \frac{c_{yy}}{K}$, converge en probabilité, lorsque $K \rightarrow \infty$, vers la solution du système déterministe :

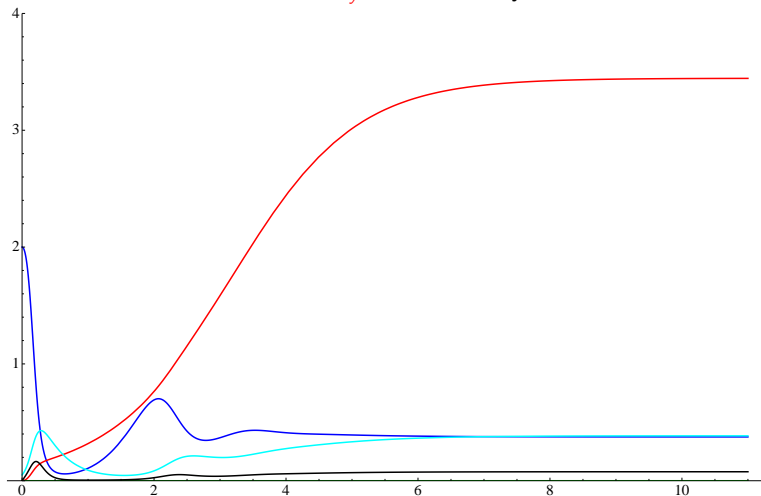
$$\begin{cases} \dot{M}_x &= M_x \left(b_x - d_x - c_{xx} M_x - c_{xy} M_y \right) + s_{yx} M_y - (s_{xy} + sA) M_x - t M_x T \\ \dot{M}_y &= M_y \left(b_y - d_y - c_{yy} M_y - c_{yx} M_x \right) - s_{yx} M_y + (s_{xy} + sA) M_x \\ \dot{T} &= -d_T T + b_T M_x T \\ \dot{A} &= -d_A A + b_T M_x T \end{cases}$$

avec condition initiale $(M_{x0}, M_{y0}, T_0, A_0)$.

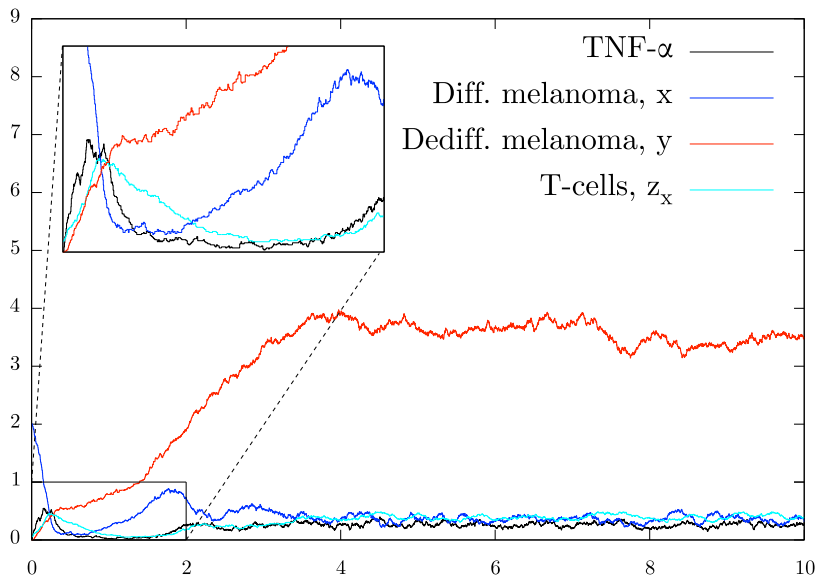
Plan

- 1 Motivations médicales
- 2 Le modèle
- 3 Rechute et fluctuations aléatoires
 - Article [BBCM+15]
 - Article [CDL+17]

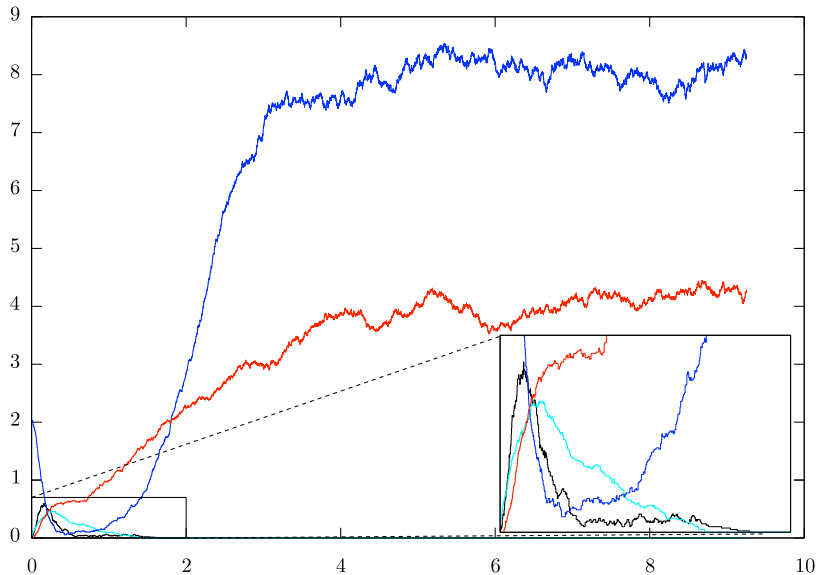
Evolution déterministe pour des paramètres "qualitatifs"

Mélanômes M_x , M_y , cellules T, cytokines A

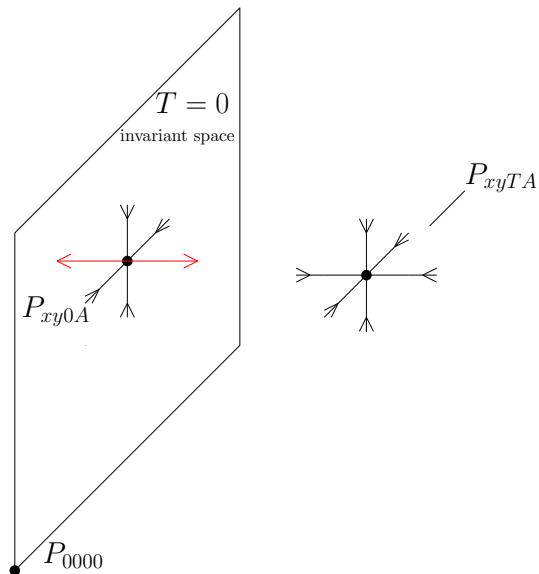
Evolution stochastique, scénario 1 : les cellules T survivent



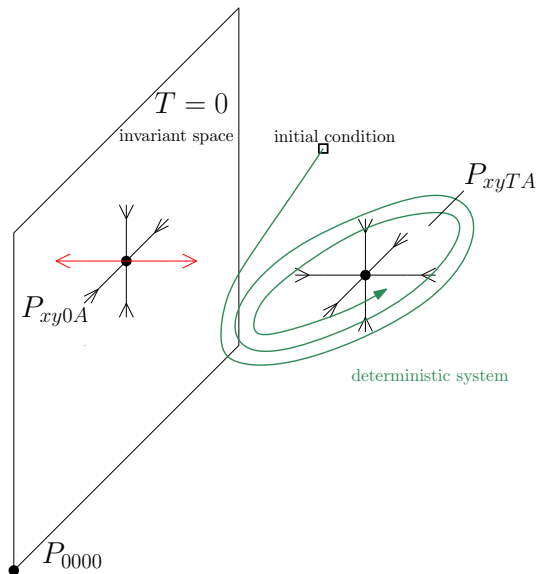
Evolution stochastique, scénario 2 : les cellules T meurent



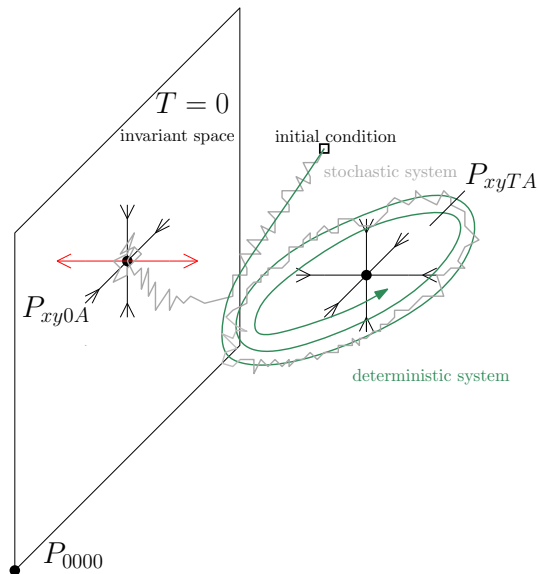
Bifurcation stochastique



Bifurcation stochastique

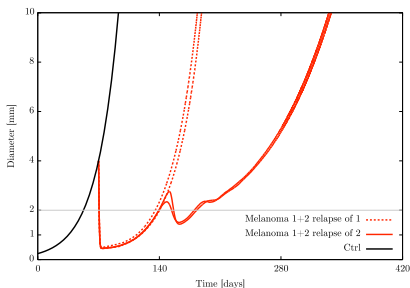
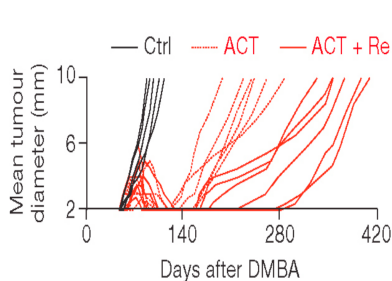


Bifurcation stochastique



Notre conjecture dans BBCM+15

il existe des paramètres raisonnables biologiquement pour lesquels il y a rechute précoce due aux fluctuations stochastiques (extinction des cellules T)



Interprétation :
 groupe ACT → cellules T meurent,
 groupe ACT+Re → cellules T survivent

Paramètres choisis (\neq estimés) en respectant les données médicales.

Rem : $t \gg s$

Travail en cours CDL+17

Estimation statistique des paramètres du modèle déterministe avec un **modèle de régression non linéaire à effets mixtes** (NLMEM).

Calcul de la fonction de vraisemblance avec un algorithme SAEM-MCMC implémenté sur le logiciel Monolix.

Soit y_{ij} la i -ème mesure relative à la j -ème souris (mesure au temps t_{ij}).

$$y_{ij} = f(\psi_i, t_{ij}) + \varepsilon_{ij}, \quad \text{avec } f(\psi_i, t) = (M_x(\psi_i, t) + M_y(\psi_i, t))^{1/3}$$

$$\psi_i = \mu + r_i,$$

$$\mu = (b_x, b_y, \dots, b_T) \quad \text{effets fixes}$$

$$r_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega) \quad \text{effets aléatoires}$$

$$\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 \mathcal{I}_{n_i}) \quad \text{erreur résiduelle}$$

Paramètres à estimer : $\Theta = (\mu, \sigma, \Omega)$

Nos données sont censurées:

$$y_{ij}^{obs} = \begin{cases} y_{ij} & \text{si } y_{ij} \in]3 \text{ mm}, 10 \text{ mm}[\\ 1.9 \text{ mm} & \text{si } y_{ij} \in [0 \text{ mm}, 1.9 \text{ mm}] \\ 3 \text{ mm} & \text{si } y_{ij} \in [2 \text{ mm}, 3 \text{ mm}] \\ 10 \text{ mm} & \text{si } y_{ij} \geq 10 \text{ mm} \end{cases}$$

Log-vraisemblance :

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(y, \theta) &= \sum_{i=1}^{N_{souris}} \mathcal{L}(y_i, \theta) = \sum_{i=1}^{N_{souris}} \log \left(\int p(y_i, \psi_i, \theta) d\psi_i \right) \\ &= \prod_{i=1}^{N_{souris}} \int \underbrace{\mathcal{L}(y_i^{obs}, \delta_i, y_i^{cens}, \psi_i; \theta)}_{(*)} d\psi_i dy_i^{cens} \end{aligned}$$

$$\text{où } (*) = \prod_{(i,j)|\delta_{ij}=1} p(y_{ij}^{obs} | \psi_i; \theta) p(\psi_i; \theta) \prod_{(i,j)|\delta_{ij}=0} p(y_{ij}^{cens} | \psi_i; \theta) p(\psi_i; \theta)$$

pas calculable explicitement (non-linéarité).

SAEM: Stochastic Approximation Expectation Maximization

Sous de bonnes hypothèses, l'algorithme suivant converge p.s. vers un maximum local de la log-vraisemblance.

([Kuhn-Lavielle'05]+[Samson-Lavielle-Mentré'06] pour extension aux données censurées)

On part de $\hat{\theta}_0 \in \Theta$ arbitraire. A l'étape k , on met à jour $\hat{\theta}_{k-1}$:

- **Etape S**: Simulation de $(y^{cens(k)}, \psi^{(k)})$ grâce à une chaîne de Markov ayant $p(y^{cens}, \psi|y, \hat{\theta}_{k-1})$ pour distribution stationnaire

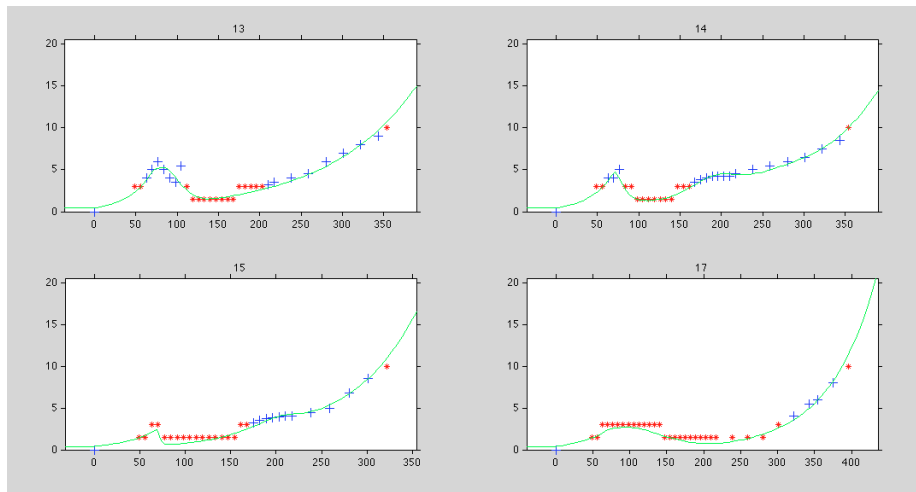
- **Etape SA**: Approximation stochastique de

$$Q_k(\theta) = \mathbb{E}(\log p(y, \psi, \theta)|y, \hat{\theta}_{k-1})$$

- **Etape M** : Mise à jour de $\hat{\theta}_{k-1}$

$$\hat{\theta}_k = \operatorname{argmax}_{\theta \in \Theta} Q_k(\theta)$$

Quelques fits



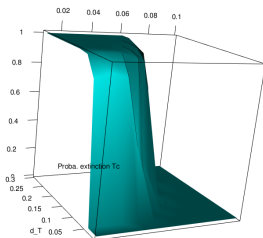
Résultats (1)

- **Estimation des paramètres** : on observe $s \gg t$ dans les deux groupes, ce qui est attendu par les médecins.
- **Estimation de la probabilité d'extinction des cellules T** lors du premier minimum. On lance le processus stochastique en prenant les paramètres estimés de population, Monte Carlo.

Confirmation de la conjecture :

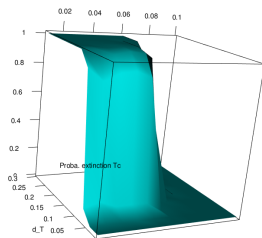
Proba d'extinction vs.

$$(r_x, d_T) \in [r_x - \sigma_{r_x}, r_x + \sigma_{r_x}] \times [d_T - \sigma_{d_T}, d_T + \sigma_{d_T}]$$



ACT

r_M



r_M

ACT+Re

Résultats (2)

- Optimisation du traitement** : dans le but de retarder la rechute, on minimise la probabilité d'extinction des cellules T en fonction de la/des **dose(s) injectée(s)** et du/des **temps d'injection**.
 Comme les probabilités en question peuvent être très petites, on remplace la méthode Monte Carlo par l'Importance Sampling.

Parameters	ACT	ACT+Re	ACT+Re (with $d_{70}^{\hat{ACT}}$)
d_{70}^{opt}	0.06	0.018	-
d_{Re}^{opt}	-	0.026	0.033
t_{Re}^{opt}	-	159	153

Table 2: Summary table of optimization results for groups ACT and ACT+Re

A comparer aux doses et temps d'injection réalisés durant l'expérience:

$$d_{70} = 0.02, d_{Re} = 0.02, t_{Re} = 160$$

En cours : doses et temps d'injection optimaux en fonction de la taille initiale de la tumeur.

Merci !