

---

# Inférence Bayésienne sur des modèles de Néoplasmes Myéloprolifératifs : de l'apparition au traitement

---

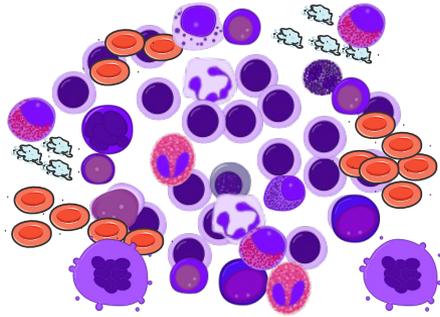
Gurvan HERMANGE



# INTRODUCTION

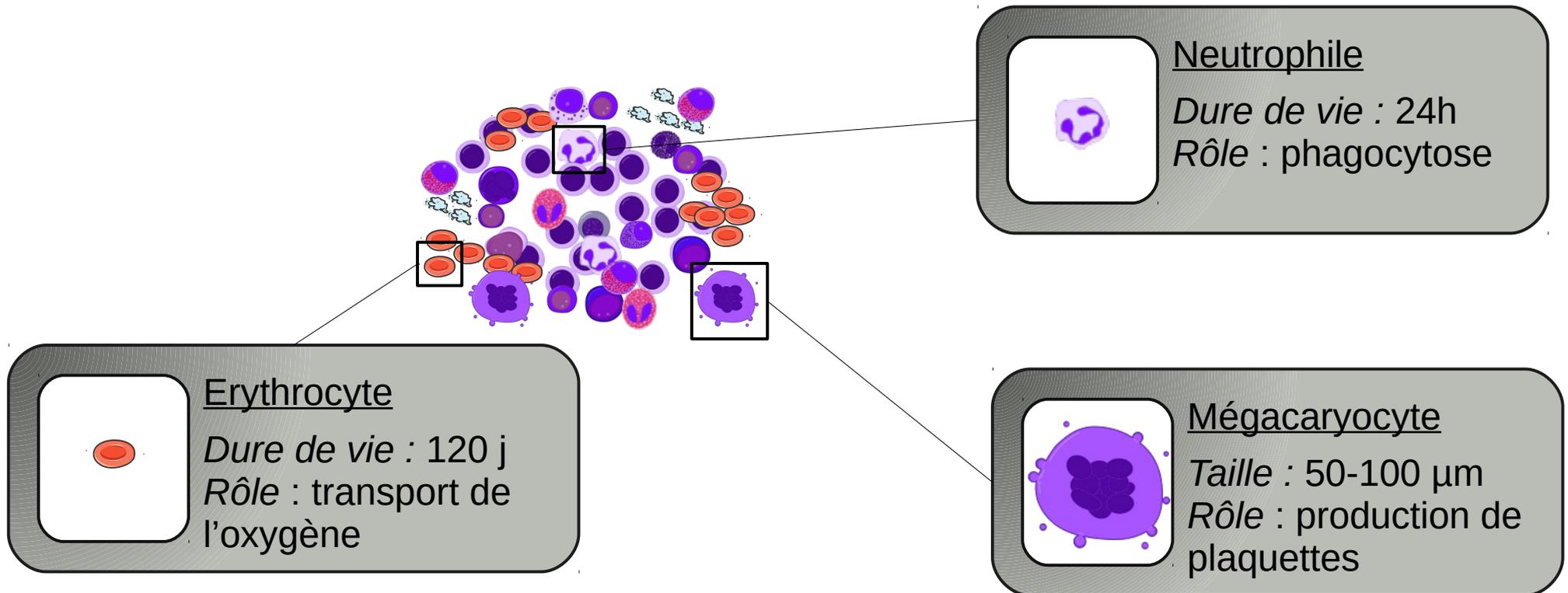


*Cette histoire commence avec un très grand nombre de cellules : les cellules hématopoïétiques.*



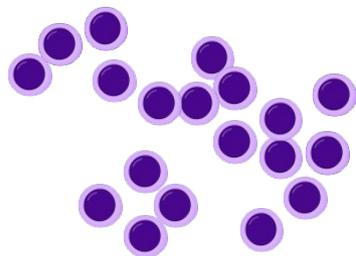


*Cette histoire commence avec un très grand nombre de cellules : les cellules hématopoïétiques. Parmi elles, environ  $10^{13}$  d'entre elles sont des cellules dites matures.*



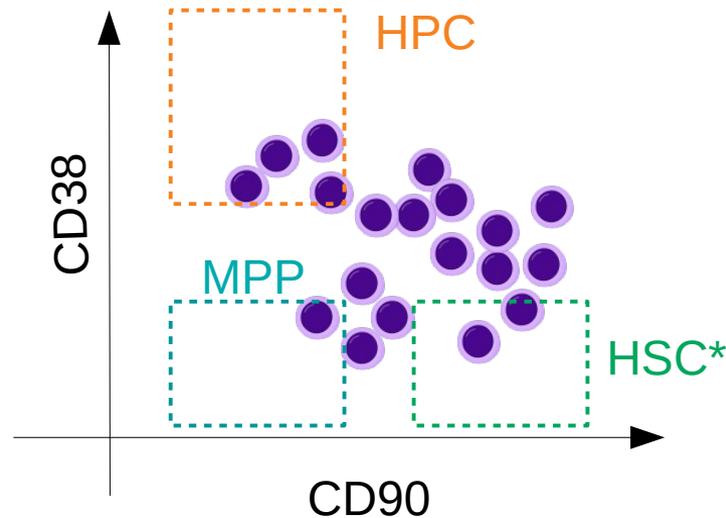


*D'autres cellules ne sont pas matures et doivent encore se diviser et se différencier pour le devenir.*





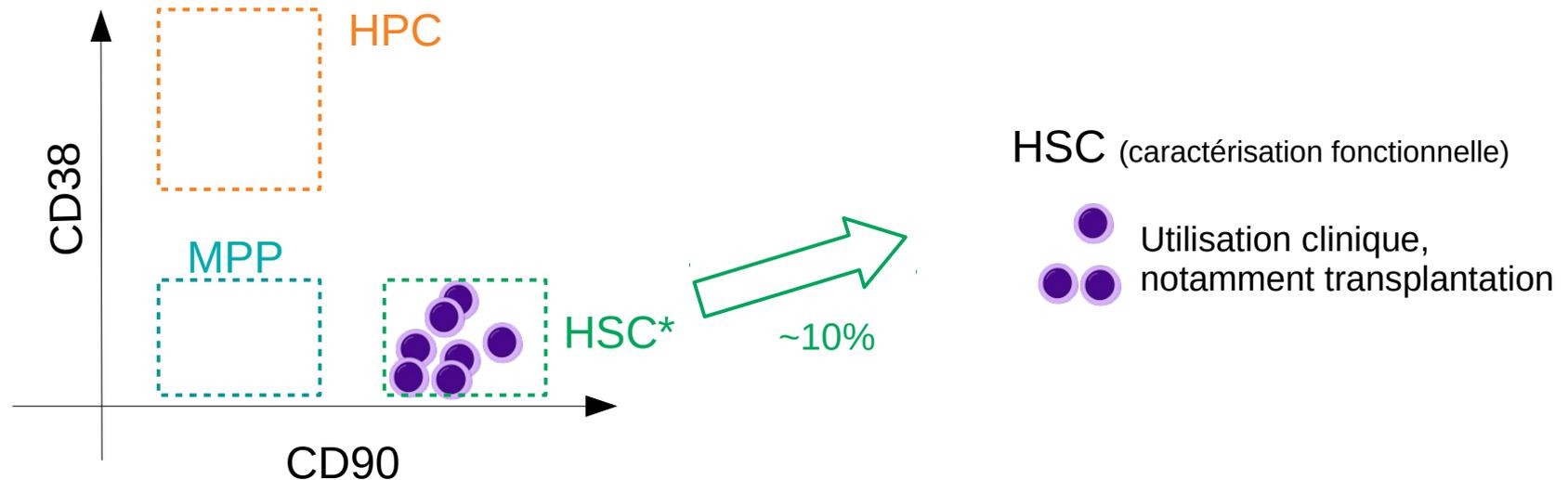
*Ces cellules, difficilement distinguables au microscope, peuvent être caractérisées phénotypiquement grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques de certaines protéines de surface, et l'utilisation de techniques de cytométrie de flux.*



HPC : Hematopoietic Progenitor Cell  
MPP : Multipotent Progenitor  
HSC : Hematopoietic Stem Cell



Parmi les cellules  $CD90^+CD38^-$ , on trouve des cellules capables de s'auto-renouveler et de recréer une hématopoïèse de long-terme : Les cellules souches hématopoïétiques (HSC)



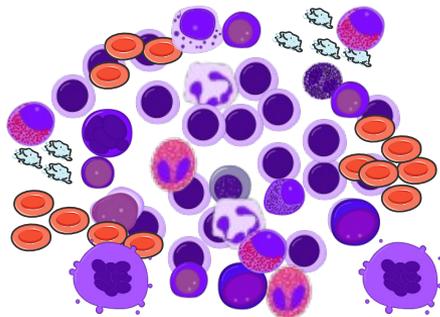
### Problématique :

Pas d'observations possibles au niveau des HSC

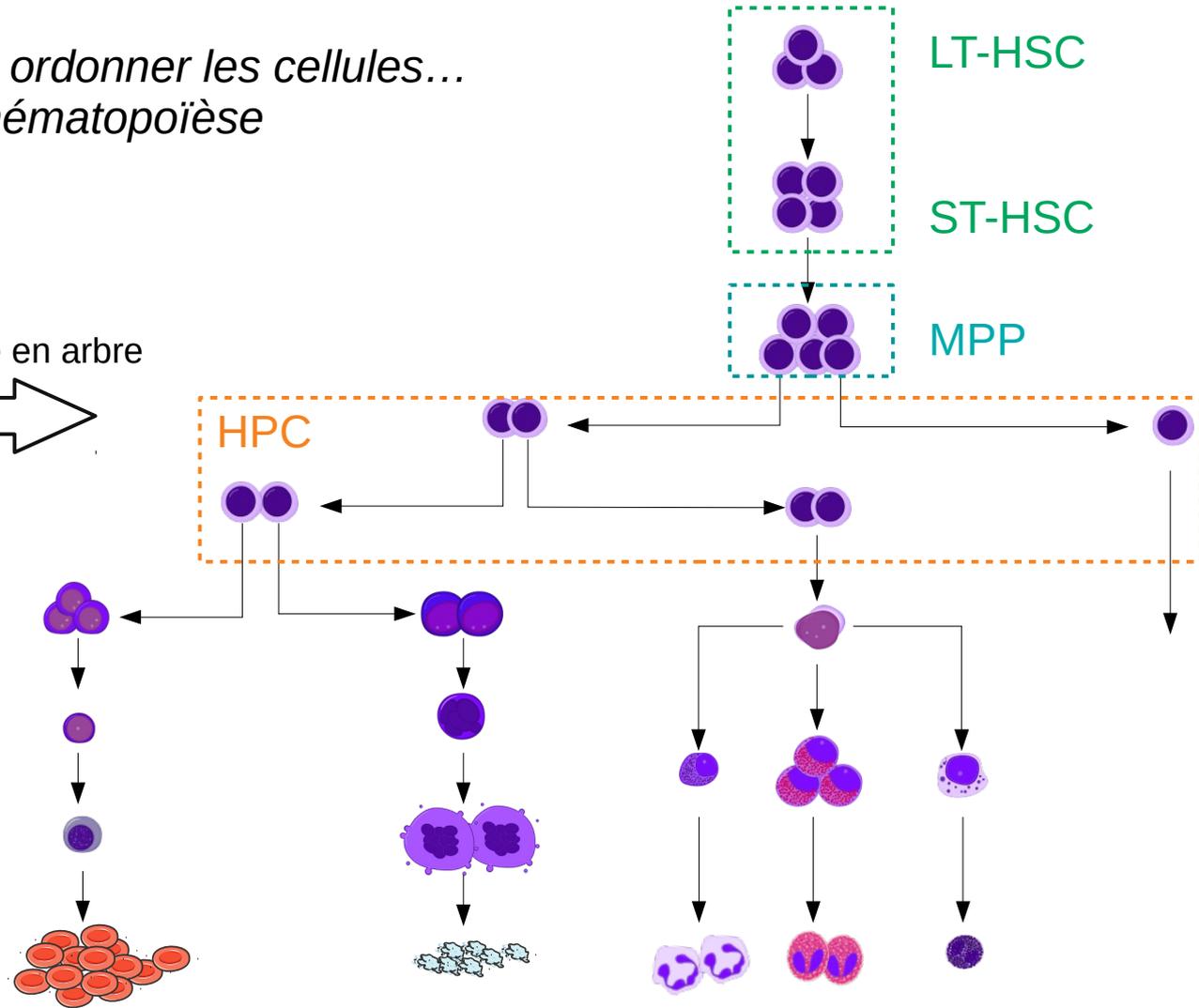
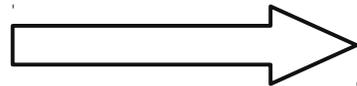
→ leur comportement devra être inféré par des modèles



*Une fois caractérisées, on a voulu ordonner les cellules...  
... Et déterminer la structure de l'hématopoïèse*

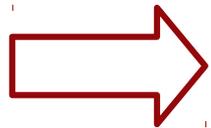
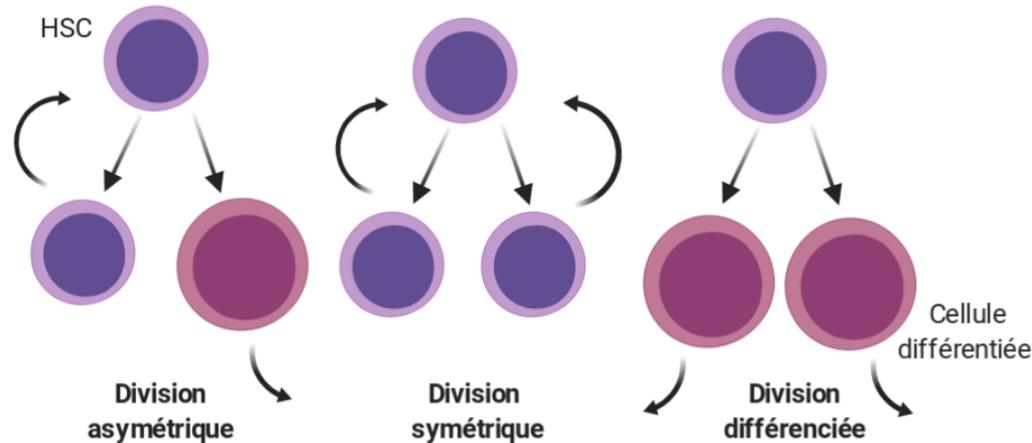


Vers une structure en arbre





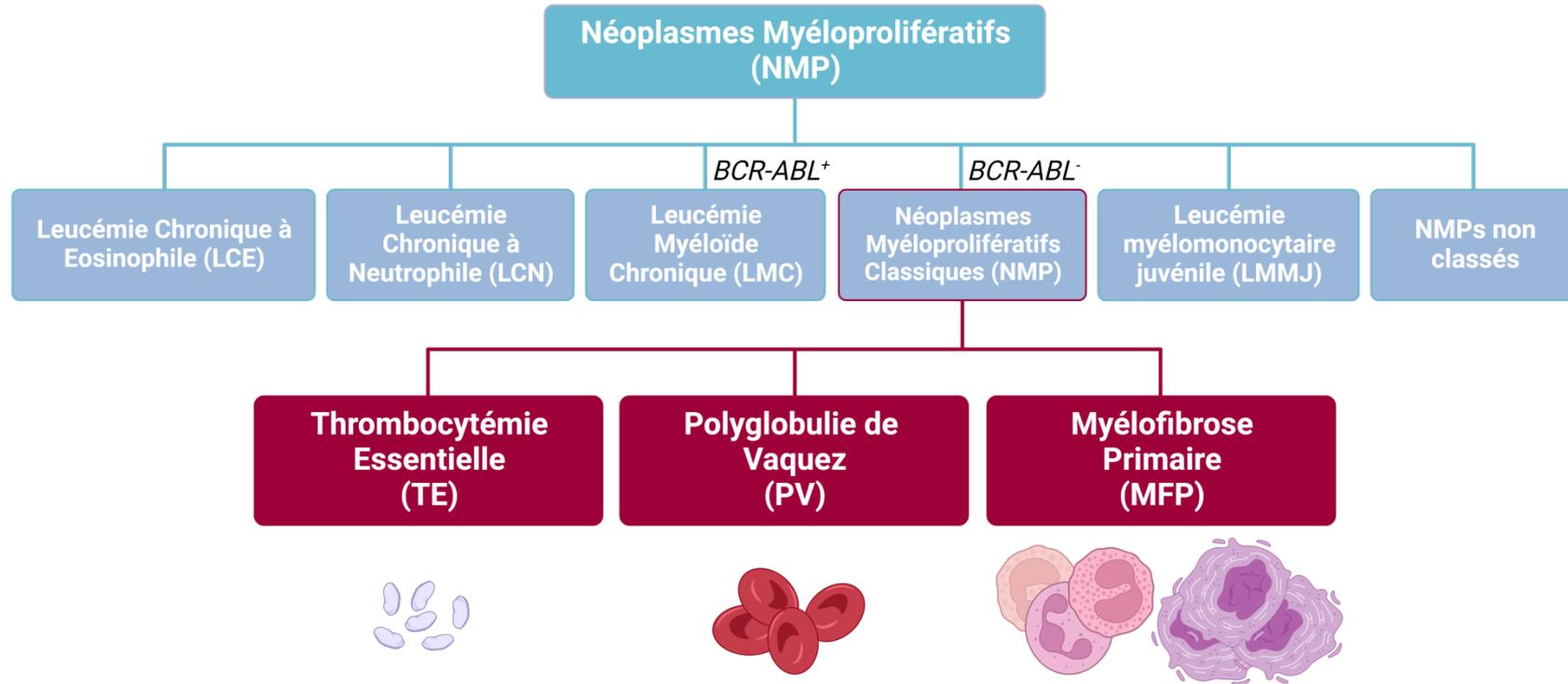
*On considère trois mécanismes possibles pour la division d'une HSC.*



L'acquisition de certaines mutations au niveau des HSC peut conduire au développement de certains cancers du sang appelés Néoplasmes Myéloprolifératifs (NMP)

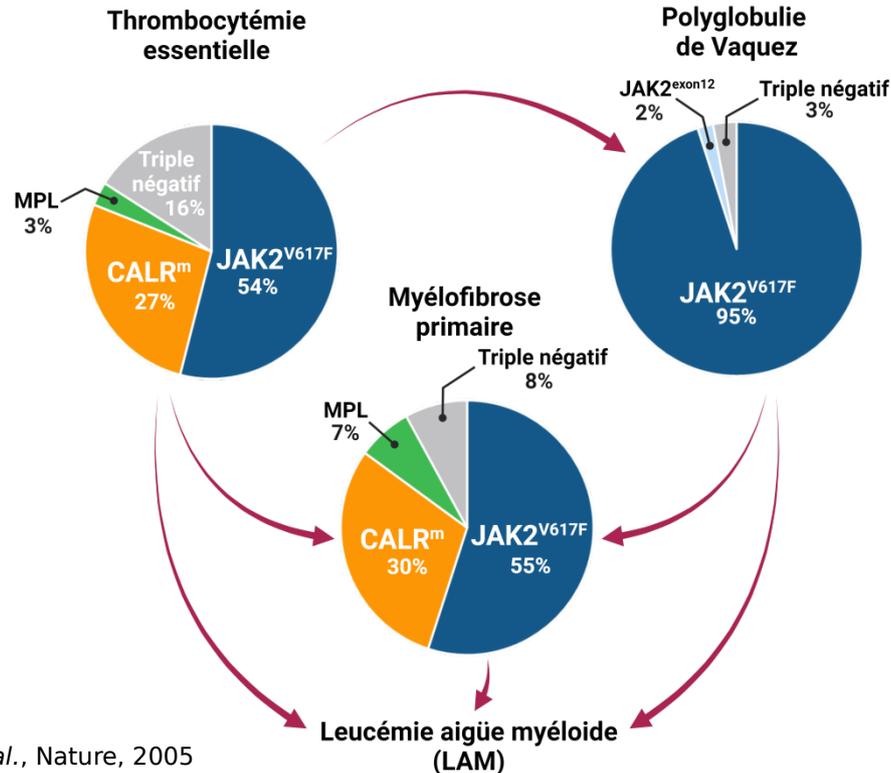


*Les Néoplasmes Myéloprolifératifs (NMP) sont des hémopathies malignes clonales dans lesquelles un ou plusieurs types de cellules sanguines matures sont produits en excès.*





Les NMP sont dus à l'acquisition de mutations driver (motrices), capables de déclencher la maladie et responsables de la myéloprolifération.



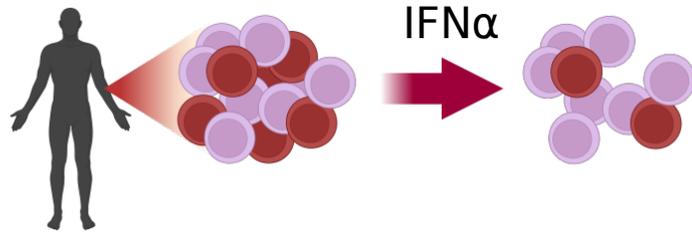
Les NMP sont détectés tardivement, à environ 65-70 ans, mais pourraient apparaître tôt au cours de la vie, potentiellement durant la vie foetale.

## Problématique :

Quelle dynamique de progression du cancer ?  
Différences entre **JAK2<sup>V617F</sup>** et **CALR<sup>m</sup>** ?



## Un traitement prometteur contre les NMP : l'Interféron alpha (IFN $\alpha$ )



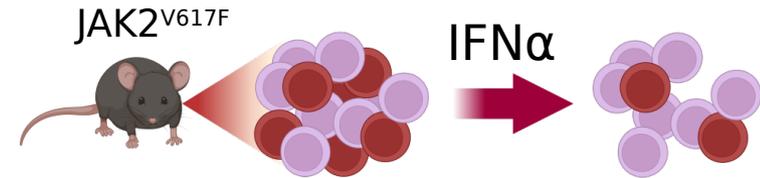
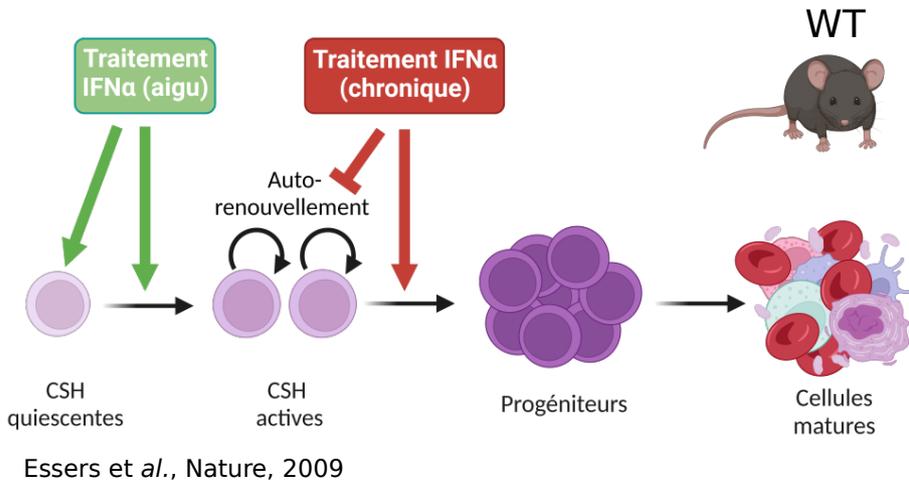
- > 70% de Réponse Hématologique Complète (RHC)
- > 50% Réponse moléculaire (↘ diminution du pourcentage de cellules mutées)
- Réponse moléculaire complète (RMC) (mutation indétectable) persistante après l'arrêt du traitement
- RMC dans seulement 20 % des cas de NMP
- Réponse moléculaire controversée chez les patients *CALR<sup>m</sup>*
- Intolérances
- Toxicités sur le traitement à long-terme

### Problématiques :

- Un mécanisme d'action chez l'homme pas totalement élucidé
- Pas de *guidelines* claires sur la façon de traiter (À quelle dose ? Différentes stratégies selon les patients ?)



Les hypothèses concernant l'action de l'IFN $\alpha$  sur les HSCs mutées  $JAK2^{V617F}$  reposent principalement sur des modèles murins



L'IFN $\alpha$  cible les HSC  $JAK2^{V617F}$  par:

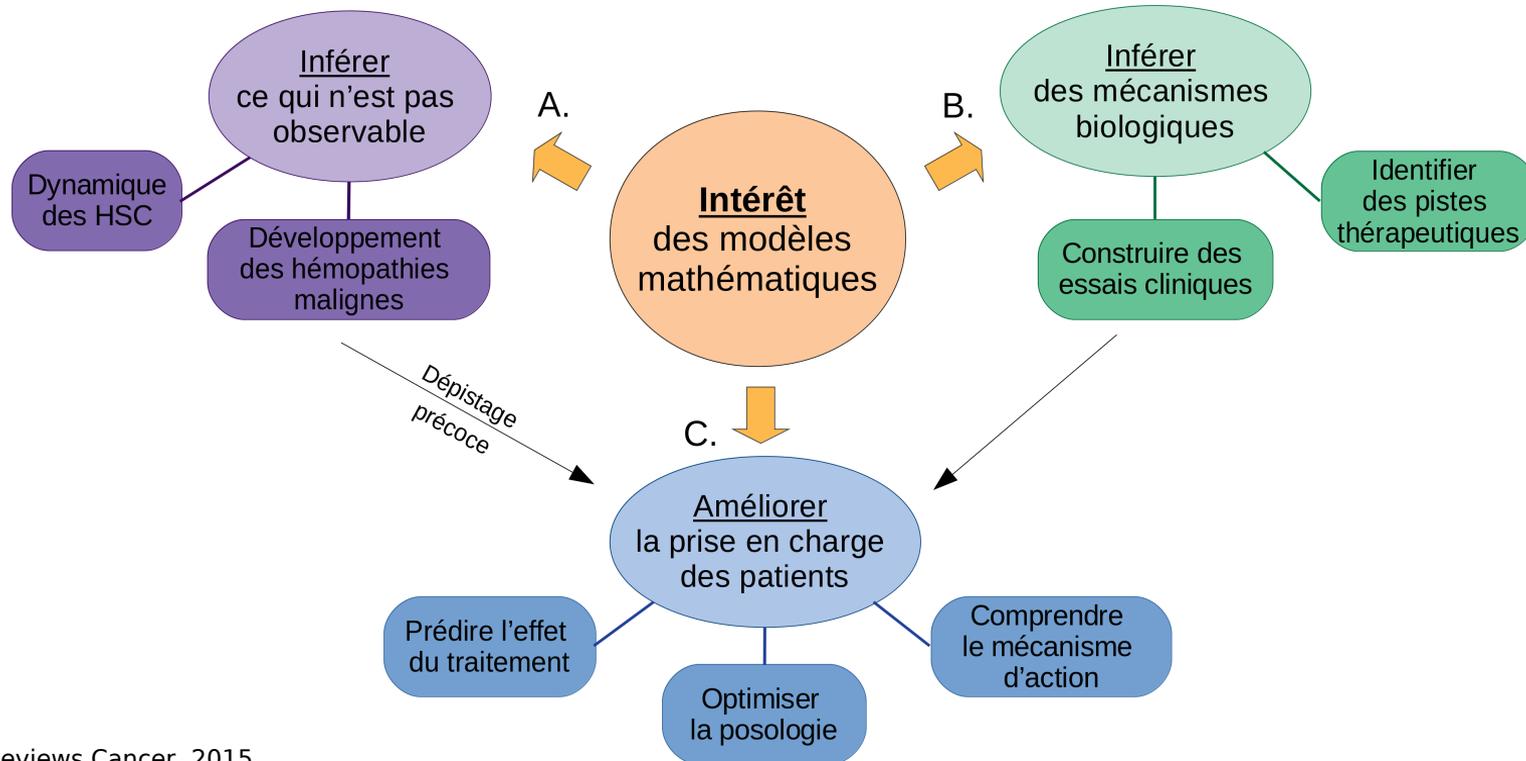
- ↘ de la quiescence
- ↗ de la différenciation

➔ Épuisement des HSC  $JAK2^{V617F}$

Austin et al., Leukemia, 2020  
Mullaly et al., Blood 2013  
Hasan et al., Blood, 2013



*Dans ce contexte, les modèles mathématiques - déterministes ou stochastiques – peuvent s'avérer des outils pratiques, notamment pour étudier l'effet d'un traitement*





*La modélisation mathématique s'accompagne de nombreux enjeux méthodologiques, en particulier lorsqu'on souhaite faire de l'inférence à partir de données réelles.*

- *Prétraitement des données*
- *A priori biologiques*
- *Identifiabilité et sensibilité*
- *Estimation des paramètres et de l'incertitude*
- *Sélection et validation de modèles*

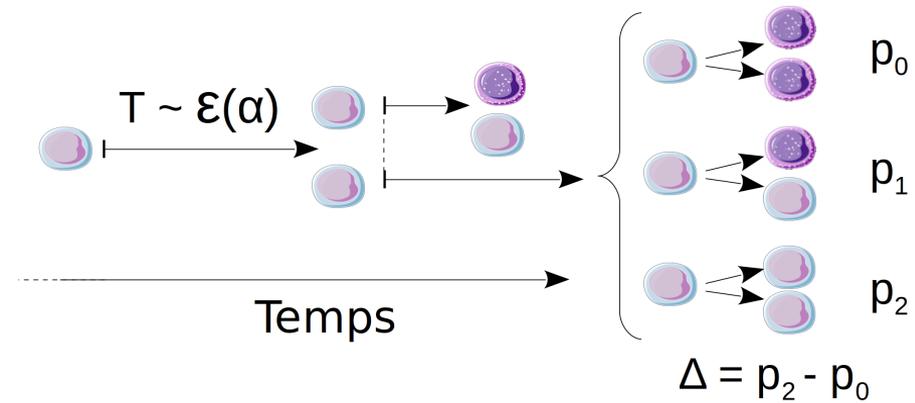
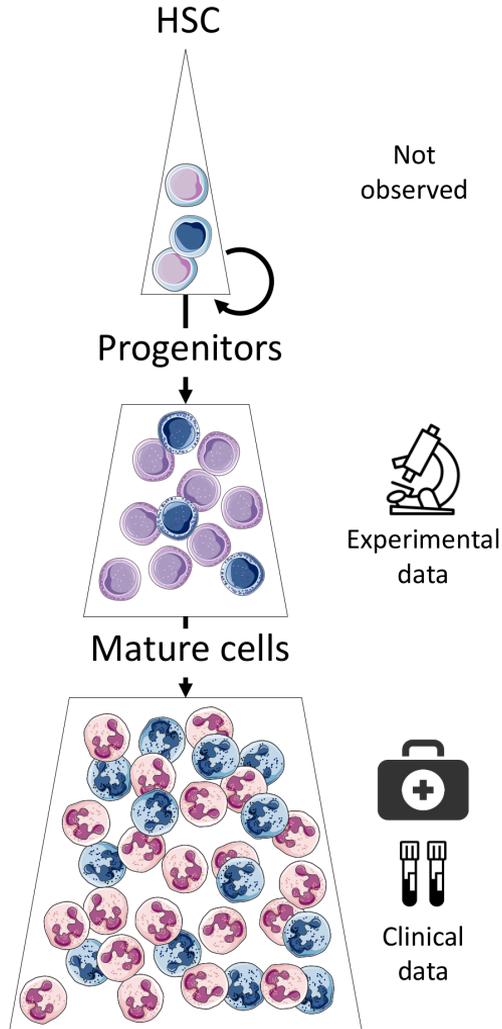
## Plan de la présentation :

- 1) Apparition et développement des NMP
- 2) Effet du traitement à l'Interféron alpha
- 3) Déterminer une dose minimale
- 4) Prédire et optimiser

● **PARTIE 1 :**

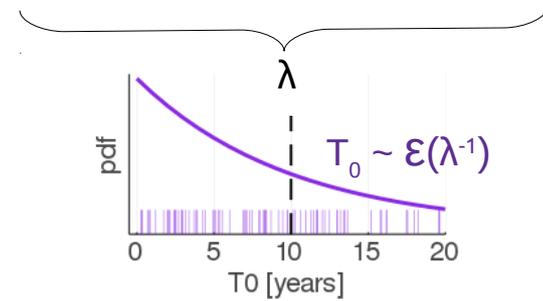
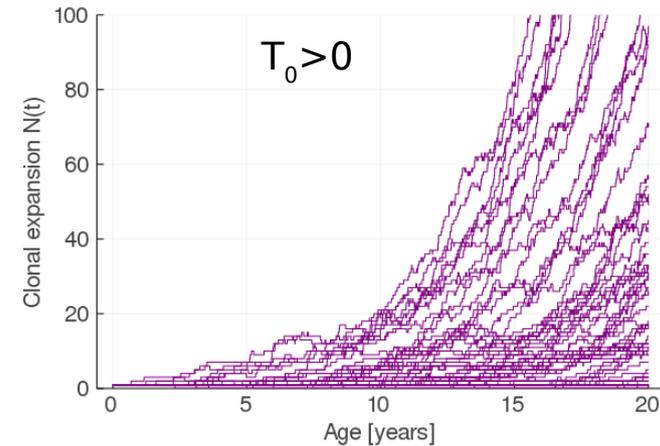
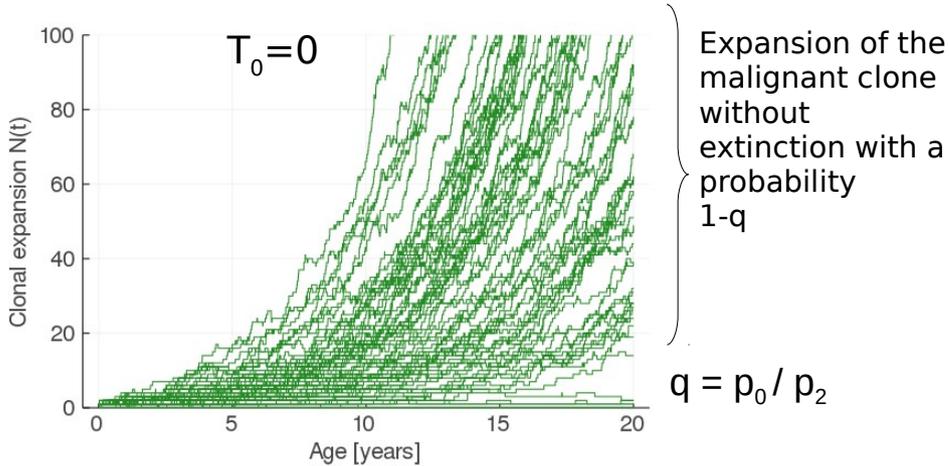
**APPARITION ET DÉVELOPPEMENT DES NMP**

---



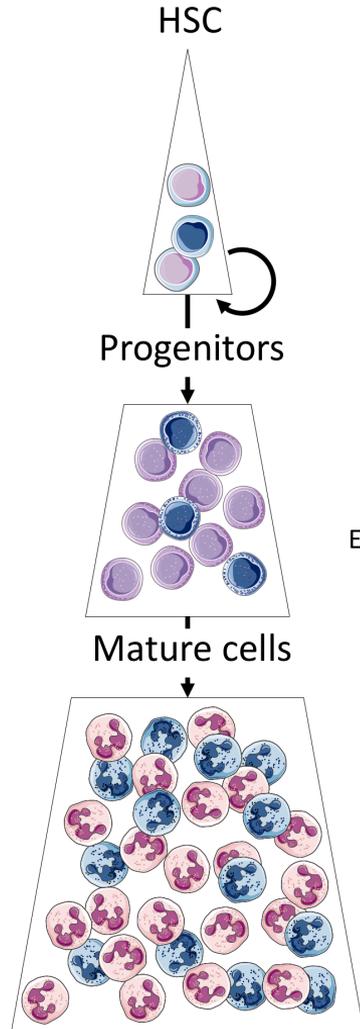
Processus modélisé par des CTMC

$N(t)$  : nombre des cellules mutées au cours du temps  $t$ , avec  $N(T_0) = 1$



À partir d'un grand nombre de cellules, on utilise l'approximation déterministe :

$$E[N(t)|N(t_c) = N_c] = N_c \exp(\alpha \Delta(t - t_c))$$

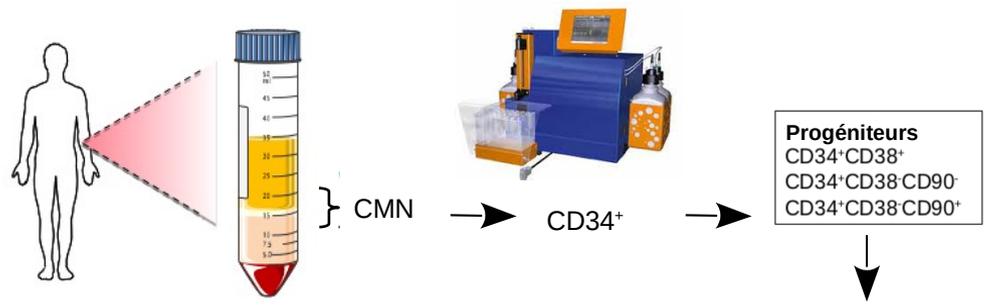


Not observed



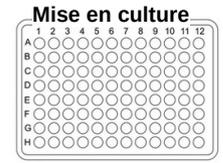
Clinical data

Pour un patient :



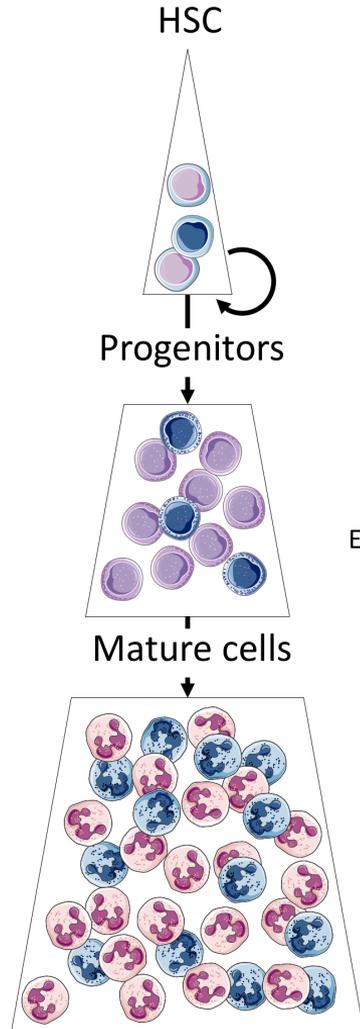
(Âge, CF)

Statut mutationnel de chaque progéniteur



1 progéniteur / puits

CF = Clonal Fraction = prop. de cellules mutées



Not observed

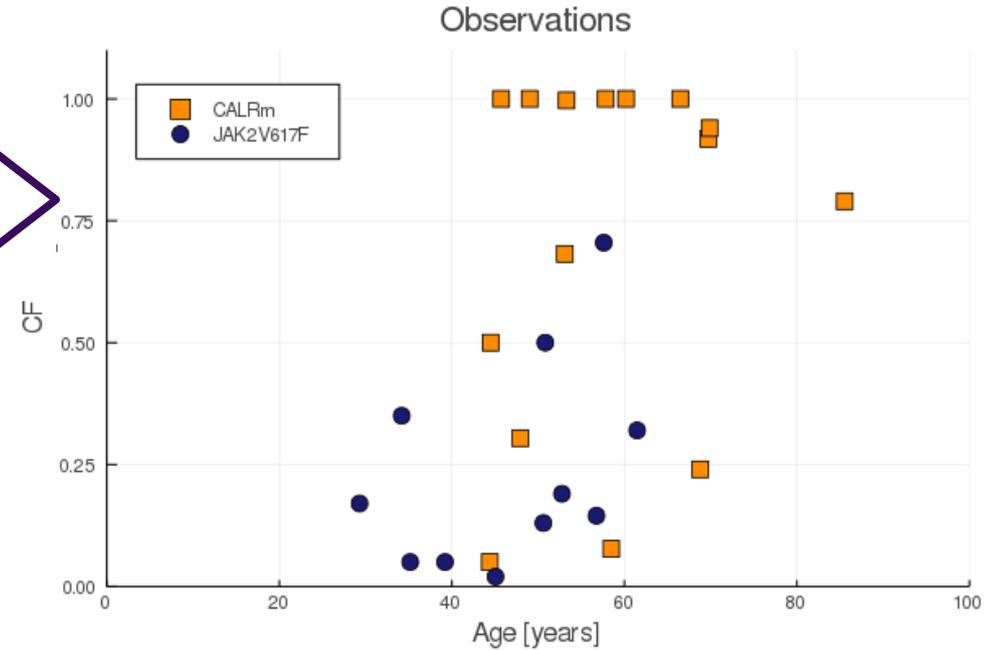
Experimental data



Clinical data



Pour tous les patients :

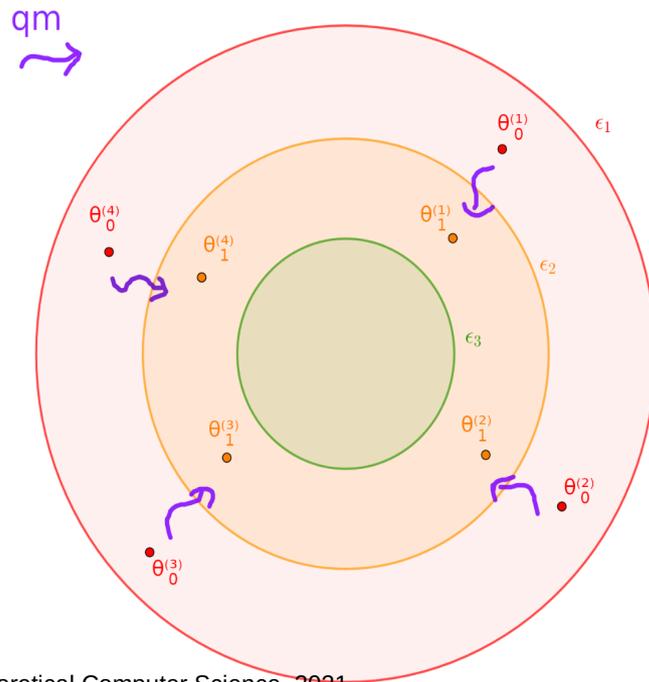


CF = Clonal Fraction = prop. de cellules mutées

On souhaite estimer la distribution a posteriori de nos paramètres, sachant les données :

$$P[\theta|\mathcal{D}] \propto P[\mathcal{D}|\theta] P[\theta]$$

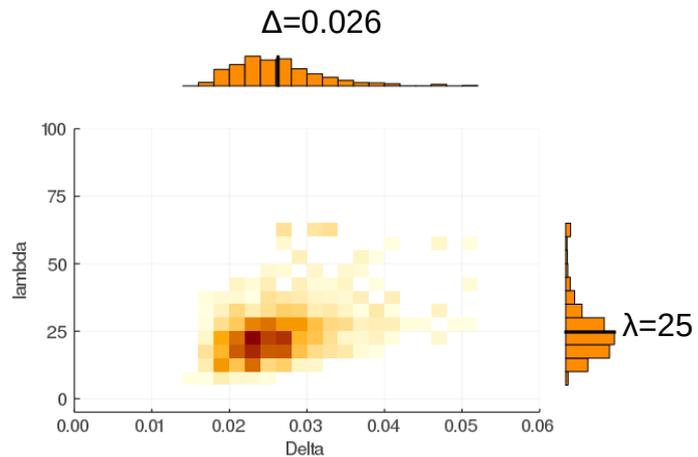
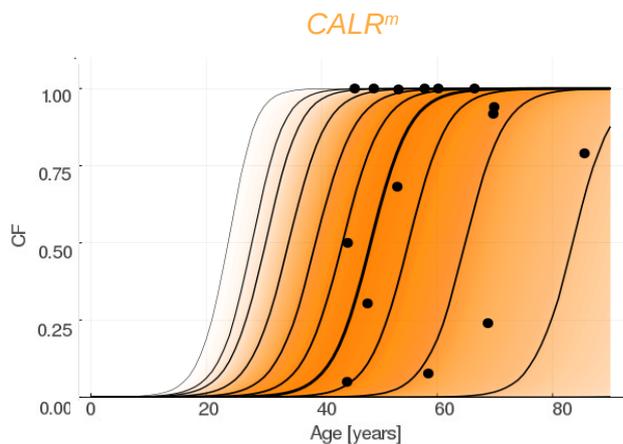
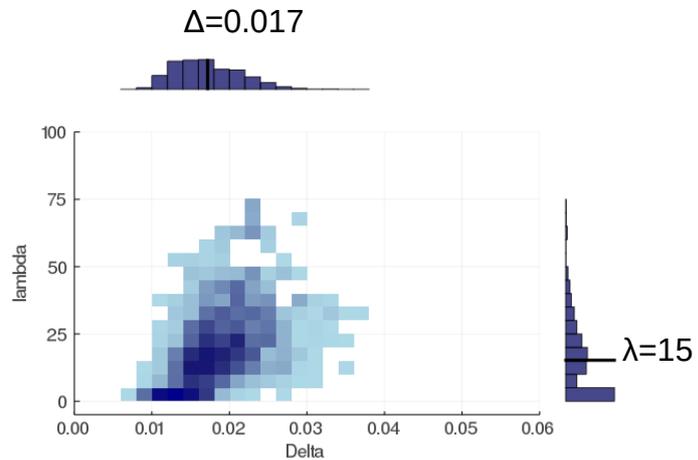
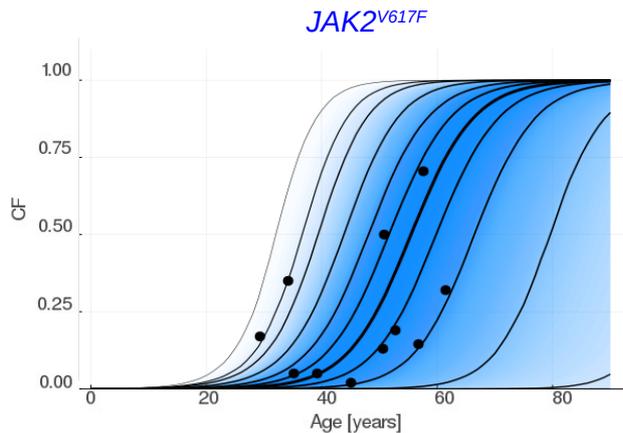
→ On utilisera une méthode d'estimation "likelihood free", à savoir la méthode ABC-SMC



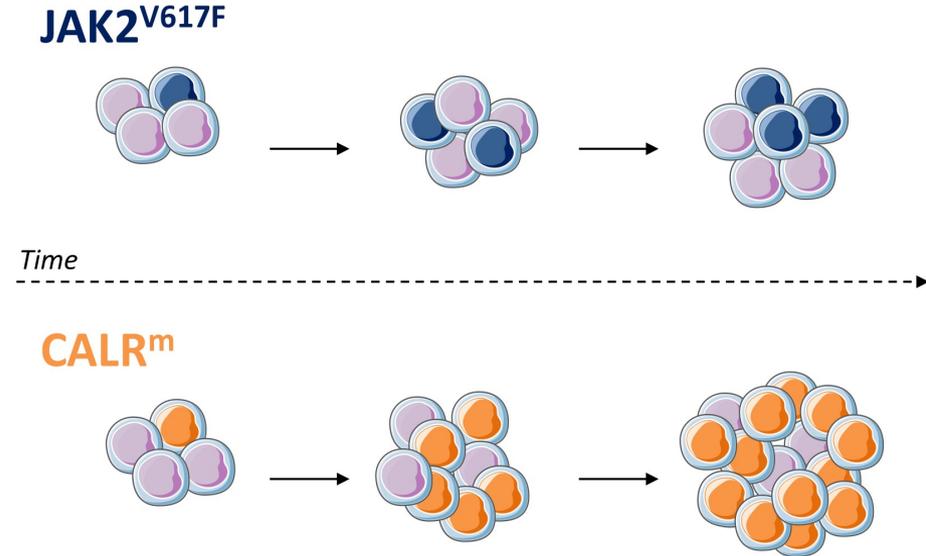
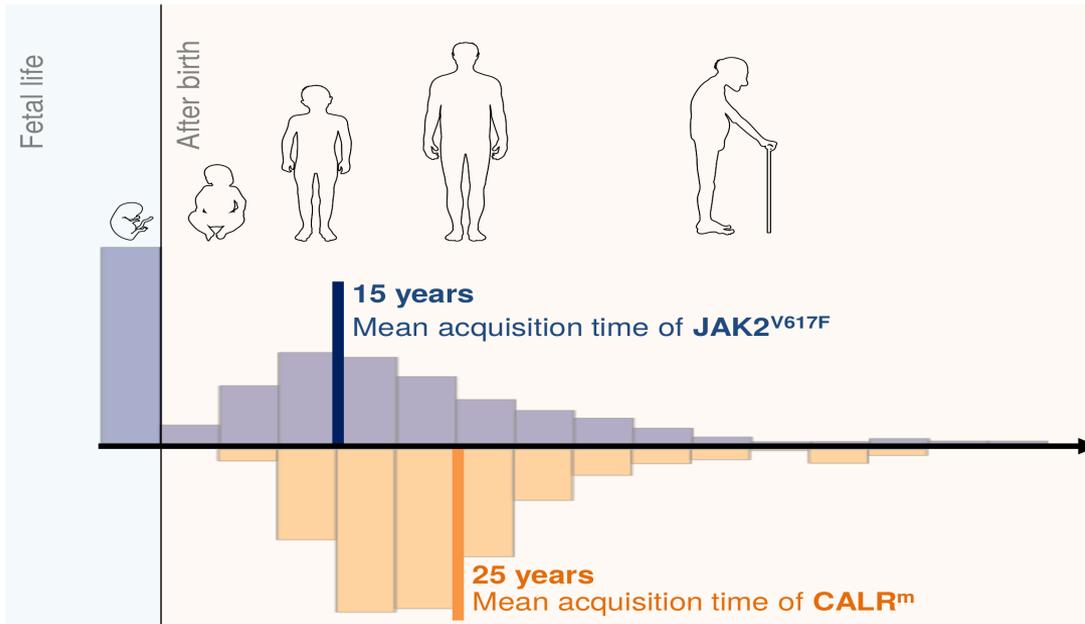
Pour une particule:

- On simule autant de trajectoires qu'on a d'observations
- On affecte une trajectoire à une observation en utilisant l'algorithme Hongrois
- On calcule une distance (norme L2)
- Les paramètres sont acceptés si la distance est inférieure à une tolérance
- Au fur et à mesure des itérations, la tolérance décroît

Nous utilisons 2,000 particules



Comparaison des dynamiques entre les deux principales mutations motrices des NMP :



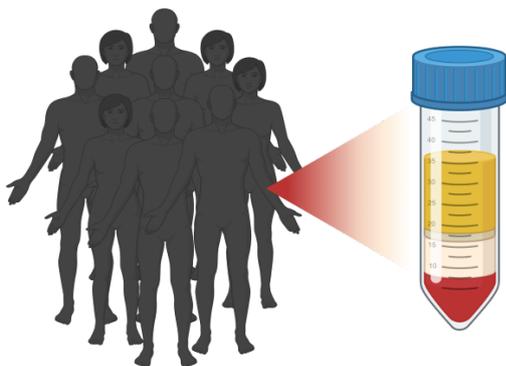
Et aussi, application au dépistage précoce

**PARTIE 2 :**

**EFFET DU TRAITEMENT À L'INTERFÉRON ALPHA**

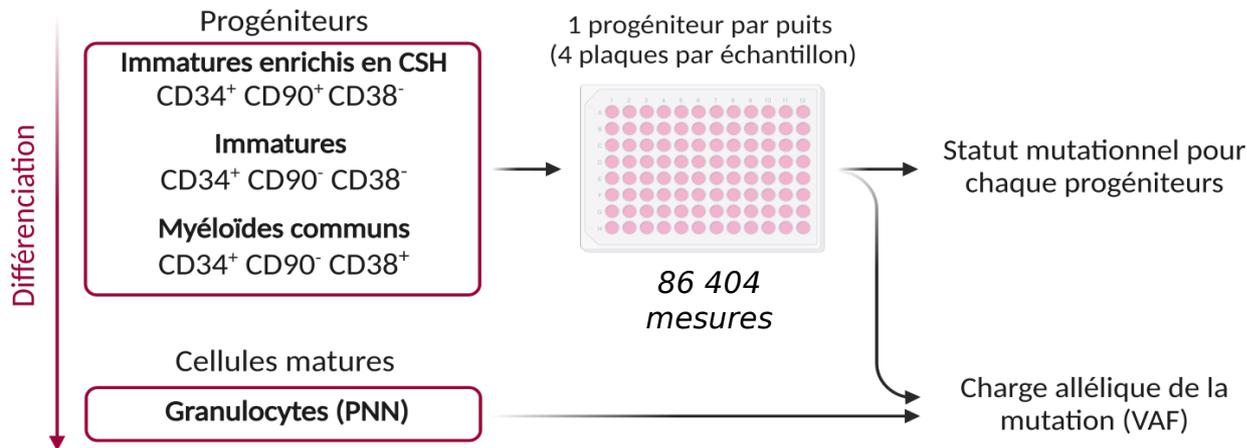
---

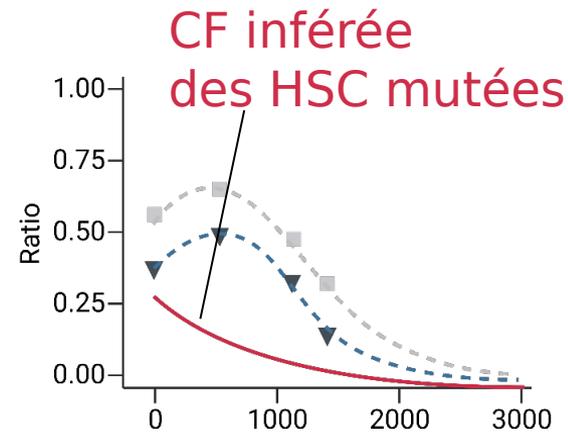
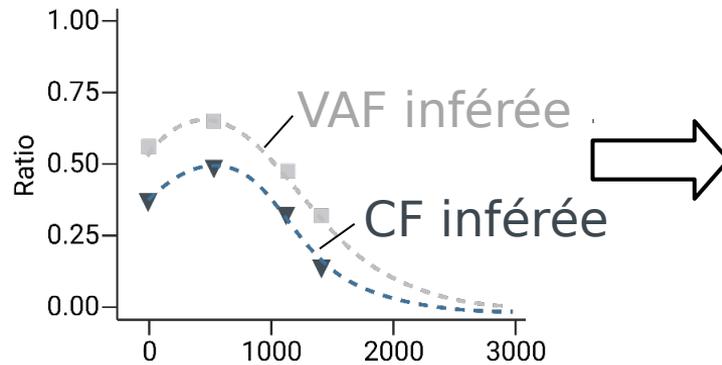
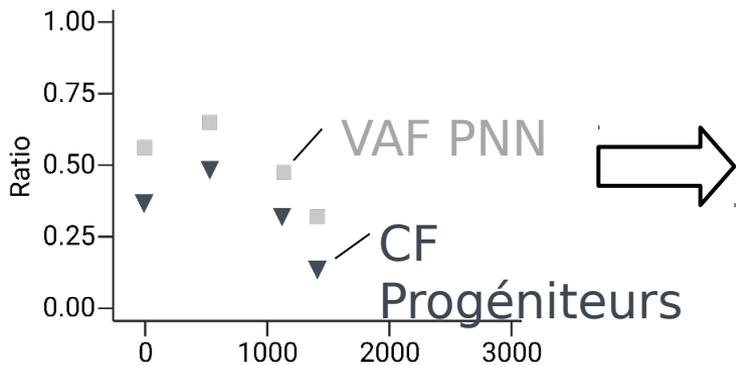
Cohorte  
Prospective, observationnelle et  
longitudinale

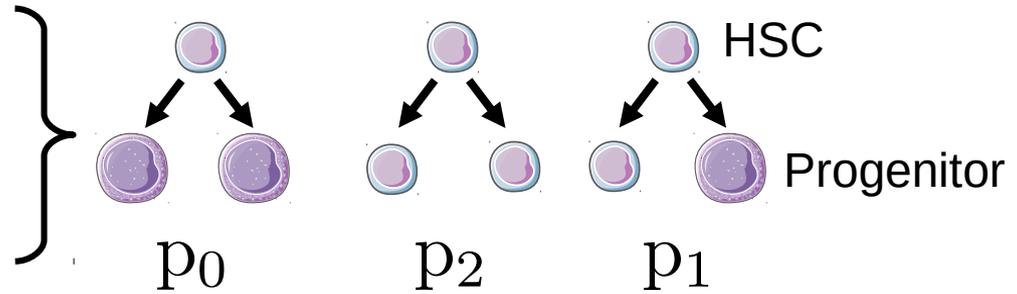
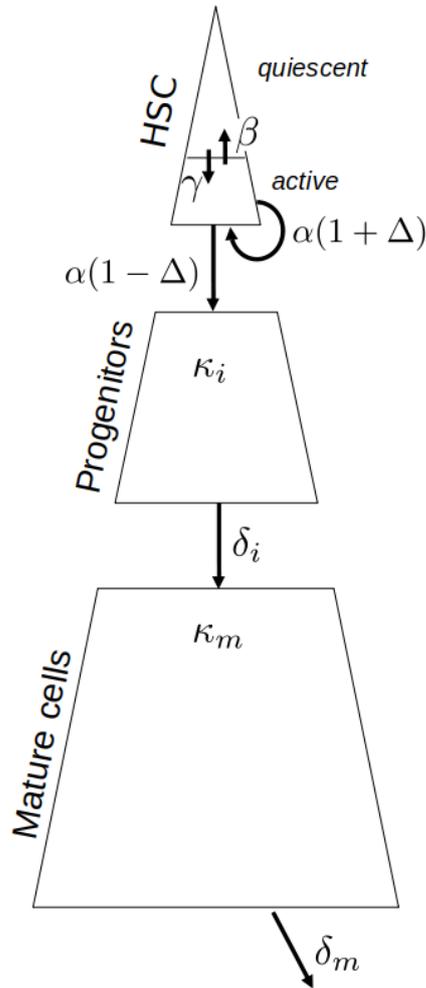


48 Patients atteints de NMP  
(TE, PV ou MFP) traités à l'IFN $\alpha$

Architecture clonale des mutations motrices tous les 3-  
4 mois pendant 5 ans (86 404 mesures)







$$\Delta = p_2 - p_1$$

Système d'EDO:

$$\begin{cases} \dot{N}_1 = -\gamma N_1 + \beta N_2 \\ \dot{N}_2 = \gamma N_1 + (\alpha\Delta - \beta)N_2 \\ \dot{N}_i = \alpha(1 - \Delta)\kappa_i N_2 - \delta_i N_i \\ \dot{N}_m = \delta_i \kappa_m N_i - \delta_m N_m \end{cases}$$

$N = 19$  patients *JAK2*<sup>V617F</sup> et  $P = 7$  paramètres par patient

Vecteur de paramètres :  $\boldsymbol{\theta} = \left\{ \boldsymbol{\theta}^{(i)} \right\}_{i \in \{1, \dots, N\}}$  avec :

$$\boldsymbol{\theta}^{(1)} = \left( \theta_1^{(1)}, \dots, \theta_P^{(1)} \right)$$

$$\vdots$$

$$\boldsymbol{\theta}^{(N)} = \left( \theta_1^{(N)}, \dots, \theta_P^{(N)} \right)$$

Introduction des paramètres de population (HP) :  $\boldsymbol{\tau} = (\tau_1, \dots, \tau_P)$  et  $\boldsymbol{\sigma}^2 = (\sigma_1^2, \dots, \sigma_P^2)$

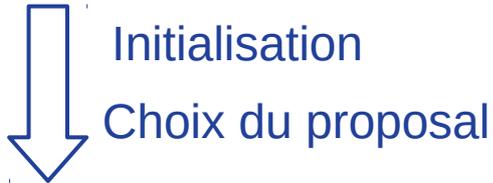
Tels que, *a priori* :  $\forall i \in \{1, \dots, N\}, \forall k \in \{1, \dots, P\}, \theta_k^{(i)} \mid \tau_k, \sigma_k^2 \sim \mathcal{N}_{c,k}(\tau_k, \sigma_k^2)$

On veut alors estimer le *posterior* :

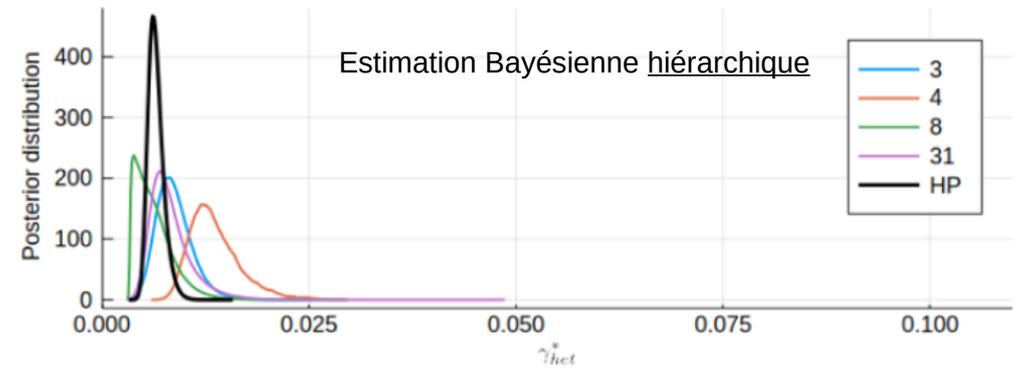
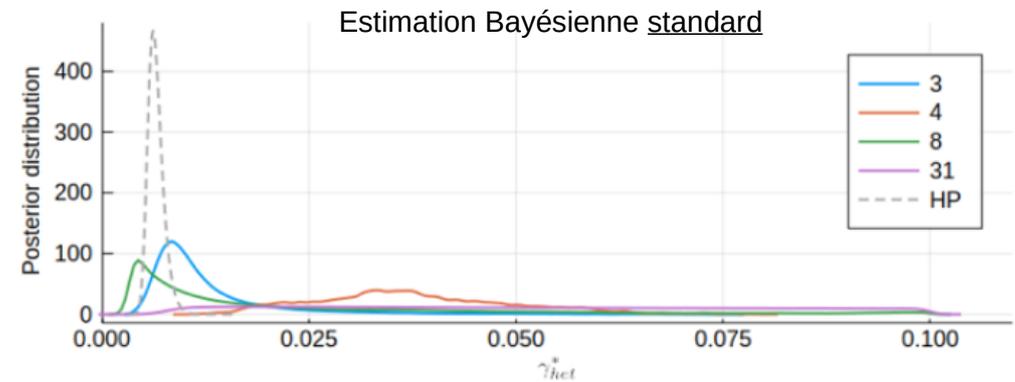
$$p \left[ \boldsymbol{\theta}^{(1)}, \dots, \boldsymbol{\theta}^{(N)}, \boldsymbol{\tau}, \boldsymbol{\sigma}^2 \mid \mathcal{D} \right] \propto p \left[ \mathcal{D} \mid \boldsymbol{\theta}^{(1)}, \dots, \boldsymbol{\theta}^{(N)}, \boldsymbol{\tau}, \boldsymbol{\sigma}^2 \right] p \left[ \boldsymbol{\theta}^{(1)}, \dots, \boldsymbol{\theta}^{(N)}, \boldsymbol{\tau}, \boldsymbol{\sigma}^2 \right]$$

$$\propto \prod_{i \in \{1, \dots, N\}} \left( p \left[ \mathcal{D}_i \mid \boldsymbol{\theta}^{(i)} \right] p \left[ \boldsymbol{\theta}^{(i)} \mid \boldsymbol{\tau}, \boldsymbol{\sigma}^2 \right] \right) p[\boldsymbol{\tau}] p \left[ \boldsymbol{\sigma}^2 \right]$$

Utilisation de l'algorithme de Metropolis-Hasting *within* Gibbs



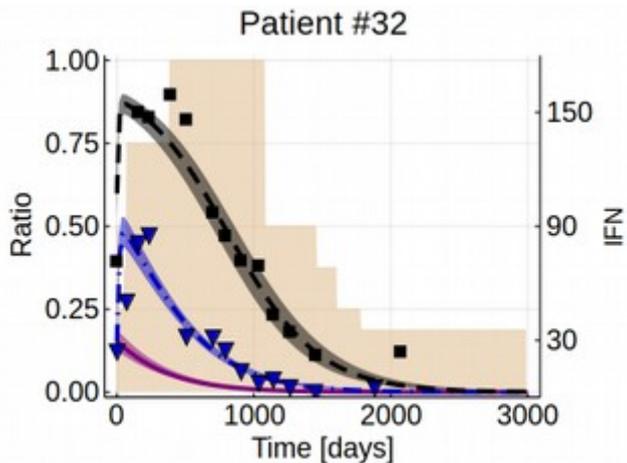
Utilisation de l'algorithme *CMA-ES*  
→ Estimateur du maximum de vraisemblance



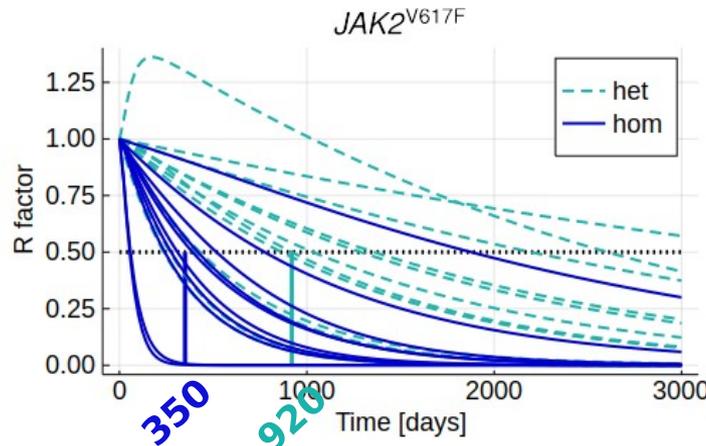
$\gamma_{het}^*$  : modélise la sortie de quiescence, sous IFN $\alpha$ , des CSH hétérozygotes

Gelman, *et al.*, Bayesian data analysis, 1995  
 Hastings, 1970  
 Geman and Geman, IEEE, 1984  
 Hansen, Towards a new evolutionary computation, 2006

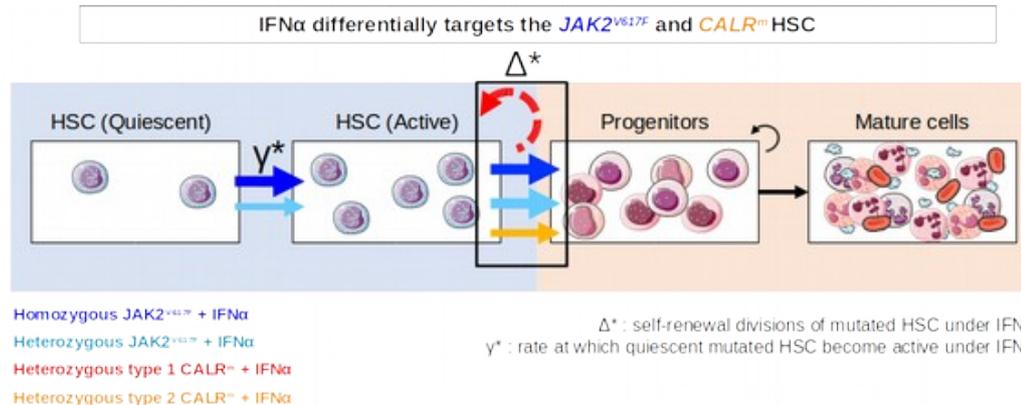
Dynamique estimée pour un patient :



Cinétique de disparition des clones mutés pour tous les patients :



Synthèse :  
Mécanisme d'action inféré de l'IFN $\alpha$

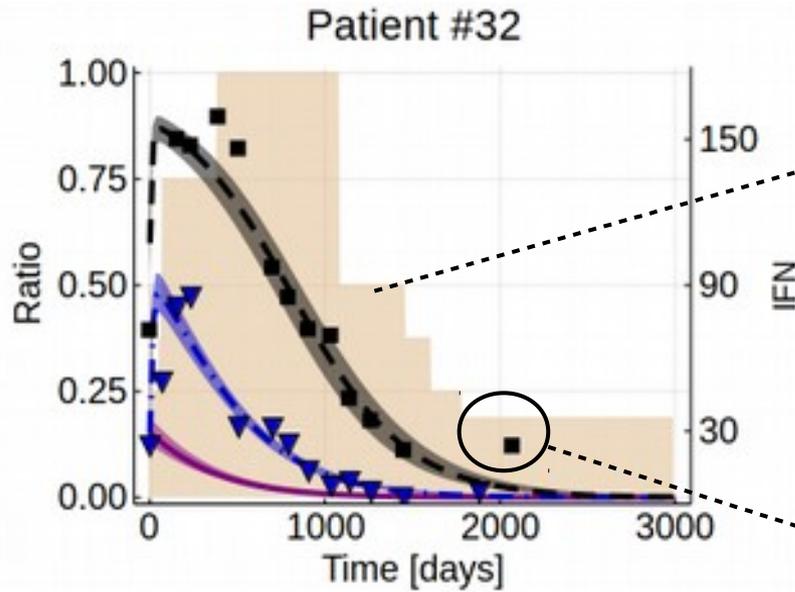
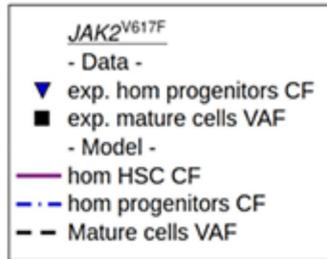


$\Delta^*$  : self-renewal divisions of mutated HSC under IFN $\alpha$   
 $\gamma^*$  : rate at which quiescent mutated HSC become active under IFN $\alpha$

**PARTIE 3 :**

**DÉTERMINER UNE DOSE MINIMALE**

Dynamique estimée avec le précédent modèle :



La dose n'est pas constante au cours du temps

Outlier ?  
Ou la conséquence d'une trop forte diminution de la dose ?

Maintenant, certains paramètres peuvent dépendre de la **dose**  $d \in [0, 1]$

Divisions des HSC hétérozygotes :

$$\Delta_{het}^* : d \mapsto \rho_{het}$$

$$\Delta_{het}^* : d \mapsto \rho_{het} \cdot d$$

$$\Delta_{het}^* : d \mapsto \rho_{het} \cdot d + \Delta_{het}$$

$$\Delta_{het}^* : d \mapsto \frac{-2}{1 + e^{-\rho_{het} \cdot d}} + 1$$

$$\Delta_{het}^* : d \mapsto -2 \left( \frac{1}{1 + e^{-\rho_{het} \cdot d}} - 0.5 \right) \cdot (1 + \Delta_{het}) + \Delta_{het}$$

Idem pour les HSC homozygotes



$5^2 \times 3^2 = 225$  modèles à comparer

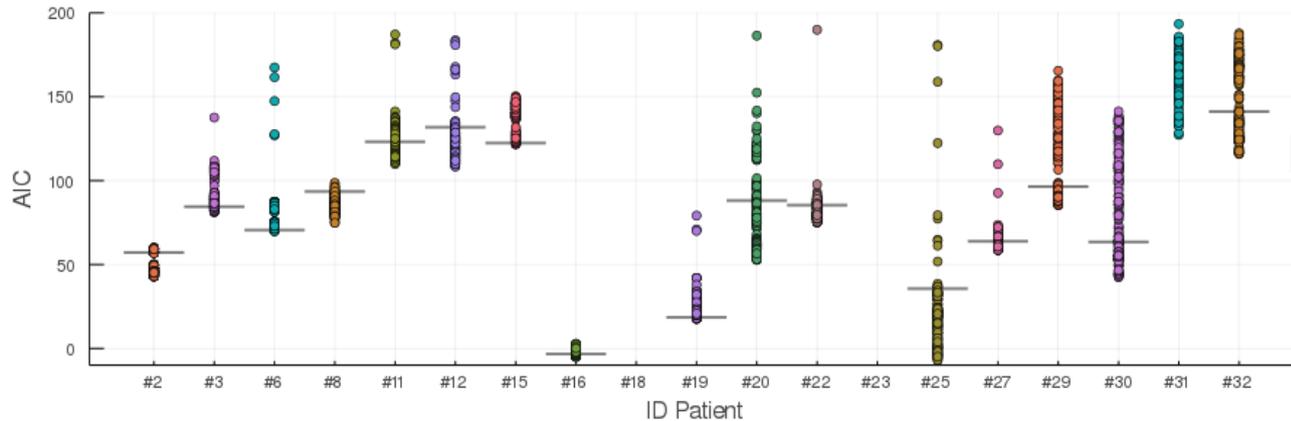
Sortie de quiescence des HSC hétérozygotes :

$$\bar{\gamma}_{het}^* : d \mapsto \gamma_{het}^*$$

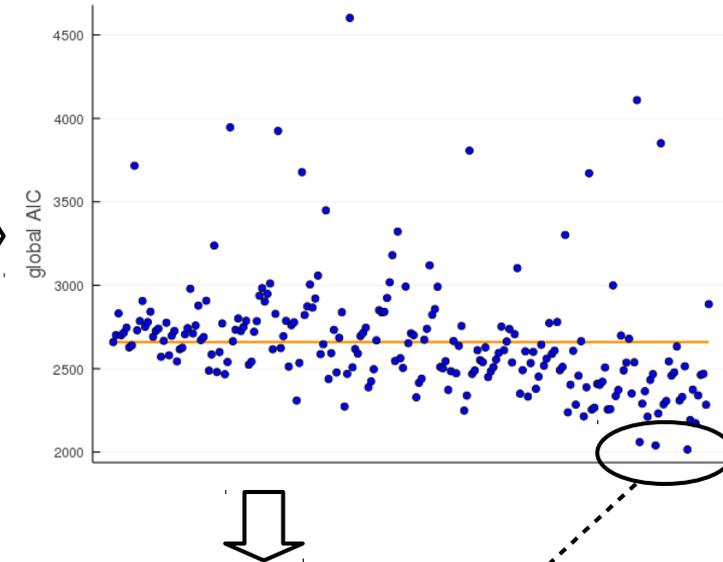
$$\bar{\gamma}_{het}^* : d \mapsto \gamma_{het}^* \cdot d + \gamma_{het},$$

$$\bar{\gamma}_{het}^* : d \mapsto \frac{1}{\tau_{het}^* \cdot d + 1/\gamma_{het}},$$

1) Calcul d'un AIC pour les 225 modèles x 19 patients:



2) AIC global



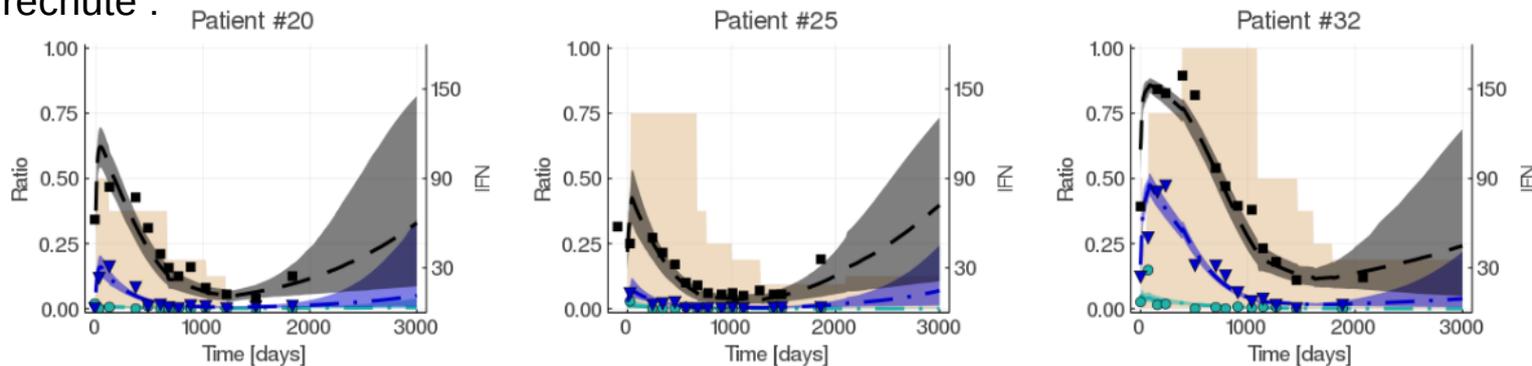
4) Utilisation du critère DIC (Deviance Information Criterion), après une inférence Bayésienne hiérarchique

$$DIC_j = D(\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta} | \mathcal{D}, \mathcal{M}_j]) + 2p_{D_j}$$

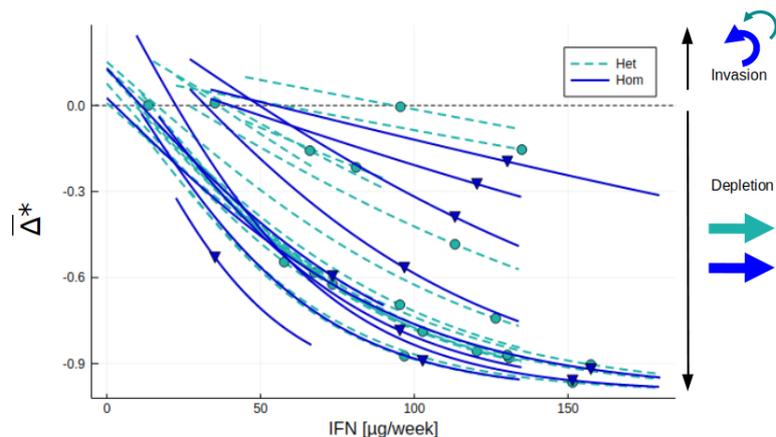
$$\text{avec : } D(\boldsymbol{\theta}) = -2 \log(\mathbb{P}[\mathcal{D} | \boldsymbol{\theta}, \mathcal{M}_j]) \text{ et } p_{D_j} = 0.5\mathbb{V}[D(\boldsymbol{\theta})]$$

3) Trois modèles se démarquent

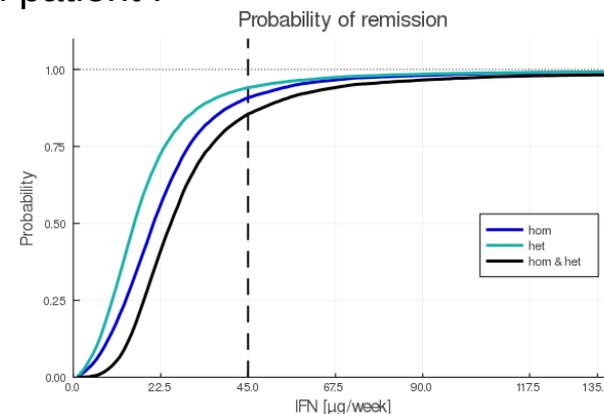
Une trop forte diminution de la dose conduit à une rechute :



Détermination d'une dose minimale pour chaque patient :

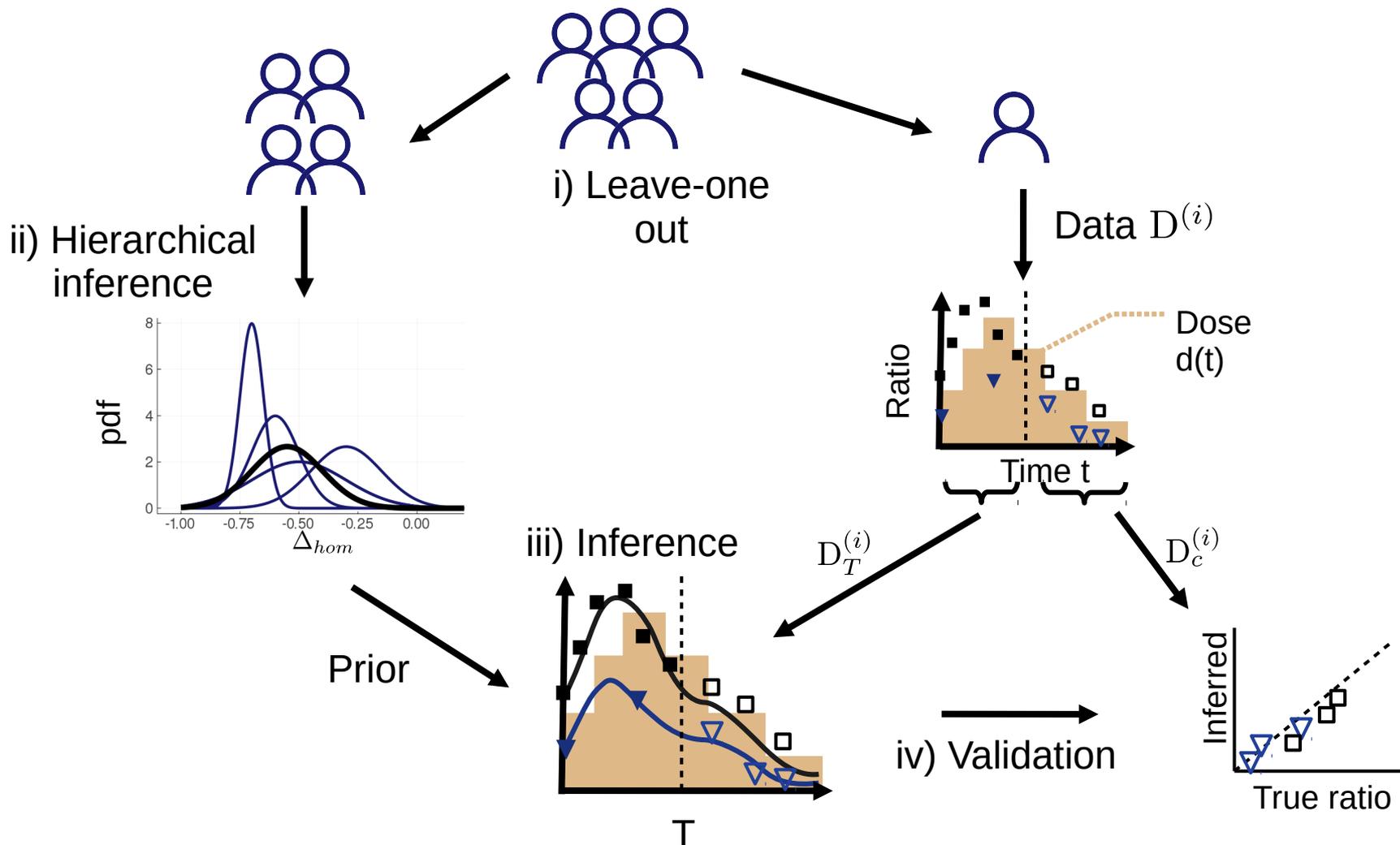


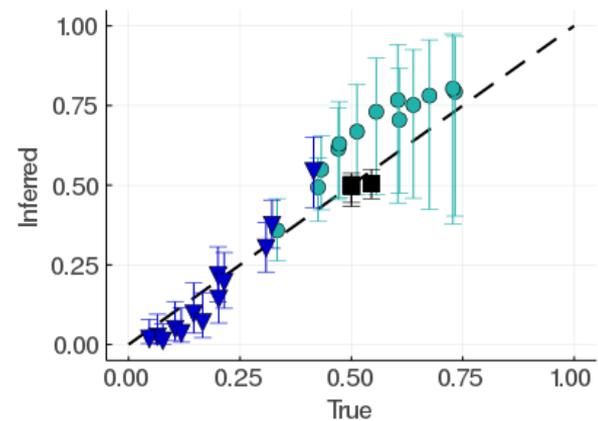
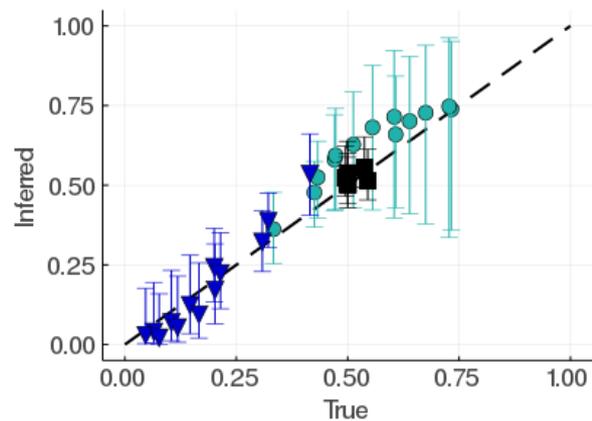
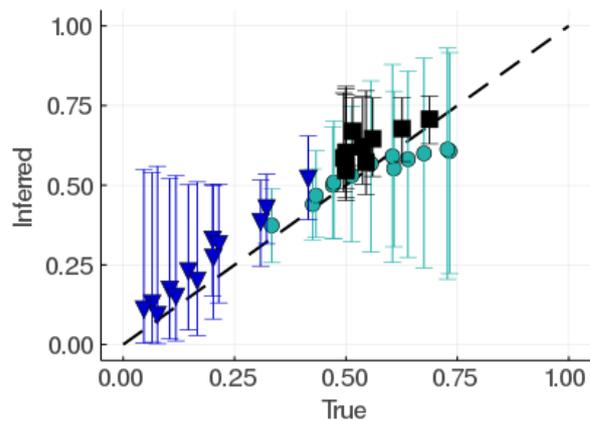
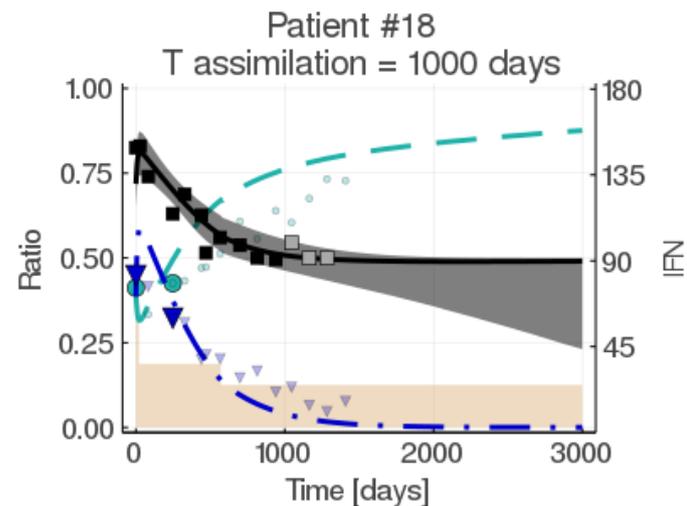
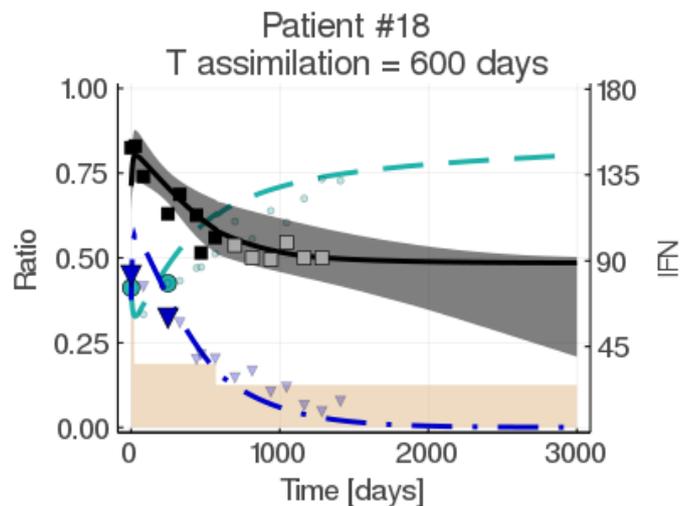
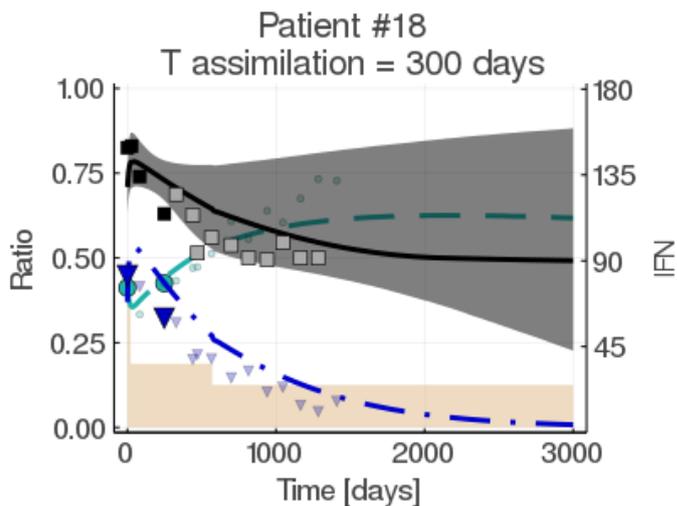
Estimation d'une dose de départ adaptée pour un nouveau patient :

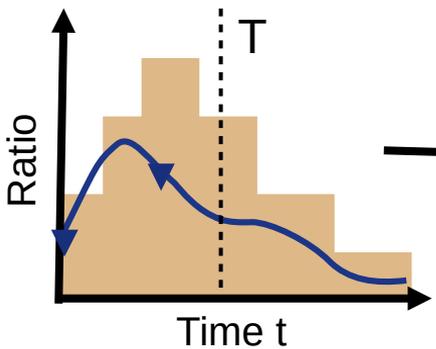


**PARTIE 4 :**  
**PRÉDIRE ET OPTIMISER**

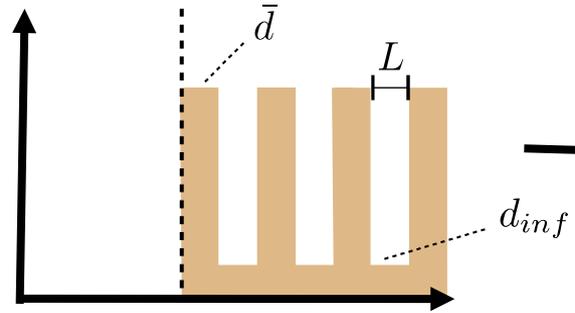
---



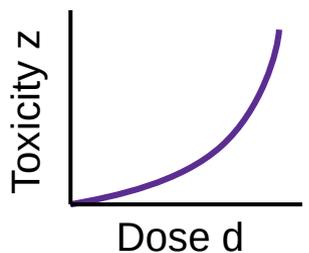
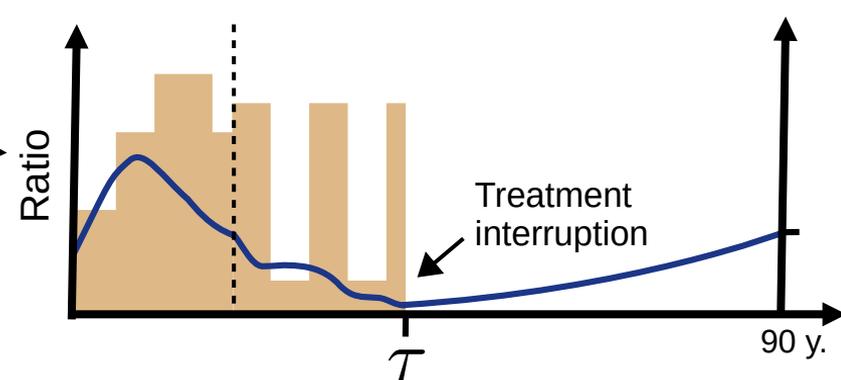




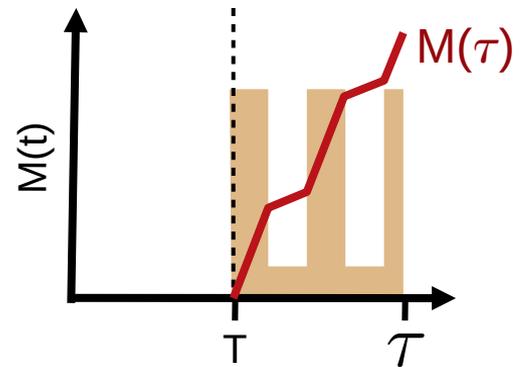
i) Choice of a therapeutic strategy



ii) Assessing when interrupting the treatment



iii) Choice of a dose-toxicity relation



iv) Evaluating the toxicity-related amount of IFN $\alpha$

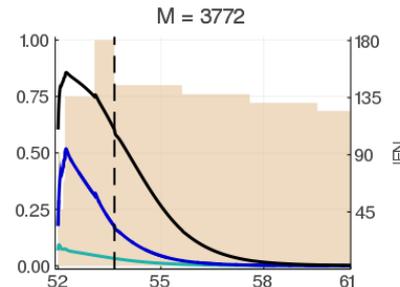
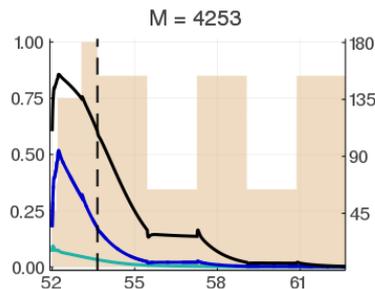
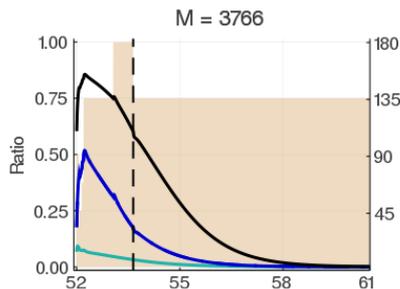
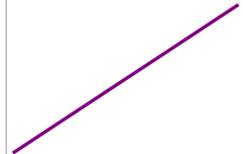
#32

Constant

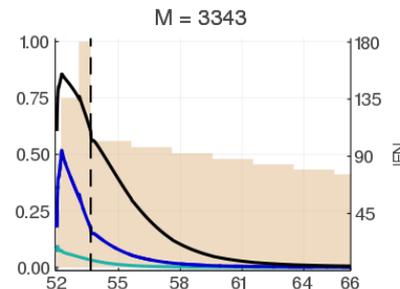
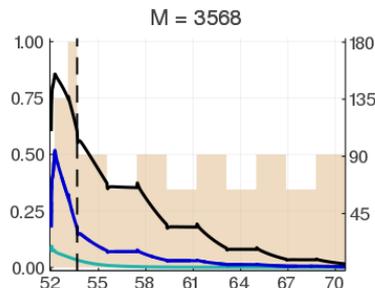
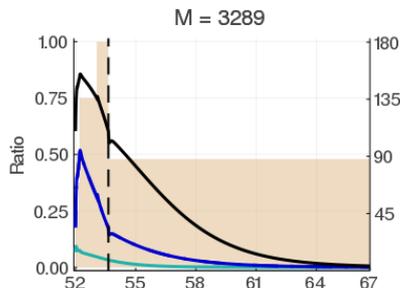
Periodic

Decreasing

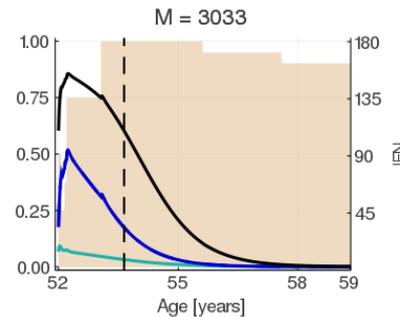
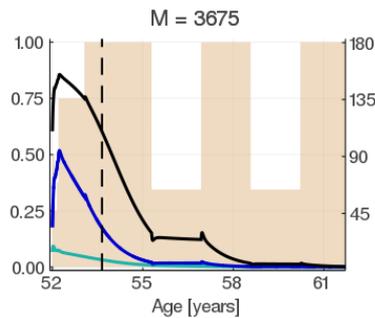
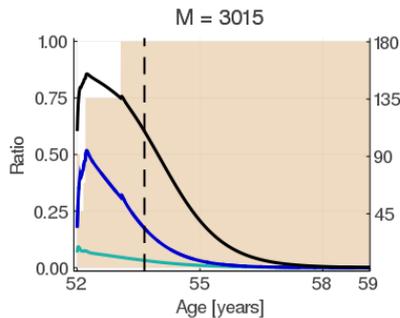
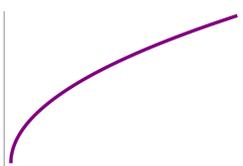
Linear



Convex



Concave





**CONCLUSION**



## Conclusions biomédicales

- Les cellules mutées  $JAK2^{V617F}$  apparaîtraient plus tôt au cours de la vie que celles  $CALR^m$ , et potentiellement durant la vie fœtale
- L'IFN $\alpha$  ciblerait les HSC  $JAK2^{V617F}$  mutées en augmentant leur sortie de quiescence et en favorisant leur différenciation, avec un effet plus fort dans le cas homozygote
- En dessous d'une certaine dose, il y aurait un risque de rechute dans le cas des NMP  $JAK2^{V617F}$
- Nous préconisons d'appliquer, à partir d'un certain temps, un traitement à dose constante, le choix de la dose étant fonction de la toxicité estimée du traitement



## Perspectives de modélisation :

### Modèle du développement des NMP :

- Prendre en compte les recombinaisons homologues
- Modéliser des phénomènes de régulation

### Modèle du traitement à l'IFN $\alpha$ :

- Modéliser une hypothèse alternative, qui prendrait en compte la succession de traitement Hydroxyurée  $\rightarrow$  IFN $\alpha$

### Autres modèles :

- Modéliser l'hématopoïèse à court terme, en particulier la dynamique de prolifération et différenciation des progéniteurs
- Proposer un modèle continu
- Modéliser l'effet de l'IFN $\alpha$  à l'échelon unicellulaire



## Perspectives méthodologiques :

- Estimation hiérarchique : étudier l'influence du *prior* sur les hyper-paramètres
- Estimation ABC : problématique de sélection de modèle et de construction de statistiques descriptives
- Estimation des paramètres du modèle de développement des NMP à partir de données structurées en arbres phylogénétiques



## Remerciements :

### MICS :

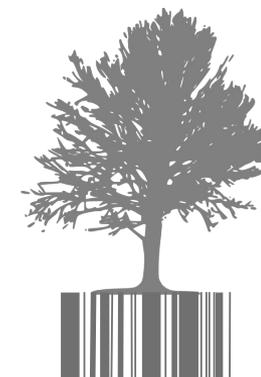
P.-H Cournède  
M. Bentrion  
*et al.*

### Gustave Roussy :

I. Plo  
A. Tisserand  
*et al.*

### Institut Curie :

L. Périé  
A. Donada  
*et al.*



Equipe Périé