

Mémoire

Anis Toussirt et Alexis Emanuelli

26 juin 2022

Table des matières

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Analyse de la critique de la thérapie adaptative | 4 |
| 1.1 | Modèle considéré | 4 |
| 1.2 | Choix des paramètres | 4 |
| 1.3 | Taille initiale de la tumeur | 4 |
| 1.4 | Validité du modèle | 5 |
| 1.5 | Analyse de survie | 5 |
| 1.6 | Traitements | 5 |
| 1.6.1 | Le traitement continu | 5 |
| 1.6.2 | Le traitement adaptatif | 5 |
| 1.7 | Simulation des tailles de tumeurs | 5 |
| 1.8 | Simulation de la probabilité de survie | 6 |
| 1.9 | Incohérences | 7 |
| 1.10 | Conclusion de l'étude de Mistry | 8 |
| 2 | Reparamétrisation de l'analyse de survie d'Hitesh Mistry | 8 |
| 2.1 | Proportion de cellules résistantes | 8 |
| 2.1.1 | Modélisation | 8 |
| 2.2 | Bornes de la thérapie adaptative | 9 |
| 2.2.1 | Modélisation | 10 |
| 2.3 | Modèle de Gompertz | 12 |
| 2.3.1 | Présentation du modèle | 12 |
| 2.3.2 | Choix des paramètres | 12 |
| 2.3.3 | Motivation | 12 |
| 2.3.4 | Modélisation | 13 |
| 2.4 | Fonction de survie | 13 |
| 2.4.1 | Modélisation | 13 |
| 3 | Discussion | 15 |
| 3.1 | Estimation à partir d'une base de données | 15 |
| 3.1.1 | Présentation de la base de données | 15 |
| 3.1.2 | Régression de Cox | 15 |
| 3.2 | Reparamétrisation plus avancée de la probabilité de survie | 16 |
| 4 | Conclusion | 18 |
| 5 | Remerciements | 19 |

Introduction

Aujourd'hui, le cancer est traité de la manière suivante : on administre les traitements anticancéreux à la dose maximale tolérée, c'est-à-dire avant apparition d'effets secondaires trop importants, dans une optique de maximisation de la probabilité de guérison.

Malheureusement, l'hétérogénéité des cellules au sein des tumeurs est souvent importante. En effet, toutes les cellules tumorales n'ont pas exactement les mêmes propriétés et sous l'effet des traitements, on observe une sélection qui va favoriser les cellules les plus résistantes, selon un mécanisme similaire à celui qui se produit lors du recours massif aux pesticides utilisés contre les espèces nuisibles à l'agriculture : les traitements tels que la chimiothérapie détruisent uniquement les cellules sensibles. Cela donne lieu à une offre plus importante de ressources aux cellules résistantes qui prolifèrent alors rapidement et massivement. La tumeur devient alors insensible au traitement et, pour des cancers à un stade avancé, cela conduit inévitablement à la mort du patient. La recherche d'une stratégie de traitement à la fois efficace et durable mène Gatenby à proposer en 2009 « un changement de stratégie dans la guerre contre le cancer ». Il considère alors nécessaire de prendre en compte les dynamiques évolutives des cancers et suggère que le recours à la « thérapie adaptative » constitue une solution possible. Celle-ci consiste à contrôler le cancer en se basant sur la relation de compétition entre cellules sensibles et résistantes au traitement, et donc à stabiliser la tumeur afin de ralentir l'apparition et la multiplication de cellules résistantes. Cette théorie est supportée par Viossat et Noble en 2021. Il a alors été montré que si l'on considère que le patient meurt uniquement s'il atteint un certain nombre critique de cellules cancéreuses, alors l'utilisation d'un traitement adaptatif prolonge la vie du patient par rapport à un traitement classique à haute dose.

Néanmoins, cette supposition de taille mortelle unique de la tumeur ne reflète pas la réalité et c'est le reproche qu'Hitesh Mistry, chercheur à l'Université de Manchester, a fait, en affirmant que la taille de la tumeur influait sur la probabilité de survie du patient.

Dans un article en attente de validation par la communauté scientifique : "*Evolutionary Based Adaptive Dosing Algorithms : Beware the Cost of Cumulative Risk*", Mr. Mistry propose de modéliser la probabilité de survie du patient par une loi exponentielle prenant en compte la taille de la tumeur.

Nous allons tenter à travers ce mémoire de comprendre, d'expliquer et de reprendre l'analyse de Mistry.

Pour traiter ces questions, nous allons devoir modéliser les différentes évolutions tumorales en utilisant des équations différentielles et des modèles issus du domaine des biosciences comme le modèle de Lotka Volterra ou celui de Gompertz, qui seront détaillés plus bas. Les différentes simulations informatiques seront effectuées grâce au langage R, et au package deSolve qui permet de modéliser des équations différentielles. Tous les codes utilisés sont à disposition en Annexe.

1 Analyse de la critique de la thérapie adaptative

Dans son étude, Mistry a cherché à évaluer le temps à vivre des patients en fonction du type de traitement utilisé. Dans cette section, il conviendra de reprendre son analyse pour la clarifier.

1.1 Modèle considéré

La démarche de Mistry est fondée sur une comparaison des deux types de cellules tumorales à deux types d'individus en compétition au sein d'une population d'êtres vivants. Il simule donc l'évolution de la taille de la tumeur en utilisant un modèle classique de dynamique de populations en compétitions : les équations de compétition de Lotka Volterra. Dans notre contexte, ces équations sont les suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} := g_S S(t) \left(1 - \frac{S(t)+R(t)}{K}\right) - dS(t) \\ \frac{dR}{dt} := g_R R(t) \left(1 - \frac{S(t)+R(t)}{K}\right) \end{cases}$$

Où :

- g_S est le taux de croissance des cellules sensibles
- g_R est le taux de croissance des cellules résistantes
- K est la capacité de charge (nombre maximal de cellules cancéreuses)
- d est la perte due à l'effet du médicament

De plus, on notera tout au long du mémoire :

- $S(t)$ le nombre de cellules sensibles au traitement au temps t
- $R(t)$ le nombre de cellules résistantes au traitement au temps t

1.2 Choix des paramètres

Le choix des paramètres a été fait de la manière suivante :

Le modèle de Lotka-Volterra est un modèle qui suppose à la fois la présence de deux types de cellules, et une compétition entre elles. Il existe d'autres modèles de croissance/décroissance de populations qui ne suppose pas de compétition, comme le modèle exponentiel :

$$(S + R)(t) = S_0 e^{(g_S - d)t} + R_0 e^{g_R t}$$

Avec S_0 et R_0 les valeurs initiales des cellules respectivement sensibles et résistantes.

Les paramètres $d' = g_S - d$ et g_R du modèle ci-dessus ont été estimés dans le cadre d'une étude (Mistry et al 2019 [5]) sur la thérapie *ciblée*, un traitement du cancer ayant pour particularité de provoquer moins d'effets secondaires que la chimiothérapie classique.

Or, selon Mistry, la thérapie adaptative est une théorie concernant principalement les thérapie "douces" telles que la thérapie ciblée.

Ainsi le choix des paramètres du modèle de Lotka-Volterra peuvent être approximés par ceux du modèle ci-dessus (en se basant notamment sur des critères d'évolution standards de tailles de tumeurs pour estimer d et g_S à partir de d'). On choisit donc :

$$\begin{aligned} -g_S &= 0.0033 \text{ par jour} \\ -g_R &= 0.0017 \text{ par jour} \\ -d &= 0.0133 \text{ par jour} \end{aligned}$$

On choisit également $K = 1$ pour simplifier les modélisations.

1.3 Taille initiale de la tumeur

La taille de la tumeur à t_0 est fixée à 75% de la capacité de charge totale soit 0,75 pour $K=1$.

On estime également de la même manière que ci-dessus la proportion initiale de cellules sensibles, en se servant de l'étude Mistry et al 2019.

On a alors $\frac{S_0}{S_0 + R_0} = 0.73$ et on obtient par un rapide calcul

$$S_0 = 0.55 \text{ et } R_0 = 0.2$$

1.4 Validité du modèle

On a un problème de type $X(t) = F(X(t), t)$ avec $F(X, t)$ de classe C^1 dont les conditions initiales sont fixées. D'après le théorème de Cauchy-Lipschitz, il existe une unique solution maximale à cette équation différentielle.

1.5 Analyse de survie

On a vu que l'analyse de Mistry est fondée sur l'attribution d'une loi de probabilité à la mortalité du patient. On utilise une branche des statistiques appelée « Analyse de survie » qui vise à modéliser le temps restant avant la mort pour des organismes biologiques.

En l'occurrence, on utilise une fonction de survie de la forme $S(t) = \mathbb{P}(T > t)$ avec t la variable temps et T une variable aléatoire symbolisant le moment du décès

La fonction de survie est égale à la probabilité que le décès intervienne après un temps t donné.

Ici, Mistry affirme utiliser la distribution exponentielle suivante :

$$\text{Surv}(t) = e^{-a_0 t(S(t)+R(t))}$$

Avec a_0 choisi de manière à avoir une médiane de 12 mois pour la survie d'un patient non traité :

$$a_0 = 0.003 \text{ par jour}$$

En premier lieu, on veut donc obtenir l'évolution de la taille de la tumeur pour différents traitements.

1.6 Traitements

1.6.1 Le traitement continu

Comme évoqué précédemment, la thérapie continue est le modèle classique de traitement utilisé aujourd'hui contre le cancer. Il consiste à traiter le patient à la dose maximale tolérable (MTD), et sans arrêt. Son effet sur les cellules a été estimé dans le « Choix des paramètres ».

1.6.2 Le traitement adaptatif

Simultanément, il convient de simuler l'évolution de la taille d'une tumeur soumise à un traitement adaptatif. Pour cela, on commence par une thérapie continue, que l'on stoppe dès lors que la tumeur diminue de $X\%$ par rapport à sa taille initiale. L'effet attendu à ce moment-là est une démultiplication des cellules et donc une augmentation de la taille tumorale. L'idée sous-jacente est de ne pas éliminer directement toutes les cellules sensibles, qui sont en compétition avec les cellules résistantes, de manière à permettre au traitement de rester efficace le plus longtemps possible. On cherche ainsi à garder la tumeur en dessous d'une certaine taille critique.

1.7 Simulation des tailles de tumeurs

Nous avons donc pu simuler sur R l'évolution de la taille de la tumeur en fonction du temps. Comme dans l'article, nous l'avons fait simultanément pour le cas adaptatif, continu, et pour une tumeur non traitée. Ici, la thérapie adaptative a été simulée de manière à stopper le traitement dès lors que la tumeur diminue de 30%.

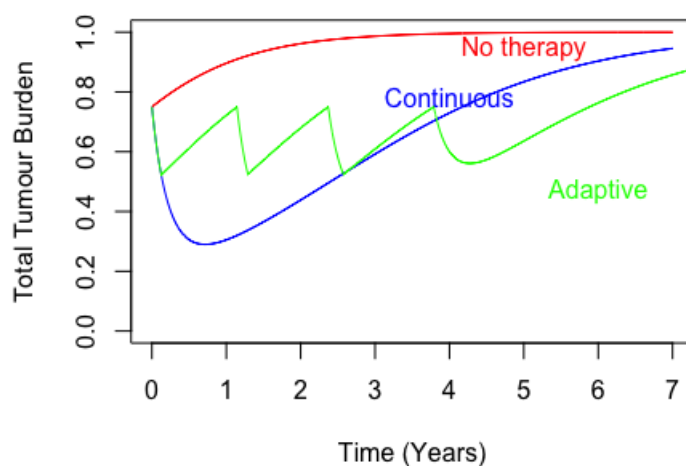


FIGURE 1 – Graphique représentant l'évolution de la taille tumorale au cours du temps pour les traitements adaptatif, continu et pour une tumeur non traitée.

On remarque sur la figure que le traitement continu semble en effet n'être efficace à réduire la tumeur que très temporairement. Dans le cas d'une tumeur de taille initiale équivalente à 75% de la capacité de charge, toutes les cellules sensibles sont éradiquées en moins d'un an ce qui provoque un accroissement inévitable et rapide de la tumeur : En 4 ans la taille initiale est retrouvée.

On observe en même temps que la thérapie adaptative allonge drastiquement l'existence des cellules sensibles ce qui lui permet d'être maintenue entre sa taille initiale et 70% de celle-ci pendant 5 à 6 ans.

La conséquence finale observée est la suivante : la taille d'une tumeur soumise à une thérapie adaptative devient incontrôlable en plus de temps que celle d'une tumeur soumise à une thérapie continue.

1.8 Simulation de la probabilité de survie

On utilise donc le modèle exponentiel décrit précédemment auquel on applique les trois fonctions obtenues.

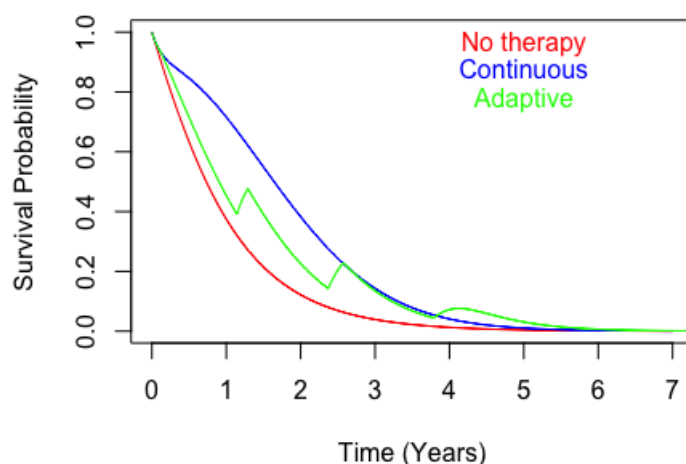


FIGURE 2 – Graphique représentant l'évolution de la probabilité de survie au cours du temps pour les traitements adaptatif, continue et pour une tumeur non traitée.

On remarque alors rapidement que la courbe représentant la probabilité de survie dans le cas de la thérapie adaptative pose un problème. En effet on ne peut pas avoir une probabilité de survie croissante par rapport au temps. Qui plus est, la forme de la courbe de probabilité représentant la thérapie continue n'a pas la même forme que celle proposée par Hitesh Mistry :

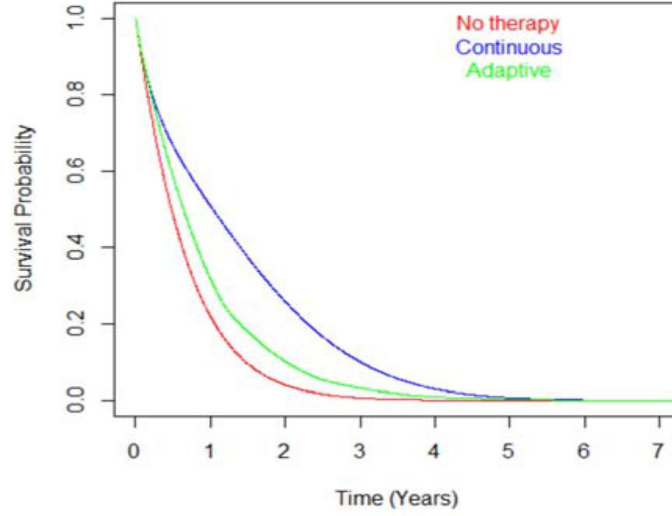


FIGURE 3 – Graphique de l'analyse de survie provenant de l'article de Mistry.

Néanmoins, cette erreur ne semble pas nécessairement venir d'une mauvaise manipulation sur R . En effet, le terme $a_0(S(t) + R(t))t$ n'est pas toujours croissant dans le cas de la thérapie adaptative, ce qui implique que $e^{-a_0(S(t)+R(t))t}$ ne peut pas être toujours décroissant.

Il convient alors désormais de comprendre quelle fonction utilise Mistry pour obtenir la FIGURE 3.

1.9 Incohérences

L'étape suivante dans la rédaction de notre mémoire a été de contacter Hitesh Mistry pour éclaircir certaines choses. Nous avons alors pu avoir accès au code utilisé pour obtenir les graphiques de l'article.

Le premier problème repéré était une erreur du paramètre a_0 : Il était de 0.005 dans le code au lieu de 0.003. Mais le véritable obstacle concernait la fonction d'analyse de survie.

La fonction exponentielle que nous avons utilisé sur R pour la FIGURE 2 est de la forme :

```
Surv = fonction(t, l) {exp(-0.003*t*l)}
```

Où l'argument l représente ici la taille de la tumeur en fonction du temps.

Mistry quant à lui, l'a intégré directement dans le système d'équations différentielles du modèle de Lotka-Volterra :

```
LV = fonction(t, x, parms) {
  with(as.list(c(parms, x)), {
    dS = gS*S*(1-(S+R)/K) - d*S*.0133
    dR = gR*R*(1-(R+S)/K)
    dP = -(a0*(S+R))*P
    list(c(dS, dR, dP))
  })
}
```

Avec :

- dS la variation temporelle des cellules sensibles
- dR la variation temporelle des cellules résistantes
- dP la variation temporelle de la probabilité de survie

Or en intégrant, on obtient rapidement $P(t) = e^{-a_0 \int_0^t (S(u)+R(u))du}$ ce qui ne correspond pas au modèle énoncé dans l'article.

En dérivant celui-ci, on obtient $\frac{dP}{dt} = -a_0(t(dS + dR) + (S(t) + R(t))P(t))$

Il apparait en tout cas clairement qu'une erreur a été faite par Mr. Mistry soit dans son code, soit dans sa pré-publication. Nous avons supposé que cette erreur venait de la publication, puisque la fonction qu'il y avait proposé n'était pas monotone, ce qui n'est pas cohérent.

En effet, une fonction de survie non décroissante suggérerait que les patients soumis à la thérapie adaptative peuvent "ressusciter".

1.10 Conclusion de l'étude de Mistry

Pour conclure cette explication de la recherche de Mistry, il semblerait que son article permet bien de s'assurer que la tumeur est plus facilement contrôlable sous thérapie adaptative. Néanmoins, il s'agit de savoir si le patient pourra rester vivant tout au long de ce "contrôle" de la tumeur.

Ainsi Mistry a mis le doigt sur un aspect de la thérapie adaptative intéressant et qu'il est pertinent de considérer. Néanmoins, toute l'argumentation repose sur une loi de probabilité qui ne semble pas tout à fait claire. Il conviendra alors par la suite de chercher un modèle probabiliste plus adapté, en se basant notamment sur des bases de données issues d'essais cliniques.

2 Reparamétrisation de l'analyse de survie d'Hitesh Mistry

Toute l'argumentation d'Hitesh Mistry concernant la thérapie adaptative est fondée sur certaines fonctions et certains paramètres précis. Bien qu'étants justifiés, il semble tout de même pertinents de les questionner. Nous allons alors dédier cette section à une reparamétrisation complète de l'analyse de Mistry pour essayer d'en tirer des conclusions.

Pour les reparamétrisations qui ne concernent pas la fonction de survie en elle-même, nous nous permettons d'utiliser la fonction implémentée dans son code : $S(t) = e^{-a_0 \int_0^t S(u)+R(u)du}$, qui est une fonction toujours décroissante et qui est donc beaucoup plus réaliste.

2.1 Proportion de cellules résistantes

A un niveau cellulaire, l'objectif de la thérapie adaptative est de réduire au maximum la multiplication de la résistance au traitement. On se base alors sur une hétérogénéité des cellules tumorales dès le début et donc sur une proportion non nulle de cellules résistantes à l'initiation du traitement. La proportion choisie par Mistry était alors de 27%. On pourrait alors essayer de modéliser la thérapie adaptative pour des tumeurs ayant initialement moins de cellules résistantes.

2.1.1 Modélisation

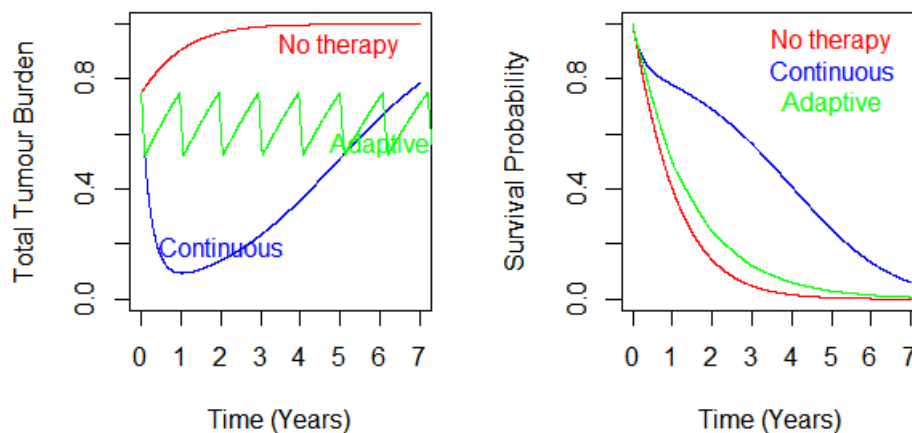


FIGURE 4 – Reproduction des graphiques pour une proportion initiale de cellules résistantes de 7%

Ici, la proportion initiale de cellules résistantes est si faible que la tumeur reste sensible au traitement pendant plus de 7 ans. On réussit donc à contrôler sa taille pendant plus longtemps. On remarque qu'il n'y a pas d'effet

significatif sur la probabilité de survie. En effet celle-ci dépend de la taille de la tumeur qui est la même que pour les paramètres initiaux pendant 6 sur les 7 années considérées. La thérapie continue devient quant à elle plus efficace car la tumeur y reste sensible plus longtemps.

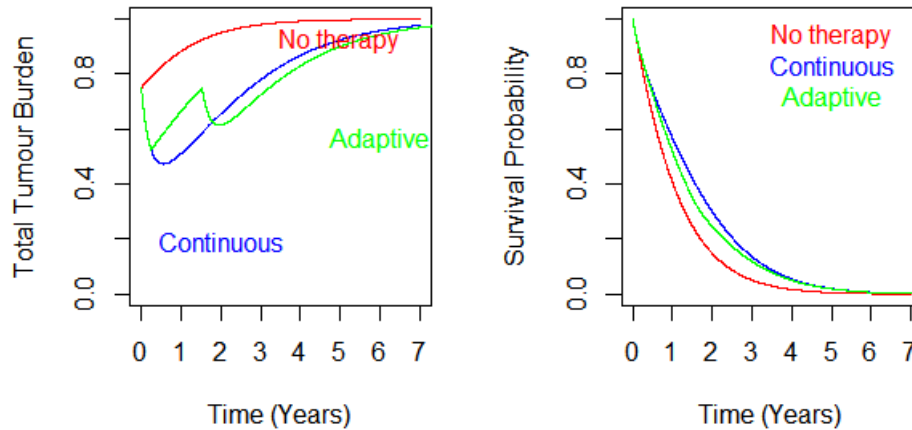


FIGURE 5 – Reproduction des graphiques pour une proportion initiale de cellules résistantes de 95%

Si on fait la reparamétrisation inverse et qu'on suppose une tumeur résistante à 95%, on a un traitement quasi inefficace. On observe sur la FIGURE 5 trois courbes de tailles tumorales assez rapprochées. En effet, la tumeur sous thérapie continue retrouve sa taille initiale en 2,5 années au lieu de 4. La thérapie adaptative quant à elle n'a le temps de se répéter qu'une seule fois avant de devenir inefficace.

2.2 Bornes de la thérapie adaptative

Le défaut de la thérapie adaptative souligné par Mistry est le suivant : même si la tumeur est contrôlée et ne dépasse pas une certaine taille, le patient n'a pas plus de chance de survivre avec une tumeur bornée entre deux tailles assez élevées. Le choix des bornes paraît alors aussi important : en effet, si la mort est fonction de la taille tumorale, alors il vaut mieux la contenir au plus bas possible. Néanmoins, cela suppose potentiellement l'utilisation d'un traitement sur une plus longue durée à la première étape. Ceci peut alors avoir pour effet une multiplication plus rapide des cellules résistantes et plus rapidement une inefficacité du traitement. Il convient alors par la suite de simuler à nouveau le modèle en faisant varier les bornes de la thérapie adaptative.

2.2.1 Modélisation

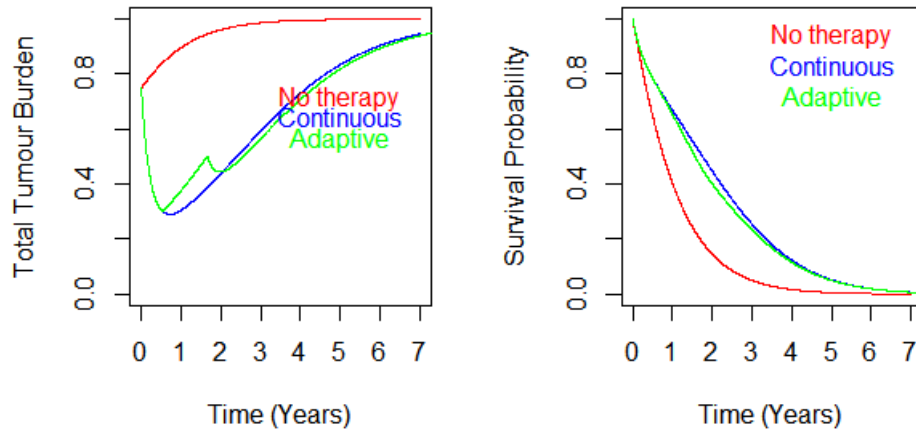


FIGURE 6 – Reproduction des graphiques pour une tumeur bornée entre 0,3 et 0,5

En abaissant la borne inférieure à 0,3, on remarque que l'on diminue le nombre d'initiations du traitement. Comme attendu, en descendant plus bas, les cellules résistantes se multiplient plus rapidement et rendent donc plus rapidement la tumeur insensible au traitement.

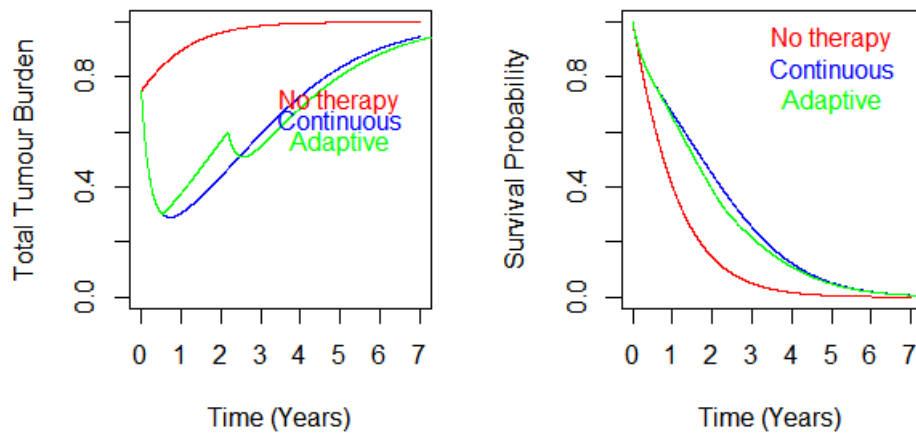


FIGURE 7 – Reproduction des graphiques pour une tumeur bornée entre 0,36 et 0,6

La borne supérieure joue aussi un rôle dans le temps que met la tumeur à devenir insensible. En effet, attaquer la tumeur provoque la double conséquence immédiate de diminuer sa taille et de la rendre résistante. Donc plus on attend avant de relancer le traitement, plus l'on va être capable de l'administrer sur une longue période.

On remarque donc sur les deux précédents graphiques qu'en agrandissant beaucoup l'écart entre les bornes, on finit par administrer quasiment autant de traitement que lors d'une thérapie continue. On obtient donc des résultats et des courbes de tailles tumorales et de survie très similaires à la thérapie continue.

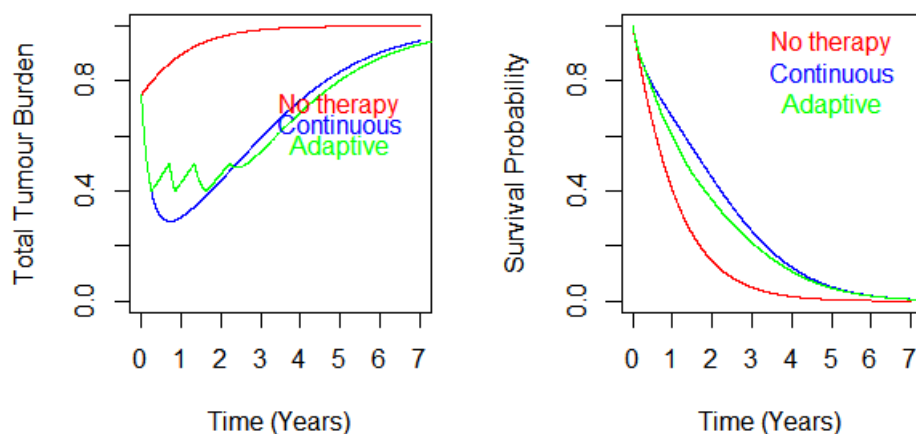


FIGURE 8 – Reproduction des graphiques pour une tumeur bornée entre 0,4 et 0,5

De la même manière dans la FIGURE 8, la première diminution de la taille tumorale est assez longue (entre 0,75 et 0,4). On élimine alors un grand nombre de cellules sensibles et, même si la borne que l'on utilise par la suite est proche, on obtient des moins bons résultats que dans l'approche initiale. Finalement la taille tumorale sous thérapie adaptative suit quasiment celle de la thérapie continue tout en ne descendant pas aussi bas. On obtient donc une courbe de survie moins bonne de manière évidente.

Ainsi, la première injection de traitement est très importante : Si elle est trop longue, la thérapie adaptative devient rapidement une version similaire mais moins bonne de la thérapie continue.

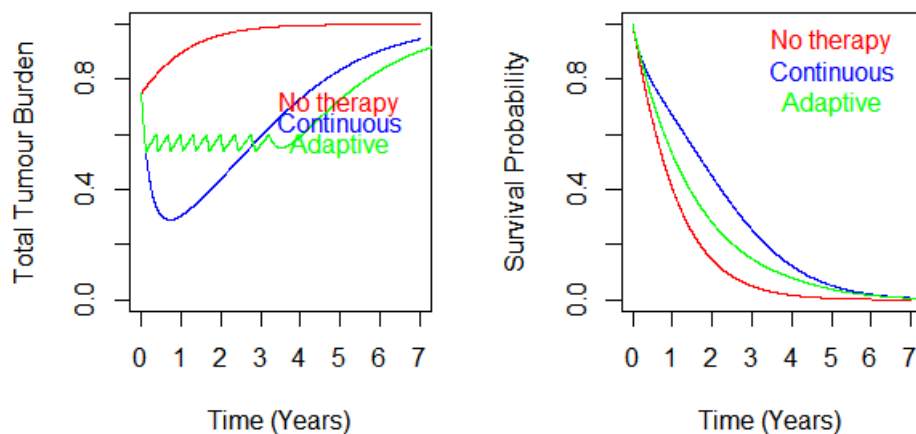


FIGURE 9 – Reproduction des graphiques pour une tumeur bornée entre 0,54 et 0.6

La FIGURE 9 modifie uniquement la borne supérieure. Le résultat semble graphiquement être très légèrement meilleur que les paramètres choisis par Mistry. Néanmoins, on remarque à travers ces reparamétrisations qu'on n'a jamais eu d'aussi bon résultats qu'en s'approchant de la thérapie continue. En effet, plus on traite longtemps la première fois, moins on peut contenir la tumeur, plus on se rapproche de la thérapie continue et plus nos résultats sont bons.

In fine, sous le modèle de Lotka-Volterra et la fonction de survie $S(t) = e^{-a_0 \int_0^t N(u) du}$, la thérapie continue semble être plus efficace quelles que soient les bornes que nous lui choisissons.

2.3 Modèle de Gompertz

Par la suite, il convient de s'intéresser au modèle utilisé dans la simulation des différentes tailles tumorales. Il semble en effet pertinent de se questionner sur le choix de ce modèle et s'essayer à un autre. Nous avons alors choisi d'appliquer à la simulation un modèle de Gompertz.

2.3.1 Présentation du modèle

Le modèle que nous allons présenter est étudié par Monro et Gaffney (2009) [4] et est repris par Viossat et Noble [2]

Il se présente ainsi :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} := \rho \ln\left(\frac{K}{S(t)+R(t)}\right)(1 - \lambda_s C(t))S(t) \\ \frac{dR}{dt} := \rho \ln\left(\frac{K}{S(t)+R(t)}\right)R(t) \end{cases}$$

Où :

- ρ est le taux de croissance par cellule
- λ_s est le coefficient de sensibilité pour les cellules sensibles
- K est la capacité de charge (nombre maximal de cellules cancéreuses)
- $C(t)$ est la dose de médicament appliquée au temps t

2.3.2 Choix des paramètres

On voudrait garder une certaine cohérence avec le modèle de Lotka Volterra. Pour choisir le paramètre ρ nous ferons donc en sorte que, sans traitement, le modèle de Gompertz et le modèle de Lotka Volterra passent de la taille initiale à 95% de la capacité de charge en le même temps.

Pour cela on va devoir approximer le modèle de Lotka-Volterra par le modèle logistique avec $g_R = g_S = g$ où g est la moyenne de g_R et g_S (0,0025). On peut alors se ramener dans le cas non traité à une équation en $N = S+R$ résoluble par la méthode de séparation des variables : $dN = Ng(N)$ où dans le modèle de Gompertz $g(N) = \rho \ln(K/N)$ et dans le modèle de Lotka-Volterra avec notre approximation : $g(N) = g(1 - N/K)$.

On obtient alors [2] :

$$t_{N_1 \rightarrow N_2, \text{Gompertz}} = \frac{1}{\rho} \ln\left(\frac{\ln(K/N_1)}{\ln(K/N_2)}\right) \text{ et } t_{N_1 \rightarrow N_2, \text{Lotka-Volterra, approximé}} = \frac{1}{g} \left[\ln\left(\frac{N_2}{N_1}\right) + \ln\left(\frac{K-N_1}{K-N_2}\right) \right]$$

Avec : $t_{N_1 \rightarrow N_2, \text{Gompertz}}$ le temps de passage pour la tumeur d'une taille N_1 à une taille N_2 ($N_2 > N_1$) sous le modèle de Gompertz et $t_{N_1 \rightarrow N_2, \text{Lotka-Volterra approximé}}$ celui sous le modèle logistique.

Ce qui permet d'obtenir en égalisant ces deux grandeurs $\rho \cong 0,0023$

Ensuite, on choisit $C(t)$ constant. On voudrait comme Hitesh Mistry qu'au bout de 8 semaines, temps typique d'évaluation de taille de la tumeur, notre tumeur ait diminué d'au moins 20%. De cette manière elle aura officiellement diminué selon le critère d'évaluation RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, méthode internationale de référence d'évaluation des traitements contre le cancer).

Pour cela on prend $C(t) = 8$

Pour finir, on choisit $\lambda_s = 1$ pour rester dans un modèle "binaire" dans lequel les cellules sont soit complètement sensibles soit complètement résistantes.

2.3.3 Motivation

Ce modèle, développé en 1825 par Benjamin Gompertz, est particulièrement réaliste et est l'un des plus utilisés en biologie et en médecine. Il décrit d'abord une croissance lente, suivie d'une accélération exponentielle. Il est donc pertinent d'évaluer l'efficacité de la thérapie adaptative selon ce modèle.

2.3.4 Modélisation

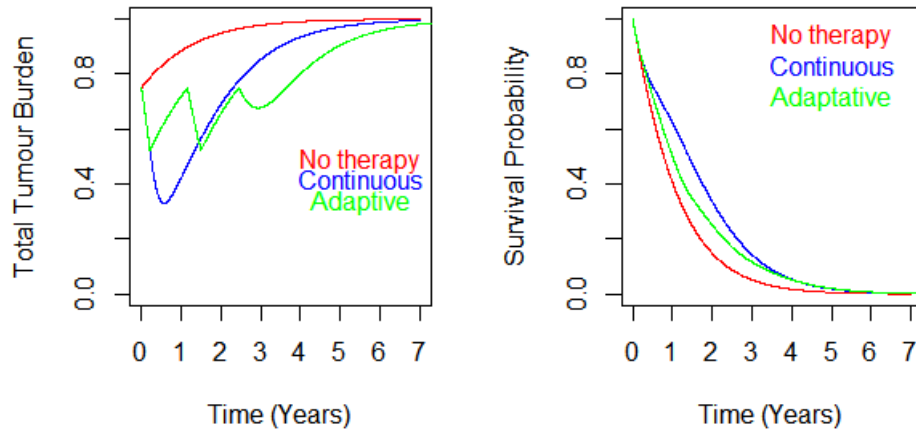


FIGURE 10 – Modèle de Gompertz pour $C = 8$

On observe que le modèle de Gompertz modélise plus avantageusement la thérapie adaptative. L'instant à partir duquel la tumeur devient incontrôlée sous thérapie adaptative survient autour trois ans contre quatre dans le modèle de Lotka Volterra.

2.4 Fonction de survie

Nous avons vu que l'analyse de survie mise en place pour évaluer l'efficacité de la thérapie adaptative était fondée sur deux fonctions de survie différentes : l'une utilisée pour coder les résultats, l'autre explicitée dans l'article. La fonction de survie est un élément primordial de l'analyse dans la mesure où elle peut, à tort, valider ou invalider la théorie assez rapidement. Il s'agit donc ici de se permettre des tests de fonctions pertinentes et d'en évaluer les résultats.

2.4.1 Modélisation

Pour ancrer nos considérations théoriques dans le réel, de la même manière qu'Hitesh Mistry nous l'avons paramétrée de manière à avoir des taux de survie cohérents. Il propose un taux de survie de 50% au bout d'un an sans traitement. Cela nous a semblé trop important. En effet les travaux précédents desquels Hitesh Mistry a tiré ses résultats et estimé ses paramètres se basent principalement sur l'étude de cancers du poumon de taille non petite, [5] donc à taux de mortalité bien supérieur. C'est d'ailleurs reflété par le fait que la taille de la tumeur soit initialement à 75% de sa capacité de charge : rappelons que la capacité de charge représente l'espace accessible à la tumeur. Dans la plupart des modèles qui ne se basent pas sur une probabilité, le patient est considéré comme ayant des chances significatives de mourir puis de forte chance de mourir une fois certains seuils dépassés, seuils généralement de l'ordre d'un centième de la capacité de charge! [2].

N'ayant pas trouvé de ressources parlant des taux de survie du gefitinib (médicament utilisé lors des essais cliniques desquels sont tirés les paramètres de l'étude de Mistry).

Nous nous sommes donc intéressés à l'erlotinib, en supposant que ses effets étaient à un peu près les mêmes que ceux du gefitinib ; pour 2 raisons :

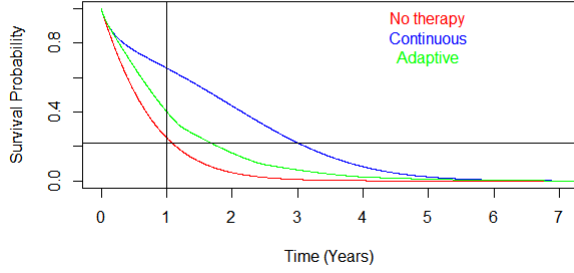
- Sans rentrer dans les détails, l'erlotinib utilise un mode opératoire similaire au gefitinib pour attaquer la tumeur.
- C'est également l'un des traitements utilisés dans les jeux de données à partir desquels Mr. Mistry a fait ses analyses.

Il est précisé dans son guide d'utilisation [3] que

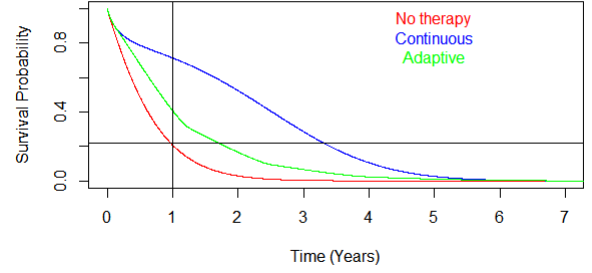
"Une augmentation statistiquement significative de la survie globale médiane a été observée pour le groupe erlotinib comparativement au groupe placebo (6,7 mois versus 4,7 mois, $p < 0,001$). La survie à un an a été de

31 % pour le groupe erlotinib comparativement à 22 % pour le groupe placebo."

Nous essaierons à minima par la suite dans la détermination des paramètres de notre modèle de survie de vérifier la condition : taux de survie à 22% au bout d'un an sans traitement. On commence par s'intéresser à une fonction de survie de la forme $e^{-\alpha \int_0^t (S(u)+R(u))^\beta du}$.



$$\alpha = 0,005; \beta = 1.5$$



$$\alpha = 0,0062; \beta = 2$$

Si cette fonction de survie permet d'obtenir des résultats "réalistes" pour les patients non traités, qu'en est-il des patients traités ? On voit bien ici que leurs probabilité de survie, notamment à traitement continu, sont très largement supérieures.

Rien ne nous empêche donc de nous placer dans des cas extrêmes comme celui qui suit où on a considérablement minimisé l'impact de la taille de la tumeur sur la probabilité de rester en vie jusqu'à une date t en prenant $\beta = 10$.

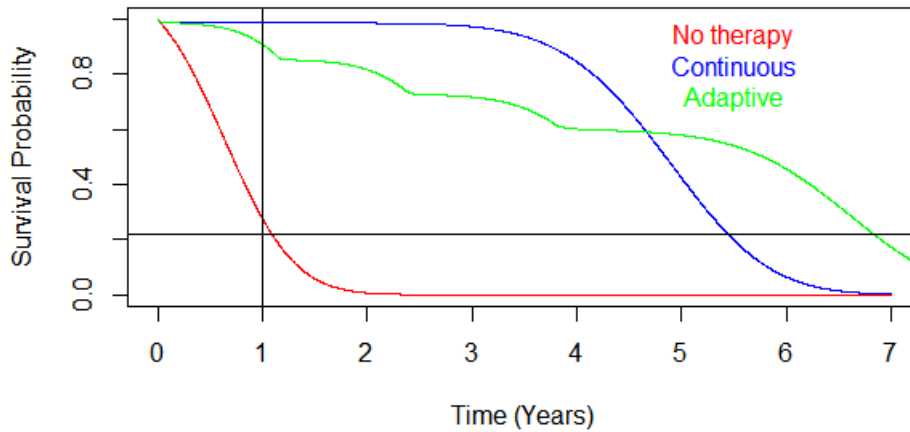


FIGURE 11 – $\alpha = 0,2; \beta = 10$

Ce qui semble peu réaliste dans le cadre de notre étude puisque les médicaments utilisés ne garantissent pas un aussi fort taux de survie.

On va donc s'intéresser à une deuxième possibilité de fonction de survie, où la probabilité de rester en vie lorsqu'on est traité va rester suffisamment proche de celle lorsqu'on ne l'est pas. Ce qui va nous permettre d'avoir un modèle plus réaliste en essayant de faire vérifier à notre modèle les mêmes taux de survie au bout d'un an que ceux décrits par le guide d'utilisation de l'erlotinib cité plus haut.

On va pour cela se servir de la fonction de survie : $e^{-a_0 \int_0^t e^{(a_1 N(u)) du}$ que nous avons notamment vu dans d'autres articles[6]

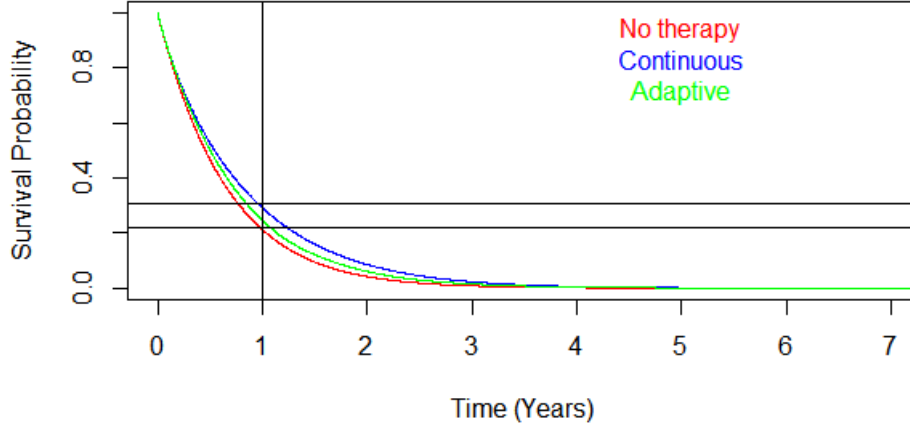


FIGURE 12 – $a_0 = 0,0028$; $a_1 = 0,5$

On serait tentés d'affirmer que si cette fonction de survie correspond à la réalité, il serait préférable de suivre une thérapie adaptative et diminuer le nombre d'effets secondaires pour le peu de risques que ça engendre. Mais on pourrait alors tout aussi bien se dire qu'il est préférable de ne pas prendre de traitement du tout... On se rend en fait compte que si l'on accorde trop peu d'importance à la taille de la tumeur dans notre fonction de survie, on se retrouve à ne pas vraiment privilégier un des trois traitements. C'est problématique mais en même temps c'est la seule façon qu'on a de faire correspondre notre fonction de survie avec les résultats concernant l'erlotinib.

3 Discussion

Le choix de la probabilité de survie est sûrement le choix le plus important à faire dans nos recherches autour de la thérapie adaptative. En effet, si on est maintenant sûrs de la manière dont la taille tumorale évolue si on la contrôle ou pas, on peut se permettre de rester dubitatifs quant à la représentation de la réaction du corps humain à la taille tumorale par un modèle mathématique choisi sans véritables critères.

3.1 Estimation à partir d'une base de données

Pour se donner une idée un peu plus précise de ce que représente la survie d'un patient atteint de cancer, on va essayer de se baser sur des données existantes.

3.1.1 Présentation de la base de données

La plateforme ProjectDataSphere vise à faciliter l'accès à des données d'essais cliniques concernant des patients atteints de cancer afin de rendre la recherche plus facile. Après demande d'autorisation auprès de ProjectDataSphere, nous avons donc eu accès à des données d'essais cliniques concernant des patients atteints de cancer du poumon.[7]

Après les avoir triées, on se retrouve avec un tableau de données concernant 14 patients. Ces données (en annexe) contiennent l'évolution de la taille de leur tumeur principale sur 21 mois, avec un prélèvement du diamètre tumoral toutes les 6 semaines.

3.1.2 Régression de Cox

À partir de ces données, l'objectif est de modéliser une fonction de survie qui nous donnerait une idée de la cohérence des modèles utilisés. Pour cela, nous allons essayer d'utiliser le modèle de Cox. Le modèle de Cox est un modèle d'analyse de survie qui permet d'estimer la fonction de risque d'un groupe d'individus soumis à des facteurs explicatifs qui influencent (ou non) leur survie (âge, sexe ou ici taille tumorale) :

$$h(t, x) = h_0(t)e^{\sum_{k=1}^n \beta_k x_k}$$

Où :

- $h_0(t)$ est une fonction risque de base indépendante des facteurs explicatifs du modèle et inconnue
- x_k est un facteur explicatif
- β_k est un coefficient de regression inconnu

Le modèle de Cox est en fait normalement utilisé avec des facteurs explicatifs indépendants du temps. Ici ce n'est pas notre cas puisque la taille tumorale évolue. Il existe donc une extension de ce modèle dans lequel x_k devient $x_k(t)$ mais l'interprétation des résultats est hors de notre portée. Nous allons donc nous contenter ici d'une modélisation de la fonction de survie.

On ne fera pas de calcul explicite pour estimer h à partir de notre base de données mais on se servira d'un code R et du package Survival qui permet d'utiliser des fonctions d'analyse de survie.

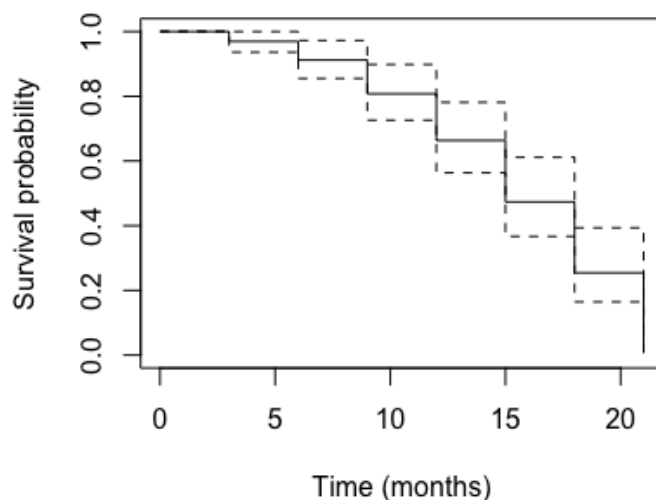


FIGURE 13 – Fonction de survie estimée à partir du modèle de Cox et des données récoltées

On observe sur la FIGURE 13 que la fonction de survie a une forme localement concave autour de l'origine, en désaccord complet avec toutes celles proposées précédemment.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence :

D'une part, il n'existe pas ou peu de données cliniques sur des patients ne subissant absolument aucun traitement. Les tests qui sont faits comparent souvent l'addition de plusieurs traitements à la fois, ce qui nous laisse un groupe placebo traité malgré tout.

De plus, les données concernent une taille tumorale mesurée comme le plus long diamètre de la tumeur principale du patient, tandis que les précédentes analyses concernent une taille tumorale mesurée comme un nombre de cellules.

3.2 Reparamétrisation plus avancée de la probabilité de survie

Gardons ici le modèle de Gompertz plus avantageux pour la thérapie adaptative.

Nous allons revenir sur la supposition que nous avons faite tout à l'heure. Essayons de sortir un peu du cadre de l'utilisation de l'erlotinib que nous nous étions fixés, et partons du principe que l'on a le traitement le plus efficace sur le marché. Nous ferons d'ailleurs la supposition que c'est le cas de tous les gens qui se découvrent un cancer du poumon. Pour donner une vague allure de réel à nos fonctions de survie nous leur demanderons de vérifier la statistique suivante issue de l'Institut National du Cancer américain.

Au diagnostic d'un cancer en phase IIIB des poumons le taux de survie sur 5 ans est de 26%. On a choisi de se restreindre aux cancers en phase IIIB car ce sont les seuls à être locaux, et quasi inopérables, ce qui permet d'éviter d'avoir une statistique biaisée par le retrait de la tumeur du corps.

En tenant compte de cette statistique on arrive à paramétriser des modèles aux allures plutôt réalistes, qui viennent largement appuyer l'intérêt de la thérapie adaptative par rapport à la thérapie continue. Comme montré ci-dessous.

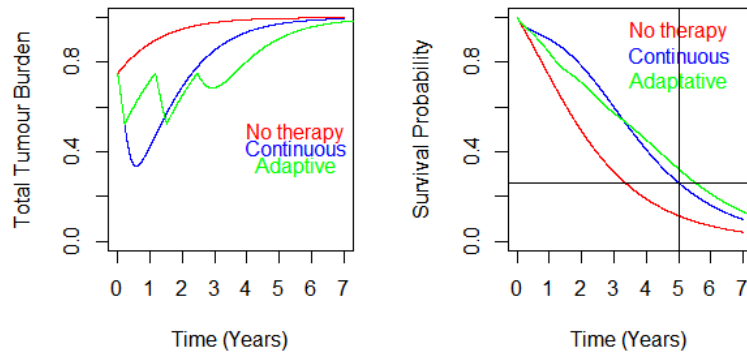


FIGURE 14 – Modèle de Gompertz avec la fonction de survie $\exp(a_0 \int_0^t e^{(a_1 N(u))} du)$ avec $a_0 = .000007$ et $a_1 = 3$

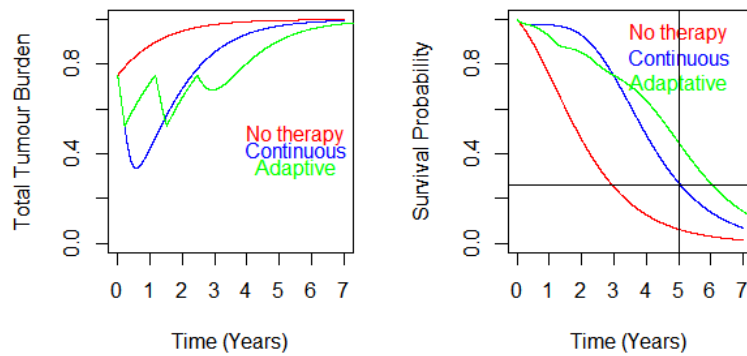


FIGURE 15 – Modèle de Gompertz avec la fonction de survie $e^{-\alpha \int_0^t (S(u)+R(u))^\beta du}$ avec $\alpha = 0,002$ et $\beta = 5$

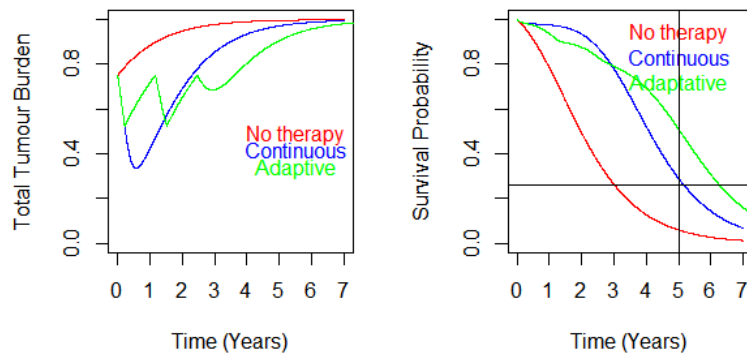


FIGURE 16 – Modèle de Gompertz avec la fonction de survie $\exp(a_0 \int_0^t e^{(a_1 N(u))} du)$ avec $a_0 = .000002$ et $a_1 = 7$

Ces trois graphes nous montrent qu'en cherchant uniquement à faire passer notre fonction par un point, on peut obtenir un résultat qui va dans le sens contraire de ce que dit Mistry. Comme lui, nous avons supposé une fonction de survie sans critères complètement défendables par rapport à d'autres, la différence étant que nous avons pris une statistique réelle comme point d'ancrage pour la détermination de nos paramètres. Dans la FIGURE 14, nous observons que la courbe de survie correspondant à la thérapie continue est dépassée après 3 ans, mais les deux courbes restent relativement proches. Cela correspond donc à un modèle dans lequel l'avantage de la thérapie adaptative réside principalement dans la diminution des effets secondaires par une prise plus régulée du traitement.

Dans les FIGURES 15 et 16, la thérapie adaptative semble pour la première fois réellement avantageuse. La courbe de survie correspondant dépasse nettement celle de la thérapie continue. On a donc trouvé un modèle qui semble à priori aussi réaliste que celui de Mistry (dans la mesure où il répond à une statistique réelle) dans lequel la thérapie adaptative est un succès.

4 Conclusion

Tout au long de ce mémoire, nous avons tenté de décortiquer la contestation d'un nouveau type de traitement anti-cancéreux : la thérapie adaptative. Celle-ci semble en effet être une idée cohérente : Si les tumeurs sont capables de devenir insensibles à leur traitement, il est instinctif de vouloir retarder cet événement le plus longtemps possible. Néanmoins, cette méthode consiste en un ralentissement de la multiplication des cellules résistantes et donc en un amoindrissement de la dose globale de traitement. Cela implique alors forcément de maintenir la tumeur à une taille relativement élevée ce qui vulnérabilise le patient.

Nous avons donc suivi l'argumentation de Mistry qui, par une analyse de survie, critique cette théorie. Or cette argumentation comporte des éléments douteux et notamment en ce qui concerne la probabilité de survie. Si le choix de cette dernière est absolument primordial puisque c'est ce qui détermine directement l'efficacité ou non du traitement, il semble aussi discutable sous de nombreux aspects. C'est pourquoi, au-delà d'une reparamétrisation que l'on pouvait considérer « aller dans le sens » de Mistry puisqu'elle utilisait un critère de médiane de survie, il nous semblait intéressant de considérer un panel beaucoup plus large de paramètres, tant que les modèles respectaient au moins une condition réaliste. Nous observons alors que certains modèles valident la thérapie adaptative et offrent aux patients qui y sont soumis une plus grande probabilité de survie. Ainsi, la modélisation de la survie des patients semble finalement beaucoup plus complexe qu'une exponentielle de la taille tumorale. Et pour cause, rappelons que nos modèles sont basés sur très peu de critères et sont largement simplifiés, ce qui va donc dans le sens inverse du fonctionnement humain. En effet, un traitement anti-cancéreux prend en considération énormément de critères comme le développement métastatique de la tumeur, sa proximité à un afflux sanguin qui peut la rendre plus ou moins vulnérable, le type de résistance au traitement (celui-ci n'étant pas binaire) ou encore son opérabilité.

Hitesh Mistry conclut son article en invitant à considérer des études humaines sous forme d'essais contrôlés aléatoires, qui apporteraient des réponses nettement plus approfondies. Bien que son analyse ait parfois été trop rapide, il n'en demeure pas moins vrai qu'il serait effectivement pertinent d'inclure dans les modèles de développements cancéreux une analyse plus fine des risques pour le patient pour mieux mesurer la valeur de la thérapie adaptative.

5 Remerciements

Nous remercions Yannick Viossat et Sayan Mukherjee pour nous avoir supervisé, conseillé, et aidé durant la préparation de ce mémoire. Nous remercions également Hitesh Mistry pour nous avoir permis d'accéder aux détails informatiques de son étude. Enfin, nous remercions Léo Levy-Guegan, Pierre Krakovitch et Raphaël Dessaint pour leurs précieux conseils tout le long de la rédaction.

Code informatique utilisé

https://github.com/AEmanuelli/M-moire_Anis_Alexis.git

Références

- [1] Mistry, Evolutionary Based Adaptive Dosing Algorithms : Beware the Cost of Cumulative Risk, *Biorxiv*, 2020.
- [2] Viossat and Noble, The logic of containing tumors, *Nature*, 2020.
- [3] Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO), Guide d'utilisation de l'erlotinib (TarcevaMD, OSI-774) pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules , 2005.
- [4] Monro and Gaffney, Modelling chemotherapy resistance in palliation and failed cure. *Journal of Theoretical Biology*, 2009.
- [5] Mistry et al. Resistance models to EGFR inhibition and chemotherapy in non-small cell lung cancer via analysis of tumour size dynamics, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2019
- [6] Desmée et al. Nonlinear joint models for individual dynamic prediction of risk of death using Hamiltonian Monte Carlo : application to metastatic prostate cancer *BMC Medical Research Methodology* (2017)
- [7] Project Data Sphere : <https://www.projectdatasphere.org/projectdatasphere/html/content/115>