

Optimisation de protocoles d'immunothérapie par apprentissage *tabula rasa*

Auteur: Éric Pfeiderer

Professeure responsable: Morgan Craig, DMS

20 janvier 2020

1 Objectif

Le but de ce projet est d'adapter et de déployer un algorithme d'apprentissage par renforcement, **AlphaGo Zero**, afin d'optimiser le protocole thérapeutique d'immunothérapie contre le mélanome. On désire comparer *AlphaGo Zero* avec d'autres méthodes d'optimisation plus traditionnelles, tels que les algorithmes génétiques. Si possible, on désire aussi trouver l'existence de patrons pertinents chez les patients virtuels (répondants et non-répondants) à l'aide de techniques telles que le regroupement et l'analyse de sensibilité.

2 Description

Les algorithmes d'apprentissages par renforcement sont particulièrement bien adaptés à la prise de décision. On peut modéliser *AlphaGo Zero* comme un agent à la recherche de récompenses dans un environnement dynamique. En interagissant avec son environnement, l'agent tente de développer une politique d'action qui lui permet d'effectuer des choix optimaux afin de maximiser les récompenses obtenues. Dans le contexte des échecs, par exemple, l'agent doit développer une politique qui décrit les meilleurs coups à jouer en fonction de l'état de l'échiquier. Dans le contexte d'essais cliniques virtuelles, l'agent doit plutôt développer une politique d'administration qui maximise l'efficacité du traitement thérapeutique mais minimise son fardeau sur le patient.

3 Spécifications

AlphaGo Zero emploie un réseau de neurones convolutionnel à deux têtes[1]. La tête principale, dite *policy head*, décide de l'action optimale à prendre en fonction de l'environnement afin de maximiser les récompenses. Le rôle du *policy head* peut facilement être généralisé au contexte d'essais cliniques. La deuxième tête, dite *value head*, sert plutôt à évaluer la qualité de l'environnement et permet de guider l'entraînement du *policy head* par recherche arborescente Monte Carlo (MCTS). La généralisation du *value head* au contexte d'essais cliniques n'est pas aussi simple et demande le développement d'une heuristique cohérente décrivant l'efficacité d'un traitement.

Le modèle est fourni par **Cassidy** et **Craig** [2] et est résumé à la figure (1). On prévoit utiliser principalement le langage de programmation **python**. Notre version d'*AlphaGo Zero* sera développé à l'aide de bibliothèques d'apprentissage automatique non spécialisées telles que **Tensorflow** et/ou **PyTorch**. L'ensemble du projet sera développé et donc accessible sur **Github**[3].

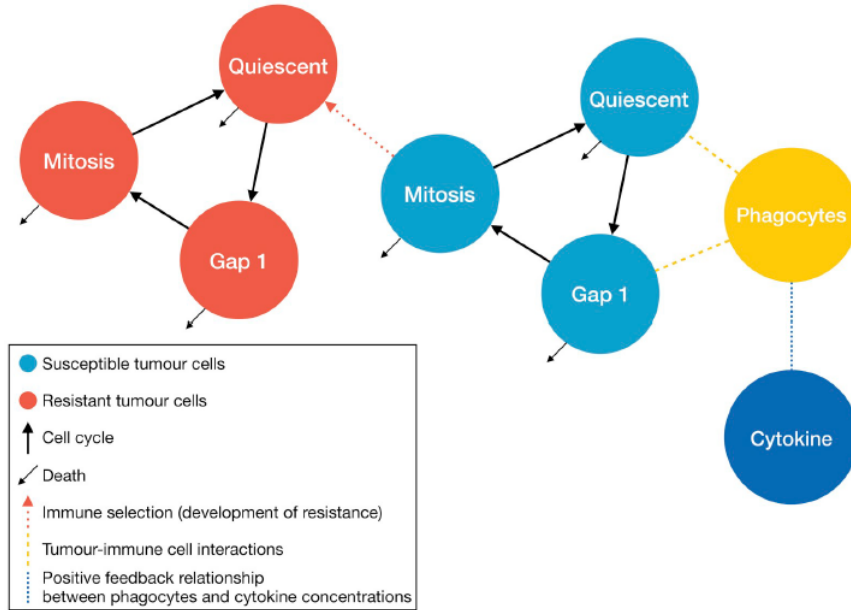


Figure 1: Représentation graphique du modèle de croissance tumorale de Cassidy et Craig [2]

4 Plan de développement

Le projet devrait progresser comme suit:

1. Préparation de l'environnement de travail
2. Implémentation du modèle *in silico* de Cassidy et Craig
3. Adapation et implémentation de la méthode *AlphaGo Zero* au contexte d'essais cliniques
4. Optimisation des hyperparamètres d'*AlphaGo Zero*
5. Entraînement d'*AlphaGo Zero*
6. Analyse des résultats

5 Pertinence

Dans les dernières années, l'apprentissage machine a connu un essor important dans les domaines de la reconnaissance d'image et du traitement des langues naturelles. Ce projet vise à généraliser les applications de l'apprentissage machine et à montrer la viabilité d'une approche intégrative de la biologie computationnelle et de l'apprentissage machine. Plus concrètement, cette étude aidera aussi à établir des protocoles thérapeutiques d'immunothérapie plus efficaces et moins demandants pour les patients.

References

- [1] **Silver D., Schrittwieser J., Simonyan K. et al**, Mastering the game of Go without human knowledge, Nature 550, 354–359 (2017) doi:10.1038/nature24270
- [2] **Cassidy T., Craig M.**, Determinants of combination GM-CSF immunotherapy and oncolytic virotherapy success identified through in silico treatment personalization, PLoS Comput Biol 15(11): e1007495. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007495>
- [3] **Pfleiderer E.**, dépôt Github IFT3150, <https://github.com/EricPfleiderer/IFT3150>

7 Annexe

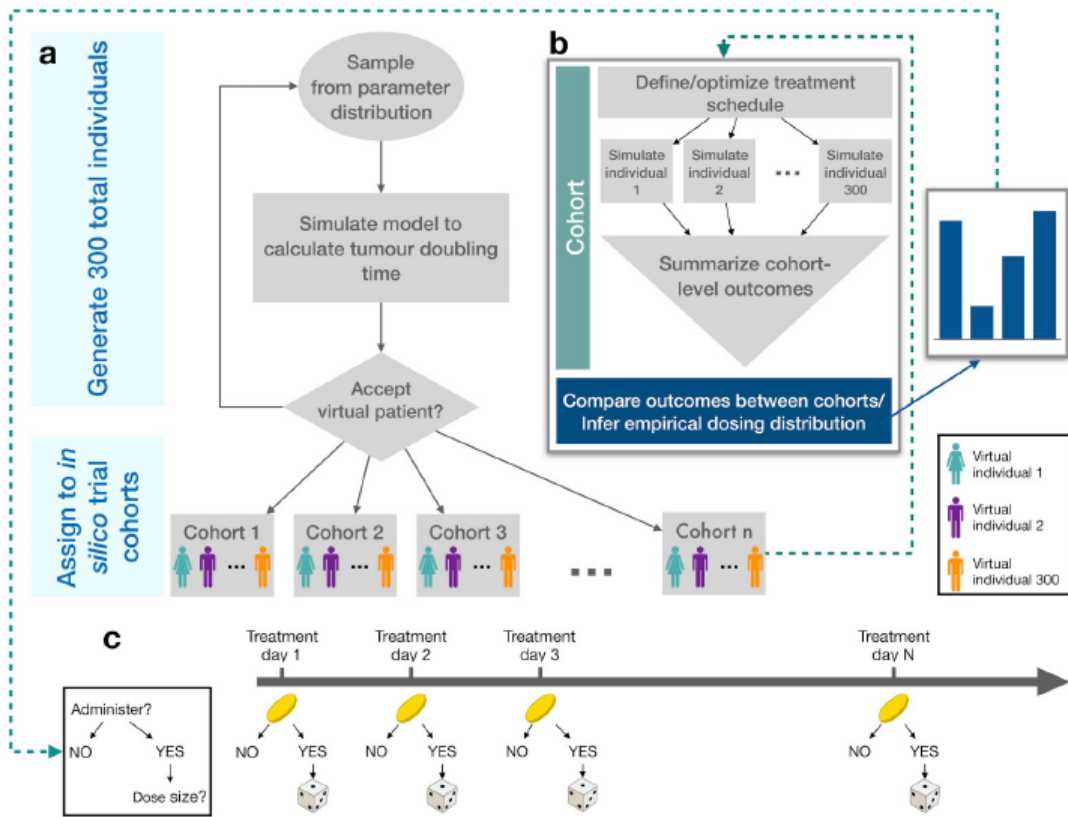


Figure 2: Résumé du procédé de génération des patients virtuels [2]

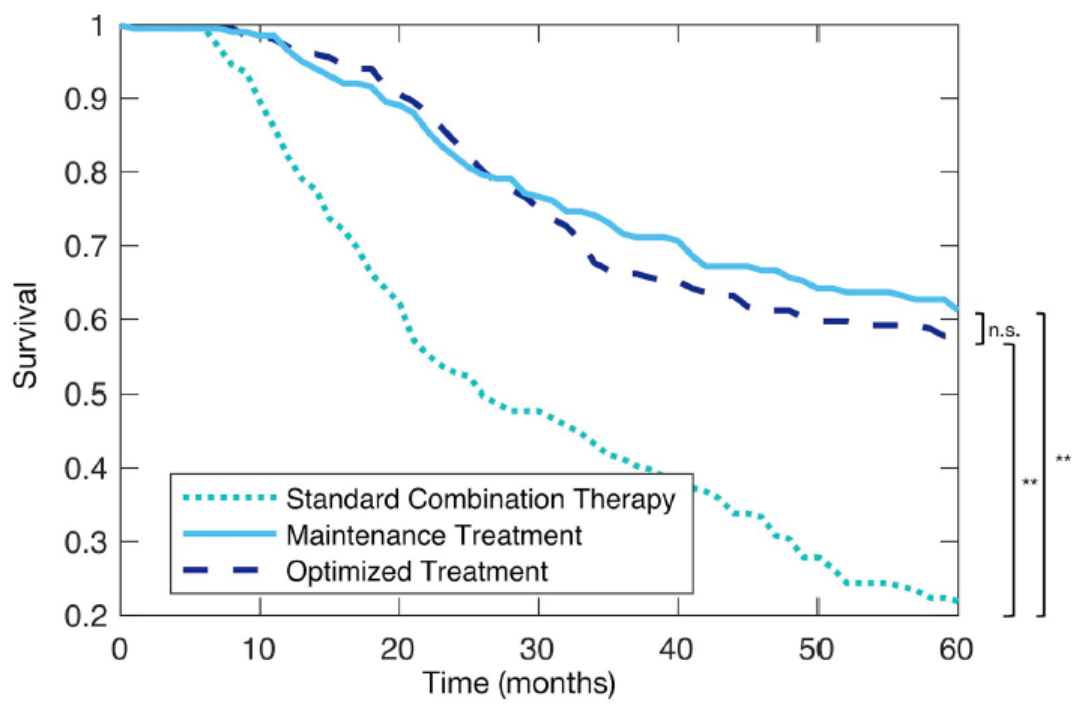


Figure 3: Taux de survie en fonction du temps pour la thérapie standard et pour la thérapie optimisée par Cassidy et Craig.