

Etude de la variabilité de la réponse immunitaire T CD8 à l'aide de modèles à effets mixtes

16 septembre 2015

Encadrants

Fabien CRAUSTE

Olivier GANDRILLON

Inria

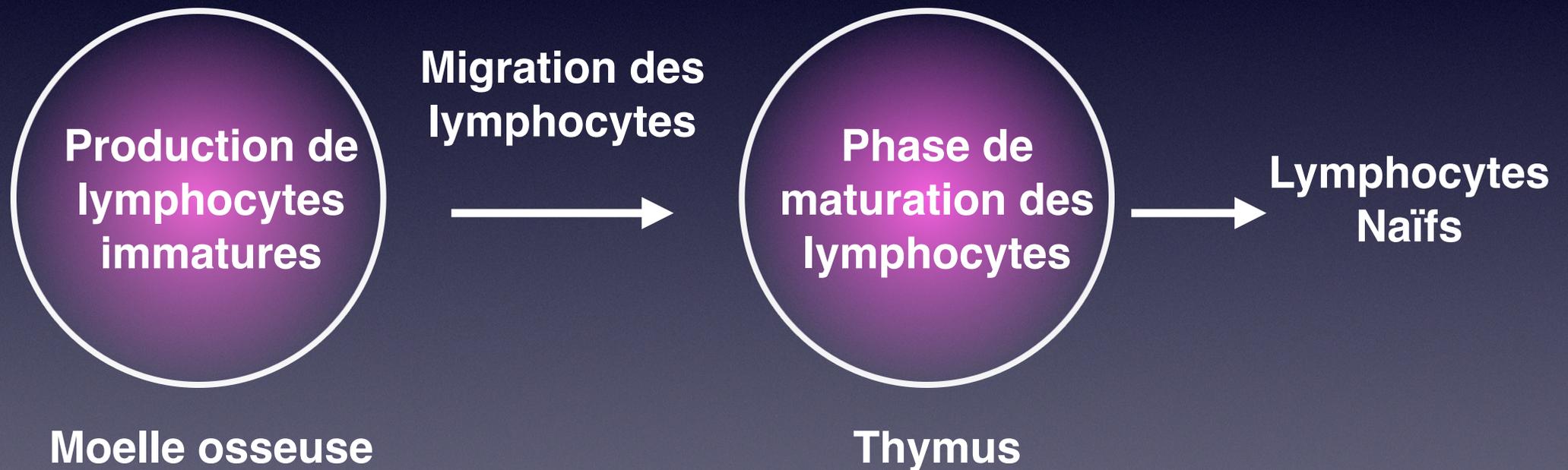
INVENTEURS DU MONDE NUMÉRIQUE

Stage effectué par

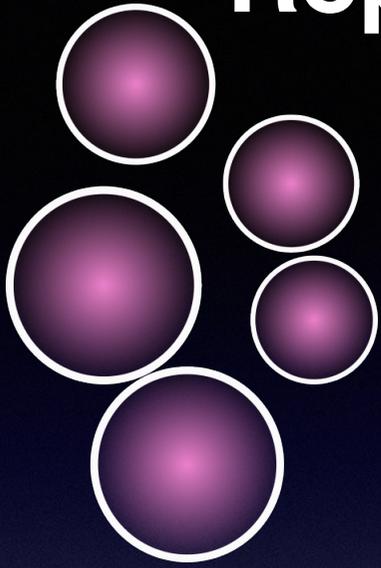
Guillaume Metzler

Université Claude Bernard  Lyon 1

Réponse immunitaire T CD8 1/2

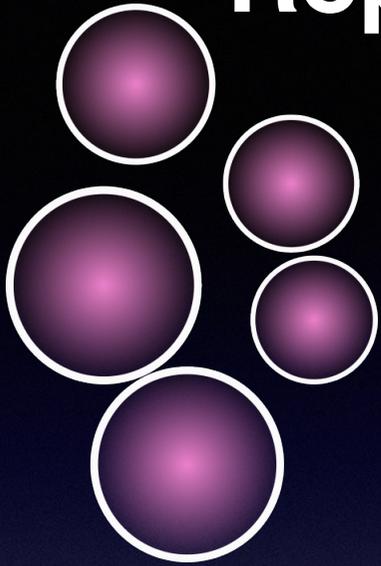


Réponse immunitaire T CD8 2/2

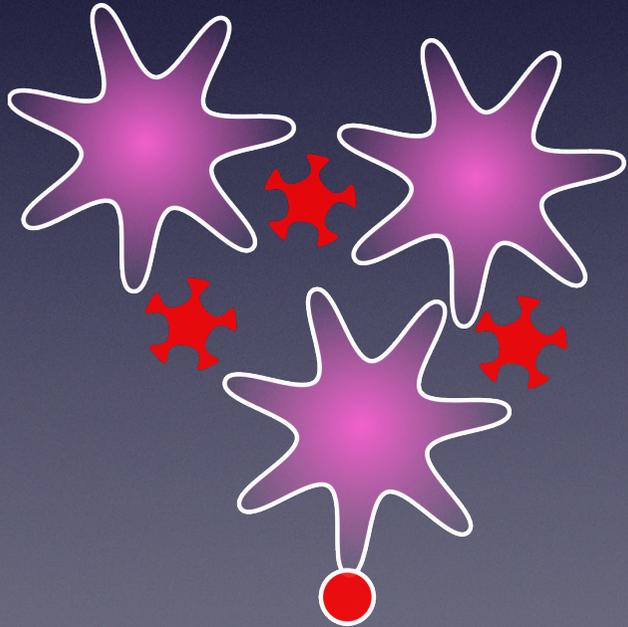


Cellules naïves

Réponse immunitaire T CD8 2/2

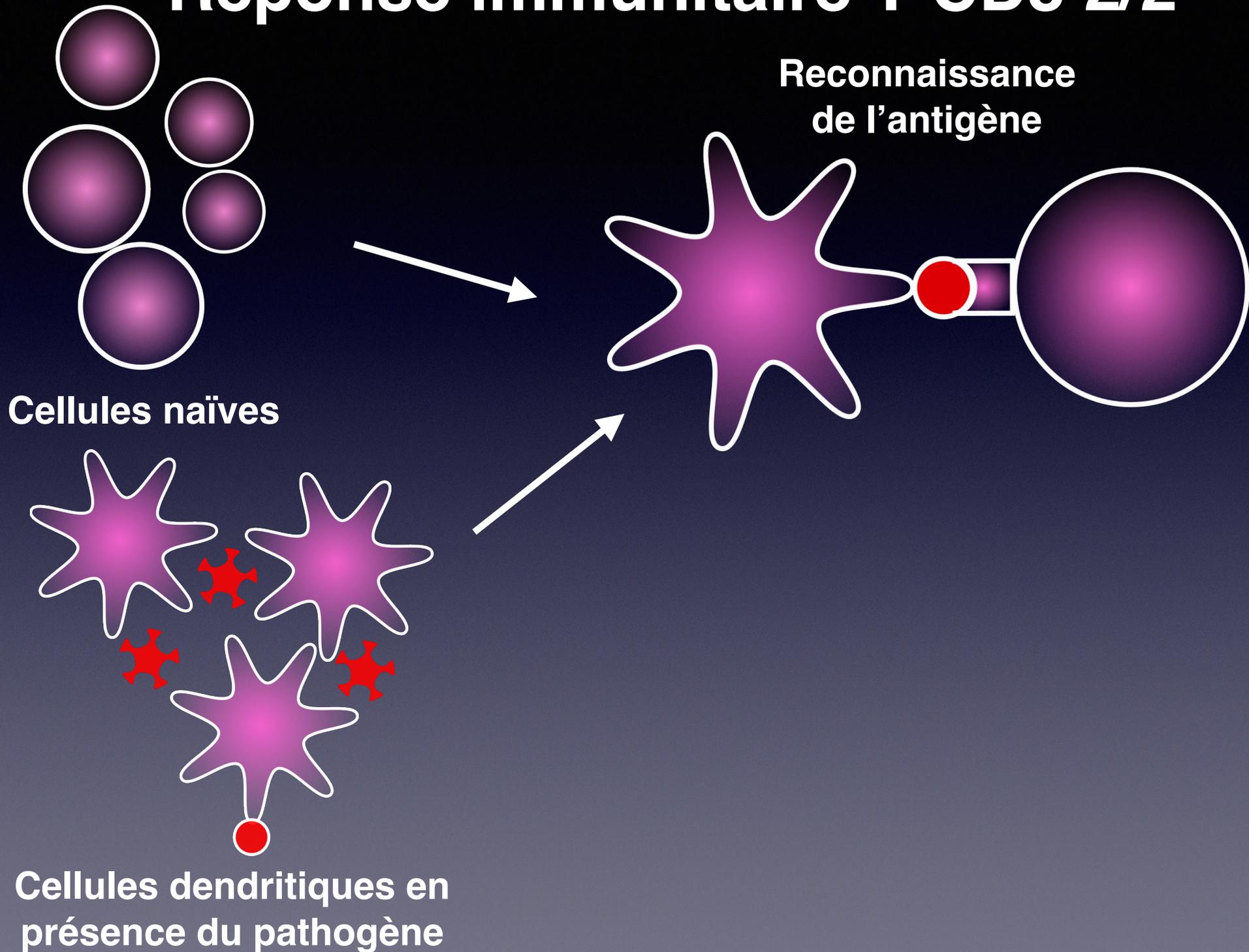


Cellules naïves

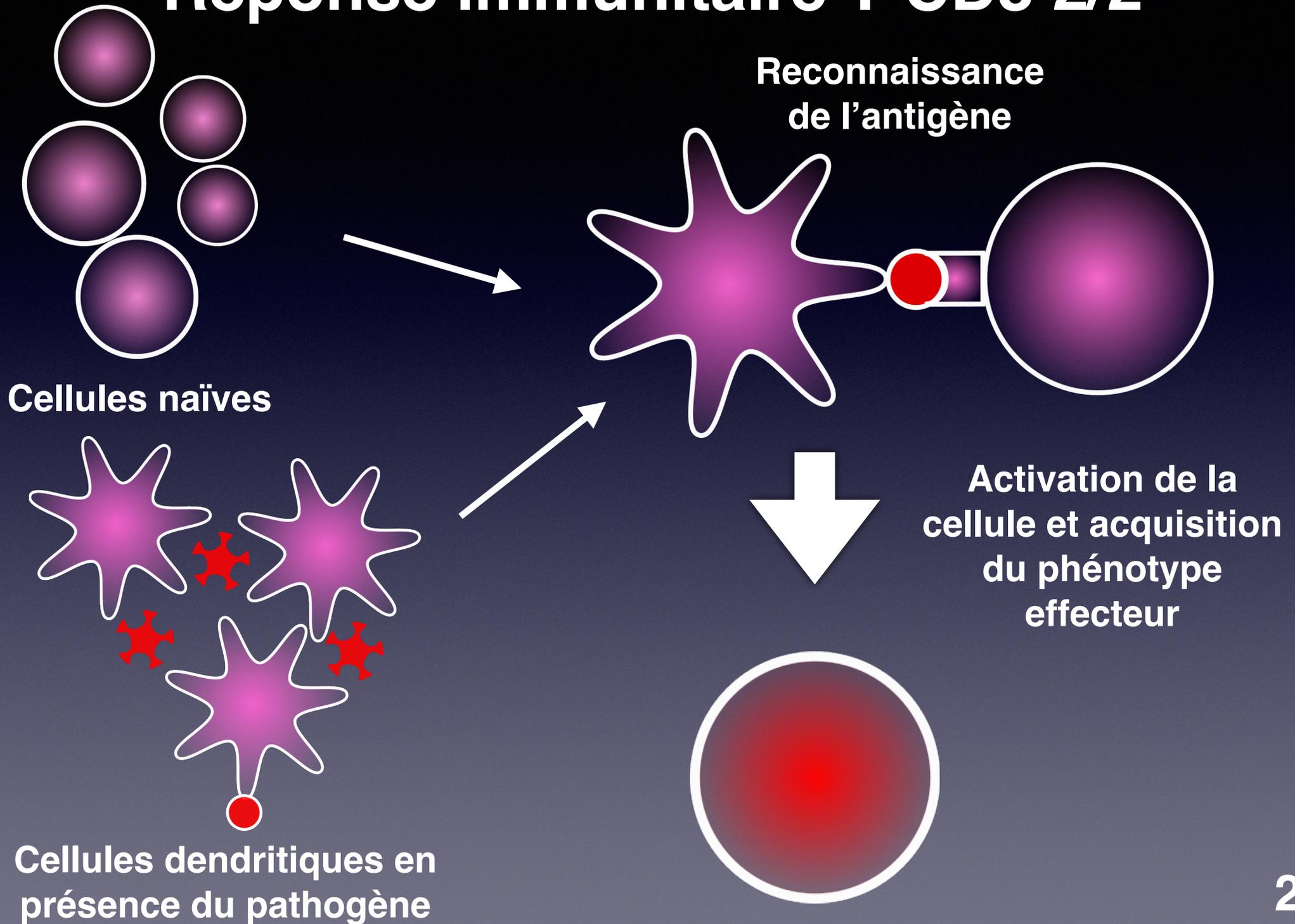


Cellules dendritiques en présence du pathogène

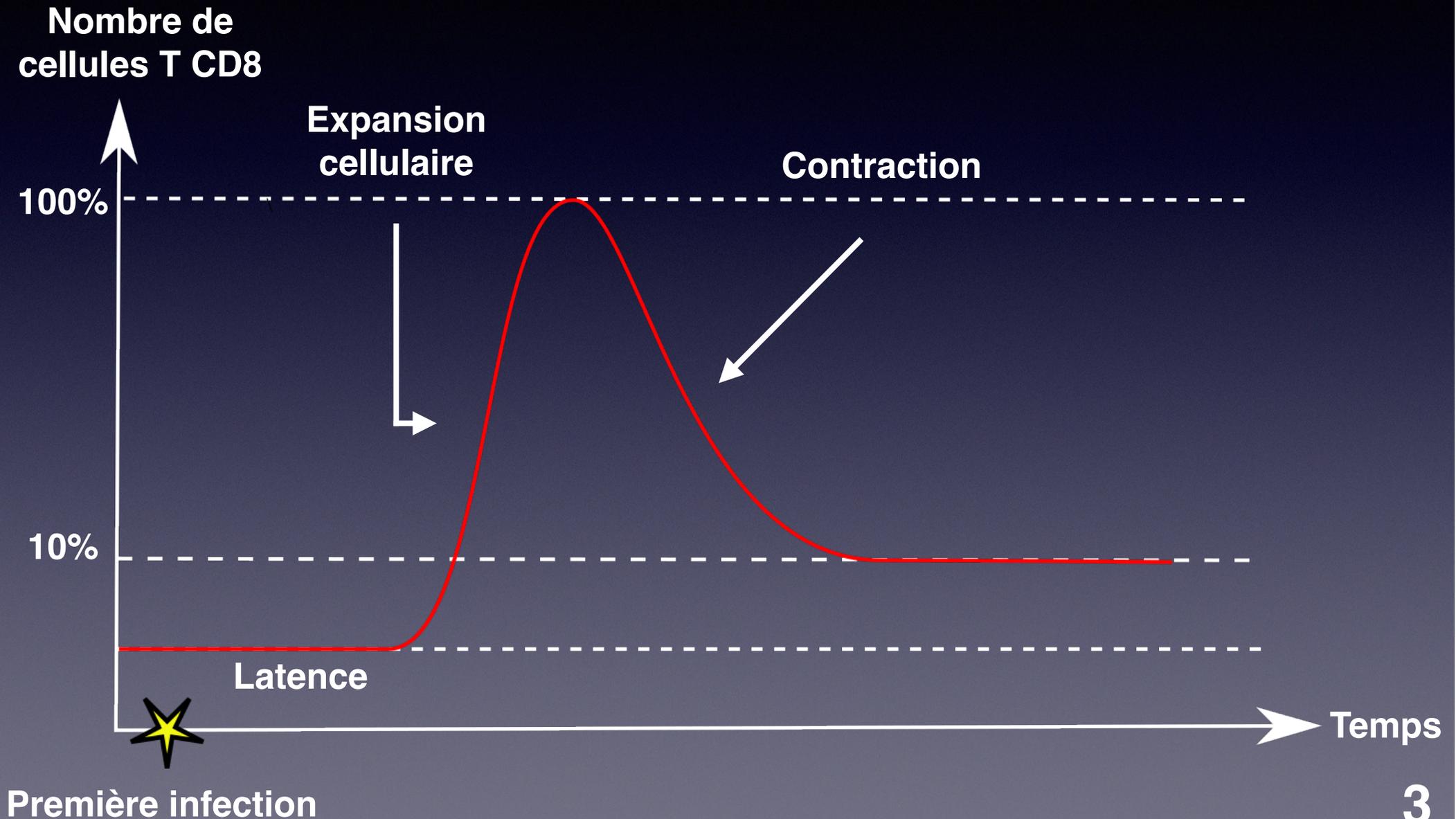
Réponse immunitaire T CD8 2/2



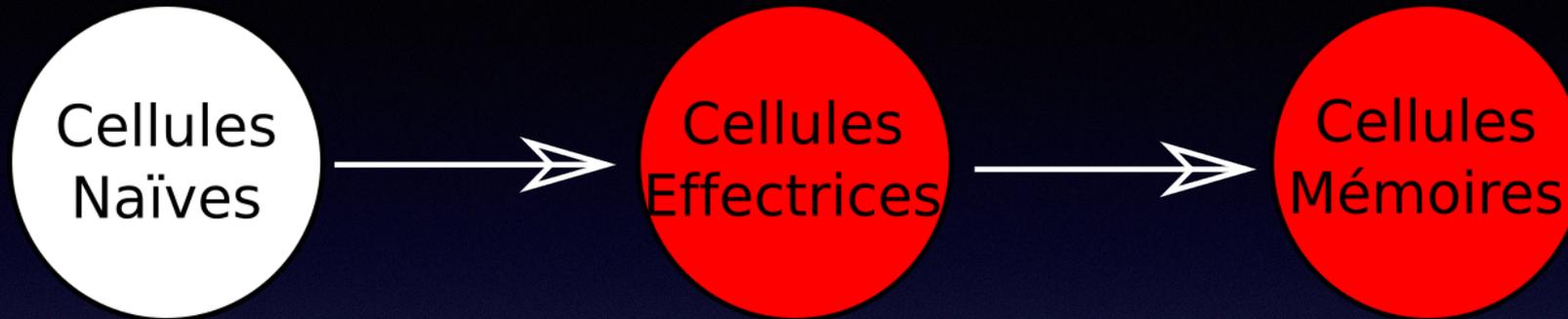
Réponse immunitaire T CD8 2/2



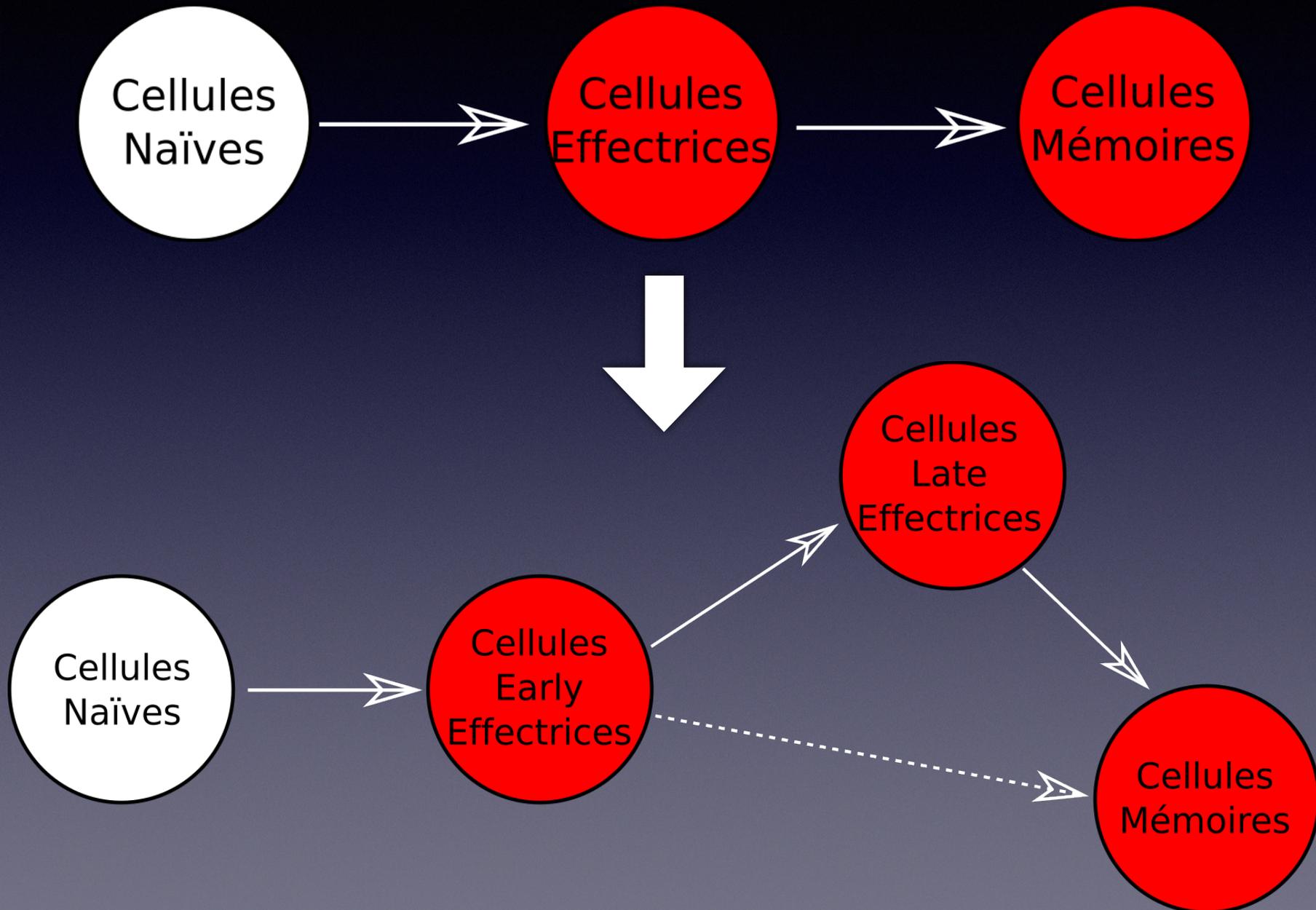
Evolution du nombre de cellules T CD8 au cours du temps



Différenciation des cellules



Différenciation des cellules



Formulation des hypothèses

Les cellules Early et Late effectrices peuvent toutes se différencier en cellules mémoires.

Les cellules Late effectrices ne peuvent proliférer contrairement aux Early.

Les cellules Early et Late effectrices luttent contre le pathogène : à des taux différents.

Ces deux populations s'autorégulent entre elles.

Modélisation de la dynamique des cellules T CD8

$$\frac{dN}{dt} = -(\mu_N + \delta_{NE}P)N, \quad N(0) = N_0,$$

$$\frac{dE}{dt} = \delta_{NE}PN + E(\rho_E P - \mu_{EE}E - \mu_{EL}L - \delta_{EM} - \delta_{EL}), \quad E(0) = 0,$$

$$\frac{dL}{dt} = \delta_{EL}E - L(\mu_{LL}L + \mu_{LE}E + \delta_{LM}), \quad L(0) = 0,$$

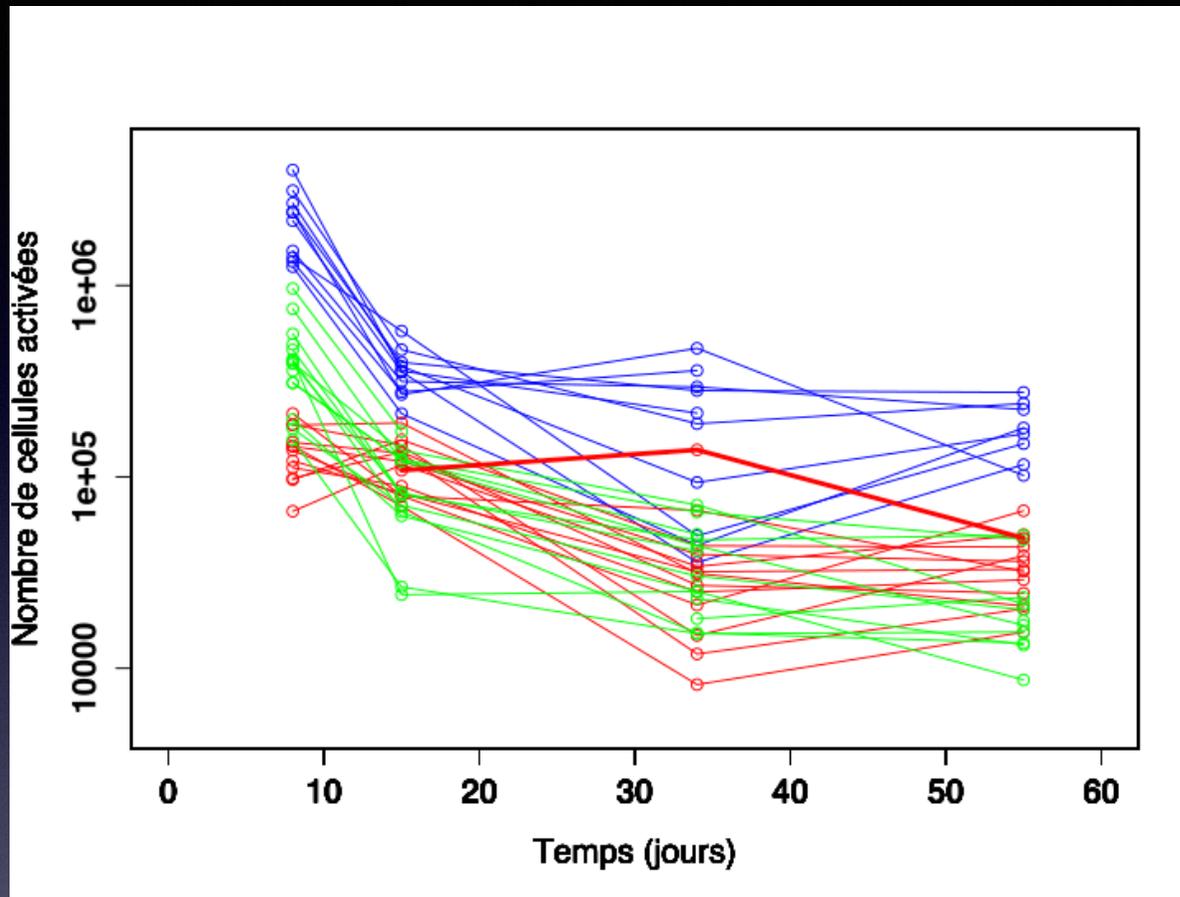
$$\frac{dM}{dt} = \delta_{LM}L - \mu_M M + \delta_{EM}E, \quad M(0) = 0,$$

$$\frac{dP}{dt} = (\rho_P P - \mu_{PE}E - \mu_{PL}L - \mu_P^0)P, \quad P(0) = 1.$$

$$N_0 = 8100$$

$$\mu_M = 0$$

Données de l'étude



Trois lignées
de souris :
C57BI/6,
BalbC,
et
OF1.

Nombre de cellules activées : Effectrices + Mémoires
Temps de mesures : 0, 8, 15, 34, 55 jours
après infection

Etude de la variabilité

Utilisation de modèles à effets mixtes

$$y_{ij} = f(t_{ij}, p_i)(1 + b\varepsilon_{ij}) \quad \varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, 1)$$

Estimation des valeurs de paramètres \rightarrow estimation des données.

La fonction f représente notre système d'EDO.

Notre modèle d'erreur a été choisi proportionnel à l'estimation.

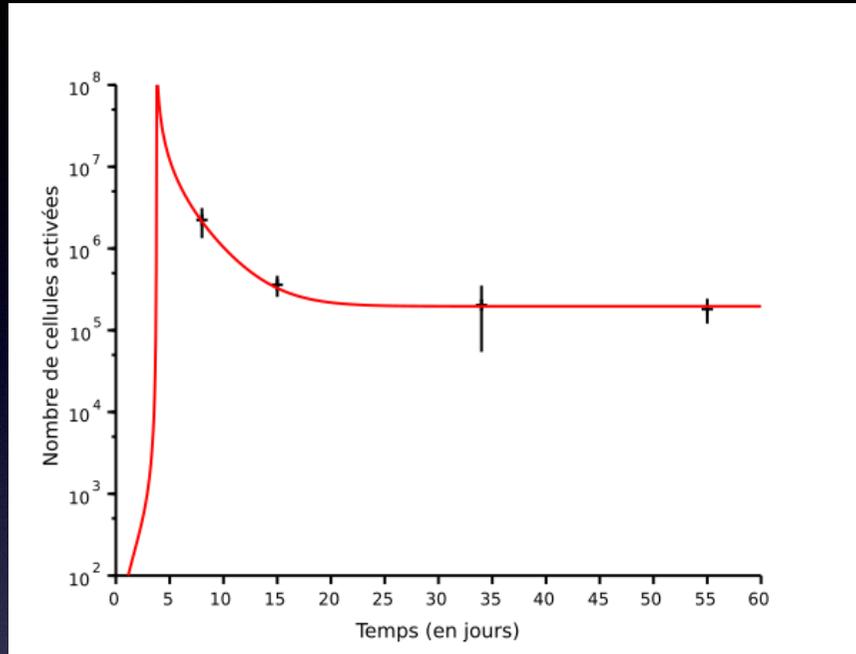
Estimation des paramètres : choix d'une distribution

μ : effet fixe	\longrightarrow	valeur typique population
η : effet aléatoire	\longrightarrow	valeur individuelle

$$p_i = \mu + \eta_i$$

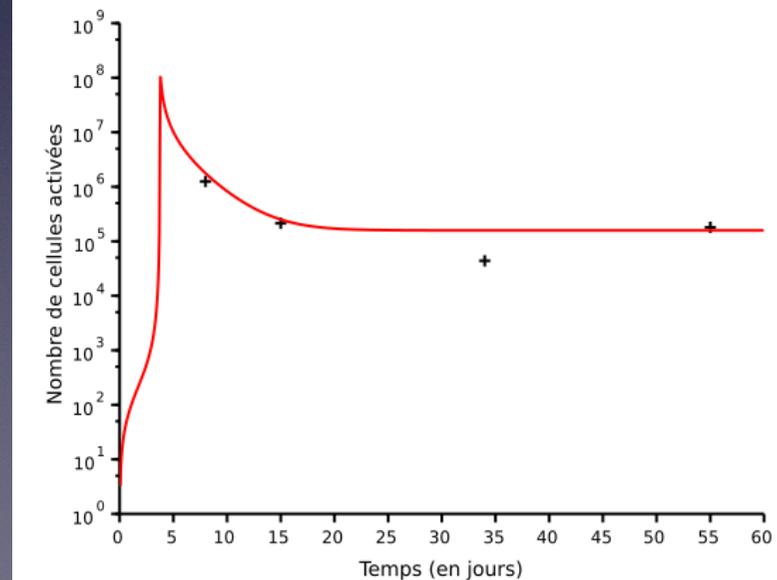
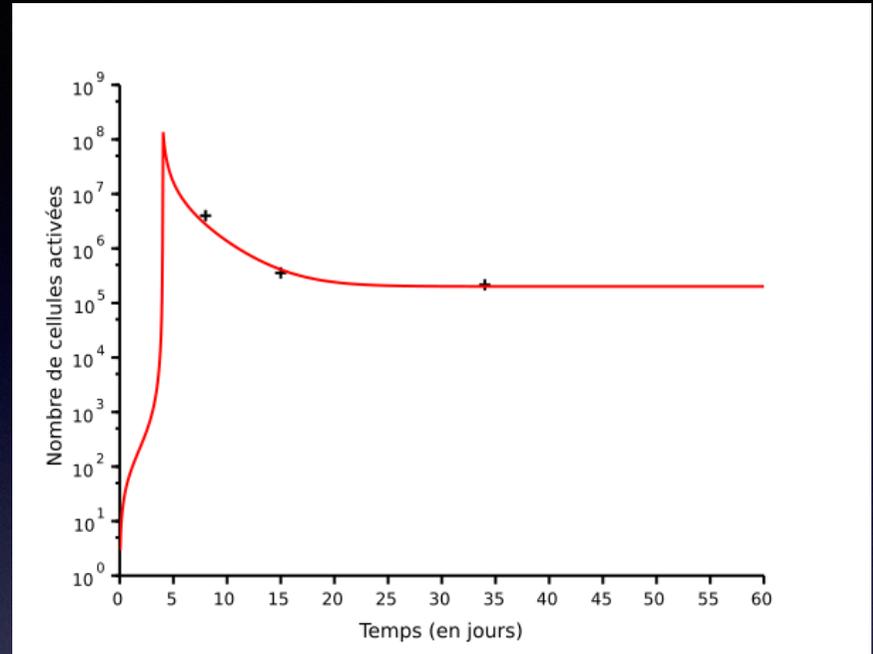
Utilisation de l'algorithme SAEM et Monolix

Exemples de dynamiques

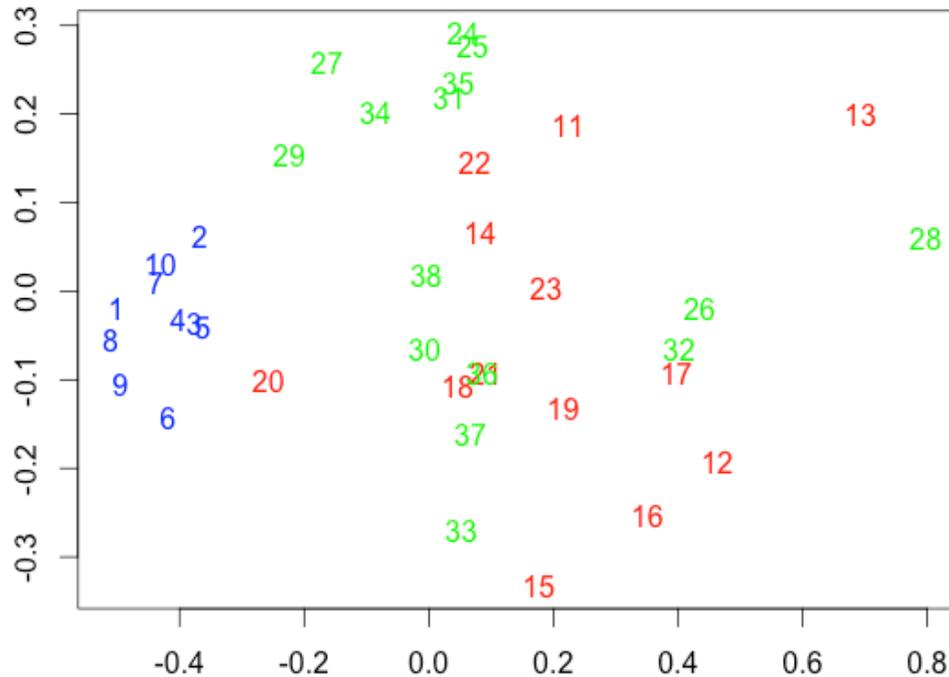


**Dynamique des cellules
activées pour la population
C57Bl/6**

**Dynamique obtenue à l'aide
des valeurs de paramètres estimées**



Distance entre les individus



Représentation des individus
dans le plan euclidien à l'aide d'une
méthode de Multidimensional Scaling

$$D_{ij} = \sum_{m=1}^M w^{(m)} \frac{|p_i^{(m)} - p_j^{(m)}|}{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n p_k^{(m)}}$$

L'influence d'un paramètre
dépend de la valeur de son
coefficient de variation :

$$\frac{sd(p^{(m)})}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n p_i^{(m)}}$$

Prise en compte de l'ensemble des données

Paramètres variables d'une lignée à une autre

**Introduction de la covariable dans le modèle
Test du rapport de Vraisemblance (LR Test)**

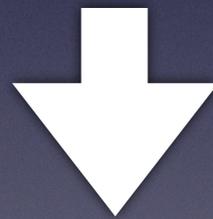
**Quels sont les paramètres qui dépendent
significativement de la lignée considérée ?**

Prise en compte de l'ensemble des données

Paramètres variables d'une lignée à une autre

Introduction de la covariable dans le modèle
Test du rapport de Vraisemblance (LR Test)

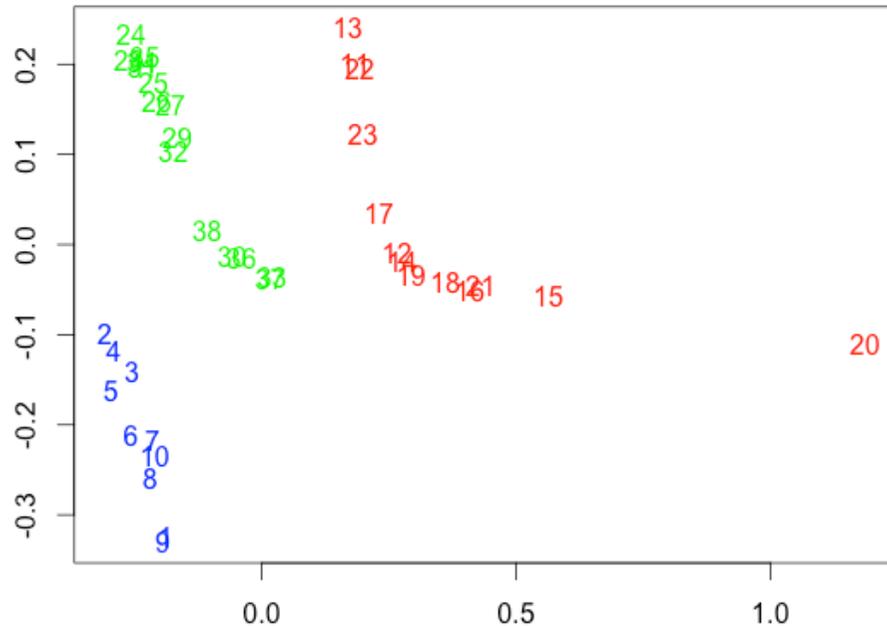
Quels sont les paramètres qui dépendent
significativement de la lignée considérée ?



ρ_E δ_{EL} μ_{EE} μ_{PL}

Concerne la population de cellules early effectrices

Distance entre individus



Distance entre lignées

**Distance de Kantorovich
ou entre distributions**

$$K(f_1, f_2) = (x_L - x_1)^2 \sum_{l=1}^L (|f_1(x_l) - f_2(x_l)|)$$

	BalbC-OF1	C57Bl/6-OF1	C57Bl/6-BalbC
Distance	0.119	0.121	0.237

Analyse de sensibilité

Méthode de Sobol :

Sensibilité du modèle aux différentes phases de la réponse immunitaires.

Phase d'expansion

Phase de contraction

Phase Mémoire

Dépendance covariable

Analyse de sensibilité

Méthode de Sobol :

Sensibilité du modèle aux différentes phases de la réponse immunitaires.

Phase d'expansion

δ_{NE} ρ_P ρ_E

Phase de contraction

δ_{EL} μ_{EE}

Phase Mémoire

δ_{LM} μ_{LE}

Dépendance covariable

ρ_E δ_{EL} μ_{EE} μ_{PL}

Analyse de sensibilité

Méthode de Sobol :

Sensibilité du modèle aux différentes phases de la réponse immunitaires.

Phase d'expansion

δ_{NE} ρ_P ρ_E

Phase de contraction

δ_{EL} μ_{EE}

Phase Mémoire

δ_{LM} μ_{LE}

Dépendance covariable

ρ_E δ_{EL} μ_{EE} μ_{PL}

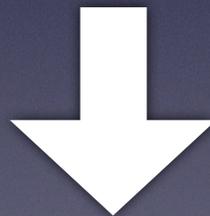
Analyse des résultats 1/2

Population early effectrices E : coeur de la variabilité

Distance lignées avec covariable : on retrouve les informations à jour 8

Peut-on prédire le profil mémoire des souris ?

Hypothèse : Utilisation des données à jour 8.



**Permet de connaître la lignée à laquelle
se rapproche l'individu.**

Connaissance du profil mémoire

Analyse des résultats 2/2

Outil : Regression multinomiale : Lignée \sim Cellules à jour 8

Bonne prédiction en considérant 60% des données

Résultats non significatifs : p-value élevée de certains coefficients

Mais est-ce suffisant ?

Non

Corrélation : Pas de corrélation entre ρ_E δ_{EL} et μ_{EE}

Analyse des résultats 2/2

Outil : Regression multinomiale : Lignée \sim Cellules à jour 8

Bonne prédiction en considérant 60% des données

Résultats non significatifs : p-value élevée de certains coefficients

Mais est-ce suffisant ?

Non

Corrélation : Pas de corrélation entre ρ_E , δ_{EL} et μ_{EE}

Conclusions

**Modèle Employé
+
Estimation des paramètres
=
Bonnes reproductions des données**

Bonne classification des individus avec la covariable :

- **séparation des lignées**
- **conservation de la variabilité inter-individuelle**

Identification des paramètres à l'origine de la variabilité dans le modèle et de la population qui explique la variabilité de la réponse.

Perspectives

Variabilité des paramètres —> Variabilité génétique.

Simplification du modèle : fixer certains paramètres.

Variabilité intra-individuelle.

Trouver un moyen de prédire le profil mémoires des individus.

Etude de la réponse secondaire (différenciation des cellules mémoires en effectrices).

Remerciements

Equipe Dracula, INRIA

Fabien Crauste

Olivier Gandrillon

Tous les membres de l'équipe
(Stagiaires, Doctorants et
chercheurs)



Equipe I2V, INSERM

Jacqueline Marvel

Christophe Arpin

Morgan Grau



Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Toute l'équipe du Master
Maths en Action pour
m'avoir permis
d'effectuer ce stage

Université Claude Bernard  Lyon 1