
Projet ModV 5D

Can the Kuznetsov Model Replicate and
Predict Cancer Growth in Humans ?

Sélène JEAN-MACTOUX,
Mathis PHAN

07 novembre 2024

Contents

1	Introduction	2
2	L'article	2
3	Modèle choisi et simulations	3
3.1	Pré traitement des données	3
3.2	Modèle	4
3.2.1	Les modèles dans l'article	4
3.2.2	Hypothèses sous-jacentes	8
3.3	Notre implémentation	8
3.3.1	Problèmes d'optimisation et valeurs de paramètres	8
3.3.2	Structure du code	9
3.3.3	Méthodes de vérification	10
3.4	Résultats	11
3.4.1	Premier problème d'optimisation	11
3.4.2	Deuxième problème d'optimisation	15
3.4.3	Troisième problème d'optimisation	19
4	Analyses	22
4.1	Analyse d'incertitude et de sensibilité	22
4.1.1	Analyse d'incertitude	22
4.1.2	Analyse de sensibilité	30
4.2	Extension du modèle : estimation de paramètres globaux	37
5	Deuxième article	44
5.1	Sélénéa	44
5.2	Mathis	48
6	Perspectives et conclusions	53
7	Bibliographie	54

Répartition de la rédaction:

- Sélénia: I, II, III.(1,3,4), IV.(1.1, 2), V.1
- Mathis: III.(2,4), IV.(1.2), V.2, VI.6

1 Introduction

L'immunothérapie est un traitement possible des cancers en essor depuis 2010 environ [1]. Contrairement aux chimiothérapies qui visent directement les cellules tumorales pour les détruire, le but de l'immunothérapie est d'utiliser les défenses naturelles du corps pour lutter contre le cancer. En effet plusieurs phénomènes peuvent aider la tumeur à échapper aux défenses immunitaires : baisse de l'immunogénicité de la tumeur, hétérogénéité de la tumeur, immunosuppression, barrières physiques autour de la tumeur etc.

L'un des leviers d'action pour l'immunothérapie est de bloquer la transmission de signaux ou fonctions utiles pour la croissance de la tumeur. Pour accomplir cela on peut notamment utiliser des anticorps monoclonaux [2]. Les anticorps sont des protéines qui sont produits naturellement par notre système immunitaire, qui se fixent sur des parties spécifiques de virus, bactérie ou cellule étrangère. Les anticorps monoclonaux sont produits en laboratoire pour traiter une certaine maladie. Pour l'immunothérapie, ces anticorps monoclonaux sont conçus pour reconnaître spécifiquement une partie des cellules tumorales. Ils s'attachent à la cellule tumorale et inhibe sa croissance ou son activité. Par exemple, certains anticorps monoclonaux sont conçus pour inhiber les points de contrôle immunitaire et donc relancer la réponse immunitaire naturelle du corps. En effet certaines tumeurs développent la capacité d'exprimer à leur surface des protéines qui inhibent la réponse immunitaire. Ce mécanisme est normalement présent pour éviter un emballement immunitaire mais dans le cas du cancer cela participe à l'échappement du cancer aux défenses du corps humain [3].

Les études scientifiques sur lesquelles se base notre article [4] se sont concentrées sur ce type de traitement pour des cancers du poumon non à petites cellules (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) et des cancers de la vessie : Atezolizumab est un traitement utilisant un anticorps monoclonal qui se fixe sur PDL-1 à la surface des tumeurs, une protéine qui inhibe l'action des lymphocytes T et cellules présentatrices d'antigène qui ont des récepteurs PD1 [5].

Cependant, le problème de ce genre de traitement est le manque de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement [3]. C'est pour cela qu'il est particulièrement intéressant de travailler sur la prédiction de l'évolution de tumeurs dans le cadre d'immunothérapie.

2 L'article

Les auteurs de notre article sont cinq ingénieurs en informatique, simulation et science des données et deux médecins (notamment spécialisé en médecine interne et oncologie gas-

trointestinale) dont ayant un doctorat en informatique spécialisé dans le deep learning. Ils ont donc des profils très complémentaires pour ce papier.

La modélisation proposée par les auteurs a pour but de modéliser l'évolution de la taille de tumeurs pour des cancers NSCLC et de la vessie. Cet article peut être découpé en 3 études :

- Dans un premier temps ils optimisent un modèle pré existant (le modèle de Kutznetsov légèrement modifié) pour chaque patient. Ils obtiennent donc pour chaque patient 7 paramètres optimaux (6 paramètres du modèle et une valeur initiale).

- Ensuite, ils résolvent un second problème d'optimisation pour analyser l'identifiabilité des paramètres : ils veulent obtenir un ensemble de paramètres aussi large que possible pour chaque patient tout en gardant une erreur de moins de 20% par rapport au modèle optimal (avec les paramètres optimaux définis plus haut). Pour cela ils résolvent 6 fois le même problème d'optimisation en faisant varier un paramètre à la fois. Plus le spectre de valeurs acceptables est large pour un paramètre, moins ce dernier est identifiable parce que beaucoup de valeurs peuvent mener à un bon modèle. Cependant, plus ce spectre est large, plus la possibilité d'obtenir des paramètres égaux pour tous les patients (et donc un modèle unique pour tous les patients) est grande. Dans cet article, les auteurs se sont concentrés sur de la médecine personnalisée et n'ont donc pas étudié la piste de paramètres globaux, ce qui est une piste à suivre.

- Finalement, les auteurs ont évalué la capacité prédictive du modèle. Pour accomplir cela ils ont retiré les deux ou trois derniers points de chaque patient et on refait le premier problème d'optimisation sur les points restants. Les paramètres trouvés n'ont alors été "fitté" que sur les $n-2$ ou $n-3$ premiers points (avec n le nombre total de mesure pour le patient en question) et on peut étudier si le modèle donne des prédictions justes sur les deux ou trois derniers points. Pour mieux évaluer les capacités prédictives du modèle ils ont évalué à quel point les prédictions pouvaient dévier des vraies valeurs. Pour cela, ils ont résolu un troisième problème d'optimisation où l'écart entre deux trajectoires est maximal au dernier point (point n) alors que l'écart entre ces trajectoires et la trajectoire de prédiction est inférieure ou égale à 10% pour les $n-2$ ou $n-3$ premiers points.

3 Modèle choisi et simulations

3.1 Pré traitement des données

Nous avons utilisé le même jeu de données que les auteurs, donné dans l'article [6]

Nous avons tenté de reproduire le traitement des données des auteurs : élimination des mesures absentes, des "NOT EVALUABLE" et des "TOO SMALL TO MEASURE", élimination des "valeurs répétitives" et enfin élimination des patients pour qui il reste moins de 6 points de mesures après tout cela. Pour ce qui est de l'élimination des valeurs répétitives nous avons éliminé tous les duplicatas de valeurs de taille de tumeur, en ne gardant que la

première occurrence. La plupart du temps cela veut dire que nous éliminons des plateaux, cependant il peut également arriver que nous éliminons des points de mesures qui ne se situaient pas sur un plateau : par exemple si la tumeur passe de 5mm puis 7mm et revient à 5mm nous ne garderions que la première occurrence de 5mm. Nous ne comprenons pas bien la nécessité d'éliminer les valeurs répétitives, cependant le nombre total de patients après ce pré traitement est de 274 au lieu de 210 dans l'article. Nous avons choisi de garder cette contrainte pour réduire le nombre de patients et réduire le temps de calcul dans la suite de notre analyse puisque les calculs peuvent parfois être très longs.

Finalement, comme spécifié dans l'article nous avons changé le diamètre de la tumeur en mm en nombre de cellules tumorales, en utilisant les données dans l'article.

La composition finale de notre base de donnée est montrée dans le tableau 1

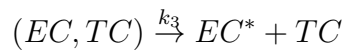
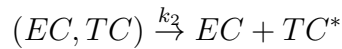
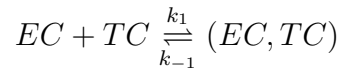
	Etude 1			Etude 2		Etude 3						Etude 4		Etude 5
Notre étude	4	14	0	7	24	5	11	10	15	6	16	37	95	30
L'article	3	11	0	6	25	2	6	2	8	3	9	29	82	24

Table 1: Notre base de donnée comparée à celle des auteurs après le pré traitement

3.2 Modèle

3.2.1 Les modèles dans l'article

On dénote les cellules effectrices cytotoxiques, les cellules tumorales, et les conjugués par EC, TC et (EC,TC). On ajoute "*" lorsque les cellules en question sont inactivées ou tuées. Les réactions prises en compte dans le modèle sont :



Le modèle développé dans cet article est basé sur un modèle de Kuznetsov légèrement simplifié. Les variables d'état de ce modèle sont décrites dans le tableau 2.

Les réactions déterminées par k_2 et k_3 étant irréversibles, les variables EC^* et TC^* ne seront pas étudiées et seules les pertes de (EC, TC) associées seront considérées dans nos équations. Les équations sont décrites avec (1) et les paramètres sont décrits dans le tableau

Variables d'état	Description
$E(t)$	Nombre de cellules effectrices cytotoxiques EC, <i>principalement des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK</i>
$T(t)$	Nombre de cellules tumorales TC
$C(t)$	Nombre de conjugués (EC,TC)

Table 2: Variables d'état du modèle de Kuznetsov légèrement simplifié

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dE}{dt} = s + F(C(t), T(t)) - hE(t) - k_1 E(t)T(t) + (k_{-1} + k_2)C(t) \\ \frac{dT}{dt} = aT(t) - k_1 E(t)T(t) + (k_{-1} + k_3)C(t) \\ \frac{dC}{dt} = k_1 E(t)T(t) - (k_{-1} + k_2 + k_3)C(t) \\ F(C(t), T(t)) = \frac{fC(t)}{g + T(t)} \end{array} \right. \quad (1)$$

Paramètres	Description
k_1, k_2, k_3, k_{-1}	Constantes de réaction
s	Flux entrant des EC vers le site des cellules tumorales
h	Taux de destruction/Migration des EC
a	Taux cumulé de croissance/destruction de cellules tumorales TC
F	Taux d'accumulation stimulée des EC dans la zone tumorale <i>ex: due aux signaux de cytokines</i> . f et g sont des constantes positives

Table 3: Paramètres du modèle décrit dans les équations (1)

Kuznetsov et al. font l'hypothèse d'un régime quasi-stationnaire pour la variable C, car les conjugués sont formés et dissociés à des vitesses rapides, en comparaison avec les vitesses de multiplication et de disparition des cellules EC et TC. Soit: $\frac{dC}{dt} \approx 0$ Ainsi, en suivant les hypothèses précédentes, on obtient $C \approx KET$ où $K = \frac{k_1}{k_1 + k_2 + k_{-1}}$, et ce système à deux équations 2:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{fKE(t)T(t)}{g + T(t)} - hE(t) - Kk_3E(t)T(t) \\ \frac{dT}{dt} = aT(t) - Kk_2E(t)T(t) \end{cases} \quad (2)$$

Dans l'article, les auteurs cherchent ensuite à utiliser des variables sans dimensions. Les équations différentielles suivantes seront utilisées dans la suite de notre étude.

$$\boxed{\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = \frac{\sigma + \rho x(\tau)y(\tau)}{\eta + y(\tau)} - \delta x(\tau) - \mu x(\tau)y(\tau), & x(\tau = \tau_1) = x_1 \\ \frac{dy}{d\tau} = \alpha y(\tau) - \frac{E_0}{T_0} x(\tau)y(\tau), & y(\tau = \tau_1) = y_1 \end{cases}} \quad (3)$$

où,

$$x(\tau) = \frac{E(t)}{E_0}, \quad y(\tau) = \frac{T(t)}{T_0}, \quad \sigma = \frac{s}{k_2KE_0T_0}, \quad \rho = \frac{f}{k_2T_0},$$

$$\eta = \frac{g}{T_0}, \quad \mu = \frac{k_3}{k_2}, \quad \delta = \frac{h}{k_2KT_0}, \quad \alpha = \frac{a}{k_2KT_0}.$$

$$E_0 = 10^7, T_0 = 10^9$$

L'étude ne considère pas de valeurs par défaut pour la plupart des paramètres. Les différents problèmes d'optimisation visent à les estimer pour chacun des patients. La valeur initiale de x est un paramètre à estimer, ce qui porte à 7 le nombre de paramètres à optimiser. La valeur initiale de y est la valeur correspondant à la première mesure.

Pour estimer les paramètres optimaux les auteurs résolvent le problème d'optimisation OP1 pour chaque patient.

$$\begin{aligned} & \underset{\mathbf{p}_j, x_{1j}}{\text{minimiser}} && \sum_{i \in I_j} (y_{ij}(\tau_{ij}, \mathbf{p}_j, x_{1j}) - \tilde{y}_{ij})^2 \\ & \text{avec} && \begin{cases} \text{équations (3),} \\ \mathbf{p}_j^l \leq \mathbf{p}_j \leq \mathbf{p}_j^u, \\ x_{1j}^l \leq x_{1j} \leq x_{1j}^u, \end{cases} \end{aligned} \quad (\text{OP1})$$

Avec \mathbf{p}_j le vecteur de paramètres pour le patient j , x_{1j} la condition initiale de \mathbf{x} pour le patient j et \tilde{y}_{ij} l'estimation du modèle pour le point i du patient j . \mathbf{p}_j^l et \mathbf{p}_j^u , ainsi que x_{1j}^l et x_{1j}^u sont les bornes pour le vecteur des paramètres et pour x_{1j} respectivement (l pour *lower* et u pour *upper*)

Pour étudier l'identifiabilité globale et pratique du modèle, le problème OP2-1 est résolu. Il correspond au problème d'optimisation OP2 présenté dans l'article. Il est résolu 6 fois pour chaque patient et maximise l'écart entre une valeur minimale et une valeur maximale d'un paramètre à la fois (le paramètre k du patient j , dénoté p_{jk}), tout en donnant une courbe à $\epsilon\%$ de la courbe optimale (avec x_{1j} fixé à x_{1j}^{opt} , les autres paramètres pouvant varier mais ne rentrant pas dans le calcul de la fonction de coût).

$$\begin{aligned}
& \underset{\mathbf{p}_j^{min}, \mathbf{p}_j^{max}}{\text{maximiser}} && p_{jk}^{max} - p_{jk}^{min} \\
& \text{avec} && \begin{cases} \text{équations (3),} \\ -\epsilon y_{ij}^{opt} \leq y_{ij}(\tau_{ij}, \mathbf{p}_j^{max}, x_{1j}) - y_{ij}^{opt} \leq \epsilon y_{ij}^{opt}, \forall i \in I_j \\ -\epsilon y_{ij}^{opt} \leq y_{ij}(\tau_{ij}, \mathbf{p}_j^{min}, x_{1j}) - y_{ij}^{opt} \leq \epsilon y_{ij}^{opt}, \forall i \in I_j \\ \mathbf{p}_j^{opt} \leq \mathbf{p}_j^{max} \leq \mathbf{p}_j^u, \\ \mathbf{p}_j^l \leq \mathbf{p}_j^{min} \leq \mathbf{p}_j^{opt}, \end{cases} \quad (\text{OP2-1})
\end{aligned}$$

Le but est de trouver un intervalle maximal pour chaque paramètre qui donne une courbe à moins de $\epsilon\%$ de la courbe y^{opt} . I_j est l'ensemble des indices des points du patient j .

Ensuite, pour évaluer les capacités prédictives du modèle, les auteurs résolvent OP1 sur les $n_j - 2$ premiers points pour chaque patient, avec n_j le nombre de points du patient j , et nous traçons la courbe obtenue avec ces nouveaux paramètres pour la comparer aux deux derniers points qui n'ont pas été pris en compte pour l'apprentissage. Les résultats de cette optimisation pour le patient j sont appelés y_j^{est} .

Finalement, le dernier problème d'optimisation résolu est le problème OP3, qui consiste à trouver les pires prédictions que le modèle peut faire. Pour cela, nous cherchons à maximiser l'écart entre les derniers points de deux trajectoires, la trajectoire upp (pour upper) et la trajectoire low (pour lower), tout en s'assurant que ces trajectoires soient à moins de $\theta\%$ de la courbe y_j^{est} sur les $n_j - 2$ premiers points. On dénote I_j^{est} l'ensemble des indices des points sur lesquels la courbe prédictive y_j^{est} à été apprise, ici il s'agit des $n_j - 2$ premiers points.

$$\begin{aligned}
& \underset{\mathbf{p}_j^{upp}, \mathbf{p}_j^{low}, x_{1j}^{upp}, x_{1j}^{low}}{\text{maximiser}} && y_{(n_j)j}(\tau_{(n_j)j}, \mathbf{p}_j^{upp}, x_{1j}^{upp}) - y_{(n_j)j}(\tau_{(n_j)j}, \mathbf{p}_j^{low}, x_{1j}^{low}) \\
& \text{avec} && \begin{cases} \text{équations (3),} \\ -\theta y_{ij}^{est} \leq y_{ij}(\tau_{ij}, \mathbf{p}_j^{upp}, x_{1j}^{upp}) - y_{ij}^{est} \leq \theta y_{ij}^{est}, \forall i \in I_j^{est} \\ -\theta y_{ij}^{est} \leq y_{ij}(\tau_{ij}, \mathbf{p}_j^{low}, x_{1j}^{low}) - y_{ij}^{est} \leq \theta y_{ij}^{est}, \forall i \in I_j^{est} \\ \mathbf{p}_j^l \leq \mathbf{p}_j^{upp} \leq \mathbf{p}_j^u, \\ \mathbf{p}_j^l \leq \mathbf{p}_j^{low} \leq \mathbf{p}_j^u, \\ x_{1j}^l \leq x_{1j}^{upp} \leq x_{1j}^u, \\ x_{1j}^l \leq x_{1j}^{low} \leq x_{1j}^u, \end{cases} \quad (\text{OP3})
\end{aligned}$$

3.2.2 Hypothèses sous-jacentes

Les hypothèses pour la simplification des équations différentielles sont décrites dans la partie précédente au fur et à mesure de l'écriture des équations.

Pour ce qui est des hypothèses pour chaque problème d'optimisation nous avons :

- OP1 : Dans l'article les auteurs parlent de méthode des moindres carrés mais dans l'écriture de OP1 ils ont seulement écrit la somme des différences. Nous avons choisi d'utiliser la méthode des moindres carrés ordinaires en considérant que cela est une erreur dans l'écriture de OP1. Cette méthode implique les hypothèses suivantes : espérance des erreurs résiduelles nulle, variance des erreurs résiduelles constante et indépendance des erreurs résiduelles.

La résolution de l'équation différentielle de l'article se fait sur un intervalle de temps normalisé proche de $[0, 1]$. Nous faisons ainsi aussi l'hypothèse d'invariance des paramètres par dilatation du temps: un patient obtenant ses mesures aux jours (j_i) ou bien aux jours $(\lambda.j_i)$ où $\lambda \in \mathbb{R}$ obtiendra les mêmes paramètres de résolution.

- OP2 : Nous faisons l'hypothèse de la continuité des solutions pour l'équation différentielle du modèle, pour nous permettre d'étudier les fonctions proches à 20% de la solution optimale trouvée dans OP1.

- OP3 : Mêmes hypothèses que OP1.

3.3 Notre implémentation

3.3.1 Problèmes d'optimisation et valeurs de paramètres

Nous avons choisi d'implémenter le même modèle que les auteurs puisque celui ci était très bien détaillé. Nous avons donc les :

- Mêmes équations différentielles
- Mêmes problèmes d'optimisation.
- Mêmes paramètres et conditions limites. Comme dans l'article nous prenons :
 - p_{kj}^l et x_{1j}^l fixés à 10^{-2} , et p_{kj}^u , x_{1j}^u fixés à 10^2 pour tous $k \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$ et pour tous les patients j .
 - $\epsilon = 20\%$ et $\theta = 10\%$

Nous avons également résolu un problème autre d'optimisation, OP2-2, pour l'identifiabilité des paramètres. Nous ne résolvons qu'une fois ce problème (contrairement à OP2-1) puisque le but est de maximiser l'écart entre les vecteurs de paramètres pour chaque patient. Ce problème doit donner des intervalles plus restreints puisque tous les paramètres varient à la fois et nous permet de visualiser les résultats avec des courbes puisque les paramètres sont optimisés pour fonctionner entre eux et donner une courbe à $\pm \epsilon\%$ de la courbe optimale.

$$\begin{array}{ll}
\underset{\mathbf{p}_j^{min}, \mathbf{p}_j^{max}}{\text{maximiser}} & \mathbf{p}_j^{max} - \mathbf{p}_j^{min} \\
\text{avec} & \left\{ \begin{array}{l} \text{équations (3),} \\ -\epsilon y_{ij}^{opt} \leq y_{ij}(\tau_{ij}, \mathbf{p}_j^{max}, x_{1j}) - y_{ij}^{opt} \leq \epsilon y_{ij}^{opt}, \forall i \in I_j \\ -\epsilon y_{ij}^{opt} \leq y_{ij}(\tau_{ij}, \mathbf{p}_j^{min}, x_{1j}) - y_{ij}^{opt} \leq \epsilon y_{ij}^{opt}, \forall i \in I_j \\ \mathbf{p}_j^{opt} \leq \mathbf{p}_j^{max} \leq \mathbf{p}_j^u, \\ \mathbf{p}_j^l \leq \mathbf{p}_j^{min} \leq \mathbf{p}_j^{opt}, \end{array} \right. \quad (\text{OP2-2})
\end{array}$$

Résoudre ces deux problèmes différents (OP2-1 et OP2-2) nous permet d'obtenir différents intervalles pour chaque paramètre de chaque patient, et nous pourrons comparer ces deux méthodes dans la partie optimisation globale.

Nous avons utilisé la fonction "bdf" (Backward Differentiation Formula) pour résoudre les équations différentielles, en effet la fonction "lsoda" ne permettait pas la convergence pour certains des patients. La fonction lsoda alterne automatiquement entre une méthode explicite et une méthode implicite pour les problèmes non-raides et raides respectivement. Un problème raide est un problème dont les vitesses d'évolution des différentes composantes de la solution sont différentes ce qui complique la convergence si on n'utilise pas un pas de temps très petit. Dans notre cas, lsoda avait tendance à ne pas converger pour certains patients, ce qui peut par exemple être un problème de détection de raideur ou un problème de transition entre méthode raide et non-raide.

Pour les problèmes d'optimisation nous avons utilisé la fonction "nloptr" avec :

- l'algorithme "NLOPT_LD_SLSQP"
- une tolérance de 10^{-8}
- un nombre d'évaluations maximal de 500 pour les problèmes d'optimisation

3.3.2 Structure du code

Nos deux codes suivent la même structure globale :

- Pré processing
- OP1
- OP2 (avec les deux méthodes)
- Prédiction
- OP3
- Analyse d'incertitudes

- Analyse de sensibilité
- Extension du modèle

Une différence entre nos codes se situe dans l'organisation des fichiers :

- Séléna : un script "Main" dans lequel toute l'analyse est faite, du preprocessing à l'extension du modèle, et où tous les plots sont créés. Toutes les fonctions appelées par ce script sont stockées dans les fichiers correspondant au problème en question :

- `derive` contient la fonction de dérivation correspondant au modèle de Kuznetsov simplifié

- `Preprocessing` contient une fonction qui importe les données et crée des data frames avec les données pré traitées

- `Opti_1`, `Opti_2`, `Predictions` et `Opti_3` contiennent les problèmes d'optimisations (et les fonctions associées pour créer les data frames et plotter)

- `Sensitivity_analysis` et `Uncertainty_analysis` contiennent les fonctions associées aux analyses de sensibilité et d'incertitudes

- `Global_opti` contient les fonctions associées à l'extension du modèle avec des méthodes de clustering.

Pour faire tourner ce code lorsqu'on a les bases de données (fournies avec le code dans le fichier `Data_processed`) il suffit de laisser la valeur "FALSE" à la variable "create_data_frames" en tout début du script "Main" et de run le script. Pour visualiser les plots il suffit de faire tourner seulement la partie de code correspondante et de renseigner le numéro du patient que l'on veut visualiser dans `pat_nb`.

- Mathis : L'ensemble du code est rassemblé dans un même fichier RNotebook. L'organisation est linéaire et suit l'ordre des parties. La génération des bases de données prenant du temps, ce code fait appel à certaines bases de données pré-crées et normalement fournies avec le code.

3.3.3 Méthodes de vérification

Pour ce modèle il était assez simple de vérifier au fur et à mesure de notre travail si les résultats étaient cohérents. En effet, nous tracions les graphiques au fur et à mesure de notre avancement et ne passions pas au calcul sur toute la base de donnée avant d'être sûrs qu'il n'y avait plus d'erreurs. Nous pouvions vérifier la cohérence des résultats avec l'ajustement du modèle (que ce soit sur les courbes ou avec les indicateurs globaux), mais aussi avec la cohérence des résultats par rapport aux étapes précédentes (comparaison des courbes par rapport à la courbe optimale pour vérifier qu'elle est bien à 20% pour OP2, vérification que la courbe prédictive est bien proche des points de mesure sur les n-2 premiers points, comparaison de la courbe prédictive avec les courbes des pires prédictions, vérification que

l'allure de la courbe est toujours la même à chaque étape etc). Nous avons également vérifié la cohérence des indices de Sobol pour l'analyse de sensibilité en les comparant aux résultats de l'analyse de sensibilité locale, nous avons également vérifié qu'il n'y avait pas d'incohérence majeure (comme des indices totaux plus faibles que des indices du premiers ordre) indiquant un problème de convergence, et nous avons vérifié les incertitudes données sur ces indices.

De manière générale la vérification de la cohérence de nos résultats n'était pas un soucis majeur dans l'avancement du projet.

3.4 Résultats

A cause du prétraitement différent, nous n'avons pas pu retrouver les patients présentés dans l'article, nous avons donc choisi nous même des patients avec des profils différents pour visualiser les résultats des problèmes d'optimisation et évaluer les performances du modèle sur ces différents profils.

Nous allons donc montrer les résultats pour les patients 2, 11, 92, 169, 223, 251 et 252 tout au long de cette étude. Le tableau 4 montre les identifiants de ces patients.

2	11	92
-6952988792268599296	2664956525968398848	-8101857898056355840

Table 4: Identifiants des patients sélectionnés pour notre étude

169	251	252
-3398971357227807744	-1724241902822064896	7590080621546515456

Table 4: Identifiants des patients sélectionnés pour notre étude - suite

3.4.1 Premier problème d'optimisation

Les résultats pour le premier problème d'optimisation OP1, consistant à trouver les paramètres optimaux pour chaque patient, semblent très bons. La figure 1 montre les courbes obtenues suite à l'optimisation des paramètres pour les patients 2, 11, 92, 169, 223, 251 et 252. Cependant pour certains patients, les résultats ne semblent pas très satisfaisants, c'est par exemple le cas pour les patients 3, 7, 86 et 138 montrés dans la figure 2.

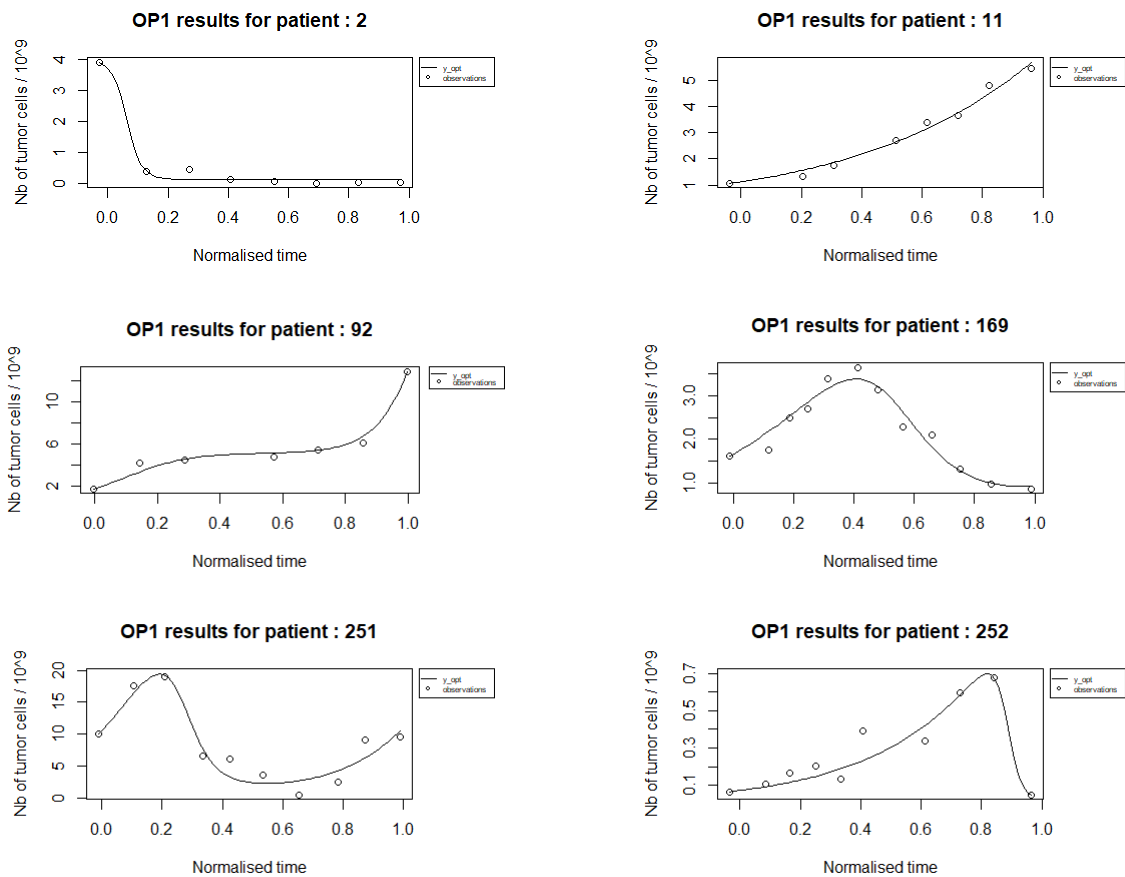


Figure 1: Courbes obtenues suite à l'optimisation des paramètres pour les patients 2, 11, 92, 169, 223, 251, 252 avec le problème d'optimisation 1

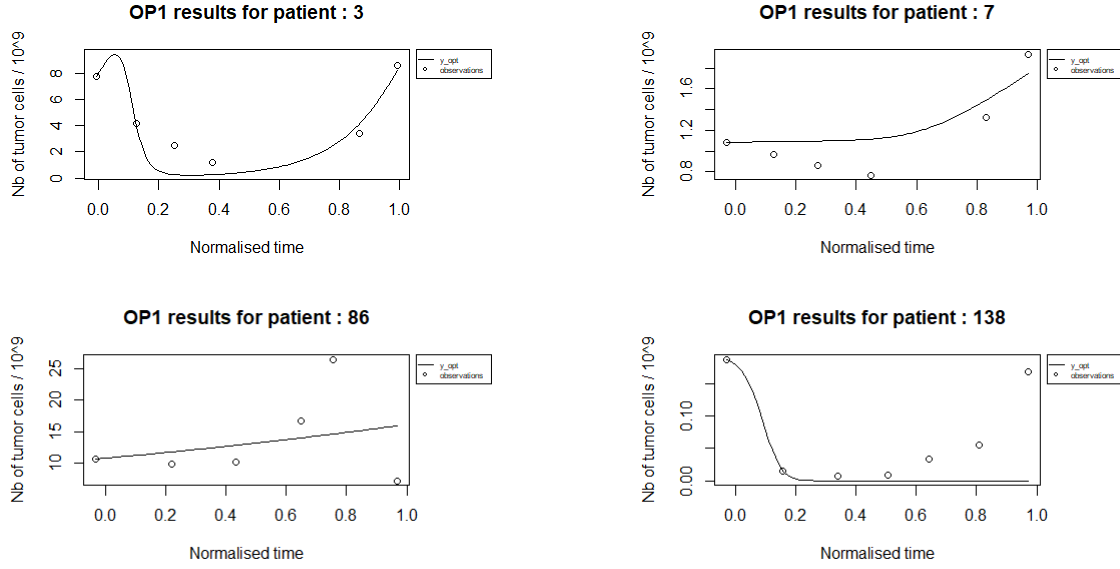


Figure 2: Courbes obtenues suite à l'optimisation des paramètres pour les patients 3, 7, 86 et 138 avec le problème d'optimisation 1

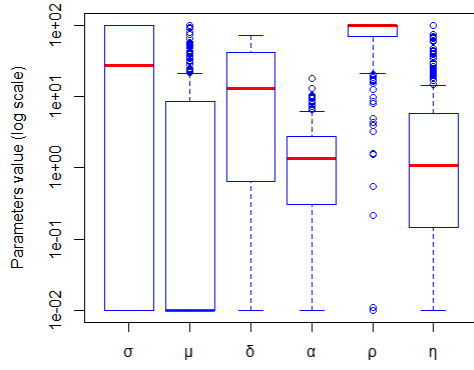
Nous avons mené une analyse de la qualité de l'ajustement du modèle sur tous les patients (274 patients) pour analyser plus précisément les résultats. Cette analyse est résumée dans le tableau 5.

	Min	Q1	Médiane	Moyenne	Q3	Max
MAE	3E-4	4.59E-2	1.9538E-1	1.3209	7.144E-1	78.6412
RMSE	5E-4	6.40E-2	2.693E-1	1.612	9.504E-1	85.3417
R^2	-4.293E-1	0.7471	0.9350	0.8042	0.9839	0.9999

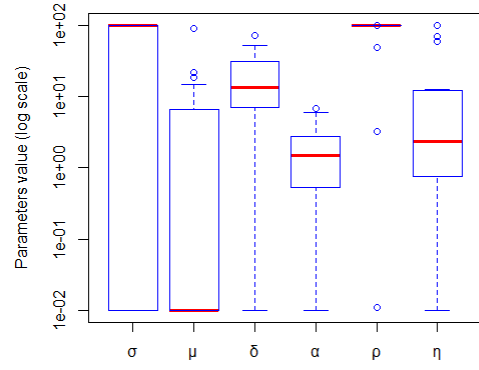
Table 5: Analyse de la qualité de l'ajustement du modèle sur tous les patients

L'ajustement du modèle est très bon, comme montré par R^2 . Nous obtenons de légèrement meilleurs résultats sur R^2 que dans l'article : médiane de 0.9350 contre 0.896 dans l'article et une moyenne de 0.8042 contre 0.784 dans l'article.

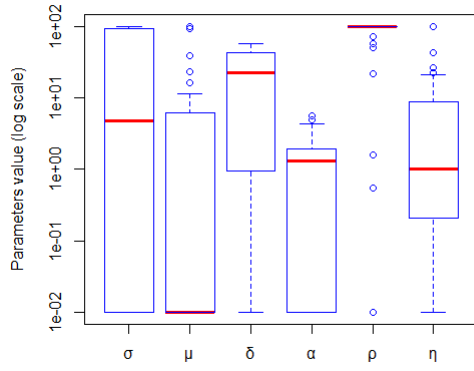
La figure 3 montre la répartition des 6 paramètres du modèle, optimisés pour chacun des patients. Les résultats sont montrés pour toutes les études séparément et au global pour toutes les études. La médiane des valeurs de chaque paramètres semble stable à travers toutes les études. Nos résultats sont cohérents avec l'article, sauf pour μ qui est complètement écrasé à 10^{-2} ce qui n'est pas le cas dans l'article.



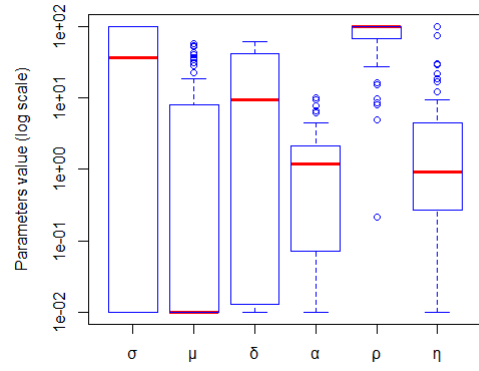
(a) Toutes études



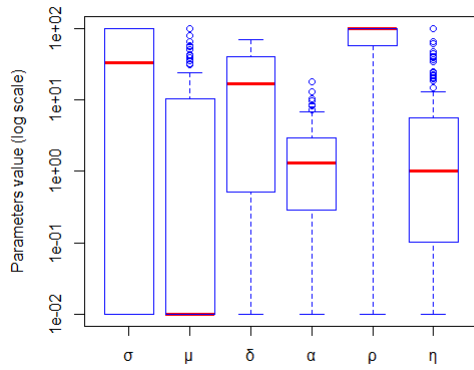
(b) Etude 1



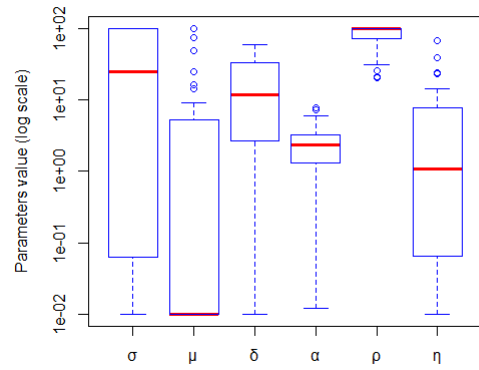
(c) Etude 2



(d) Etude 3



(e) Etude 4



(f) Etude 5

Figure 3: Valeurs des paramètres optimisés pour chaque patient. Le bas et le haut des boîtes correspond au premier et au troisième quartile respectivement (Q1 et Q3 respectivement). La ligne rouge correspond à la médiane. La taille de la boîte représente la distance interquartile (IQR) et les moustaches s'étendent à $Q1 - 1.5 * IQR$ et $Q3 + 1.5 * IQR$

3.4.2 Deuxième problème d'optimisation

Le second problème d'optimisation consiste à étudier l'identifiabilité des paramètres. Pour cela nous avons procédé de deux façons différentes :

- Méthode 1 : Nous avons reproduit l'étude présentée dans l'article. C'est à dire que nous avons résolu 6 fois OP2-1 pour chaque patient, en faisant bouger un paramètre à la fois par rapport aux paramètres optimaux pour trouver les valeurs maximales et minimales des paramètres donnant des courbes à moins de 20% de la courbe optimale. Lorsque le paramètre $k \in \llbracket 1, 6 \rrbracket$ est évalué, les paramètres $\llbracket 1, 6 \rrbracket \setminus \{k\}$ peuvent varier et sont optimisés pour augmenter la valeur maximale du paramètre k et minimiser sa valeur minimale. Ainsi, les paramètres $\llbracket 1, 6 \rrbracket \setminus \{k\}$ ne sont pas nécessairement les mêmes pour la solution minimale et la solution maximale.

- Méthode 2 : Nous avons également résolu le problème d'optimisation OP2-2, consistant à maximiser l'écart entre les vecteurs de paramètres minimaux et maximaux. Cette méthode nous permet de ne résoudre le problème d'optimisation qu'une fois pour chaque patient et de trouver deux ensembles de paramètres les plus éloignés possibles l'un de l'autre, avec des paramètres qui fonctionnent entre eux pour donner des courbes à moins de 20% de la courbe optimale.

Les résultats pour la méthode 2, que nous pouvons visualiser avec une seule courbe contrairement à la méthode 1 (puisque avec la méthode 1, on ne peut pas utiliser les paramètres maximaux et minimaux pour la même courbe), semblent très bons. La figure 4 montrent les courbes résultant de cette optimisation pour les patients que nous avons choisi pour cette étude. Les figures 5, 6 et 7 permettent de visualiser et comparer les résultats de l'optimisation avec la méthode 1 et avec la méthode 2. Les figures 5 et 6 montrent les intervalles de valeurs acceptables pour les différents paramètres de chaque patient, obtenus avec les méthode 1 et 2.

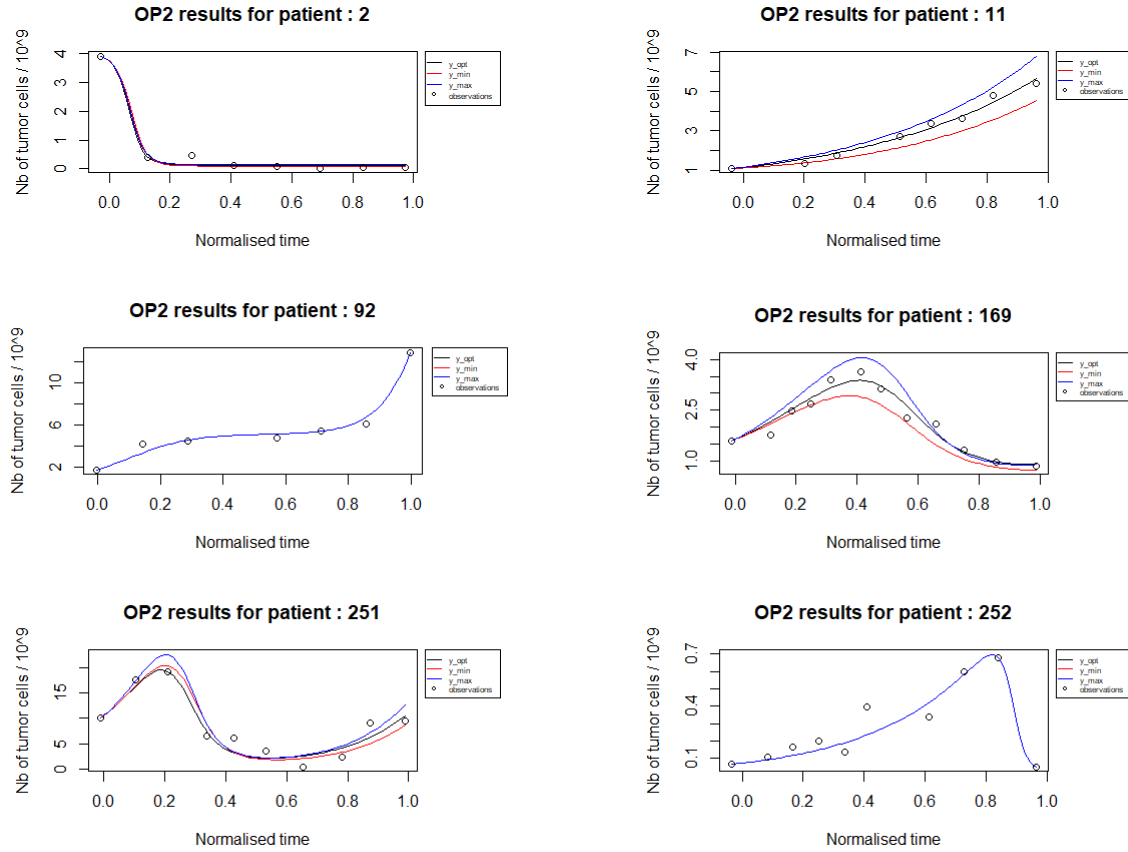
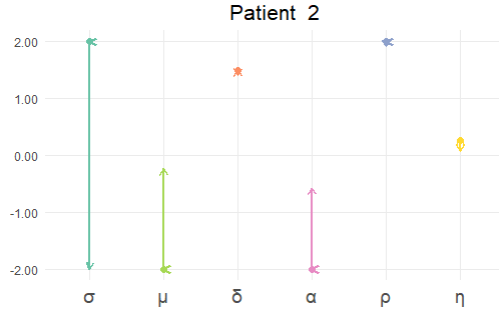


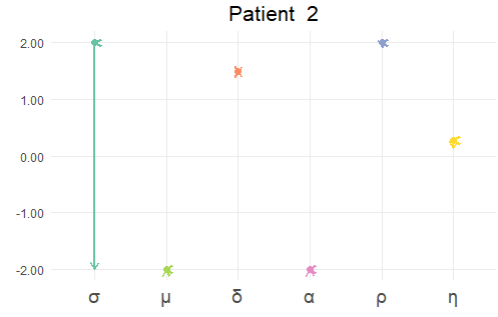
Figure 4: Courbes obtenues suite à la résolution du problème d'optimisation 2 pour les patients choisis pour cette étude

On peut constater que pour les patients 92 et 252, les paramètres obtenus avec la méthode 2 sont exactement les mêmes que les paramètres optimaux (cd figure 4), ce qui est confirmé dans les figures 5 et 6 puisque ces deux patients sont les seuls à avoir des intervalles de paramètres acceptables autour des paramètres optimaux strictement nuls (les intervalles pour le patient 169 ne sont pas nuls : en regardant de plus près on peut les voir pour σ , ρ et η).

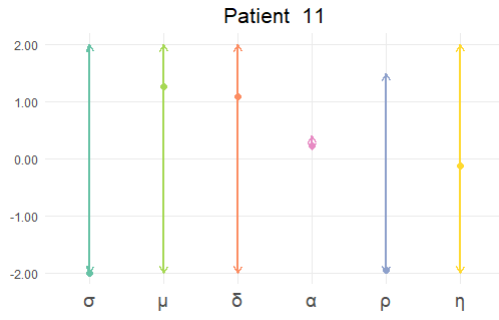
On peut également constater que les intervalles donnés par la méthode 1 sont plus larges qu'avec la méthode 2, ce qui était attendu puisqu'avec la méthode 1 nous ne prenons en compte qu'un paramètre à la fois dans la fonction de coût à chaque résolution et la variation de résultats n'est due qu'à ce paramètre. De plus, pour certains patients le spectre de paramètres acceptables est très large, même avec la méthode 2 (comme le patient 11 par exemple), ce qui veut dire que les paramètres ne sont pas identifiables. Pour d'autres ce spectre est plus restreint avec les deux méthodes (comme le patient 92 par exemple), ce qui montre que certains des paramètres sont identifiables (tous ne le sont pas, comme σ et δ pour le patient 92 par exemple).



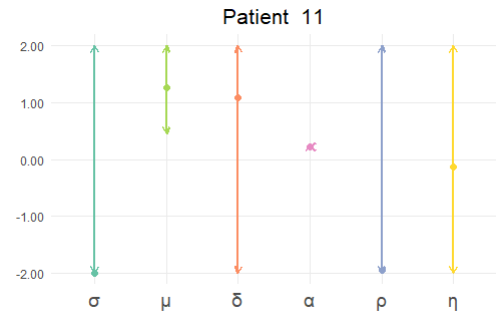
(a) Méthode 1



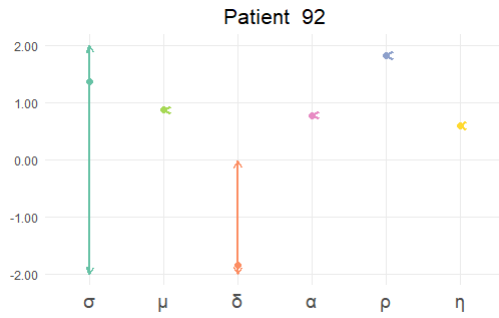
(b) Méthode 2



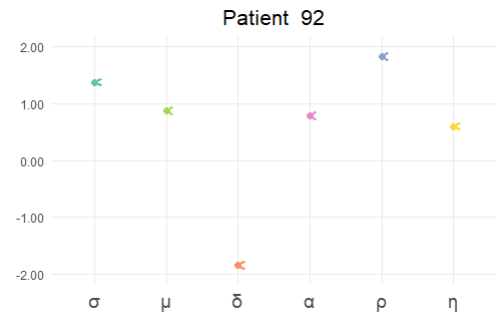
(c) Méthode 1



(d) Méthode 2

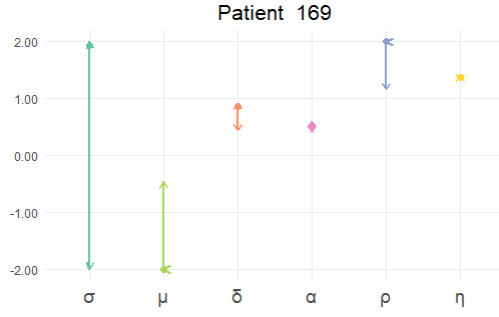


(e) Méthode 1

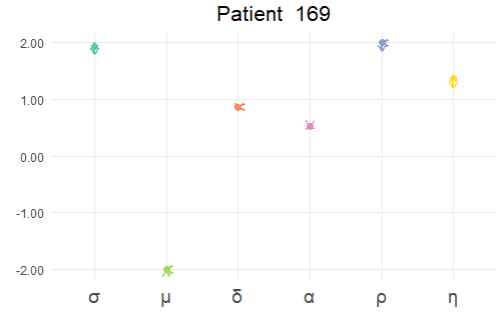


(f) Méthode 2

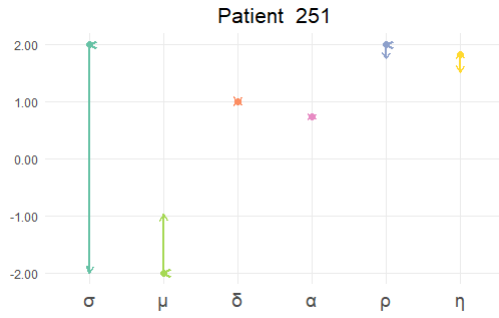
Figure 5: Intervalle de paramètres acceptables pour chacun des patients que nous avons sélectionné pour cette étude. Les ordonnées sont en échelle logarithmique.



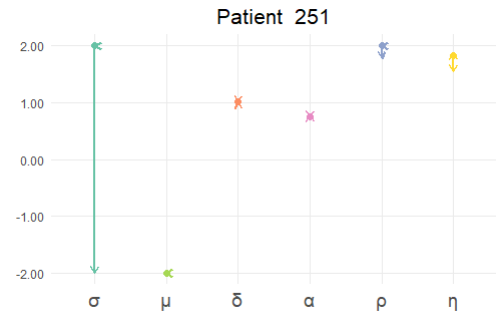
(a) Méthode 1



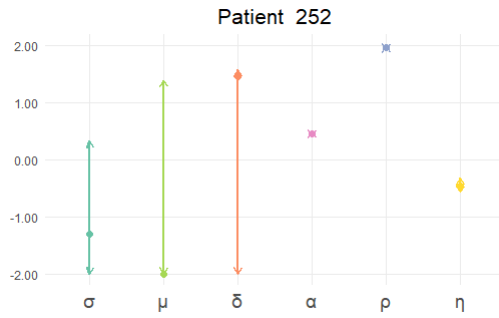
(b) Méthode 2



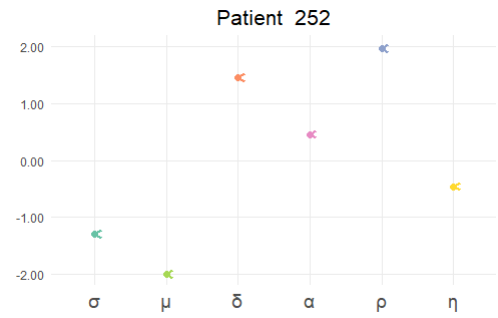
(c) Méthode 1



(d) Méthode 2



(e) Méthode 1



(f) Méthode 2

Figure 6: Intervalle de paramètres acceptables pour chacun des patients que nous avons sélectionné pour cette étude. Les ordonnées sont en échelle logarithmique.

La figure 7 peut être comprise comme un histogramme. La fonction tracée est la fonction qui associe à chaque point la proportion de patients dont l'intervalle pour le paramètre en question contient le point. On peut constater qu'avec la méthode 1 les intervalles ont tendance à être plus grand puisqu'on obtient plus de plateau sur les graphiques de la figure 7, ce qui est accord avec les résultats montrés dans les figures 5 et 6.

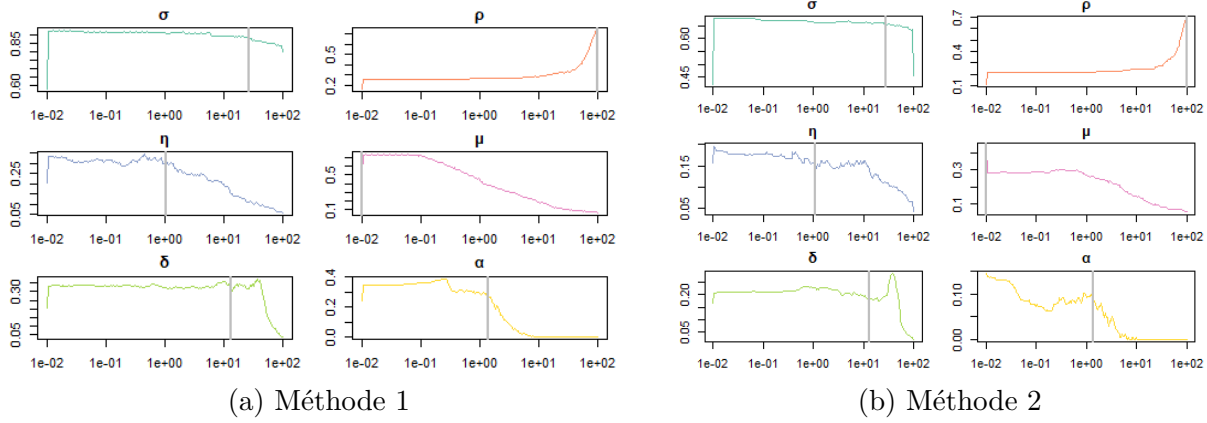


Figure 7: Fonction qui associe à chaque point la proportion de patients dont l'intervalle pour le paramètre en question (trouvé par l'analyse d'identifiabilité) contient le point. Ces graphiques sont un équivalent d'histogrammes montrant la fréquence des intervalles estimés par OP2 à travers les patients. La barre verticale montre la médiane pour le paramètre, obtenue avec OP1.

Nous pourrions dans la suite utiliser ces résultats de ces différentes méthodes pour évaluer la possibilité d'identifier des paramètres globaux de notre modèle.

3.4.3 Troisième problème d'optimisation

Nous avons cherché, comme dans l'article, à prédire les deux derniers points de chaque patient en faisant tourner le problème d'optimisation 1 sur les $n-2$ premiers points de chaque patients.

Les courbes prédictives sont biens ajustées aux $n-2$ premiers points, comme attendu. Cependant les prédictions ne sont pas toujours bonnes. La figure 8 montre les résultats pour les patients que nous avons sélectionné pour cette étude. Bien sûr, si les patients présentant des plateaux à la fin de leur série de mesures ou des tendances linéaires, le modèle est tout à fait capable de prédire les deux derniers points (c'est par exemple le cas pour les patients 2 et 11). Cependant, lorsque la tendance est moins évidente ou qu'il y a plus de variance dans la série de mesure, le modèle peine à donner des prédictions justes. Le modèle n'a par exemple pas été capable de prédire correctement les deux derniers points pour le patient 252, ce qui est compréhensible parce que rien ne pouvait lui indiquer une telle tendance. La prédiction plus surprenante est celle pour le patient 169, on aurait pu s'attendre à de meilleures prédictions au vu de la tendance des deux derniers points qui est dans la continuité des points précédents. Cela est très probablement du à du surapprentissage, comme pour le patient 92.

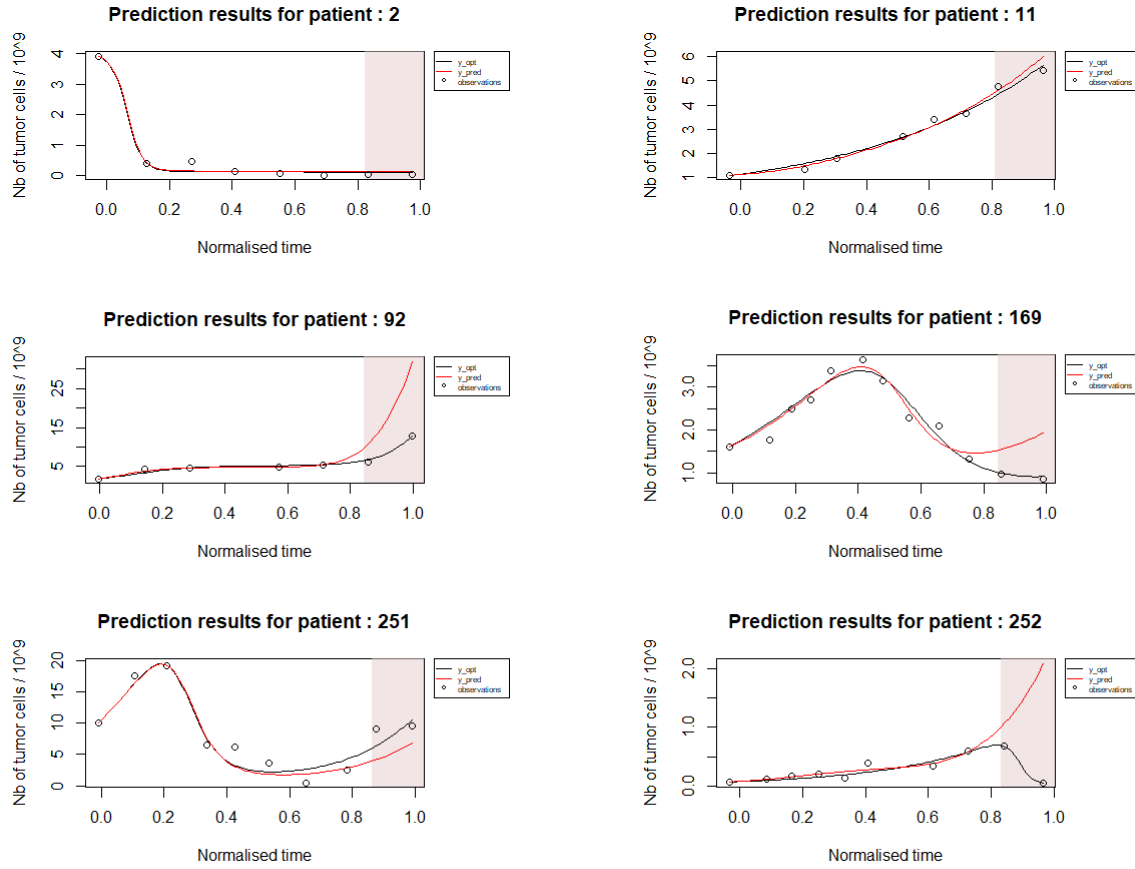


Figure 8: Courbes obtenues suite à la résolution du problème d'optimisation 1 sur les n-2 premiers points pour les patients sélectionnés pour notre étude. La partie en rose correspond à la partie prédictive : les deux derniers points n'ont pas été pris en compte pour l'optimisation

Nous avons ensuite résolu le dernier problème d'optimisation. La figure 9 montre les résultats pour les patients sélectionnés. On peut constater que pour certains patients ce problème d'optimisation donne un bon résultat puisque les derniers points de y_{upp} et y_{low} sont éloignés et englobent les points de mesure, c'est le cas par exemple du patient 11 montré dans la figure 9. Ces résultats sont satisfaisants : si les points ne sont pas toujours dans l'intervalle entre la courbe "low" et "upp" (comme pour le patient 251 par exemple), ils en sont très proches.

Cependant pour d'autres patients les derniers points de y_{upp} et y_{low} ne sont pas éloignés (comme cela pouvait déjà être le cas dans le problème d'optimisation 2), comme pour les patients 2, 92 et 252. Dans ce cas, soit toutes les courbes sont proches des points de mesure (comme pour le patients 2), soit elles en sont très éloignées (comme pour les patients 92 et 252 par exemple).

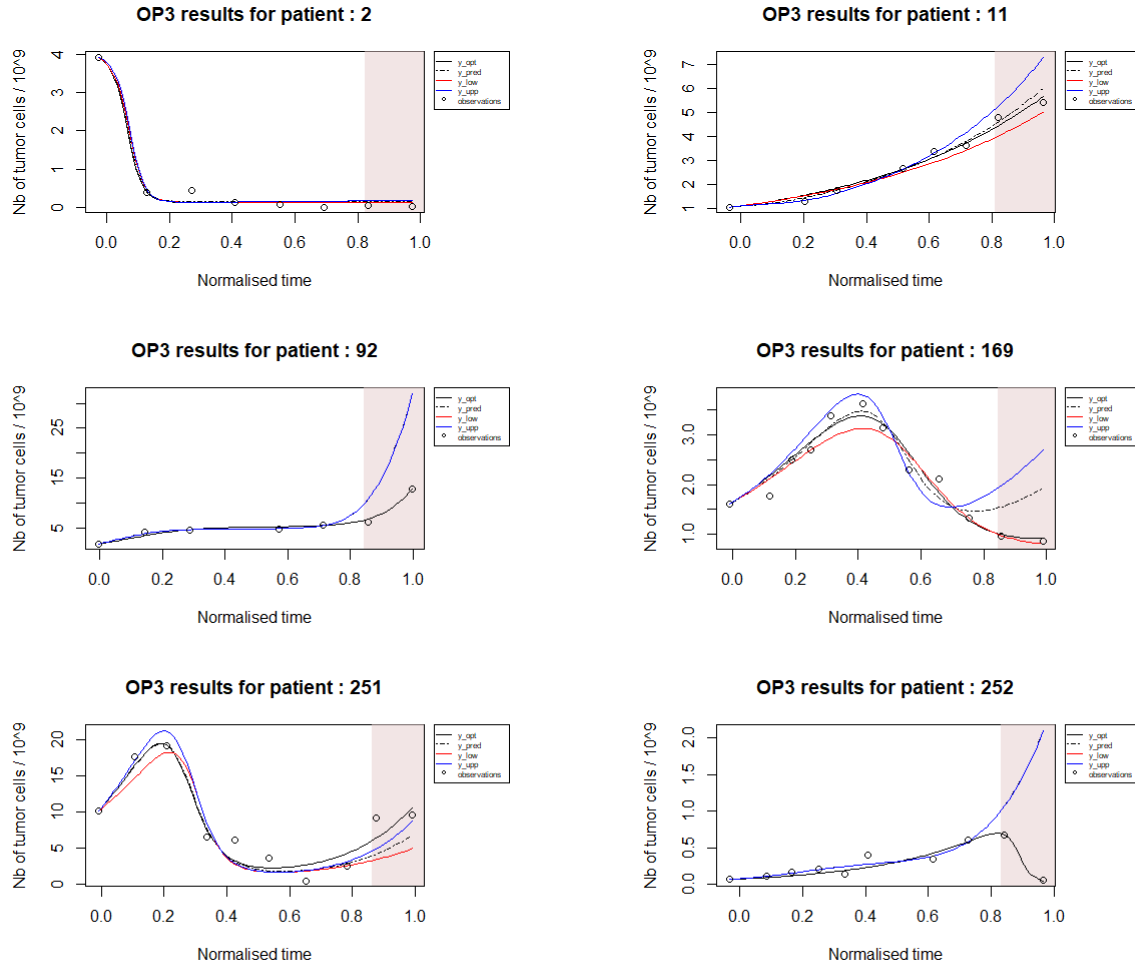


Figure 9: Courbes obtenues suite à la résolution du problème d'optimisation 3 pour les patients sélectionnés. La partie en rose correspond à la partie prédictive : les deux derniers points n'ont pas été pris en compte pour l'optimisation de la courbe prédictive (y_{est})

Pour essayer de mieux caractériser les capacités prédictives de ce modèle et la capacité du problème d'optimisation OP3 à donner des intervalles de confiance, nous avons évalué :

- le nombre de points d'observation (parmi les deux derniers points) qui se trouvent dans l'intervalle entre y_{low} et y_{upp}
- la moyenne de l'erreur absolue entre les points d'observation et la plus proche des courbes parmi y_{pred} , y_{low} et y_{upp} (la racine de l'erreur quadratique moyenne est très proche de l'erreur absolue ici puisqu'on ne s'intéresse qu'aux deux derniers points)

Les résultats pour tous les patients (274 patients) sont détaillés dans le tableau 6.

	Min	Q1	Médiane	Moyenne	Q3	Max
MAE	0	1.2E-2	1.69E-1	3.599	1.621	180.029
Nb points dans $[y_low, y_upp]$	0	0	0	0.5279	1	2

Table 6: Analyse de la qualité des prédictions du modèle sur tous les patients

On peut constater que pour la moitié des patients au moins, l'intervalle donné par OP3 entre y_low et y_upp ne contient aucun des deux derniers points de mesure mais que pour au moins un quart des patients il contient au moins l'un des deux derniers points de mesure. Pour aller un peu plus loin, l'intervalle contient seulement l'un des deux derniers points de mesure pour 14% des patients et il contient les deux derniers points de mesure pour 18% des patients.

De plus, la distance entre les points de mesure et l'une des courbes prédictives reste faible pour au moins 75% des patients. En effet, les valeurs sont plutôt proches de ce que nous avons obtenu comme moyenne d'erreur absolue sur la courbe optimisée. L'erreur maximale est cependant bien plus importante que pour la courbe optimisée ce qui était évidemment attendu pour des prédictions.

En résumé, ce troisième problème d'optimisation est très intéressant parce qu'il peut nous donner une bonne idée de l'incertitude que nous pouvons avoir sur les prédictions données par le modèle, en nous donnant des courbes prédictives crédibles (proche à 10% de la courbe prédictive sur les $n-2$ premiers points) mais donc les prédictions sont les plus éloignées possibles. Les résultats sont plutôt satisfaisants puisque la distance entre les points de mesure et l'une des courbes prédictives reste plutôt faible pour la majorité des patients, même si les courbes des pires prédictions n'englobent les deux derniers points de mesures pour que pour 18% des patients.

4 Analyses

4.1 Analyse d'incertitude et de sensibilité

4.1.1 Analyse d'incertitude

Les incertitudes sur les données d'entrée sont mentionnées à deux reprises dans l'article :

- Pour le problème OP2-1, c'est à dire l'identifiabilité :

"If estimates of the errors in tumor length measurements were available, then depending on the confidence intervals of the measurements, the threshold value of 20% in the practical identifiability analysis could be changed accordingly. For instance, for wide error margins in the measurements, the threshold value should be increased to account for those wide margins. However, we do not have estimates of measurement errors. The longest and shortest diameters were measured manually by radiologists in the original clinical trial. Such manual

measurement is currently the state of the art, although our previous experience indicates that there can be a 1–2 mm margin of error in these measurements” (p10)

- Et pour OP3, c’est à dire les cas extrêmes de prédictions :

”If estimates of the measurement errors were available, then the deviations of the “extreme case” predictions from the experimental measurements could be assessed while taking into consideration those error estimates. One could then conclude if the “extreme case” predictions still lie within the measurement uncertainty or not” (p 12)

Les auteurs ne sont pas allés plus loin dans l’analyse d’incertitudes.

Pour notre analyse, nous nous trouvons donc dans le cas d’incertitudes de type B : nous devons nous baser sur l’erreur que les auteurs mentionnent, soit 1-2mm sur les mesures faites par les radiologues. En nous plaçant dans le pire cas, c’est à dire en considérant des erreurs de mesures jusqu’à 2mm, le principe du maximum d’entropie nous pousse à considérer que les incertitudes de mesures suivent une loi uniforme $[-2,2]$ puisque nous avons seulement des informations sur le support.

Nous ne pouvons pas conduire des analyses sur tous les patients ici à cause du coût computationnel mais nous avons étudié la propagation d’incertitudes sur nos patients sélectionnés.

Pour cela nous avons utilisé une méthode de Monte Carlo avec 10 échantillons d’ensembles de points de mesure pour chaque patients. Nous avons appliqué sur chaque point de mesure la fonction `runif` de R entre -2 et 2, puis nous avons converti les valeurs de taille de tumeur en nombre de cellules tumorales et nous avons résolu le problème d’optimisation OP1 sur chaque échantillons. Les résultats sont présentés dans la figure 10.

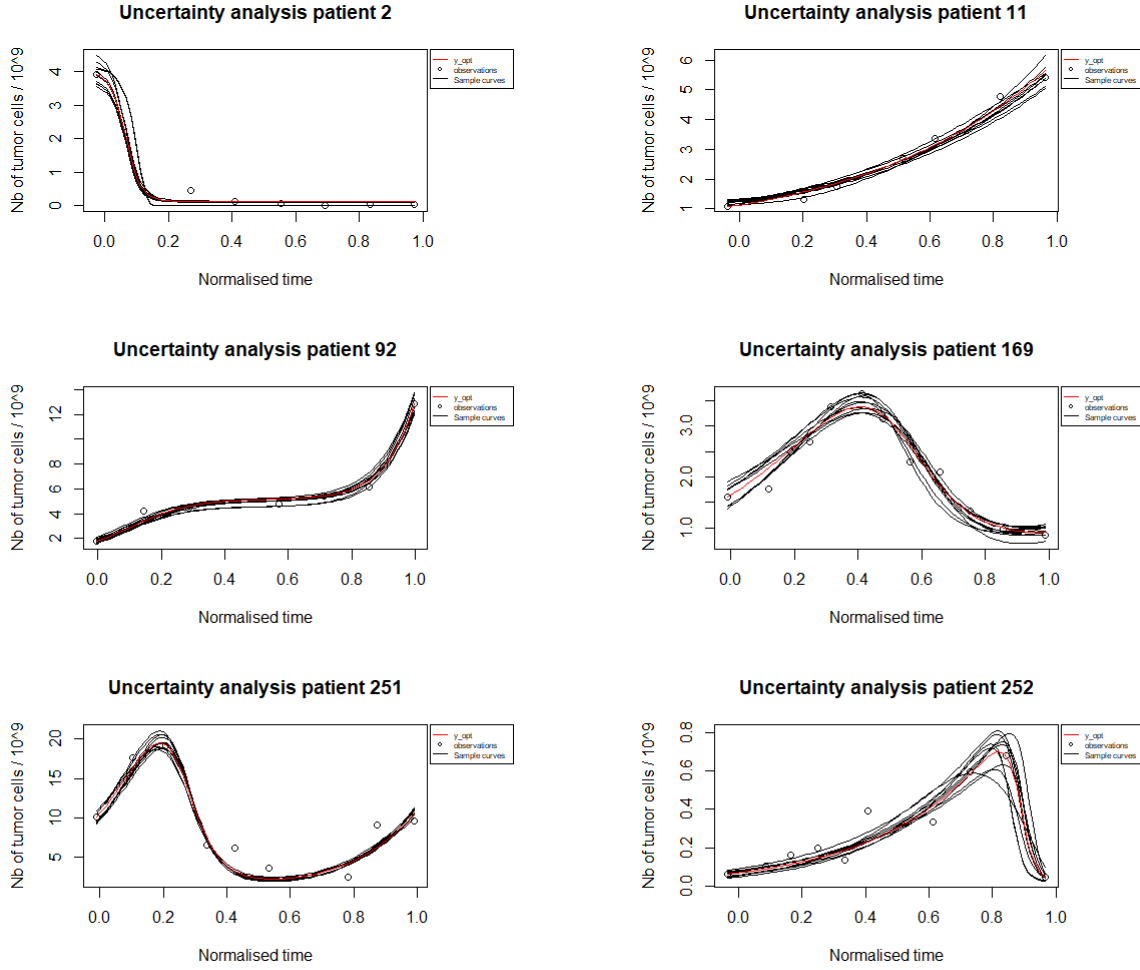


Figure 10: Propagation des incertitudes de mesures pour les patients sélectionnés : Courbes obtenues suite à la résolution du problème d'optimisation 1 sur les 10 échantillons de points de mesure générés avec une erreur de mesure suivant une loi uniforme sur $[-2,2]$. La courbe rouge est la courbe optimale sans prendre en compte les incertitudes, les courbes noires sont les courbes optimales en prenant en compte les incertitudes.

On peut constater que les erreurs de mesures impactent de manière assez faible la qualité de l'ajustement du modèle. Nous avons quantifié l'ajustement du modèle pour chaque patient en prenant en compte la propagation des incertitudes. Les résultats généraux sont présentés dans le tableau 7.

	Min	Q1	Médiane	Moyenne	Q3	Max
MAE	0.0478	0.1221	0.1975	0.4324	0.3934	1.7211
RMSE	0.0661	0.1777	0.2461	0.5114	0.5011	1.8747
R^2	0.7861	0.9008	0.9386	0.9352	0.9775	0.9891

Table 7: Analyse de la qualité de l’ajustement du modèle sur les patients sélectionnés en prenant en compte les incertitudes de mesure

Les tableaux 9 et 10 montrent les résultats spécifiques pour le patient 251, qui a des résultats peu influencés par les incertitudes de mesures, et le patient 252 pour qui les résultats sont plus influencés par les incertitudes de mesure. Ces différences d’influence des incertitudes de mesures sur les résultats peuvent être expliquées par le pourcentage que représente l’incertitude par rapport à la taille de la tumeur d’origine. Le tableau 8 montre ces pourcentages. On constate que l’incertitude de mesure représente un fort pourcentage de la taille de la tumeur pour le patient 252, qui est celui que nous avons décelé comme ayant des résultats fortement influencés par les incertitudes de mesures. A l’inverse, la taille de la tumeur d’origine du patient 251 est plus importante ce qui rend ses résultats plus robustes face aux incertitudes de mesures.

Numéro patient	2	11	92	169	251	252
Erreur relative	4.7%	7.1%	6.1%	6.3%	3.4 %	18.2%

Table 8: Pourcentage que représente 2mm d’erreur de mesure sur la taille de la tumeur d’origine de chaque patient sélectionné pour notre étude

	Min	Médiane	Moyenne	Max	Valeur courbe optimale
MAE	1.4948 (+4.1%)	1.5850 (+10.3%)	1.5954 (+11.8%)	1.7211 (+19.8%)	1.4364
RMSE	1.7114 (+0.4%)	1.8069 (+5.2%)	1.7989 (+4.7%)	1.8747 (+9.2%)	1.7175
R^2	0.8946 (-1.8%)	0.9023 (-1%)	0.9028 (-0.9%)	0.9120 (-0.1%)	0.9114

Table 9: Analyse de la qualité de l’ajustement du modèle pour le patient 251 en prenant en compte les incertitudes de mesure

	Min	Médiane	Moyenne	Max	Valeur courbe opti
MAE	0.0478 (+10.4%)	0.0604 (+39.5%)	0.0596 (+37.6%)	0.0775 (+79%)	0.04330
RMSE	0.0661 (+3.3%)	(+18.4%)	0.0766 (+19.7%)	0.0979 (+53%)	0.0640
R^2	0.7861 (-13.4%)	0.8706 (-4%)	0.8672 (-4.4%)	0.9027 (-0.5%)	0.9073

Table 10: Analyse de la qualité de l’ajustement du modèle pour le patient 252 en prenant en compte les incertitudes de mesure

On peut voir que la différence de qualité d’ajustement entre la courbe optimale et les courbes avec incertitudes est effectivement plus importante pour le patient 252.

Cependant les résultats restent très bons dans l'ensemble comme montré dans le tablea 7. Nous pouvons les comparer aux résultats présentés dans le tableau 5 en gardant en tête que les résultats dans ce dernier sont pour tous les patients et non juste les patients sélectionnés.

Nous avons ensuite effectué la propagation d'incertitudes sur les prédictions des deux derniers points de mesure pour les patients sélectionnés. La figure 11 montre les résultats.

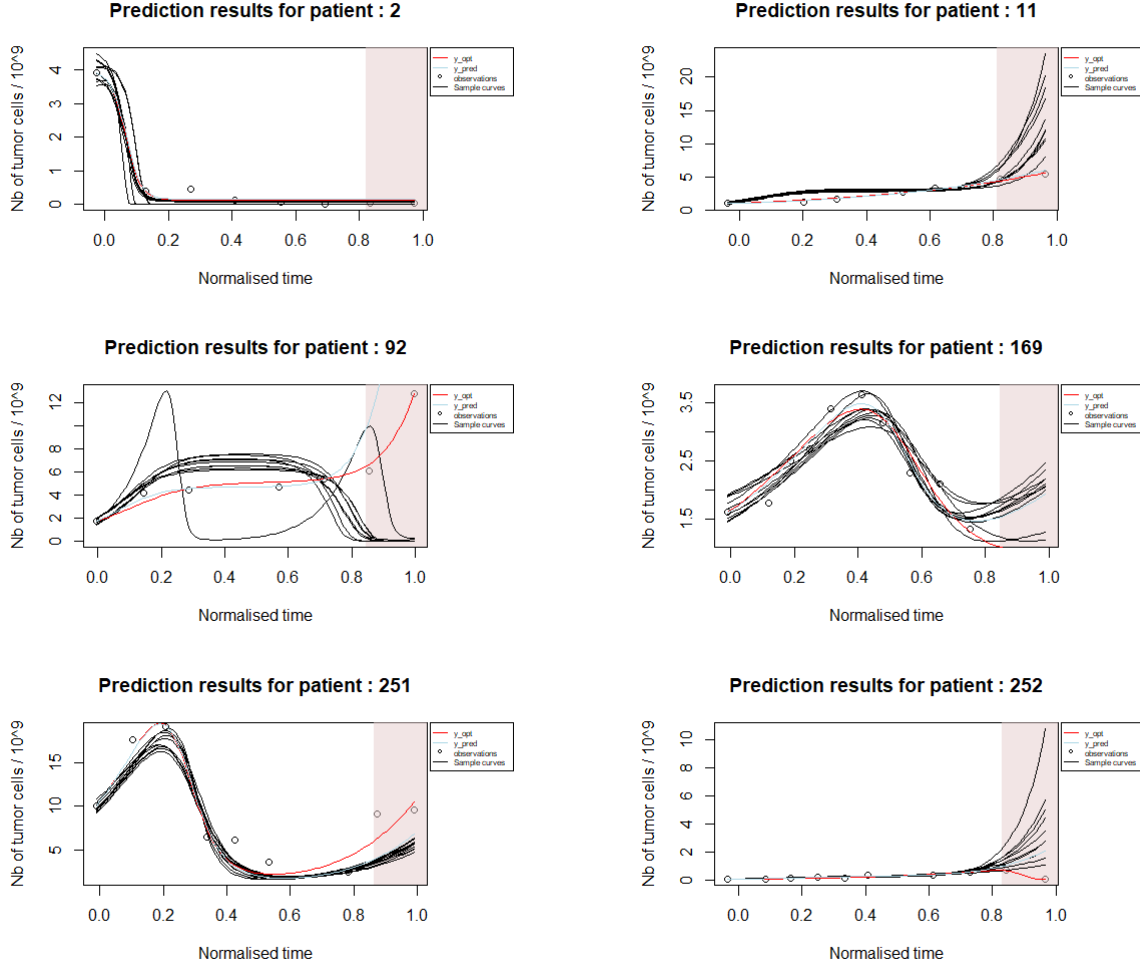


Figure 11: Propagation des incertitudes de mesures sur la prédiction pour les patients sélectionnés : Courbes obtenues suite à la résolution du problème d'optimisation 1 sur les $n-2$ premiers points de chacun des 10 échantillons de points de mesure générés avec une erreur suivant une loi uniforme sur $[-2,2]$. La partie rosée correspond à la partie prédictive. La courbe rouge est la courbe optimale sans prendre en compte les incertitudes, la courbe bleue est la courbe prédictive sans prendre en compte les incertitudes, les courbes noires sont les courbes prédictives en prenant en compte les incertitudes.

On peut constater que les incertitudes influent fortement sur les prédictions. Pour les

patients 2, 169 et 251 les résultats sont plutôt cohérents avec les courbes prédictives sans prendre en compte les incertitudes. Pour les patients 11 et 252 on constate que les prédictions peuvent diverger pour le dernier point. Pour le patient 92 non ne comprenons pas vraiment ces résultats, qui sont reproductibles par ailleurs (nous avons relancé le code plusieurs fois et obtenons le même type de résultats).

Nous avons ensuite voulu connaître l'influence des incertitudes de mesures sur les pires prédictions. Pour cela nous avons résolu le problème OP3 sur les prédictions faites avec incertitudes. Pour la résolution de ce problème d'optimisation nous avons eu des problèmes de convergence, ce qui a donné des résultats de "pires prédictions" parfois très éloignés des valeurs de mesures. Cela était attendu au vu des courbes prédictives montrées dans la figure 11. La figure 12 montre toutes les pires prédictions trouvées pour les patients sélectionnés, c'est à dire les pires prédictions calculées avec chacune des 10 prédictions montrées avec la figure 11. Nous obtenons donc 10 courbes y_{low} et 10 courbes y_{upp} .

La figure 13, quant à elle, montre les pires prédictions que nous avons sélectionnées : les pires prédictions affichées sont "les pires des pires prédictions" c'est à dire que nous avons résolu le problème OP3 sur les 10 prédictions faites avec les 10 échantillons de mesures avec erreurs aléatoires et nous avons tracé les pires prédictions les plus éloignées parmi toutes celles trouvées. Lorsque la pire prédiction était trop éloignée des autres (comme la courbe y_{low} la plus basse pour le patient 11 et y_{upp} la plus haute pour le patient 252) nous n'avons pas sélectionné celle-ci. On peut noter que pour le patient 92, qui avait des prédictions très éloignées de la réalité, les pire prédictions sont encore plus éloignées et divergent même complètement pour certaines.

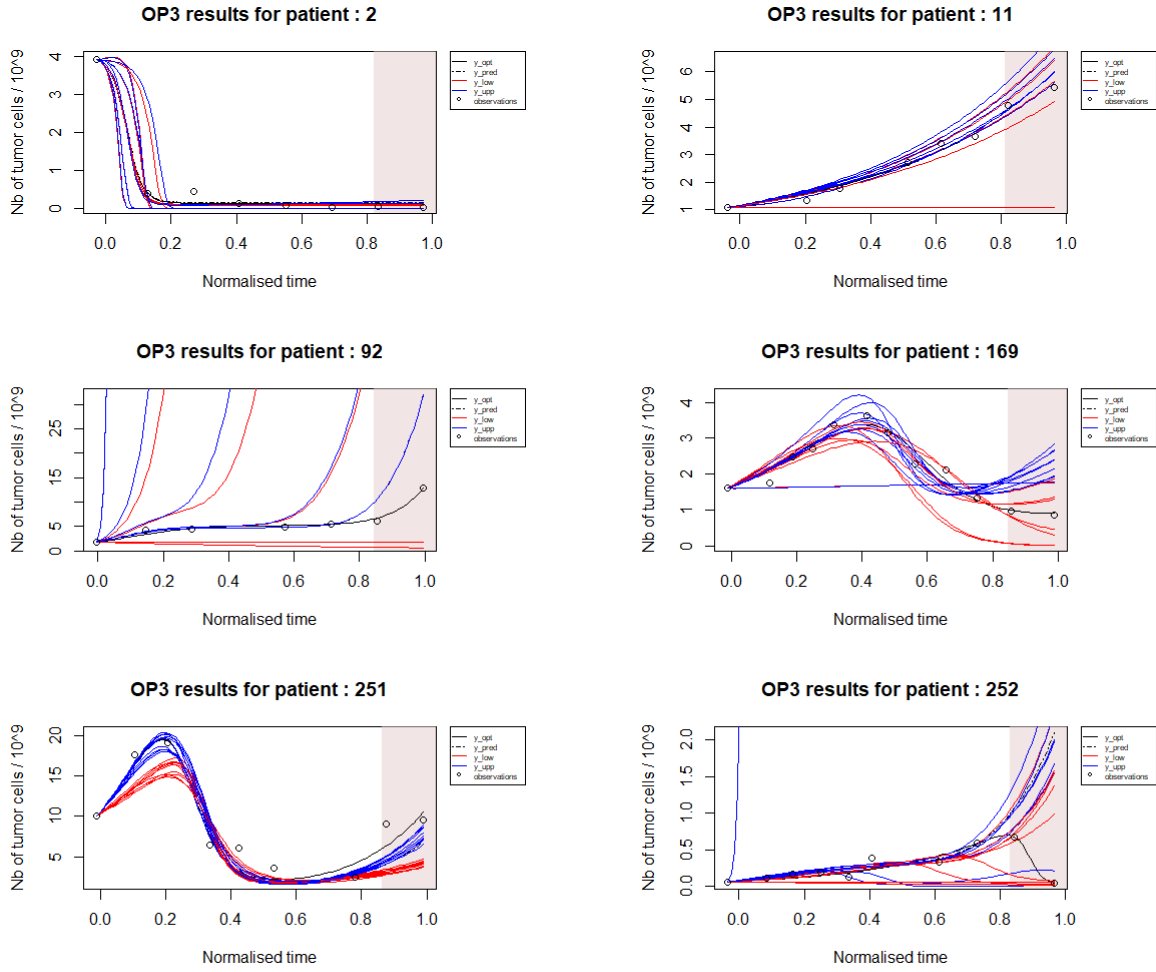


Figure 12: Propagation des incertitudes de mesures sur les pires prédictions pour les patients sélectionnés : Courbes obtenues suite à la résolution du problème d'optimisation 3 sur les prédictions faites avec des échantillons de mesures générés avec une erreur de mesure suivant une loi uniforme sur $[-2,2]$. La partie rosée correspond à la partie prédictive. Les courbes rouges sont les courbes y_{low} , les courbes bleues les courbes y_{upp} , la courbe noire est la courbe optimale.

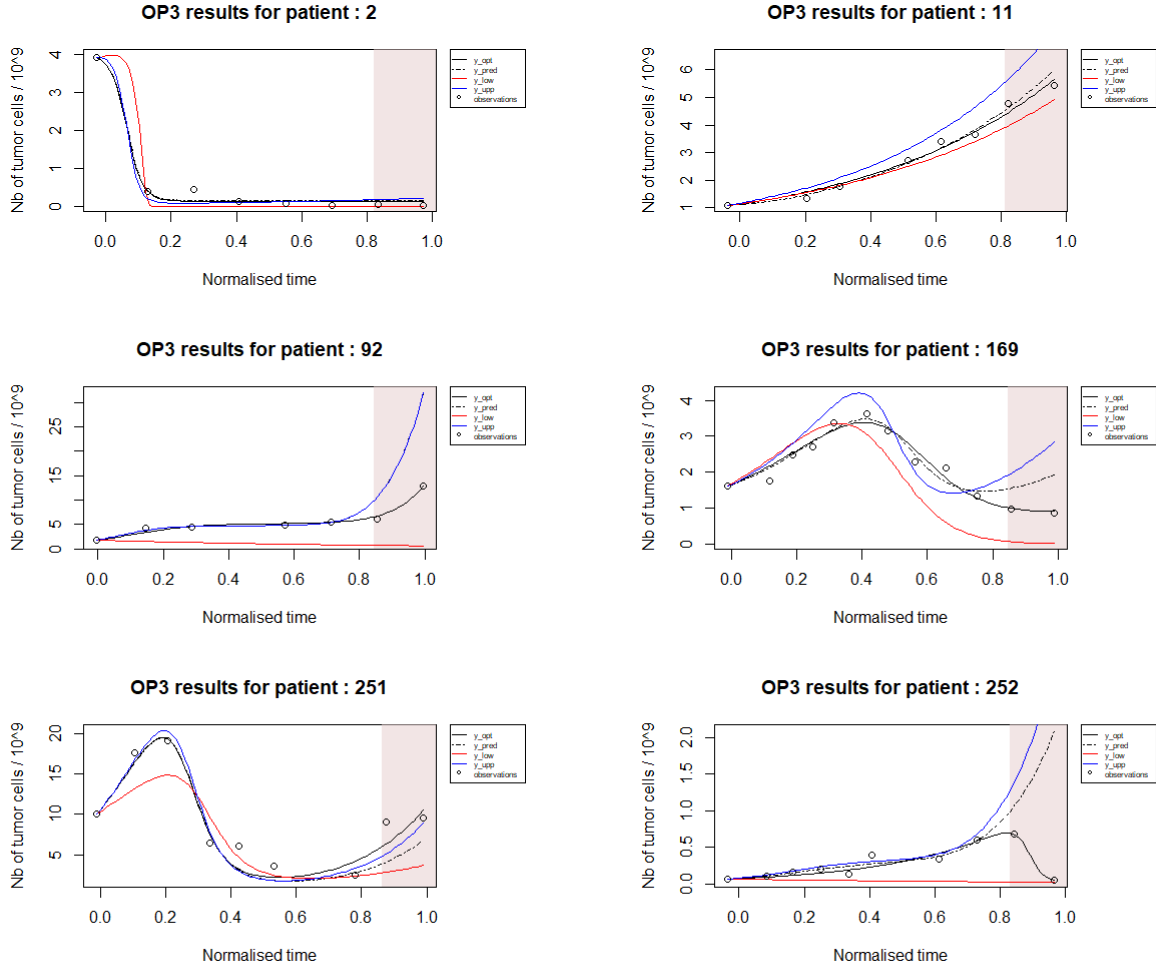


Figure 13: Propagation des incertitudes de mesures sur les pires prédictions pour les patients sélectionnés : Courbes des pires prédictions sélectionnées parmi celles obtenues suite à la résolution du problème d'optimisation 3 sur les prédictions faites avec des échantillons de mesures générés avec une erreur de mesure suivant une loi uniforme sur $[-2,2]$. La partie rosée correspond à la partie prédictive. La courbe rouge correspond à y_{low} , la courbe bleue correspond à y_{upp} , la courbe noire est la courbe optimale.

Tous ces résultats montrent que les incertitudes de mesures ont une forte influence sur les capacités prédictives du modèle. Les pires prédictions permettent généralement d'englober les points de mesures mais avec de fortes variations et un degré de précision très faible.

Nous devons cependant noter que nous nous sommes fiés aux valeurs de 1-2mm d'erreur sur la taille de la tumeur donné par les auteurs de l'article, et que nous nous sommes placés dans le pire des cas (jusqu'à 2mm d'erreur). Il faudrait refaire cette analyse avec des données plus précises sur l'erreur de mesure et cela nous permettrait d'adapter le seuil de 10% pour la similarité sur les $n-2$ premiers points entre la courbe optimale et la courbe de prédiction.

dans le problème OP3.

4.1.2 Analyse de sensibilité

Nous avons choisi de ne pas mener l'analyse de sensibilité sur tout l'intervalle $[10^{-2}, 10^2]$ parce que cela n'a pas nécessairement de sens puisque la solution peut alors être extrêmement éloignée de la solution optimale ou même diverger complètement.

Ainsi, pour déterminer les intervalles sur lesquels faire varier les paramètres pour l'analyse de sensibilité unidimensionnelle locale, nous avons résolu le problème d'optimisation OP2-1 mais en fixant les paramètres à leur valeur optimale pour ceux qui ne sont pas pris en compte dans la fonction de coût à la résolution numéro k (les paramètres d'indices $\{1, 2, 3, 4, 5, 6\} \setminus \{k\}$). Nous appelons ce problème OP2-sensi.

La figure 14 montre les intervalles des paramètres trouvés pour les patients sélectionnés.

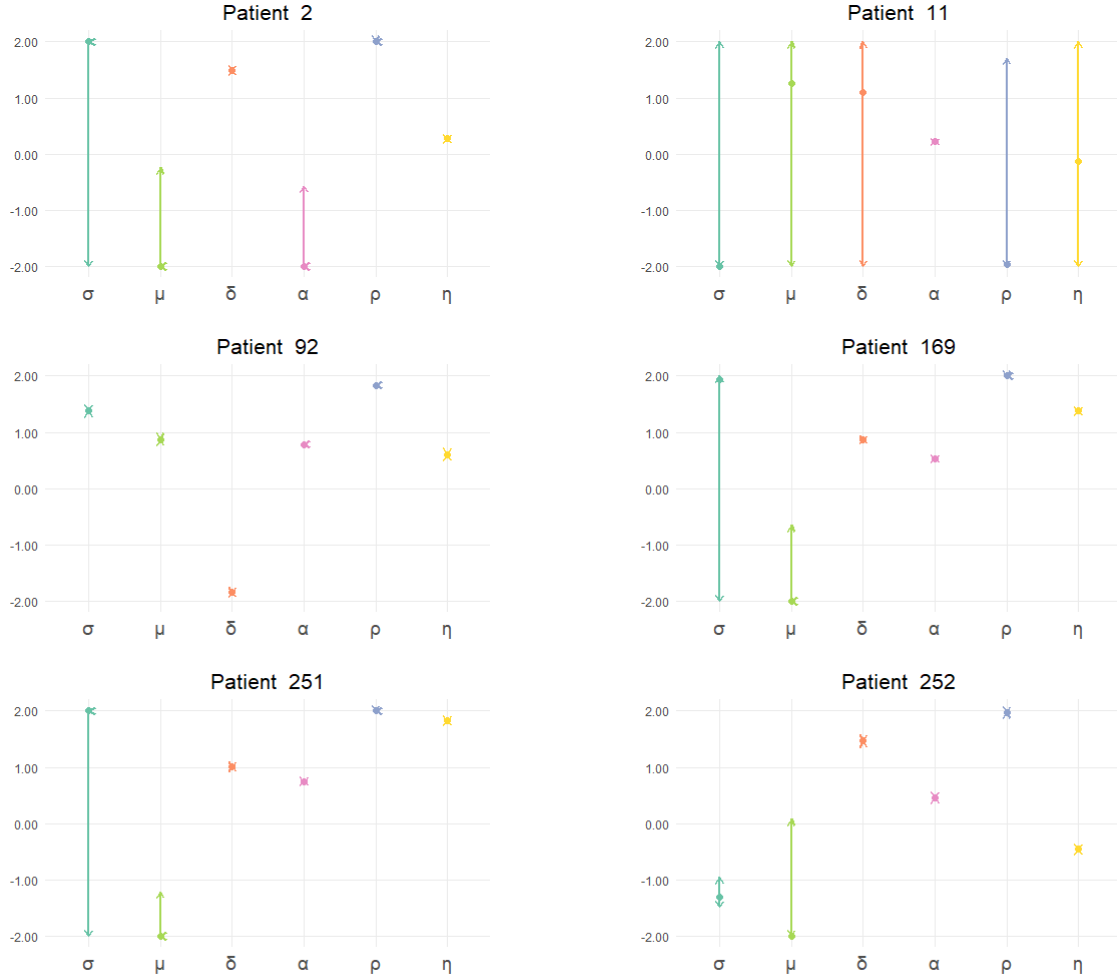


Figure 14: Intervalle de paramètres pour l'analyse de sensibilité pour chacun des patients que nous avons sélectionné pour cette étude. Les ordonnées sont en échelle logarithmique.

Ces résultats sont très proches des résultats de OP2-1 montrés dans les figures 5 et 6 mais sont néanmoins différents. Nous avons en effet des intervalles plus petits pour ce nouveau problème, ce qui est normal puisque tous les paramètres qui ne rentrent pas dans la fonction de coût sont fixés à leurs valeurs optimales et ne peuvent pas varier pour "aider" la solution à être plus proche de la solution optimale malgré les variations du paramètre évalué dans la fonction de coût. Nous avons utilisé ces intervalles pour tracer les courbes de la figure 15. Cette dernière montre les résultats de cette analyse unidimensionnelle locale pour les patients sélectionnés.

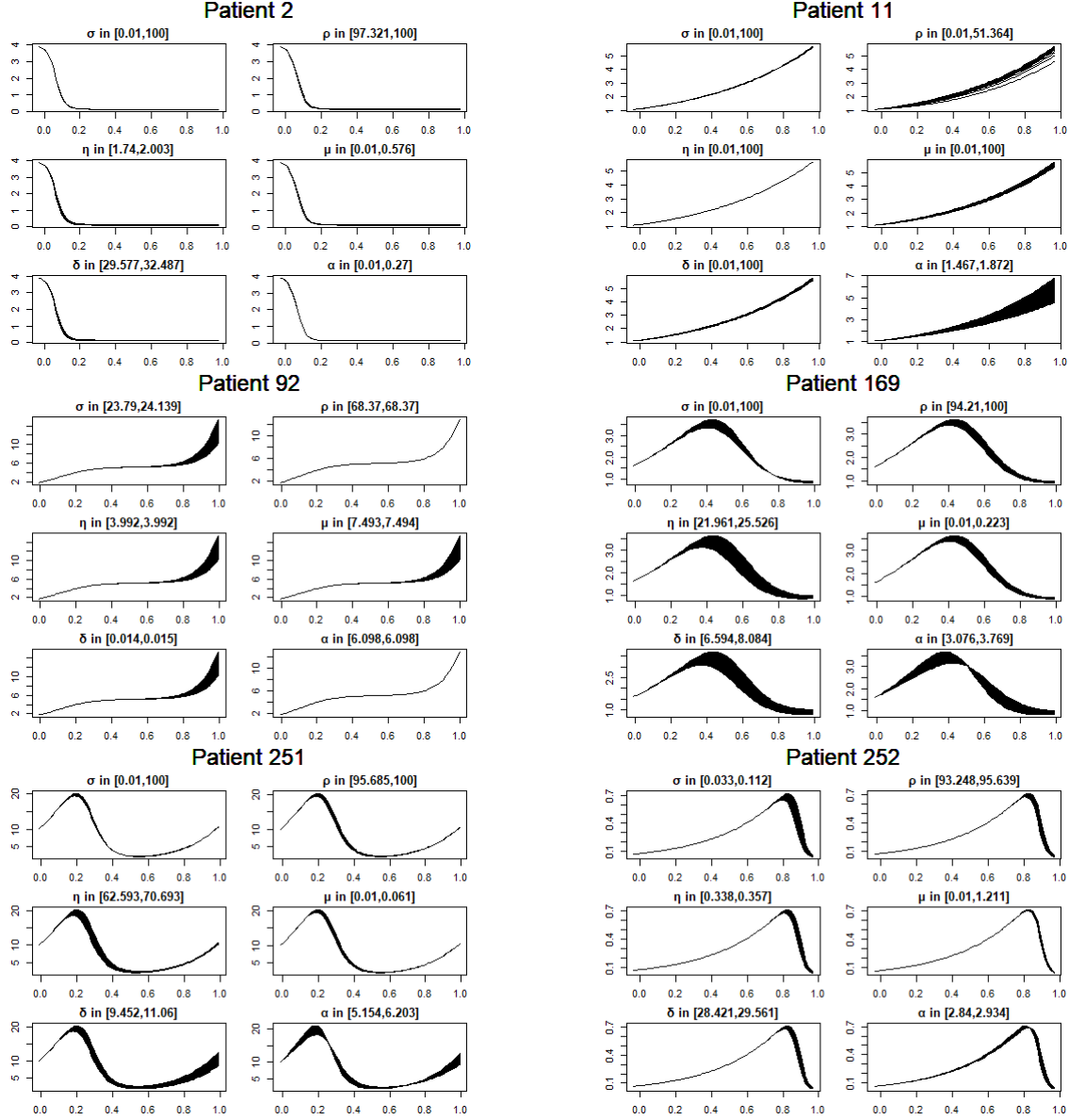
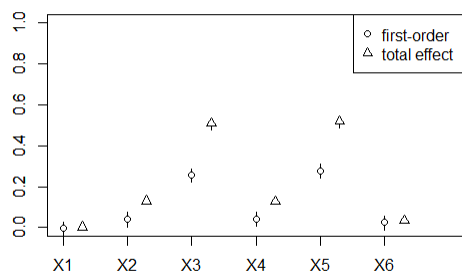


Figure 15: Analyse de sensibilité locale sur les patients sélectionnés. Abscisses : temps normalisé, Ordonnées : Nombre de cellules tumorales/ 10^9

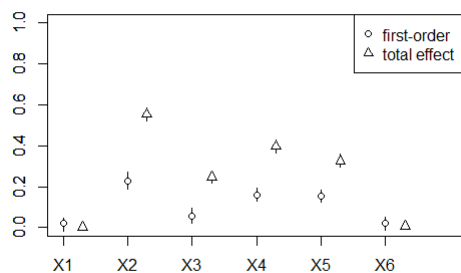
Il est difficile de tirer des conclusions sur les paramètres qui influencent plus les résultats que les autres. En effet, pour le patient 11, ρ et α semblent le plus influencer les résultats alors que pour le patient 92 ces deux paramètres semblent ne pas avoir d'influence.

Nous avons ensuite mené une analyse de sensibilité globale. Le modèle étudié n'étant pas linéaire (ni quasi-linéaire), nous avons utilisé les indices de sensibilité de Sobol. Nous nous sommes appuyés sur l'algorithme d'estimation de ces indices par la méthode de Monte-Carlo fondé sur les schémas de Saltelli. Cet algorithme est décrit par la fonction *SobolSalt* dans R.

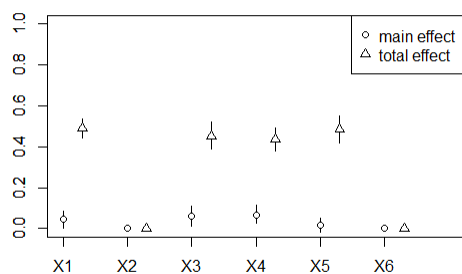
Les indices ont été calculés sur un échantillon de taille $N = 5000$, pour 6 dimensions (une dimension par paramètre).



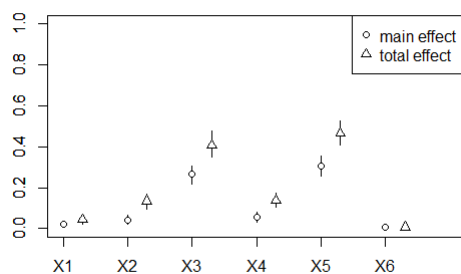
(a) Patient 2



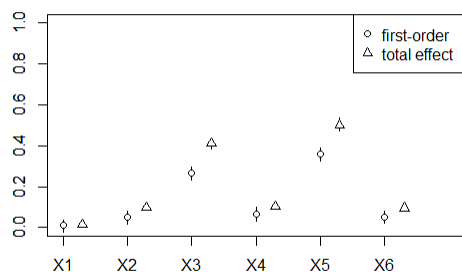
(b) Patient 11



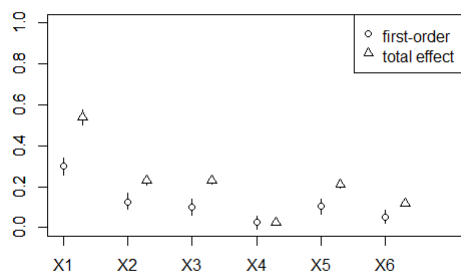
(c) Patient 92



(d) Patient 169



(e) Patient 251



(f) Patient 252

Figure 16: Analyse de sensibilité globale sur les patients sélectionnés: indices de premier ordre et indices totaux. $X1 = \sigma$, $X2 = \rho$, $X3 = \eta$, $X4 = \mu$, $X5 = \delta$, $X6 = \alpha$

On peut constater tout d'abord que les résultats ne semblent pas présenter ici d'incohérences

majeures (les indices de premier ordre sont par exemple bien inférieurs aux indices totaux). De plus, les intervalles de confiance sont suffisamment réduits pour pouvoir estimer l'influence des paramètres de manière fiable.

On remarque que les résultats sont cohérents avec l'analyse de sensibilité locale. Pour le patient 92 par exemple les paramètres ρ et α ne semblaient pas influencer les résultats dans la figure 15 et cela est confirmé par les indices de sobol du premier ordre et totaux de ces deux paramètres, notés X2 et X6 dans la figure 16.

Une première interprétation de ces indices serait qu'il est difficile d'établir avec certitude une tendance générale d'influence des paramètres entre les patients. Au premier ordre, le paramètre X5 peut par exemple avoir une influence prépondérante sur le modèle comparé aux autres paramètres sur le patient 251. Au contraire, ce même paramètre a une des influences les plus faibles au premier ordre pour le patient 92. Chacun de ces termes traduit une des dynamiques de l'écosystème tumoral (taux d'action des anticorps, taux de croissance de tumeur...). Puisque chacun des patients étudiés a une situation unique, il est concevable que chacun des paramètres ait une influence relative différente pour chaque patient.

On constate ensuite que la plupart des indices de premier ordre ne contribuent pas pleinement à l'effet total du paramètre. Nous avons ainsi étudié les termes d'interaction entre les paramètres.

Les figures 17 et 18 montrent ainsi les indices de Sobol d'ordre 2, les termes d'interactions entre deux paramètres. On retrouve par exemple bien leur influence pour le patient 92, pour lequel les indices de premier ordre ne suffisaient pas à capturer l'effet total pour les paramètres σ, η, μ et δ (et dont les termes d'interactions sont effectivement plus importants). Bien que les termes prépondérants varient pour chaque patient, nous pouvons tout de même noter que l'interaction entre η et δ est la plus importante pour 4 patients sur ces 6.

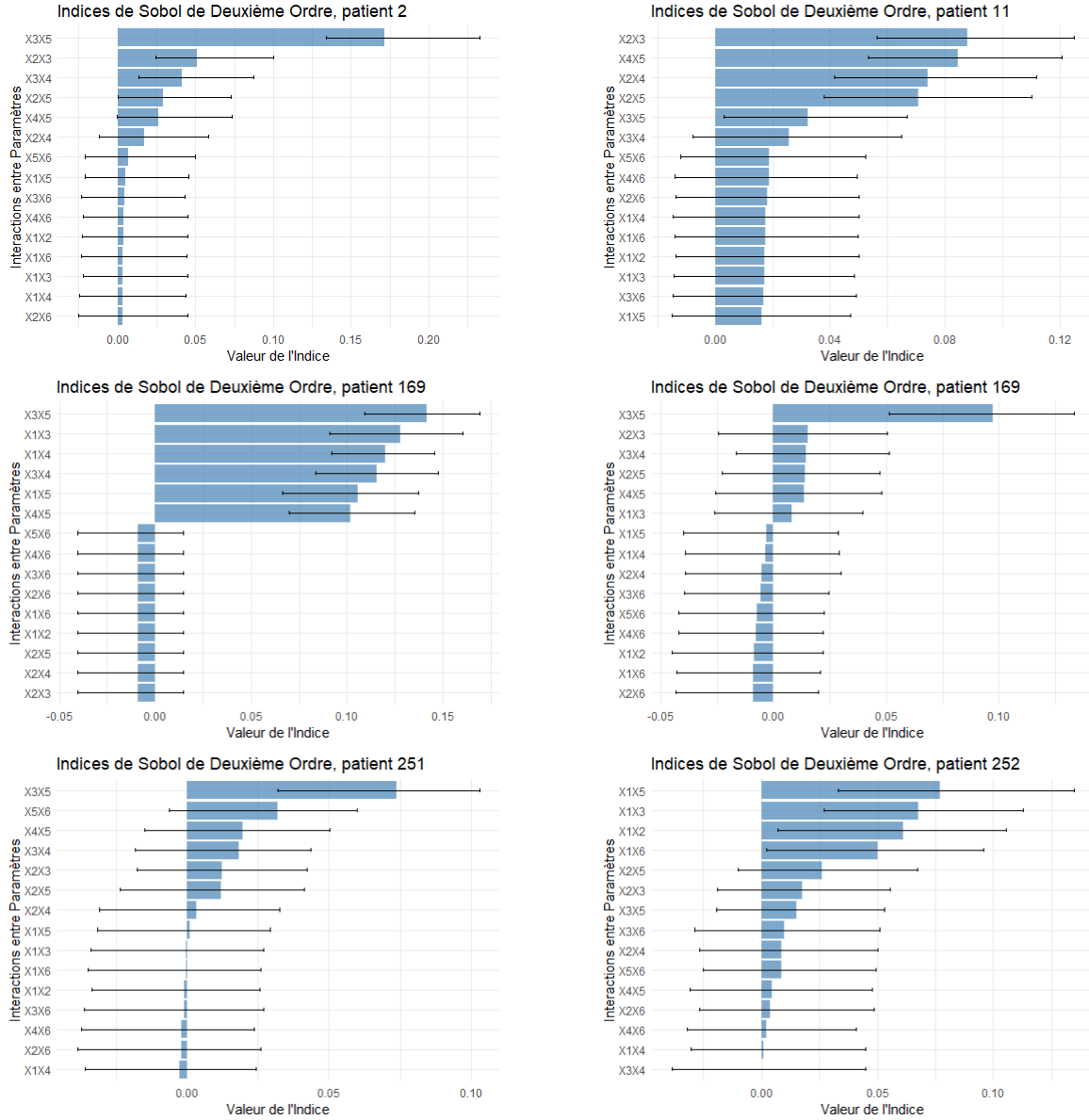


Figure 17: Analyse de sensibilité globale sur les patients sélectionnés: indices de 2ème ordre ($X1 = \sigma$, $X2 = \rho$, $X3 = \eta$, $X4 = \mu$, $X5 = \delta$, $X6 = \alpha$)

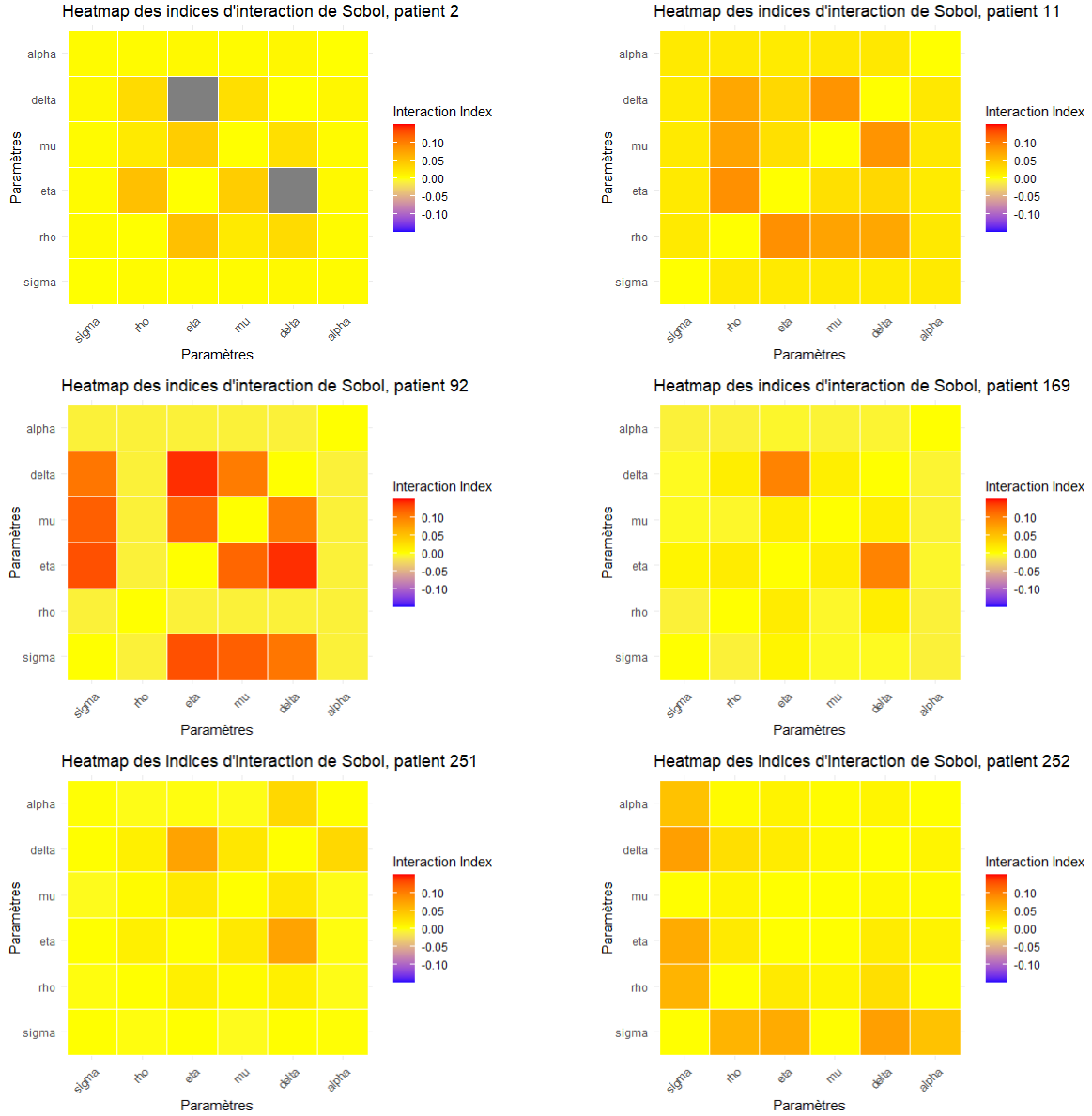


Figure 18: Analyse de sensibilité globale sur les patients sélectionnés: indices de sobol d'ordre 2

Cette analyse de sensibilité, comme attendu au vu des résultats très différents pour chaque patient, ne nous permet pas de conclure sur les paramètres les plus influents de manière générale et sur lesquels il faudrait réduire au maximum l'incertitude.

4.2 Extension du modèle : estimation de paramètres globaux

Nous avons voulu mener une étude sur la possibilité de définir des paramètres globaux pour plusieurs patients. Cela est intéressant pour nous parce que cela peut nous donner une idée sur la possibilité de regrouper les patients avec les caractéristiques que nous avons trouvé : paramètres optimaux et intervalles acceptables autour de ceux ci. S'il est possible de regrouper d'une telle manière les patients, cela pourrait être utile à terme pour tenter de réduire la complexité du modèle en fixant certains paramètres par exemple ce qui rendrait le modèle moins coûteux en calcul. Cela ferait évidemment partie d'une toute autre analyse puisque nous n'avons accès à aucune autre données cliniques que les points de mesures, et donc pour inclure un patient dans un cluster il faudrait mener toute l'analyse que nous avons fait (ce qui ne réduit donc pas le coût computationnel). Dans tous les cas, notre étude pourrait nous permettre de déterminer si une telle approche est pertinente.

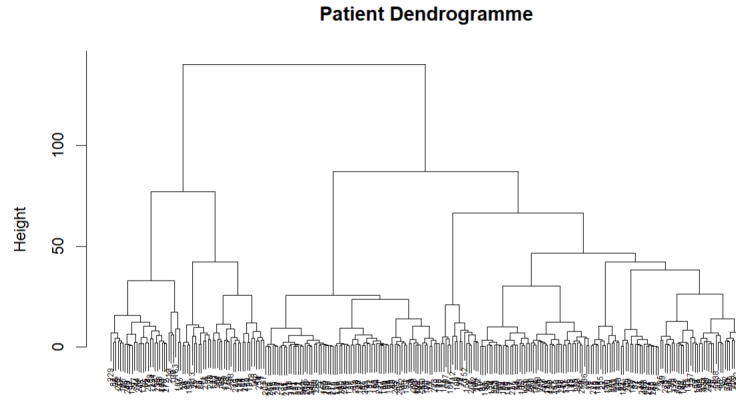
Nous avons tout d'abord cherché à savoir si les intervalles trouvés grâce à la résolution du problème d'optimisation 2 pour chaque patient avait une intersection non vide. Si cela était le cas, nous pourrions tenter de définir des paramètres qui fonctionnent pour tous les patients. Comme on pouvait s'en douter, que ce soit avec OP2-2 ou bien avec OP2-1 qui donne des intervalles plus grands, cette intersection est vide puisque le minimum pour certains patients est supérieur au maximum d'autres patients.

Pour aller plus loin, nous avons décidé de tester des méthodes de clustering pour voir si certains patients peuvent être regroupés en fonction de leurs paramètres optimaux et des intervalles acceptables autour de ces derniers. Puisque nous n'avons à priori pas d'information sur le nombre de clusters et leur forme, et que nous avons une quantité raisonnable de données, nous nous sommes penché sur un algorithme de clustering hiérarchique. Le tableau 11 résume notre approche.

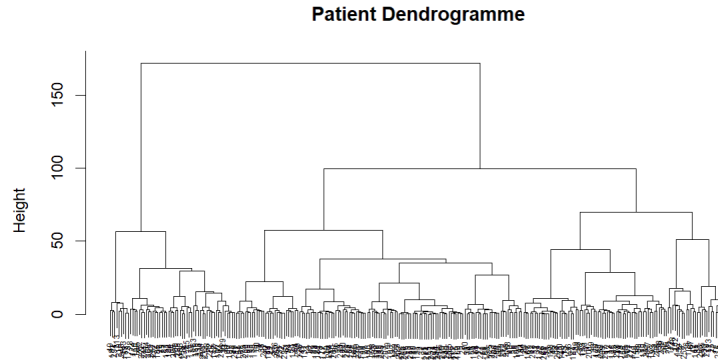
Entrée	Paramètres optimaux et intervalles acceptables autour de ces derniers
Critère de qualité	Distance entre la courbe représentative du cluster et les courbes optimales de chaque patient
Détermination de la courbe représentative d'un cluster	<ul style="list-style-type: none">• Moyenne des paramètres optimaux de chaque patient du cluster• Optimisation des paramètres pour minimiser la distance de la courbe représentative du cluster aux points de mesure de chaque patient

Table 11: Caractéristiques du clustering hiérarchique que nous avons étudié

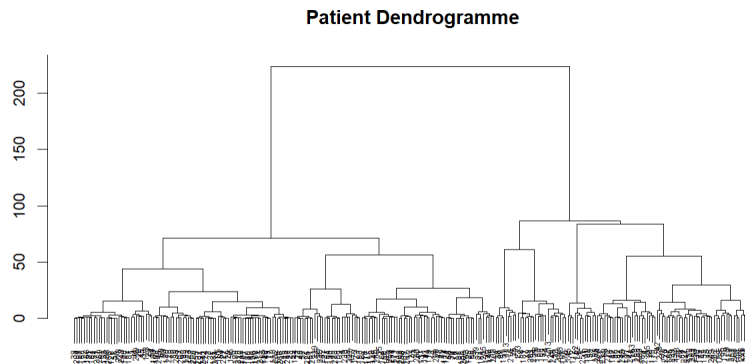
La figure 19 montre le dendrogramme obtenu avec un clustering hiérarchique avec distance de Ward, pour les intervalles obtenus avec OP2-1 et OP2-2.



(a) Intervalles de paramètres acceptables obtenus avec OP2-1



(b) Intervalles de paramètres acceptables obtenus avec OP2-2



(c) Intervalles de paramètres acceptables obtenus avec OP2-sensi

Figure 19: Dendrogrammes du clustering hiérarchique effectué sur données normalisées et avec distance de Ward avec les données d'entrées issues de OP2-1, OP2-2, et OP2-sensi, qui donnent des intervalles de plus en plus courts.

Nous avons ensuite étudié les caractéristiques des premiers clusters.

Dans un premier temps nous nous sommes concentrés sur les données obtenues avec le problème d'optimisation OP2-sensi puisque les intervalles donnés par ce problème d'optimisation sont les plus courts donc nous pensions obtenir de meilleurs résultats.

Nous avons coupé le dendrogramme à deux clusters. Le tableau 12 montre les moyennes et écarts types des paramètres dans chacun des clusters. Ce qui semble différencier les deux premiers clusters est la valeur des paramètres ρ , η , μ , δ et α . En effet, la valeur de $x1$, σ ne semble pas influencer le clustering à cette étape. De plus, les valeurs du premier cluster pour les paramètres ρ , η , μ , et α semblent plus stables parmi les patients du cluster, alors que pour le cluster 2 ces paramètres ont un plus grand écart type et seul le paramètre δ est plus stable parmi les patients du cluster 2.

		x1	σ	ρ	η	μ	δ	α
Cluster 1	Moyenne	78.78	48.12	99.05	6.44	2.68	30.95	1.33
	STD	36.35	46.31	4.14	9.74	8.18	17.94	1.45
Cluster 2	Moyenne	77.73	40.58	50.68	11.20	23.68	3.86	3.20
	STD	36.45	41.26	34.62	27.16	31.49	8.72	3.18

Table 12: Caractéristiques des deux premiers clusters

Pour continuer notre analyse, nous avons découpé le dendrogramme 19c à 4 clusters et nous avons étudié les caractéristiques de ces 4 premiers clusters. Le tableau 13 montre ces dernières.

		x1	σ	ρ	η	μ	δ	α
Cluster 1	Moyenne	78.78	48.12	99.05	6.44	2.68	30.95	1.33
	STD	36.35	46.31	4.14	9.74	8.18	17.94	1.45
Cluster 2	Moyenne	100.00	82.53	84.43	77.68	0.07	7.50	3.18
	STD	0.00	38.64	24.86	21.47	0.20	3.46	2.97
Cluster 3	Moyenne	75.23	9.81	51.78	1.05	61.56	4.92	1.53
	STD	41.34	26.67	39.72	3.21	34.61	13.96	0.93
Cluster 4	Moyenne	74.64	46.76	43.75	3.21	10.74	2.68	3.97
	STD	36.42	37.68	29.98	13.05	12.55	5.62	3.60

Table 13: Caractéristiques des quatre premiers clusters

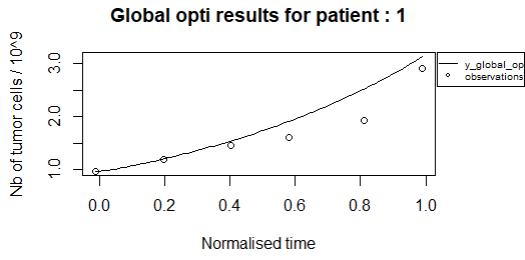
Ici le cluster 1 correspond au cluster 1 du tableau 12 comme on peut le voir sur le dendrogramme. On remarque que le cluster 2 ne rassemble que des patients dont $x1$ vaut 100 alors que pour tous les autres clusters, $x1$ ne semble pas être très déterminant. On peut également remarquer que pour les trois premiers clusters il y a au moins un paramètre qui

diffère vraiment des autres clusters. En effet, ρ et δ pour le cluster 1, x_1 , η et μ pour le cluster 2, et σ et μ pour le cluster 3 sont plus stables parmi les patients des clusters.

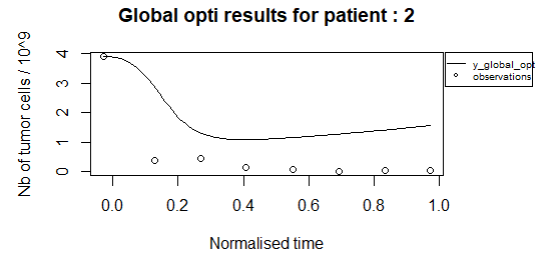
Finalement, en regardant de plus près le dendrogramme 19c on remarque que les clusters 2 et 3 sont déjà très différenciés des autres et ne regroupent que peu de patients, ce qui est en accord avec notre analyse des moyennes et écarts types des paramètres.

Cette première analyse nous permet de mieux comprendre comment sont regroupés les patients dans le clustering hiérarchique. Pour mieux analyser ce clustering nous avons ensuite tenté de tracer des courbes représentatives de chaque cluster. Pour cela nous ne pouvons pas tracer une seule et unique courbe puisque les patients sont regroupés en fonction de leurs paramètres ce qui ne prend pas en compte le nombre de cellules tumorales initiales (le paramètre Y_0). Donc deux patients peuvent avoir des paramètres similaires sans pour autant avoir un nombre de cellules tumorales similaire, ce qui influe sur l'allure de la courbe. Nous traçons donc les courbes représentatives de chaque cluster pour un patient à la fois.

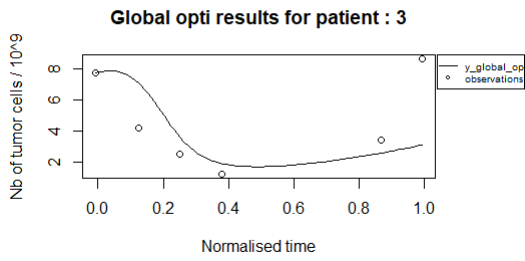
Nous coupons ici le dendrogramme 19c à 10 clusters, et nous nous utilisons les moyennes des paramètres des patients du cluster pour obtenir les paramètres de la courbe représentative du cluster. La figure 20 montre les résultats pour les premiers patients de chacun des 10 clusters.



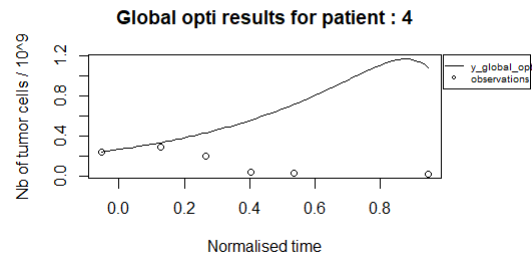
(a) Cluster 1



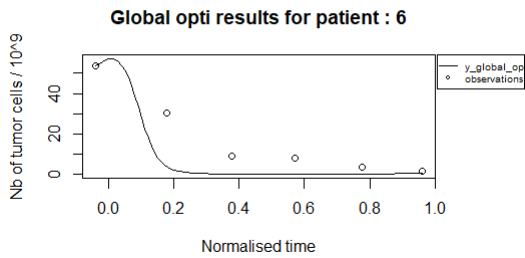
(b) Cluster 2



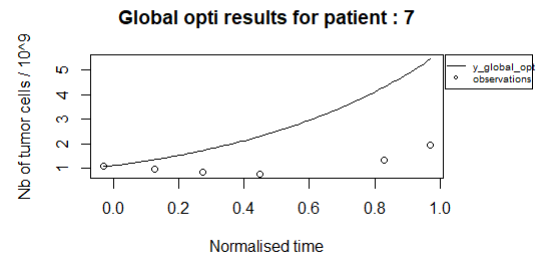
(c) Cluster 3



(d) Cluster 4

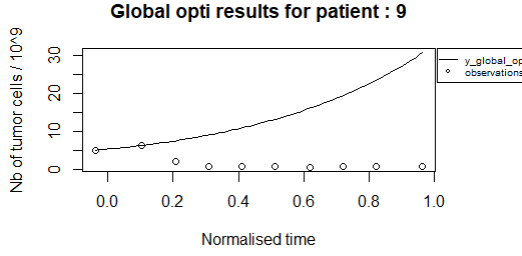


(e) Cluster 5

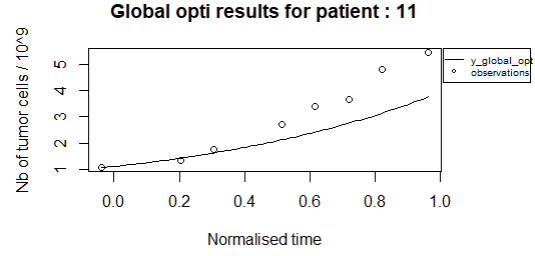


(f) Cluster 6

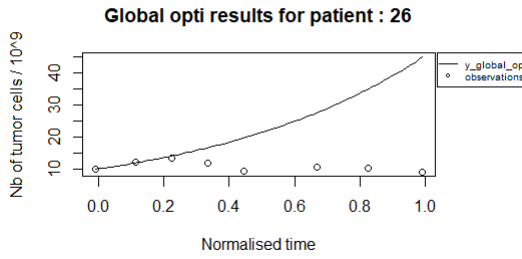
Figure 20: Courbes représentatives des 10 clusters - partie 1/2. Chaque courbe représentative d'un cluster a été créée en prenant la moyenne des paramètres de chaque patient du cluster



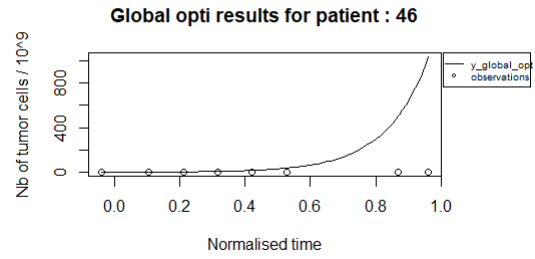
(g) Cluster 7



(h) Cluster 8



(i) Cluster 9

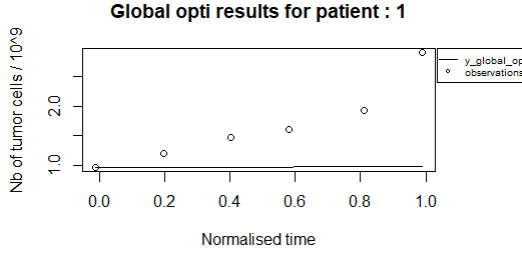


(j) Cluster 10

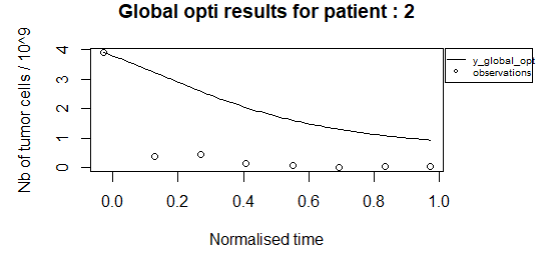
Figure 20: Courbes représentatives des 10 clusters montrées pour les premiers patients de chaque cluster - partie 2/2.

Ces premiers résultats ne sont pas très satisfaisants. Pour certains clusters, comme les numéros 1, 2, 3 et 8 les courbes représentatives des clusters ne sont pas très éloignées des points de mesures pour les patients montrés mais pour les autres les résultats ne sont pas bons, surtout pour le cluster 10 dont la courbe représentative diverge.

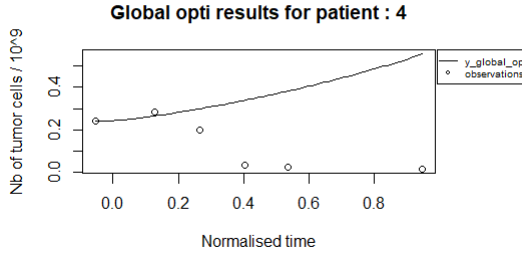
Pour tenter de palier à ces problèmes et trouver des courbes plus ajustées nous avons tenté de résoudre un problème d'optimisation qui minimise l'écart entre la courbe représentative du cluster et les points de mesure de chaque patient du cluster. Cependant cette solution donne de bien moins bons résultats que de prendre la moyenne des paramètres des patients du cluster. La figure 21 montre les résultats pour quelques clusters : les clusters 1 et 2, qui fonctionnaient plutôt bien en prenant la moyenne des paramètres de chaque patient des clusters et les clusters 4 et 6, qui fonctionnaient moins bien. Le tableau 14 montre les différences entre les paramètres des courbes représentatives des clusters avec les deux méthodes.



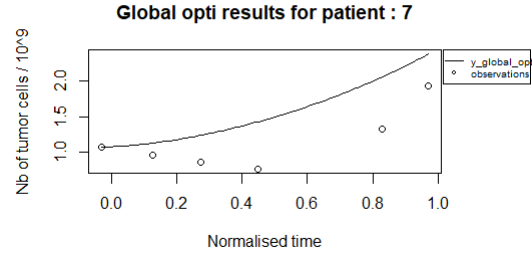
(a) Cluster 1



(b) Cluster 2



(c) Cluster 4



(d) Cluster 6

Figure 21: Courbes représentatives des clusters 1,2,4 et 6 avec la méthode 2 : résolution d'un problème d'optimisation minimisant l'erreur quadratique entre la courbe représentative du cluster et les points de mesure de chaque patient du cluster.

		$x1$	σ	ρ	η	μ	δ	α
Cluster 1	méthode 1	95.89	9.61	97.09	2.53	6.38	49.68	1.21
	méthode 2	28.71	0.01	100.00	39.13	0.01	45.08	0.01
Cluster 2	méthode 1	76.89	94.95	100.00	3.36	0.22	38.14	0.82
	méthode 2	100.00	100.00	100.00	61.85	0.01	3.96	0.01
Cluster 4	méthode 1	29.62	3.03	99.66	1.82	7.70	17.99	1.94
	méthode 2	100.00	0.01	99.27	0.04	0.06	100.00	0.91
Cluster 6	méthode 1	84.08	9.22	59.88	0.02	80.14	2.38	1.65
	méthode 2	100.00	0.01	100.00	66.07	0.01	5.09	1.09

Table 14: Paramètres des courbes représentatives des clusters 1, 2, 4 et 6. Méthode 1 : moyenne des paramètres de chaque patient du cluster, méthode 2: résolution d'un problème d'optimisation minimisant l'erreur quadratique entre la courbe représentative du cluster et les points de mesures de chaque patient du cluster

Les paramètres sont parfois radicalement différents entre les deux méthodes ce qui ex-

plique la telle différence de résultats entre la figure 20 et 21.

Avec le problème d’optimisation que nous avons utilisé, les résultats sont moins bons qu’en prenant la moyenne des paramètres de chaque patient du cluster. Il faudrait pousser l’analyse pour que cette méthode puisse se révéler meilleure que la première méthode.

Nous avons mené la même étude avec les intervalles donnés par les problèmes OP2-1 et OP2-2 et les résultats sont similaires, voire pire pour certains patients, ce qui n’est pas surprenant.

En conclusion de cette partie, nous pensons que regrouper les patients en fonction de leurs paramètres serait possible avec une étude plus poussée et en jouant sur les intervalles pris en compte dans le clustering (ce qui était notre idée primaire dans la création du problème d’optimisation OP2-2). Cela montre qu’il ne serait pas aberrant de catégoriser les patients, il faudrait donc à l’avenir tenter de catégoriser les patients avec des données qui ne sont pas issues des problèmes d’optimisation que nous avons résolus (ne pas utiliser les paramètres pour la catégorisation mais plutôt des données cliniques par exemple). Cela permettrait de peut être fixer des paramètres en fonction de la catégorisation des patients et donc d’avoir moins de paramètres à optimiser et réduire le coût computationnel de la prédiction de l’évolution de la tumeur.

5 Deuxième article

5.1 Séléna

J’ai choisi comme article C, l’article [7]. Ce dernier explore un modèle d’automate cellulaire stochastique pour simuler la croissance des tumeurs avasculaires en tenant compte de la réponse immunitaire et de l’immunothérapie. Les auteurs utilisent une **grille en deux dimensions** où chaque cellule représente une cellule biologique. Cette dernière peut être dans un des **4 états** suivants :

- Cellule normale du tissu étudié
- Complexe entre cellule du système immunitaire et cellule tumorale
- Cellule cancéreuse tuée par le système immunitaire
- Cellule cancéreuse qui peut proliférer

Le **voisinage** considéré est celui de von Neumann décrit par la figure 22.

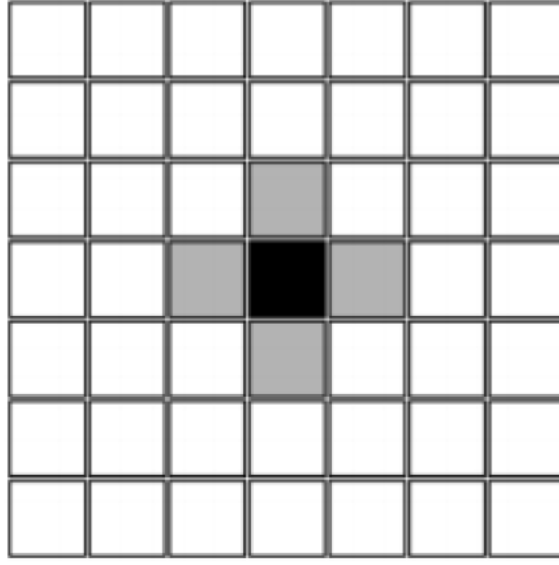


Figure 22: Quatre plus proches voisins (en gris) d'un cellule (en noir) : Voisinage de von Neumann

Le modèle est ensuite défini par 5 taux (paramètres) pour **passer d'un état à l'autre**.

- Paramètre de prolifération : probabilité qu'une cellule cancéreuse prolifère (r_{prolif})
- Paramètre de fixation : probabilité qu'une cellule du système immunitaire (TICL pour tumor infiltrating cytotoxic lymphocytes) se fixe sur une cellule tumorale proliférante ($r_{binding}$)
- Paramètre d'échappement : probabilité qu'une cellule tumorale échappe à la surveillance des TICL (r_{escape})
- Paramètre de lyse : probabilité qu'une cellule du système immunitaire arrive à lyser une cellule tumorale. (r_{lysis})
- Paramètre de désintégration : probabilité qu'une cellule tumorale morte disparaisse du tissu (r_{decay})

La figure 23 montre les changements d'états possibles considérés par le modèle.

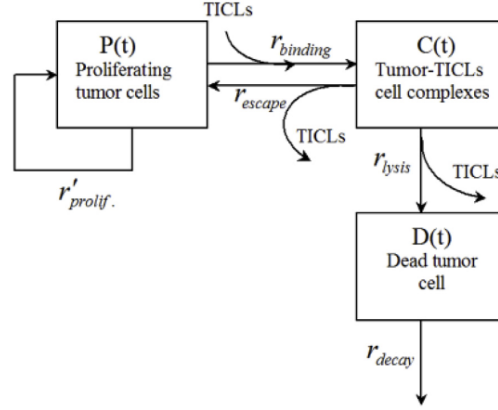


Figure 23: Changement d'états possibles avec leur probabilité de se produire. $P(t)$ est le nombre de cellules tumorales proliférantes au temps t , $C(t)$ est le nombre de complexe TICLs-cellule tumorale, et $D(t)$ est le nombre de cellules tumorales mortes

Pour modéliser les effets de l'immunothérapie, les auteurs augmentent et baissent les valeurs des paramètres présentés plus haut. En effet, avec l'immunothérapie (ici représentée par l'injection d'interleukine 2 (IL-2)), le nombre de cellule immunitaires augmente et les paramètres $r_{binding}$, r_{lysis} et r_{decay} augmentent, tandis que les paramètres r_{prolif} et r_{escape} diminuent. Au début de la simulation la tumeur grandie sans immunothérapie puis cette dernière est introduite, avec une valeur seuil de cellules immunitaire à ne pas dépasser. A chaque pas de temps à partir de l'introduction de l'immunothérapie, les paramètres augmentent et baissent de façon incrémentale de leur valeur initiale à leur valeur finale (les valeurs initiales et finales sont fixées par les auteurs).

Dans ce modèle, les effets de la matrice extracellulaire et de nécrose sont aussi pris en compte mais on ne développe pas cette partie ici.

Les résultats sont montrés dans les figures 24, 25 et 26. Pour la figure 24 la valeur seuil de cellules immunitaires était basse, pour la figure 25 elle était moyenne et pour la figure 26 elle était élevée. On remarque que dans le cas de la figure 24 les cellules tumorales s'échappent très rapidement et que le système immunitaire ne permet pas de combattre la tumeur avec si peu de cellules immunitaires. Pour la figure 25 les cellules tumorales entrent en dormance mais une nouvelle colonie finie par se former malgré tout. Dans le dernier cas de la figure 26 le système immunitaire parvient à éliminer la tumeur.

Ces résultats montrent l'importance du système immunitaire pour combattre les tumeurs et sont en accord avec ce qui peut être trouvé avec des systèmes d'équations différentielles ordinaire [8] et en accord avec des données d'hôpitaux [9].

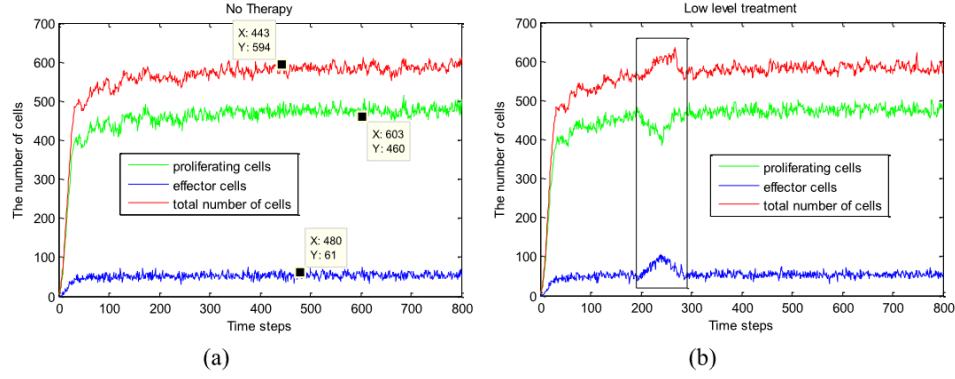


Figure 24: Nombre de cellules proliférantes (en vert), nombre de cellules effectrices (en bleu), et nombre total de cellules cancéreuses, à l'exception de celles nécrotiques (en rouge) pour (a) sans immunothérapie et (b) avec immunothérapie avec une valeur seuil basse de nombre de cellules immunitaires

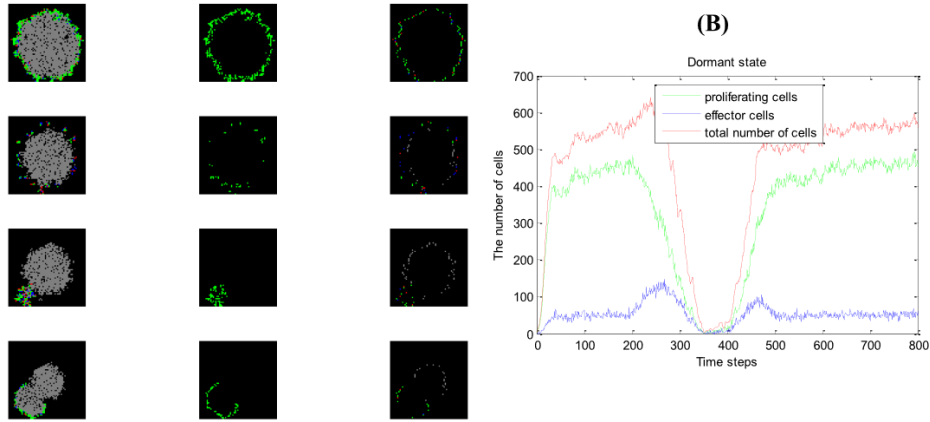


Figure 25: Résultats lorsque le seuil pour le système immunitaire a une valeur moyenne. (A) Les colonnes 1 à 3 (de gauche à droite) représentent respectivement la tumeur, les cellules proliférantes et la limite de la tumeur ; les lignes 1 à 4 (de haut en bas) illustrent les résultats aux étapes 200, 300, 450 et 600 de simulation. (B) Nombre de cellules proliférantes (en vert), nombre de cellules effectrices (en bleu), et nombre total de cellules cancéreuses, à l'exception des cellules nécrotiques (en rouge) lorsque l'immunothérapie est appliquée avec une valeur seuil moyenne de nombre de cellules immunitaires

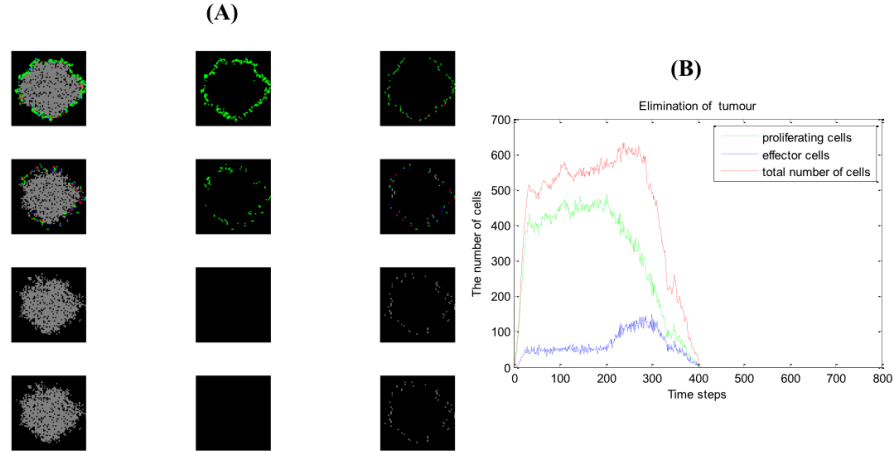


Figure 26: Résultats lorsqu’une valeur seuil élevée pour le système immunitaire est appliquée. (A) Les première à troisième colonnes (de gauche à droite) représentent respectivement la tumeur, les cellules proliférantes et la limite de la tumeur ; les première à quatrième rangées (de haut en bas) illustrent les résultats aux étapes 200, 300, 450 et 600 de simulation. (B) Nombre de cellules proliférantes (en vert), nombre de cellules effectrices (en bleu), et nombre total de cellules cancéreuses, à l’exception des cellules nécrotiques (en rouge) lorsque l’immunothérapie est appliquée avec une valeur seuil élevée pour le système immunitaire.

J’ai trouvé cet article intéressant parce que la méthode de modélisation choisie n’est pas du tout la même que dans l’article que nous avons étudié, la modélisation paraît simple et les résultats sont très cohérents. Cette modélisation permet une analyse biologique plus intuitive.

5.2 Mathis

Pour ma part, j’ai choisi l’article [10]. Celui-ci présente aussi un modèle de croissance de tumeur, en se concentrant sur les multiples interactions au sein de l’écosystème tumoral. L’approche utilisée a donc une visée plus holistique que pour notre article. En outre, l’évolution de la tumeur dans cet article est présentée en 3 dimensions, ce qui permet de comprendre les interactions de la tumeur avec son environnement de manière beaucoup plus détaillée que dans notre article (qui décrit seulement son diamètre moyen). Pour cela, ce modèle mécaniste repose sur un couplage de deux-sous modèles:

- Modèle quantitatif de pharmacologie dynamique (**QSP**):
Modèle déterministe composé de 8 modules correspondant à différents types de cellules/espèces: cellules tumorales, LT effecteurs, LT régulateurs, cellules présentatrices d’antigènes, agents thérapeutiques... Leurs évolutions spatiales sont décrites par un système de 120 équations différentielles ordinaires.
- Modèle fondé sur des agents (**ABM**): Modèle stochastique appliqué à une grille tridi-

mensionnelle, définie comme un parallépipède composée de voxels ($20 \times 20 \times 20 \mu m$) contenant les cellules/agents. Les dynamiques sont décrites par les règles suivantes:

- un voxel ne peut contenir qu’une seule cellule tumorale
- un voxel peut contenir jusqu’à 8 cellules T, sauf s’il contient déjà une cellule tumorale, auquel cas une seule cellule T peut coexister avec cette cellule tumorale
- chacune des cellules peut migrer vers les voxels adjacents à chaque pas de temps avec une certaine probabilité
- l’interaction entre deux cellules ne peut se faire que si leurs voxels sont voisins

La particularité de cet article est le couplage de ces deux modèles en un seul pour former un modèle spatial quantitatif de pharmacologie dynamique. Pour cela, un des compartiments du modèle QSP (à gauche) est remplacé par le modèle ABM (dont la représentation spatiale est à droite).

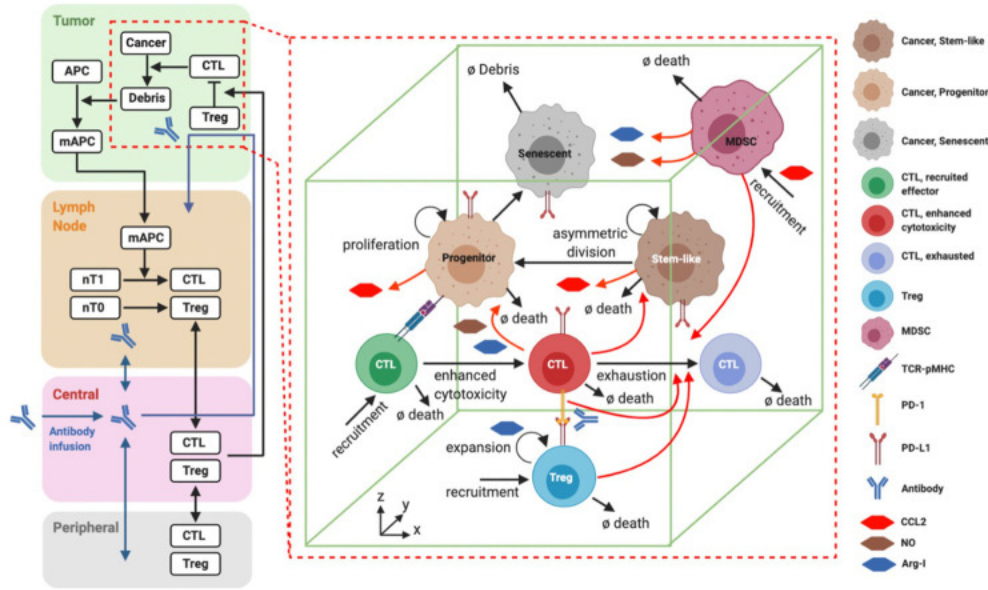


Figure 27: Diagramme du modèle couplé spQSP: à gauche: représentation des compartiments du modèle QSP déterministe. à droite: représentation de la tumeur par le modèle fondé sur des agents. La partie encadrée en rouge est remplacée par le modèle fondé sur des agents

Ainsi, la première étape décrite dans cet article est le bon couplage des modèles, en adaptant chacun des paramètres d’un modèle dans le formalisme de l’autre. Il est par exemple nécessaire d’adapter le nombre de cellules total du modèle QSP S_T au nombre de voxels occupés par des cellules dans le modèle ABM $S_{T'}$ avec un paramètre d’échelle γ tel que $S_T = \gamma S_{T'}$. Ce paramètre d’échelle est aussi étendu au nombre de cellules tumorales créées dans le modèle ABM.

La démarche inverse est aussi effectuée, du modèle ABM vers le modèle QSP. Or, le modèle ABM est plus précis dans sa description de l'écosystème tumoral. Les cellules tumorales sont divisées en 3 catégories: cellules souches cancéreuses (CSCs), cellules progénitrices (CPs), cellules sénescents (SCs). De même pour les cellules T CD8+, on a les cellules effectrices, cytotoxiques T et inactives. Cette diversité leur permet par exemple d'avoir des modes de division différents (ex: les CSCs peuvent se diviser indéfiniment, et les CPs ont un nombre maximal de division d_{max}) ou de s'activer sous certaines conditions spatiales (ex: activation des cellules T effectrices en cellules T cytotoxiques à proximité d'une cellule cancéreuse). L'équation de couplage pour le cas des cellules correspond donc simplement à la somme des sous-catégories de cellules:

$$C = \gamma(S_t + \sum_{i=1}^d P_i + S_e)$$

$$T = \gamma(T'_{eff} + T'_{cyt})$$

où C est le nombre total de cellules tumorales dans le modèle QSP et T le nombre réuni de cellules effectrices et cytotoxiques T dans le modèle QSP. S_t , P_i et S_e sont respectivement le nombre de CSCs, de CPs après i divisions et de SCs.

En outre, pour maintenir la cohérence entre les deux modèles, des ODEs sont formulées à partir de règles de croissance de tumeur provenant du modèle ABM. Inversement, des fonctions de propensions dans le modèle ABM sont ajustées à partir des taux de réactions présent dans le modèle QSP, ce qui permet de définir des taux de recrutement et d'inactivation des cellules dans la représentation spatiale du modèle ABM.

Dans la suite de l'étude, les auteurs cherchent alors à faire varier les paramètres de leur modèle couplé pour observer la dynamique des cellules. Les paramètres principaux décrivant la croissance d'une tumeur sont par exemple les taux de prolifération r et de migration u des cellules souches (st) et les cellules progénitrices (p) de la tumeur. Un paramètre résumant leur dynamique est R , adimensionné, et défini comme suit:

$$R = \frac{r_{st}u_p}{r_p u_{st}}$$

Les autres paramètres que les auteurs ont choisi de faire varier sont la probabilité de division k et le nombre maximal d_{max} de division des cellules progénitrices CPs.

Ces conditions leur permettent de tester l'évolution spatiale et temporelle du nombre de cellules tumorales, comme montré dans les figures suivantes:

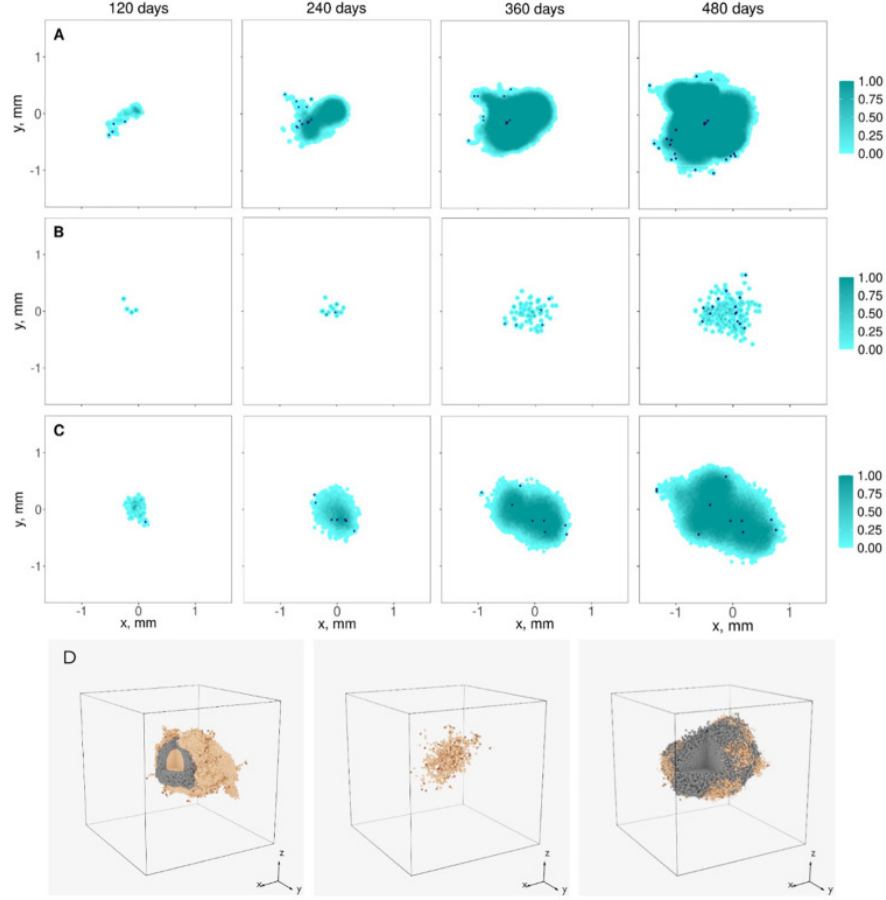


Figure 28: évolution spatio-temporelle de la tumeur pour différentes configurations. (A-C) Barre turquoise: densité normalisée de cellules cancéreuses. Les points bleus foncés sont des cellules souches cancéreuses. Pour (D), les points marrons foncés, marrons clairs et gris représentent respectivement les CSCs, CPs, et cellules sénescents. Configuration (A): $R < 1$, $k = 0.95$ (haute probabilité de division) et $d_{max} = 18$ (haut nombre maximum de division de CPs) (B) $R = 1$, $k = 0.75$ (faible), $d_{max} = 18$ (haut) et (C) $R = 1$, $k = 0.95$ (haut), $d_{max} = 9$ (faible). Le facteur d'échelle est ici pris à $\gamma = 1$

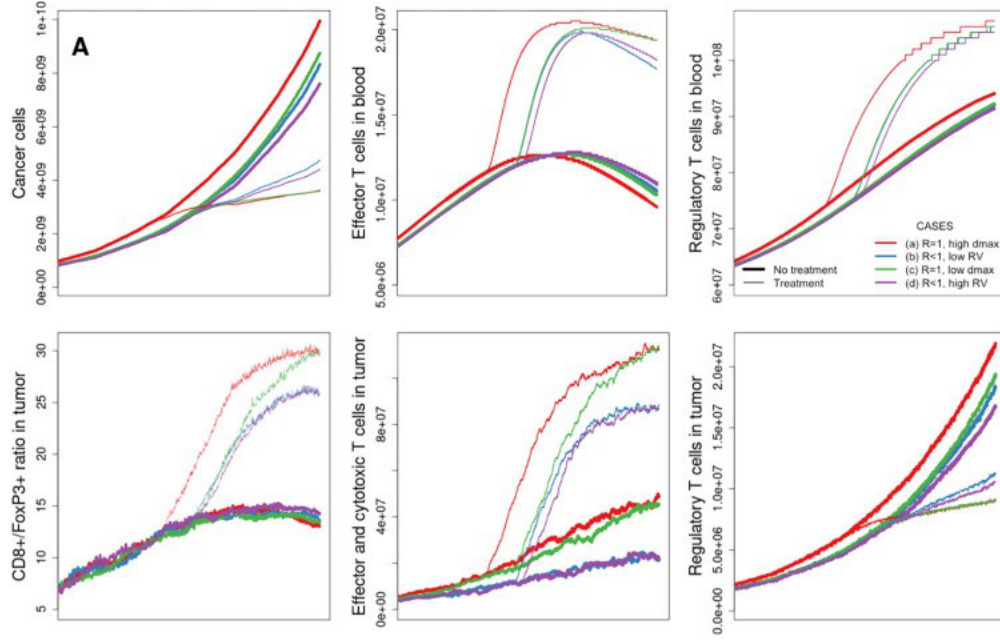


Figure 29: évolution temporelle des espèces de l'environnement tumoral. Les couleurs représentent différentes configurations semblables aux cas de la figure précédente 28. Les lignes épaisses et fines représentent respectivement les modèles sans et avec immunothérapie, dans le cas de cancer du sein triple négatifs.

Ce modèle couplé permet aux auteurs d'obtenir des résultats à la fois visuels et quantitatifs pour décrire l'évolution de chacun des types de cellules de l'environnement tumoral. En ce sens, ce modèle décrit mieux la réalité que celui de notre article, car l'hétérogénéité spatiale est une caractéristique d'une tumeur. Ainsi, dans une perspective d'amélioration du modèle vers une représentation encore plus exacte de l'environnement tumoral, on pourrait ajouter des éléments encore manquants au modèle: macrophages, fibroblaste, angiogenèse tumorale... cela aurait bien sûr des coûts computationnels importants. On peut bien imaginer que les auteurs pourraient les avoir écarté pour cette raison.

J'ai trouvé ce modèle très intéressant pour simuler les comportements complexes autour d'une tumeur. L'idée d'essayer de prédire l'évolution spatio-temporelle du nombre de cellules en prenant en compte le plus d'interactions microscopiques possibles me semble passionnant. Toutefois, bien que le modèle M et ce modèle C permettent tous deux de simuler une croissance de tumeur, les deux modèles ne visent pas le même objectif. En effet, le modèle M semble bien plus efficace pour s'appliquer à de la médecine personnalisée. Les interactions microscopiques sont entièrement fondées sur les équations de Kuznetsov, dont les paramètres varient sans comprendre l'action précises des cellules à cette échelle. En revanche, réduire les entrées à quelques points de mesure de diamètre de tumeur seulement est une démarche cliniquement envisageable, permettant de prédire l'évolution d'une tumeur.

Néanmoins, la perspective d'utiliser ce modèle C pour conduire des essais cliniques virtuels et découvrir des biomarqueurs pour les immunothérapies de cancer semble très prometteuse.

6 Perspectives et conclusions

L'article étudié présente un modèle de prédiction de croissance de tumeur avec une grande rigueur et les auteurs ne s'arrêtent pas à l'optimisation des paramètres d'un modèle de Kutznetsov légèrement simplifié. Une grande partie de leur article consiste à analyser la fiabilité de ce modèle, par une étude d'identifiabilité pratique pour chacun des patients dans OP2, ainsi qu'une analyse de sa capacité prédictive par OP3. La forme de l'article permet de comprendre la direction à suivre pour reproduire ses résultats et les données utilisées sont facilement accessibles.

On pourrait cependant déplorer un manque de clarté du pré-processing. En effet, les explications des auteurs n'étaient pas suffisantes et cela nous a conduit à obtenir plus de patients que prévu. En outre, la numérotation de leurs patients repose sur leur propre tableau de données (*ex*: "*patient n°50*"), et les auteurs ne donnent pas la correspondance avec l'identifiant anonymisé disponible dans les données originales (*ex*: "*-820558905358808000*"), ce qui nous a empêché de retrouver les patients montrés dans l'article pour comparer nos résultats précisément. On pourrait aussi noter certaines notations manquantes dans les formules de problèmes, pourtant parfois centraux pour l'étude, comme l'absence d'un carré dans la fonction de coût OP1. Cela aurait pu porter à confusion, mais les auteurs ont précisé dans le texte que l'étude portait bien sur les moindres carrés, permettant tout de même de reproduire le modèle sans difficulté. Une dernière chose que l'on pourrait déplorer est l'absence de réelle analyse d'incertitude et de sensibilité. Les auteurs semblaient par exemple dire qu'ils avaient mené une analyse des incertitudes de mesure des radiologues dans une étude précédente, il aurait donc été très intéressant d'avoir accès à ces données et les utiliser pour notre analyse d'incertitudes, plutôt que d'utiliser un large support de $[-2, 2]$.

Cependant, l'article étant globalement très complet, clair dans sa présentation des résultats, et rigoureux dans la description de ses limites, nous choisissons de lui attribuer la note de 4,5/5.

Après avoir reproduit leur modèle et obtenus nos propres résultats, nous avons pu étendre l'étude de l'article par des analyses d'incertitudes et de sensibilité. L'analyse d'incertitude nous a montré de quelle manière les courbes obtenues varient en prenant en compte les incertitudes de mesure, ce qui nous a permis de mieux tester les capacités prédictives du modèle en condition réelle. Nous avons également pu réaliser une analyse de sensibilité. S'il est difficile de voir émerger des influences de premier ordre largement prépondérantes, plusieurs termes

d’interactions sont non négligeables dans ce modèle complexe.

Enfin, nous avons proposé une extension du modèle de l’article par une estimation de paramètres globaux pour des clusters de patients, permettant de regrouper des dynamiques communes.

A l’avenir, il pourrait être intéressant d’ajuster le seuil $\theta = 10\%$ de OP3 . Ce dernier semble en effet assez arbitraire et pourrait être choisi de manière plus statistique. Il pourrait notamment être déduit de l’erreur estimée sur les résidus: plus on aurait d’incertitudes sur les données, plus on pourrait s’autoriser un intervalle d’acceptabilité large.

Ce modèle semble donner des résultats prometteurs, sans jamais véritablement prendre en compte le type de tumeur, ni l’immunothérapie utilisée. Il serait alors intéressant de le tester sur d’autres cohortes de patients, sur d’autres types de tumeurs et avec des traitements d’immunothérapie différents. Cela pourrait permettre de confirmer la généralisation du modèle.

7 Bibliographie

- [1] INSERM. *Immunothérapie des cancers, Agir sur le système immunitaire pour lutter contre la maladie*. URL: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>.
- [2] Vidal. *Les anticorps monoclonaux*. URL: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>.
- [3] Dong-Rui Wang, Xian-Lin Wu, and Ying-Li Sun. “Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response”. In: *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7.331 (2022).
- [4] Mohammad El Wajeh et al. “Can the Kuznetsov Model Replicate and Predict Cancer Growth in Humans?” In: *Bulletin of Mathematical Biology* (2022). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11538-022-01075-7>.
- [5] Vidal. *Substance active atézolizumab*. URL: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atezolizumab-25032.html>.
- [6] Narmin Ghaffari Laleh et al. “Classical mathematical models for prediction of response to chemotherapy and immunotherapy”. In: *PLOS Computational Biology* (2022). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009822>.
- [7] Shiva Shahmoradi, Fereidoun Nowshiravan Rahatabad, and Keivan Maghooli. “A stochastic cellular automata model of growth of avascular tumor with immune response and immunotherapy”. In: *Informatics in Medicine Unlocked* 12 (2018), pp. 81–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2018.06.008>.
- [8] Asad Usman and Chris Cunningham. “Application of the Mathematical Model of Tumor-Immune Interactions for IL-2 Adoptive Immunotherapy to Studies on Patients with Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer”. In: *RHUMJ* (2005).

- [9] Steven A. Rosenberg et al. “Treatment of 283 Consecutive Patients With Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer Using High-Dose Bolus Interleukin 2”. In: *JAMA* (1994). DOI: [doi:10.1001/jama.1994.03510360033032](https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510360033032).
- [10] Ruiz Martinez A, Gong C, and Wang H et al. “Simulations of tumor growth and response to immunotherapy by coupling a spatial agent-based model with a whole-patient quantitative systems pharmacology model”. In: *PLoS Comput Biol.* (2022). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010254>.