

Analyse de sensibilité globale d'un modèle de thérapie photodynamique

Simona DOBRE¹, Thierry BASTOGNE¹, Muriel BARBERI-HEYOB², Alain RICHARD¹

¹Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy - Université, CNRS UMR 7039, BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France,

²Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy - Université, CNRS UMR 7039, Centre Alexis Vautrin, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France,

Résumé—La thérapie photodynamique (PDT - Photodynamic Therapy) est un traitement alternatif du cancer fondé sur l'activation par la lumière d'un agent photosensibilisant (noté PS). La comparaison de l'activité cytotoxique des agents photosensibilisants repose actuellement sur la mesure *in vitro* de paramètres photophysiques. Ces derniers ne sont pas mesurables dans un cadre *in vivo* et l'extrapolation *in vitro/in vivo* de ces indicateurs est très incertaine. Leur estimation à partir de la mesure *in vivo* des concentrations en PS et oxygène est un problème d'identification de système dynamique. Cette étude porte sur l'analyse de sensibilité d'un modèle différentiel de la thérapie photodynamique. Nous montrons que dans des conditions expérimentales réalistes, cinq paramètres clés sont sensibilisés de manière significative. Ce résultat ouvre des perspectives favorables à leur estimation à partir de données *in vivo*.

I. INTRODUCTION

Dans cet article, nous proposons une analyse globale de sensibilité des paramètres de la phase photoréactive de la PDT. Le modèle paramétrique utilisé repose sur la description à base d'équations différentielles des cinétiques des réactions de type-II spécifiques à la PDT et contient dix paramètres à estimer correspondant pour la plupart à des constantes de réaction. Les quatre macroparamètres photophysiques utilisés classiquement pour caractériser l'efficacité photodynamique *in vitro* d'un PS dépendent explicitement des paramètres et d'une variable d'état du modèle différentiel. Ces derniers fournissent donc une description complète des propriétés photophysiques d'un PS et peuvent aussi être utilisés pour discriminer l'efficacité photodynamique de plusieurs agents photosensibilisants. Nous avons proposé précédemment [1] une méthode permettant d'analyser l'identifiabilité *a posteriori* locale des paramètres de ce modèle, démontrant ainsi que tous les paramètres étaient identifiables si les estimés initiaux de paramètres étaient proches des vraies valeurs. En pratique, les incertitudes sur les paramètres sont larges et une analyse de sensibilité locale est insuffisante. L'analyse de sensibilité globale réalisée dans cette étude repose sur l'analyse de la variance adaptée au cas des systèmes dynamiques.

II. MODÉLISATION DES PHOTORÉACTIONS

A. Description du modèle

La phase de photoréaction peut être décrite par un modèle d'état non-linéaire, défini comme suit

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[S_0]}{dt} = u_P(t) + k_f [S_1] - k_{Pb} [{}^3O_2] [S_0] \\ \quad + k_p [T_1] + k_T [T_1] [{}^3O_2] - k_A [S_0] u_L(t) \\ \frac{d[S_1]}{dt} = k_A [S_0] u_L(t) - (k_f + k_{CIS}) [S_1] - \\ \quad - k_{SM} [S_1] [M] \\ \frac{d[T_1]}{dt} = k_{CIS} [S_1] - k_p [T_1] - k_T [T_1] [{}^3O_2] \\ \quad - k_{TM} [T_1] [M] \\ \frac{d[{}^3O_2]}{dt} = u_O(t) - k_T [T_1] [{}^3O_2] + k_l [{}^1O_2] \\ \quad + k_{ox} [M] [{}^1O_2] + k_{Pb} [S_0] [{}^1O_2] \\ \frac{d[{}^1O_2]}{dt} = k_T [T_1] [{}^3O_2] - k_l [{}^1O_2] - k_{ox} [M] [{}^1O_2] \\ \quad - k_{Pb} [S_0] [{}^1O_2] \\ \frac{d[M]}{dt} = -k_{ox} [M] [{}^1O_2] - k_{SM} [S_1] [M] \\ \quad - k_{TM} [T_1] [M] \\ y_1(t) = [S_0] \\ y_2(t) = [{}^3O_2] \end{array} \right. \quad (1)$$

où $\mathbf{x} = ([S_0], [S_1], [T_1], [{}^3O_2], [{}^1O_2], [M])^T$, $\mathbf{u} = (u_L, u_P, u_O)$ et y désignent le vecteur d'état, le vecteur d'entrée et la variable de sortie respectivement, avec t est la variable de temps. La variable d'entrée u_L correspond à la puissance lumineuse générée par la source laser. La variable de sortie y désigne l'intensité de fluorescence mesurée par un spectrofluorimètre fibré. Tous les paramètres photophysiques du modèle sont recueillis dans Θ . Un résumé des notations utilisées par la suite est donné dans Tab. I. Le vecteur des paramètres est donné par

$$\Theta^T = [k_{CIS} \quad k_{Pb} \quad k_l \quad k_f \quad k_p \quad k_A \quad k_{ox} \quad k_{TM} \quad k_{SM} \quad k_T]$$

avec $\Theta \in \mathbb{P}$ et Θ_0 valeurs nominales des paramètres.

III. ANALYSE DE SENSIBILITÉ GLOBALE

Le choix de la méthode d'analyse de sensibilité [3] dépend de la complexité du modèle considéré, du nombre de paramètres, de la quantité d'information qu'on souhaitera obtenir et du coût de calcul autorisé. Les techniques d'analyse de sensibilité globale utilisées sont basées sur une décomposition ANOVA-HDMR [2], [4] qui permet d'écrire la sortie comme une somme finie de fonctions multidimensionnelles, sous les hypothèses suivantes : (1) la fonction y est carré intégrable, (2) les paramètres du modèle sont indépendants et distribués selon des lois uniformes $\mathcal{U}[0, 1]^{n_p}$. Afin de satisfaire ces hypothèses, nous

Symb.	Description	Unité
v_A	Vitesse d'absorption des photons	$mM \cdot s^{-1}$
u_P	Vitesse d'incorporation du PS	$mM \cdot s^{-1}$
u_O	Vitesse d'incorporation d'oxygène	$mM \cdot s^{-1}$
u_L	Irradiance	$mW \cdot cm^{-2}$
y_1, y_2	Intensités de fluorescence	<i>u.a.</i>
$[S_0]$	PS intraC. à l'état singulet repos	mM
$[S_1]$	PS intraC. à l'état singulet excité	mM
$[T_1]$	PS intraC. à l'état triplet excité	mM
3O_2	Oxygène à l'état triplet repos	mM
1O_2	Oxygène à l'état singulet excité	mM
$[M]$	Substrat organique intracellulaire	mM

avons normalisé les paramètres :

$$p_i = \frac{\theta_i - \theta_i^{min}}{\theta_i^{max} - \theta_i^{min}} \quad (2)$$

pour tout $i = 1, \dots, n_p$ et $\theta_i \in [\theta_i^{min}, \theta_i^{max}]$ plage de variation du paramètre θ_i .

En utilisant cette décomposition, nous pouvons déterminer quelle part de la variance de la réponse est due à la variance de chaque paramètre (ou ensemble de paramètres), définissant ainsi $2^{n_p} - 1$ variances $V_{i_1, \dots, i_s}(t_k, p_{i_1}, \dots, p_{i_s})$ avec $1 \leq i_1 < \dots < i_s \leq n_p$. Pour alléger l'estimation et l'interprétation des $2^{n_p} - 1$ fonctions de sensibilité

$$S_{i_1, \dots, i_s}(t_k) = \frac{V_{i_1, \dots, i_s}(t_k)}{V(t_k)} \quad (3)$$

avec $V(t_k)$ la variance totale de la sortie à l'instant $t = t_k \in \mathbb{T}$, Saltelli et al. en [3] ont alors introduit des fonctions de sensibilité totales

$$S_i^{tot}(t_k) = \frac{V_i(t_k) + \sum_{j \neq i} V_{i,j}(t_k) + \dots + V_{1, \dots, n_p}(t_k)}{V(t_k)} = \frac{V_i^{tot}(t_k)}{V(t_k)} \quad (4)$$

qui expriment la sensibilité totale de la réponse y à un certain paramètre p_i , c'est-à-dire la sensibilité à ce paramètre sous toutes ses formes (sensibilité au paramètre seul et sensibilité aux interactions de ce paramètre avec d'autres).

Afin d'appliquer cette technique à des systèmes dynamiques (et pas seulement à des systèmes statiques), nous avons calculé les fonctions de sensibilité totales pour tout $t_k \in \mathbb{T}$, représentant les instants de mesures envisagés dans un cadre expérimental réel. Les résultats sont présentés aux figures 1 et 2. Au-dessous du seuil de 0.2 (choix empirique), les fonctions de sensibilité ont été estimées comme négligeables. Au total, cinq paramètres sont jugés comme suffisamment sensibilisants vis-à-vis de la sortie : $k_A, k_P, k_T, k_{TM}, k_{CIS}$. Certains le sont en début d'expérience, les autres en fin.

Pour réaliser l'analyse de sensibilité du modèle de la PDT, nous avons adapté les algorithmes proposés par Saltelli et al. en [3] : (1) chaque paramètre Θ_i varie entre $\Theta_i^0 \cdot 10^{-1}$ et $\Theta_i^0 \cdot 10$, avec Θ_i^0 la valeur nominale du i -eme paramètre, (2) l'espace paramétrique est échantillonné par une méthode de Monte Carlo avec 50000 points, (3) t_k correspond aux instants de mesures.

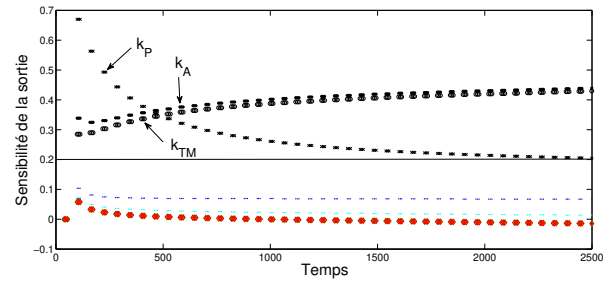


Fig. 1. Fonctions de sensibilité de la sortie y_1 : 3 paramètres sensibilisants. Seuil de signification fixé à 0.2

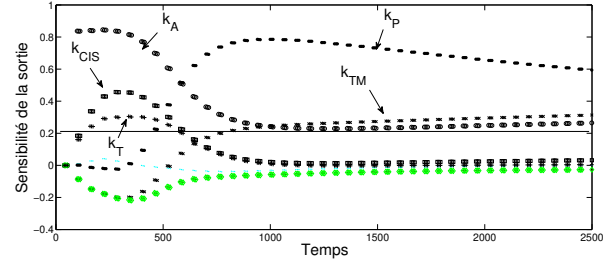


Fig. 2. Fonctions de sensibilité de la sortie y_2 : 5 paramètres sensibilisants. Seuil de signification fixé à 0.2

IV. CONCLUSIONS

Cet article traite l'analyse de sensibilité globale d'un modèle des photoréactions intracellulaires induites en thérapie photodynamique. Dans cette étude, nous avons simulé le protocole expérimental sous les contraintes *in vivo* suivantes : (i) l'irradiance est un signal carré de période 1 min, de rapport cyclique 1/2, et d'une durée de 40 min, (ii) on dispose de deux variables mesurées pour six variables d'état, et (iii) les mesures sont réalisées uniquement pendant la phase d'extinction du laser au rythme d'un prélèvement toutes les 10 secondes. Dans ces conditions, on démontre que seulement cinq paramètres du modèle sont sensibilisés. Ces cinq paramètres suffisent pour retrouver les macroparamètres photophysiques usuels. Ce résultat ouvre donc de nouvelles perspectives au sujet de l'évaluation *in vivo* des paramètres photophysiques de la PDT à partir des mesures de fluorescence liées aux concentrations en oxygène et agents photosensibilisants au sein de la tumeur. La prochaine étape de cette étude est la réalisation d'expériences pour confirmer ou infirmer cette hypothèse. Ces expériences seront réalisées à partir d'une plate-forme en cours de développement.

RÉFÉRENCES

- [1] S. Dobre, T. Bastogne, M. Barberi-Heyob, and A. Richard, "System identification of the intracellular photoreaction process induced by photodynamic therapy", *16th IEEE Mediterranean Conference on Control and Automation*, MED'08, Ajaccio, France, 2008.
- [2] H. Rabitz and Ö. F. Alis "General foundations of high-dimensional model representations", *Journal of Mathematical Chemistry*, 25, pp. 197-233, 1999.
- [3] A. Saltelli, M. Ratto, T. Andres, F. Campolongo, J. Cariboni, D. Gatelli, M. Saisana, S. Tarantola, "Global Sensitivity Analysis : The Primer", *Wiley-Interscience*, 2008.
- [4] I. M. Sobol', "Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates", *Mathematics and Computers in Simulation*, 55,1-3, pp. 271-280, 2001.