

# Analyse de sensibilité globale d'un modèle de Thérapie Photodynamique

Simona DOBRE<sup>1</sup>, Thierry BASTOGNE<sup>1</sup>, Muriel BARBERI-HEYOB<sup>2</sup>, Alain RICHARD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy - Université, CNRS UMR 7039, BP 70239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France,

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

## Introduction

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).

Un des axes de développement de la PDT est la mise au point des nouveaux médicaments photoactivables. Il existe plusieurs façons d'évaluer leur efficacité :

- Le coefficient d'absorption,  $\sigma_S$  du PS dans la région spectrale de la lumière d'excitation ;

- Le rendement quantique de PS à l'état triplet,  $\Phi_T = \frac{k_{CIS}}{k_{CIS} + k_f}$  ;

- le rendement quantique de production de l'oxygène singulet,  $\Phi_\Delta = \Phi_T \cdot \phi_{en} = \Phi_T \cdot \left( \frac{k_T [^3O_2]}{k_p + k_T [^3O_2]} \right)$  avec  $\phi_{en}$  - l'efficacité du transfert d'énergie.

Ces paramètres 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.

## Modélisation des photoréactions

Cette partie est consacrée à la modélisation des réactions de type II impliquées dans le mécanisme de production de l'oxygène singlet.

Liste des réactions possibles :

Réaction photochimique	Constante	Unité
1. $S_0 + hv_A \rightarrow S_1$	$V_A$	$M \cdot s^{-1}$
2. $S_1 \rightarrow S_0 + hv_F$	$k_F$	$s^{-1}$
3. $S_1 \rightarrow S_0$	$k_{IC}$	$s^{-1}$
4. $S_1 \rightarrow T_1$	$k_{ISC}$	$s^{-1}$
5. $T_1 \rightarrow S_0 + hv_P$	$k_P$	$s^{-1}$
6. $T_1 \rightarrow S_0$	$k_{TS}$	$s^{-1}$
7. $T_1 + ^3O_2 \rightarrow S_0 + ^1O_2$	$k_T$	$M^{-1} \cdot s^{-1}$
8. $^1O_2 + S_0 \rightarrow ^3O_2 + S(O)$	$k_{pb}$	$M^{-1} \cdot s^{-1}$
9. $^1O_2 \rightarrow ^3O_2 + hv_L$	$k_r$	$s^{-1}$
10. $^1O_2 \rightarrow ^3O_2$	$k_{nr}$	$s^{-1}$
11. $^1O_2 + M \rightarrow ^3O_2 + M(O)$	$k_{ox}$	$M^{-1} \cdot s^{-1}$
12. $S_1 + M \rightarrow \text{Photoproduits}$	$k_{SM}$	$M^{-1} \cdot s^{-1}$
13. $T_1 + M \rightarrow \text{Photoproduits}$	$k_{TM}$	$M^{-1} \cdot s^{-1}$

Les équations d'état correspondant aux photoréactions définies dans le Tab. I sont :

$$\begin{cases} \frac{d[S_0]}{dt} = u_p(t) + (k_F + k_{CI}) [S_1] - k_{pb} [^3O_2] [S_0] \\ \quad + (k_P + k_{TS}) [T_1] + k_T [T_1] [^3O_2] - k_A u_L(t) \\ \frac{d[S_1]}{dt} = k_A u_L(t) - (k_F + k_{CI} + k_{CIS}) [S_1] \\ \quad - k_{SM} [S_1] [M] \\ \frac{d[T_1]}{dt} = k_{CIS} [S_1] - (k_P + k_{TS}) [T_1] - k_T [T_1] [^3O_2] \\ \quad - k_{TM} [T_1] [M] \\ \frac{d[^3O_2]}{dt} = u_O - k_T [T_1] [^3O_2] + (k_r + k_{nr}) [^1O_2] \\ \frac{d[^1O_2]}{dt} = k_T [T_1] [^3O_2] - (k_r + k_{nr}) [^1O_2] \\ \quad - k_{ox} [M] [^1O_2] - k_{pb} [S_0] [^1O_2] \\ \frac{d[M]}{dt} = -k_{ox} [M] [^1O_2] - k_{SM} [S_1] [M] - k_{TM} [T_1] [M] \\ y(t, \Theta) = [S_0] \end{cases}$$

avec  $u_p$  - la vitesse incorporation du PS,  $u_L$  - l'irradiance, and  $u_O$  - la vitesse d'incorporation d'oxygène. Le vecteur des paramètres est donné par

$$\Theta^T = [k_{CIS} \ k_{pb} \ k_I \ k_f \ k_p \ k_A \ k_{ox} \ k_{TM} \ k_{SM} \ k_T \ u_O]$$

## Analyse de sensibilité globale

Les techniques d'analyse de sensibilité globale utilisées ici sont fondées sur une décomposition de Sobol, sous les hypothèses suivantes : (1) la fonction  $y$  est carré intégrable, (2) les paramètres du modèle sont indépendants et  $\mathbf{p} \in [0, 1]^{n_p}$ , où  $\mathbf{p}$  représentent les paramètres normalisés du modèle.

En utilisant cette méthode, 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

$$S_{i_1, \dots, i_s}(t_k) = \frac{V_{i_1, \dots, i_s}(t_k)}{V(t_k)} \quad (1)$$

avec  $V(t_k)$  la variance totale de la sortie à l'instant  $t = t_k \in \mathbb{T}$ , Saltelli et al. en [1] ont alors introduit des fonctions de sensibilité totales

$$S_i^{tot}(t_k) = \frac{V_i(t_k) + \sum_{j \neq i} V_{i,j}(t_k) + \dots + V_{1, \dots, n_p}(t_k)}{V(t_k)} = \frac{V_i^{tot}(t_k)}{V(t_k)} \quad (2)$$

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 (sen-

sibilité au paramètre seul et sensibilité aux interactions de ce paramètre avec d'autres).

Nous avons appliqué cette technique à des systèmes dynamiques en déterminant les fonctions de sensibilité totales pour tout  $t_k \in \mathbb{T}$ , représentant les instants de mesures envisagés dans un cadre expérimental réel.

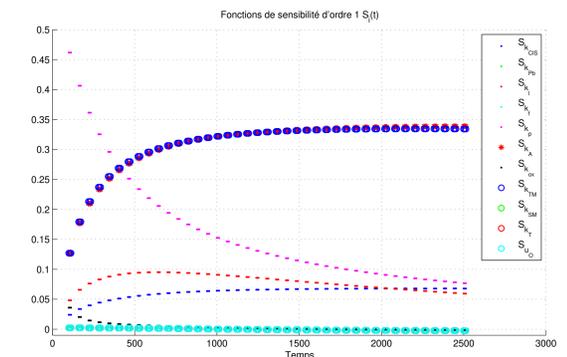


Figure 1 : Fonctions de sensibilité d'ordre 1 de la sortie  $y$

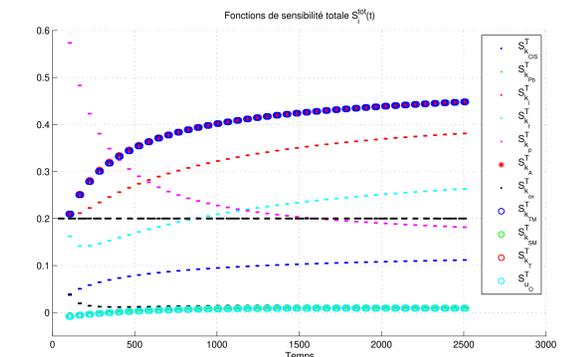


Figure 2 : Fonctions de sensibilité totales de la sortie  $y$  : 5 paramètres sensibilisants. Seuil de signification fixé à 0.2

⇒ cinq paramètres sont jugés comme suffisamment sensibilisés vis-à-vis de la sortie :  $k_A, k_p, k_I, k_{TM}, k_f$ .

## Références

[1] A. Saltelli, M. Ratto, T. Andres, F. Campolongo, J. Cariboni, D. Gattelli, M. Saisana, S. Tarantola, "Global Sensitivity Analysis : The Primer", Wiley-Interscience, 2008.