



HAL
open science

Analyses de sensibilité et d'identifiabilité globales. Application à l'estimation de paramètres photophysiques en thérapie photodynamique

Simona Dobre

► To cite this version:

Simona Dobre. Analyses de sensibilité et d'identifiabilité globales. Application à l'estimation de paramètres photophysiques en thérapie photodynamique. Automatique / Robotique. Université Henri Poincaré - Nancy I, 2010. Français. NNT: . tel-00550527

HAL Id: tel-00550527

<https://theses.hal.science/tel-00550527>

Submitted on 28 Dec 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

présentée pour l'obtention du

Doctorat de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1
(Spécialité Automatique, Traitement du Signal et Génie Informatique)

par

Simona DOBRE

Analyses de sensibilité et d'identifiabilité globales. Application à l'estimation de paramètres photophysiques en thérapie photodynamique

Soutenue publiquement le 22 Juin 2010

Composition du jury

<i>Président :</i>	D. WOLF	Professeur, Institut National Polytechnique de Lorraine.
<i>Rapporteurs :</i>	I. QUEINNEC	Directeur de Recherche, CNRS, LAAS.
	C. MOOG	Directeur de Recherche, CNRS, IRCCyN.
<i>Examineurs :</i>	E. BULLINGER	Françqu Assistant Professor, Université de Liège.
	A. RICHARD	Professeur à l'Université Henri Poincaré, Nancy 1, CRAN.
	T. BASTOGNE	Maître de Conférences à l'Université Henri Poincaré, Nancy 1, CRAN.

*à Dragos, Ioana et Andrei
à mes parents*

Remerciements

Je tiens à remercier avant tout, les membres du jury qui me font l'honneur de participer à l'examen de ce travail.

M. Thierry Bastogne, Maître de Conférences à l'Université Henri Poincaré Nancy 1, je vous remercie de m'avoir encadré, soutenu et fait partager votre passion pour la recherche tout au long de cette thèse. Un grand merci pour votre patience et votre grande disponibilité, ainsi que vos qualités humaines et scientifiques.

M. Alain Richard, Professeur à l'Université Henri Poincaré Nancy 1, je vous remercie de m'avoir guidé dans cette voie de la recherche et m'avoir su communiquer votre rigueur scientifique. Je vais manquer les discussions scientifiques lors de nos réunions d'avancement de thèse.

Mme. Isabelle Queinnec, Directeur de Recherche au CNRS, et M. Claude Moog, Directeur de Recherche au CNRS, je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail en tant que rapporteurs. J'apprécie vivement les remarques faites sur mon travail et je vous prie de croire en ma haute considération.

Mme Muriel Barberi-Heyob, Chargée de Recherche au CRAN, je vous remercie pour les clarifications données sur les questions portant sur la thérapie photodynamique et pour votre disponibilité.

M. Eric Bullinger, Francqui Assistant Professor à l'Université de Liège, et M. Didier Wolf, Professeur à l'Institut National Polytechnique de Lorraine, je vous suis profondément reconnaissante pour l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté de participer à ce jury de thèse.

Un grand merci à M. Pierre Vallois, Professeur à l'Université Henri Poincaré Nancy 1, pour sa disponibilité et sa patience lors de nos réunions « mathématiques » sur les correspondances entre les analyses globales de sensibilité et d'identifiabilité. Merci également à Nicolae Cindea pour les réponses apportées concernant les différentes démonstrations que j'essayais de formaliser.

Merci à tous mes amis doctorants et docteurs (du quatrième, cinquième et sixième étage) du CRAN, et d'ailleurs, pour tous les moments inoubliables de travail et de pause.

Merci à Junbo, Xijing, Abdelhamid, Vincent, Souleyman, Samir, Ali, Kamel, Idriss, Leila, Nicolas, Pierre, Gabriela, Esma, Carlos ...

Merci aux filles Sabine, Marion, Christelle, Corinne pour leurs gentils mots.

Merci également à Fred, Taha, Cédric, Patrick, Didier, Dominique, Jean-Christophe, David, Charles, Jean-Marie, Hugues et autres permanents pour leurs encouragements.

Special thanks to

Alina et Coriolan, Sebastian et Georgeta, Loredana et Marius, Nicolae, Bogdan, et tous les autres amis roumains, pour leur amitié et les bons moments passés ensemble.

Mes amis (doctorants et docteurs) de Supélec, parmi lesquels on compte particulièrement Spilios, Dorin, Veronica, pour leur amitié.

Je ne remercie jamais assez Dragos et mes parents pour leur soutien et leur amour (prouvé surtout dans les moments difficiles).

Je remercie au reste de ma famille pour leur soutien.

Table des matières

Table des matières	viii
Notations	ix
Introduction	1
1 La thérapie photodynamique	7
1.1 Introduction à la thérapie photodynamique	7
1.1.1 Historique	8
1.1.2 Facteurs régissant l'efficacité du traitement	10
1.1.2.1 Le photosensibilisateur idéal	10
1.1.2.2 Interaction tissus – lumière	12
1.1.2.3 Oxygène	18
1.1.3 Mécanismes d'éradication tumorale après PDT	18
1.1.4 Condition expérimentale : étude <i>in vivo</i>	21
1.1.4.1 Détails sur le modèle animal	21
1.1.4.2 Protocole PDT	22
1.2 Phase phototoxique du traitement <i>in vivo</i>	25
1.2.1 Réactions photochimiques	26
1.2.2 Construction d'un modèle	31
1.2.3 Comparaison de l'efficacité des photosensibilisants	33
1.3 Conclusions	34
2 Identifiabilité des paramètres	37
2.1 Problème inverse - notions générales	37
2.2 Identification des systèmes	38

2.2.1	Discernabilité des structures	39
2.2.2	Identifiabilité des paramètres	40
2.3	Identifiabilité <i>a priori</i>	42
2.3.1	Cadre d'étude de l'identifiabilité <i>a priori</i>	42
2.3.2	Définitions de l'identifiabilité <i>a priori</i>	42
2.3.3	Méthodes d'identifiabilité <i>a priori</i>	44
2.4	Identifiabilité <i>a posteriori</i>	45
2.4.1	Cadre d'étude de l'identifiabilité <i>a posteriori</i>	45
2.4.2	Définitions de l'identifiabilité <i>a posteriori</i>	46
2.4.3	Méthode d'identifiabilité <i>a posteriori</i> locale	46
2.5	Identifiabilité pratique	50
2.5.1	Cadre d'étude de l'identifiabilité pratique	50
2.5.2	Approche fondée sur l'estimateur des moindres carrés	51
2.5.3	Lien avec les plans d'expériences optimaux	52
2.5.4	Classification hiérarchique des paramètres identifiables en pratique	53
2.5.4.1	Classification selon des mesures de sensibilité	54
2.5.4.2	Classification selon des indices de multicollinéarité	54
2.5.4.3	Classifications hybrides	56
2.6	Identifiabilité orientée convergence en probabilité	58
2.7	Analyse d'identifiabilité du modèle des réactions de type II en photodynamique	59
2.7.1	Fonctions de sensibilité	61
2.7.1.1	Approche analytique	61
2.7.1.2	Approche numérique (Diffedge©)	61
2.7.2	Identifiabilité <i>a posteriori</i> locale	61
2.7.3	Identifiabilité pratique locale	63
2.7.3.1	Classifications selon des mesures de sensibilité	63
2.7.3.2	Classification selon des indices de multicollinéarité	63
2.7.3.3	Classification hybride	64
2.7.4	Analyse critique des résultats	65
2.8	Conclusions	66
3	Analyse de sensibilité globale	69

3.1	Introduction à l'analyse de sensibilité	69
3.1.1	Analyse de sensibilité vs analyse d'incertitude	70
3.2	Méthodes d'analyse de sensibilité	71
3.2.1	Méthodes de criblage	73
3.2.2	Analyse de sensibilité locale	73
3.2.3	Analyse de la sensibilité globale	73
3.3	Méthodes fondées sur l'analyse de la variance	74
3.3.1	Notions générales	74
3.3.2	Fonctions de sensibilité	74
3.3.2.1	Mesures de sensibilité pour les modèles linéaires en les paramètres	74
3.3.2.2	Mesures de sensibilité pour les modèles non-linéaires	75
3.3.3	Calcul des fonctions de sensibilité	80
3.3.3.1	Algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité	81
3.4	Application au modèle des réactions de type II en PDT	84
3.4.1	Analyse de sensibilité globale	85
3.4.2	Estimation des fonctions de sensibilité	85
3.4.2.1	Échantillonnage de l'espace paramétrique	86
3.4.3	Parallélisation du calcul	86
3.4.4	Résultats d'analyse de sensibilité	87
3.4.5	Analyse critique des résultats	89
4	Contributions aux équivalences d'analyses globales	91
4.1	Etude bibliographique	91
4.2	Correspondances des résultats d'analyse de sensibilité et d'identifiabilité	93
4.2.1	Définitions des fonctions Ψ_i , Ω_i et $\Omega_{i,j}$	93
4.2.2	Fonctions de sensibilité totale nulles	94
4.2.3	Conséquences de la colinéarité des fonctions Ψ_i et Ψ_j	96
4.2.3.1	Etude de la colinéarité des fonctions Ψ_i et Ψ_j	96
4.2.3.2	Conséquences de la colinéarité des fonctions Ω_i , $\Omega_{i,j}$ et Ω_j sur la corrélation des fonctions de sensibilité totale, S_{T_i} et S_{T_j}	99
4.2.3.3	Conséquence de la colinéarité des fonctions Ω_i , $\Omega_{i,j}$ et Ω_j sur la non-identifiabilité mutuelle des paramètres p_i et p_j	99

4.2.4	Exemples académiques	100
4.2.4.1	Exemple illustrant la non-identifiabilité <i>a priori</i>	100
4.2.4.2	Exemple illustrant la non-identifiabilité <i>a posteriori</i>	102
4.2.5	Etude sur l'injectivité de la réponse	104
4.3	Discussion et Conclusion	104
Conclusions		107
A Fonctions de sensibilité : approche analytique		113
A.1	Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_1, θ_j}	114
A.2	Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_2, θ_j}	114
A.3	Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_3, θ_j}	114
A.4	Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_4, θ_j}	115
A.5	Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_5, θ_j}	115
A.6	Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_6, θ_j}	115
A.7	Conclusions	116
B Estimation des fonctions de sensibilité - Astuces		117
B.1	Échantillonnage de l'espace paramétrique	117
B.2	Parallélisation du calcul	117
C Méthode d'identifiabilité par série Taylor		121
Liste des figures		128
Liste des tableaux		129
Bibliographie		142

Notations

Typographie

Minuscule ordinaire	scalaire
Minuscule grasse	vecteur colonne - les vecteurs ligne s'écriront comme des vecteurs colonne transposés
Majuscule grasse	matrice
Majuscule relief	ensemble (par exemple \mathbb{P} , \mathbb{R} , \mathbb{T} , \mathbb{U})
a_i	i-ème composante du vecteur \mathbf{a}
$m_{i,j}$	élément situé à l'intersection de la i-ème ligne et de la j-ème colonne de la matrice \mathbf{M}
\mathbf{M}^{-1}	inverse de la matrice \mathbf{M}
\mathbf{M}^T et \mathbf{m}^t	transposée de la matrice \mathbf{M} et du vecteur \mathbf{m}
$ \cdot $	norme
$\ \cdot\ $	norme euclidienne
$[\cdot]$	concentration d'un espèce (exprimée en M ou mM)

Abréviations et acronymes

ERO	espèce réactive de l'oxygène
Hp	hématoporphyrine
HpD	hématoporphyrin dérivée
HDMR	High Dimensional Model Representation
i.i.d.	indépendantes et identiquement distribuées
IDL	intervalle drogue – lumière
PDT	PhotoDynamic Therapy
PS	photosensibilisateur, agent photosensibilisant
u.a	unité arbitraire.
v.a.	variable aléatoire
VTP	Vasculat Targeted Photodynamic Therapy
U87	lignée tumorale (glioblastome multiforme humain).

Symboles et fonctions

\hat{a}	estimation de l'aire d'une gaussienne ;
α_a et α_{S_0}	coefficient d'absorption
α_d	coefficient de diffusion
α_t	coefficient total d'atténuation ($\alpha_t = \alpha_a + \alpha_d$)
$\arg \max J(\boldsymbol{\theta})$	valeur (ou ensemble des valeurs) de $\boldsymbol{\theta}$ qui maximise $J(\cdot)$
$\arg \min J(\boldsymbol{\theta})$	valeur (ou ensemble des valeurs) de $\boldsymbol{\theta}$ qui minimise $J(\cdot)$
$\text{cond}(\cdot)$	conditionnement d'une matrice
$\det(\cdot)$	déterminant d'une matrice
$d\boldsymbol{\theta}$	écart entre $\boldsymbol{\theta}$ et $\boldsymbol{\theta}^0$, $d\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^0$
ε	coefficient d'extinction
e_y	erreur de sortie
\mathbf{F}	matrice d'information de Fisher
F_λ	spectre de fluorescence
h	constante de Planck ($6.623 \cdot 10^{-34} J \cdot s$)
I_F	intensité de fluorescence (<i>u.a.</i>)
λ	longueur d'onde (<i>nm</i>)
$\lambda_{\min}(\mathbf{M})$	la plus petite valeur propre de la matrice \mathbf{M}
$\lambda_{\max}(\mathbf{M})$	la plus grande valeur propre de la matrice \mathbf{M}
$\mathcal{M}(\cdot)$	structure de modèles
$\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta})$	modèle de structure $\mathcal{M}(\cdot)$ et de paramètres $\boldsymbol{\theta}$
ν	fréquence d'onde ($\nu = c/\lambda$)
n_p	nombre de paramètres
n_u	nombre d'entrées (dimension de \mathbf{u})
n_x	nombre de variables d'état
n_y	nombre de sorties
$\mathcal{N}(m, v)$	distribution d'une variable aléatoire normale (ou gaussienne) de moyenne m et de variance v
N	nombre de temps de mesure
N_{sim}	nombre de points utilisés pour échantillonner l'espace (paramétrique)
$\boldsymbol{\theta}$	vecteur des paramètres à estimer (de dimension n_p)
\mathbf{p}	vecteur des paramètres normalisés (de dimension n_p) et appartenant à $[0, 1]^{n_p}$
\mathbb{P}	ensemble paramétrique admissible <i>a priori</i>
$\boldsymbol{\theta}^*$	vraie valeur des paramètres
$\hat{\boldsymbol{\theta}}$	estimée des paramètres associée à un optimum globale de $J(\cdot)$
$\boldsymbol{\theta}^0$	valeur nominale des paramètres
Ξ	vecteur d'hyperparamètres (par exemple termes de pondération à choisir par l'utilisateur)

Suite page suivante

\mathbf{Q}	matrice de pondération (diagonale)
R_k^2	coefficient de détermination entre les spectres mesurés et estimés (à l'instant t_k)
\mathcal{S}	système
$s_{y,\theta_i}(t_k, \boldsymbol{\theta}^0, u)$	la fonction de sensibilité de la sortie $y(t_k, \boldsymbol{\theta}, u)$ par rapport au paramètre θ_i et dans le voisinage de $\boldsymbol{\theta}^0$, pour u donnée et à l'instant t_k . Correspondant à un élément de la matrice de sensibilité, $\mathbf{S}_y(k, i)$
\mathbf{s}_{y,θ_i}	colonne de la matrice de sensibilité \mathbf{S}_y , $\mathbf{s}_{y,\theta_i} = [s_{y,\theta_i}(t_1, \boldsymbol{\theta}^0, u), \dots, s_{y,\theta_i}(t_N, \boldsymbol{\theta}^0, u)]^T$
$\bar{s}_{y,\theta_i}(t_k, \boldsymbol{\theta}^0, u)$	fonction de sensibilité normalisée, $\bar{s}_{y,\theta_i} = \left. \frac{\partial y(t_k, \boldsymbol{\theta}, u)}{\partial \theta_i} \right _{\boldsymbol{\theta}=\boldsymbol{\theta}^0} \cdot \theta_i^0$
$\tilde{s}_{y,\theta_i}(t_k, \boldsymbol{\theta}^0, u)$	fonction de sensibilité logarithmique, $\tilde{s}_{y,\theta_i} = \left. \frac{\partial \ln y(t_k, \boldsymbol{\theta}, u)}{\partial \ln \theta_i} \right _{\boldsymbol{\theta}=\boldsymbol{\theta}^0}$
$\check{s}_{y,\theta_i}(t_k, \boldsymbol{\theta}^0, u)$	fonction de sensibilité logarithmique normalisée, $\check{s}_{y,\theta_i} = \frac{\tilde{s}_{y,\theta_i}}{\ \tilde{s}_{y,\theta_i}\ }$
$\mathbf{S}_y(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u})$	matrice de sensibilité de la sortie y par rapport aux paramètres, évaluée en $\boldsymbol{\theta}^0$, aux instants de mesure $\{t_1, \dots, t_N\}$ et pour (u, \mathbf{x}_0) données
$S_i(t)$	Fonction de sensibilité (globale) de la sortie par rapport à l'effet direct du paramètre p_i
$S_{T_i}(t)$	Fonction de sensibilité (globale) totale de la sortie par rapport au paramètre p_i
$\hat{\sigma}$	estimation de la largeur d'une gaussienne
σ_S, σ_T	durées de vie moyennes du PS à l'état singulet excité, respectivement triplet excité
t, t_k	variable indépendante (généralement le temps), prenant éventuellement des valeurs discrètes.
tol	tolérance (MATLAB [®]) pour le calcul du rang d'une matrice
T	période du signal d'entrée
T_s	période d'échantillonnage d'un système à temps continu
\mathbb{T}	ensemble des instants de mesure, $\{t_1, \dots, t_N\}$
$\text{tr}(M)$	somme des éléments diagonaux de la matrice carrée M
t_L	temps d'exposition à la lumière
t_{off}	demi-périodes où le laser est éteint (protocole PDT)
u_L	éclairage énergétique ("fluence rate", souvent traduite par irradiance et correspondant à une densité de puissance lumineuse par unité de surface) (W/cm^2)
$\mathcal{U}(a, b)$	loi uniforme entre a et b
u_O	vitesse d'incorporation de l'oxygène ($mM \cdot s^{-1}$)
u_P	vitesse d'incorporation du PS ($mM \cdot s^{-1}$)
$\mathcal{V}(\boldsymbol{\theta}^0)$	un voisinage de $\boldsymbol{\theta}^*$

Suite page suivante

v_A	vitesse d'absorption des photons
$V(t)$	variance totale de la sortie y par rapport au paramètres
$V_i(t)$	variance "de premier ordre" de la sortie y par rapport au paramètre p_i
$V_{T_i}(t)$	variance "totale" de la sortie y par rapport au paramètre p_i
v.a.i.	variables (ou vecteurs) aléatoires indépendant(e)s
\mathbf{x}	vecteur d'état (de dimension n_x)
$\mathbf{y}_m(t_k)$	vecteur de mesure des variables de sortie du système
$\mathbf{y}(t, \boldsymbol{\theta})$	vecteur des sorties modèle correspondant à $\mathbf{y}(t)$
Φ_{CIS}	rendement quantique de la conversion intersystème
Φ_{Δ}	rendement quantique de production de l'oxygène singulet
Φ_F	rendements quantique de fluorescence
Φ_P	rendement quantique de phosphorescence
ϕ_{eff}	efficacité du transfert d'énergie
Ψ_i	fonction représentant l'effet total sur la sortie y vis-à-vis du paramètre p_i
$v(t_k)$	regroupe les effets conjugués des bruits de mesure, des perturbations environnantes et des erreurs numériques de simulation

Principales variables de la phase photocytotoxique

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	Intensité de fluorescence	<i>u.a</i>
$[S_0]$	PS. intracellulaire à l'état repos	mM
$[S_1]$	PS. intracellulaire à l'état singulet excité	mM
$[T_1]$	PS. intracellulaire 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

Photoréactions de la PDT :

No.	Type de réaction	Réaction photochimique	Vitesse
1	Absorption (A)	$S_0 + h\nu_A \rightarrow S_1$	$k_A \cdot u_L \cdot [S_0]$
2	Conversion Interne (CI)	$S_1 \xrightarrow{CI} S_0$	$k_{CI} [S_1]$
3	Fuorescence (F)	$S_1 \rightarrow S_0 + h\nu_F$	$k_F [S_1]$
4	Conversion Intersystème (CIS)	$S_1 \xrightarrow{CIS} T_1$	$k_{CIS} [S_1]$
5	Phosphorescence (P)	$T_1 \rightarrow S_0 + h\nu_P$	$k_P [T_1]$
6	Conversion Intersystème 2 (TS)	$T_1 \xrightarrow{TS} S_0$	$k_{TS} [T_1]$
7	Luminescence (L)	${}^1O_2 \rightarrow {}^3O_2 + h\nu_L$	$k_L [{}^1O_2]$
8	Transfert d'énergie (T)	$T_1 + {}^3O_2 \rightarrow S_0 + {}^1O_2$	$k_T [T_1] [{}^3O_2]$
9	Photoblanchiment (Pb)	${}^1O_2 + S_0 \rightarrow {}^3O_2 + P(O)$	$k_{Pb} [{}^1O_2] [S_0]$
10	Oxydation (ox)	${}^1O_2 + M \rightarrow {}^3O_2 + M(O)$	$k_{ox} [{}^1O_2] [M]$
11	Réaction entre S_1 et M (SM)	$S_1 + M \rightarrow \text{Photoproduits}$	$k_{SM} [S_1] [M]$
12	Réaction entre T_1 et M (TM)	$T_1 + M \rightarrow \text{Photoproduits}$	$k_{TM} [T_1] [M]$

Introduction

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été développés au Centre de Recherche en Automatique de Nancy (Nancy-Université, CNRS UMR 7039) au sein du groupe thématique “Identification, Restauration, Images et Signaux” et en collaboration avec le groupe thématique “Ingénierie pour la Santé”. Ils s’inscrivent dans le cadre de la Biologie Intégrative, domaine de recherche interdisciplinaire né au début des années 2000. Cette discipline a pour but d’étudier le fonctionnement d’un organisme vivant en recueillant des données biologiques quantitatives utilisées ensuite pour élaborer des modèles mathématiques, explicatifs et prédictifs pouvant servir à des fins thérapeutiques.

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n’importe quelle partie de l’organisme. L’une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d’autres organes, formant ce qu’on appelle des métastases. Le cancer est une des principales causes de décès dans le monde et le nombre de cas augmente. Ainsi, l’organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une augmentation de 45% du nombre de décès par cancer dans le monde entre 2007 et 2030 (de 7.9 à 11.5 millions), en partie à cause de l’accroissement et du vieillissement de la population. De plus, il est estimé que le nombre de nouveaux cas passera de 11.3 millions en 2007 à 15.5 millions en 2030. Malgré les avancées scientifiques dues notamment au génie chimique, au génie génétique et au génie biomédical, cette maladie reste encore un verrou scientifique majeur.

Le sujet de thèse traite de la modélisation de la phase photocytotoxique de la thérapie photodynamique (PhotoDynamic Therapy, PDT), utilisée et développée au Centre Alexis Vautrin (Centre de Lutte Contre le Cancer de Nancy) pour traiter certains cancers. La thérapie photodynamique utilise un agent photosensibilisant (photosensibilisateur, PS), injecté aux patients, qui se concentre dans les tissus pathologiques. Cet agent est ensuite activé par une lumière d’une longueur d’onde précise produisant, après une cascade de réactions, des espèces réactives de l’oxygène dont l’oxygène singulet (l’espèce cytotoxique) qui endommagent les cellules cancéreuses. L’efficacité et la reproductibilité des réponses de cette thérapie reposent principalement sur les propriétés chimiques et photobiologiques du photosensibilisateur, les conditions d’illumination, la disponibilité en oxygène et la sensibilité intrinsèque de la cible. La contribution relative de chacun de ces facteurs a des conséquences sur l’efficacité du traitement.

La complexité de cette thérapie est liée au fait que les espèces cytotoxiques sont générées *in situ*. Plusieurs autres facteurs viennent s'ajouter, comme l'hétérogénéité spatiale dans la tumeur du photosensibilisateur et de l'oxygène (due à la vascularisation inhomogène des différentes zones de la tumeur) et de la lumière (hétérogénéité des propriétés optiques des tissus, absorption lumineuse par les fluorophores endogènes et par le PS qui limite la pénétration de la lumière). En outre, différents facteurs qui influencent le traitement, comme la disponibilité en oxygène, la concentration et localisation du photosensibilisant et les propriétés optiques des tissus, varient au cours du temps.

Un des axes de développement de la PDT est la mise au point de nouveaux agents photosensibilisants. Il existe plusieurs façons d'évaluer leur efficacité, dont une concerne leur capacité à produire des espèces cytotoxiques. La comparaison de l'activité cytotoxique des agents photosensibilisants repose usuellement sur celle d'indicateurs photophysiques comme les rendements quantiques de l'oxygène singulet, les temps de vie moyens des différentes espèces et le coefficient d'absorption du photosensibilisateur dans la région spectrale de la lumière d'excitation. Ces indicateurs sont généralement estimés à partir d'expériences *in vitro*, mais ils ne peuvent pas toujours prévoir l'action cytotoxique *in vivo*. Jusqu'à présent, il n'existe aucune approche permettant de mesurer ces coefficients dans le contexte *in vivo*. Nous proposons ici de reformuler cette question comme un problème d'estimation des paramètres d'un modèle dynamique de la phase photocytotoxique de la PDT. Mais pour résoudre ce problème, il est préalablement nécessaire d'étudier l'identifiabilité des paramètres et en particulier dans un cadre expérimental réaliste.

Le premier point abordé pendant la thèse fut la construction d'un modèle mathématique associé à la phase photocytotoxique du traitement. Ce modèle comporte six équations différentielles non linéaires, six variables d'état, dix paramètres photophysiques, deux variables d'entrée, une variable de perturbation et une variable de mesure. Ce modèle a pour finalité l'évaluation de l'efficacité *in vivo* de nouveaux photosensibilisateurs sur une lignée cellulaire de cancer donnée.

Deuxièmement, afin d'analyser la faisabilité de l'estimation des paramètres du modèle, des études d'identifiabilité ont été menées. Devant la richesse des travaux portant sur le concept d'identifiabilité et ses différentes définitions, nous proposons la classification en quatre concepts d'identifiabilité. L'identifiabilité *a priori* [WALTER et PRONZATO (1994)] étudie l'existence, l'unicité et la continuité (les trois conditions de Hadamard d'un problème *bien posé*, [HADAMARD (1902)]) d'une solution à l'estimation des paramètres d'une structure de modèle dans un cadre idéal (indépendamment des données). Une fois l'identifiabilité *a priori* de la structure démontrée, il est alors important de vérifier que l'unicité de la solution du problème inverse est également garantie *a posteriori* dans le cadre expérimental (les signaux entrée–sortie sont non-bruités, le signal d'entrée et les instants de mesure sont fixés) : il s'agit alors de l'identifiabilité *a posteriori*. Dans [DOBRE *et al.* (2007, 2008a,b)], nous avons montré que tous les paramètres du modèle considéré étaient *a posteriori* localement identifiables. Une troisième classe vient se rajouter : l'identifiabilité pratique, qui prend en plus en compte le bruit sur les données [DOCHAIN et VANROLLEGHEM (2001)]. Dans ce

cadre, notre contribution fut de proposer une méthode de classification des paramètres identifiables localement en pratique, en deux étapes :

- une première classification des paramètres selon des mesures de sensibilité (principalement selon les normes 1 et 2 des fonctions de sensibilité) ;
- une deuxième classification des paramètres selon des indices de multicolinéarité : une distance E-modifié d'une matrice proportionnelle à la matrice d'information de Fisher. Les résultats de cette classification sont comparés avec deux autres distances : une proposée dans [BRUN *et al.* (2001)] et l'autre dans [BELSLEY *et al.* (2004)].
- une troisième classification est proposée seulement à titre informatif, portant sur une distance D-optimale.

En particulier, à la seconde étape, la distance proposée dans [BRUN *et al.* (2001)] peut s'avérer trop optimiste. C'est notamment le cas dans notre application. Nous expliquons les raisons de ce défaut par l'utilisation d'une matrice normalisée, ce qui consiste à multiplier la matrice de sensibilité S_y par une matrice diagonale qui pourrait être mal conditionnée. Pour résoudre ce problème, nous proposons d'utiliser deux autres distances.

Dans notre application, nous mettons en évidence l'écart très important entre les résultats de l'identifiabilité locale *a priori* (dix paramètres identifiables) et ceux de l'identifiabilité locale pratique (un seul paramètre identifiable). Ceci souligne le fait que si les identifiabilités locales *a priori* et *a posteriori* sont des conditions nécessaires, elles ne sont pour autant pas du tout suffisantes dans un cadre expérimental où le choix du signal d'excitation, celui de la période d'échantillonnage et celui des capteurs sont fortement limités.

Un quatrième point de vue sur l'identifiabilité est celui relatif à l'étude de la convergence en probabilité de l'estimateur des paramètres, que nous ne considérons pas dans ce travail.

La large variabilité des paramètres photophysiques et photochimiques en PDT nécessite d'étendre notre étude d'identifiabilité à tout l'espace paramétrique et non seulement au voisinage de valeurs nominales des paramètres. Une méthode d'identifiabilité *a posteriori* globale applicable à des modèles non linéaires est donc nécessaire. Il existe plusieurs approches permettant d'évaluer l'identifiabilité *a priori* globale de tels modèles [AUDOLY *et al.* (2001) ; DENIS-VIDAL *et al.* (1999)]. Avec l'aide de Liliane Denis-Vidal, la méthode de similarités a permis de conclure à l'identifiabilité *a priori* globale du modèle de photocytotoxicité avec une seule variable de sortie (le signal d'intensité de fluorescence associé à la concentration en PS) [DOBRE *et al.* (2008a)] . Mais qu'en est-il dans un cadre expérimental réaliste ? Le manque de méthode visant à tester les identifiabilités globales *a posteriori* et pratique nous a orienté vers d'autres approches comme l'analyse de sensibilité.

Nous avons appliqué une méthode d'analyse de sensibilité globale fondée sur l'étude de la variance au cas des systèmes dynamiques, afin d'estimer les fonctions de sensibilité globale de l'intensité

de fluorescence du photosensibilisateur. L'étude a montré seulement quatre paramètres suffisamment sensibilisants [DOBRE *et al.* (2009, 2010a)]. Toutefois on a observé que deux des fonctions de sensibilité significatives étaient très proches l'une de l'autre. Cette proximité pose la question de l'identifiabilité mutuelle des paramètres correspondants dans les conditions expérimentales de l'étude. Cette interrogation en soulève une autre : que peut-on conclure réellement des résultats d'une analyse de sensibilité globale en matière d'identifiabilité ? En effet, on constate régulièrement dans la littérature, et en particulier dans les problèmes de biologie intégrative, que les approches d'analyse de sensibilité globale sont utilisées pour étudier l'identifiabilité des paramètres sans pour autant justifier rigoureusement du lien entre les deux problèmes.

Il nous a donc paru opportun d'examiner les liens entre les analyses globales de sensibilité et d'identifiabilité. Nous avons constaté que dans la littérature ces liens se résument à des résultats locaux. Nous avons abordé ce problème (des liens entre les analyses globales) en employant une décomposition particulière du signal de sortie sur une base de fonctions appropriée à cette analyse. A partir de cette décomposition, nous avons construit des fonctions, appelées fonctions Ψ_i , représentant l'effet total sur la sortie du paramètre θ_i .

Nous avons montré que plusieurs liens existent, et nous les avons séparés en trois classes [DOBRE *et al.* (2010b)] :

- une fonction Ψ_i nulle implique des fonctions de sensibilité (du premier ordre et totales) nulles et la non-identifiabilité du paramètre θ_i (plus précisément la non-observabilité du paramètre en question). Le lien entre la nullité des fonctions de sensibilité et la nullité des fonctions composantes de la décomposition HDMR dépendantes en θ_i a été déjà illustré dans [SOBOL (1993)] ;
- des fonctions Ψ_i et Ψ_j dépendantes linéairement par rapport au temps, impliquant la corrélation des fonctions de sensibilité totales, S_{T_i} et S_{T_j} , ainsi que la non-identifiabilité de l'un des deux paramètres ;
- une fonction Ψ_i non-injective par rapport au paramètre θ_i peut aussi entraîner la non-identifiabilité du paramètre en question.

Ce mémoire revendique trois contributions scientifiques : la première est d'ordre théorique (chapitre 4) et les deux autres sont méthodologiques (chapitres 2 et 3). En outre, nous présentons un travail d'application des méthodes proposées au cas de la thérapie photodynamique.

Le mémoire de thèse est structuré en quatre chapitres et trois annexes.

Dans le premier chapitre, nous présentons les généralités de la thérapie photodynamique, en se

concentrant sur la phase d'activation du médicament. Cette phase suppose une séquence de photoréactions ayant comme finalité la production d'espèces réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet. Un modèle de photoréactions de type II, constitué de six équations différentielles non linéaires et dix paramètres, est développé avant de décrire les conditions et données expérimentales. Nous montrons que les indicateurs photophysiques, employés pour analyser l'efficacité cytotoxique des photosensibilisateurs peuvent être exprimés en fonction des paramètres du modèle.

Le second chapitre est dédié au problème de l'identifiabilité pratique locale des systèmes dynamiques. Nous commençons par présenter et classer les différentes définitions de l'identifiabilité selon quatre catégories : identifiabilité *a priori*, identifiabilité *a posteriori*, identifiabilité pratique et l'identifiabilité orientée convergence en probabilité. Nous proposons ensuite une nouvelle méthode de sélection des paramètres localement identifiables en pratique fondée sur la classification hiérarchique des fonctions de sensibilité (en tenant compte d'une part de leur norme L2 et d'autre part de leur colinéarité). Ce chapitre se termine par la présentation des résultats de la méthode appliquée au modèle de la phase phototoxique de la thérapie photodynamique, présenté au chapitre précédent.

Le manque de méthode visant à tester les identifiabilités globales *a posteriori* ou pratique, nous a orienté vers d'autres approches comme l'analyse de sensibilité. Le troisième chapitre est consacré à la présentation des méthodes d'analyse de sensibilité. Ces méthodes peuvent être groupées en trois classes : les méthodes locales, les méthodes de criblage et les méthodes globales. Nous ne nous intéressons ici qu'à cette dernière classe et parmi les méthodes existantes, aux méthodes fondées sur l'étude de la variance (connues aussi dans la littérature comme les méthodes de Sobol'). Dans la deuxième partie du chapitre, cette méthode est appliquée au cas des systèmes dynamiques. Les résultats d'application de cette approche au problème de la thérapie photodynamique sont présentés en fin de chapitre.

Le dernier chapitre de ce manuscrit est consacré aux relations entre identifiabilité et analyse de sensibilité à l'échelle globale du domaine des paramètres. Dans ce contexte, nous proposons une contribution théorique originale dans laquelle nous établissons de nouveaux ponts entre les deux notions en utilisant la décomposition HDMR de Sobol'.

Chapitre 1

La thérapie photodynamique

Depuis 1988, le CRAN travaille en partenariat étroit avec les médecins et les biologistes sur la thérapie photodynamique, conjointement avec le Centre Alexis Vautrin (Centre de Lutte contre le Cancer de Nancy). Cette thérapie implique l'action combinée de trois composantes : un agent photosensibilisant, l'oxygène et de la lumière.

Ce chapitre commence par décrire les généralités sur la thérapie photodynamique : historique, étude des facteurs régissant l'efficacité du traitement, mécanismes d'éradication tumorale, ainsi qu'une description du cadre expérimental. Ensuite nous nous concentrons sur la phase d'activation de l'agent photosensibilisant. Cette phase suppose une séquence de réactions ayant comme finalité la production d'espèces réactives de l'oxygène. Un modèle des photoréactions, constitué de six équations différentielles non linéaires, est développé à la fin du chapitre.

1.1 Introduction à la thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique ou PDT (PhotoDynamic Therapy) est préconisée dans le traitement de certaines maladies dermatologiques, ophtalmologiques et en oncologie. Celle-ci associe l'action conjuguée d'une molécule photoactivable (agent photosensibilisant ou photosensibilisateur, PS), de la lumière et de l'oxygène. Les premières applications cancérologiques datent de 1975 (Dougherty aux États-Unis et Hayata au Japon). Cette thérapie se distingue de la photochimiothérapie qui n'implique pas l'oxygène et de la photothérapie utilisant les propriétés intrinsèques de la lumière.

Dans cette première partie nous présentons une synthèse bibliographique, issue en majeure partie des mémoires de thèse de Lorraine Tirand [[TIRAND \(2007\)](#)] et Noémie Thomas [[THOMAS \(2009\)](#)]. Nous commençons par un bref historique de cette thérapie. Ensuite, les propriétés « idéales » d'un agent photosensibilisant sont détaillées, suivies par les différents mécanismes d'éradication tumorale et la description du cadre expérimental.

1.1.1 Historique

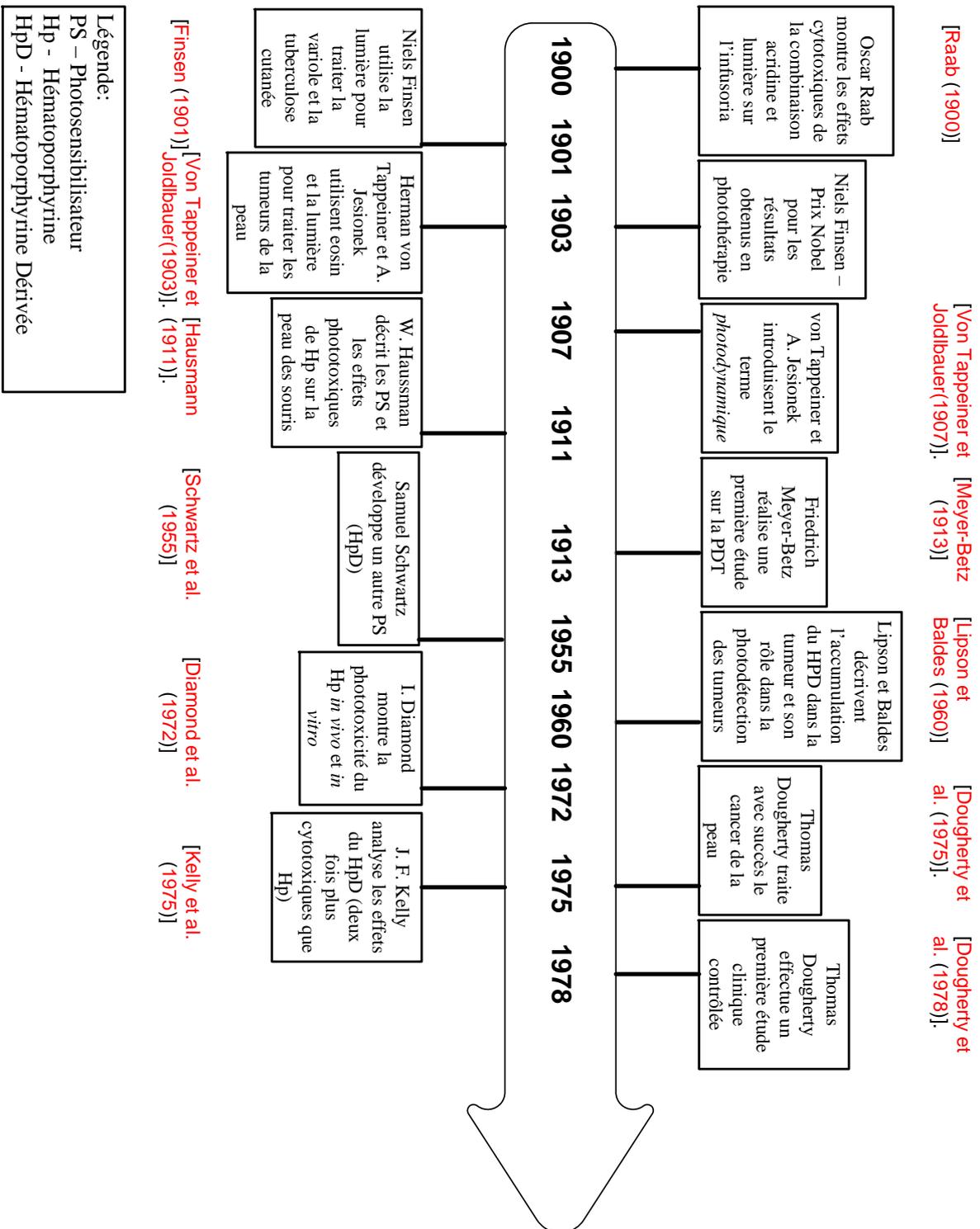


FIGURE 1.1 – Historique de la PDT, modifié de [DOLMANS et DAI FUKUMURA (2003)]. Références bibliographiques employées dans la figure : [RAAB (1900) ; FINSEN (1901) ; VON TAPPEINER et JESIONEK (1903) ; VON TAPPEINER et JODLBAUER (1907) ; HAUSMANN (1911) ; MEYER-BETZ (1913) ; SCHWARTZ *et al.* (1955) ; LIPSON et BALDES (1960) ; DIAMOND *et al.* (1972) ; DOUGHERTY *et al.* (1975) ; KELLY *et al.* (1975) ; DOUGHERTY *et al.* (1978)]

Les effets thérapeutiques de la lumière sont connus depuis l'Antiquité. Les égyptiens utilisaient déjà la lumière combinée à des substances naturelles pour traiter des maladies de peau. Ce n'est qu'à la fin du XIX^{ème} siècle que le concept de photosensibilisation apparaît lorsque Oscar Raab décrit pour la première fois le phénomène phototoxique en associant un colorant (l'acridine) à la lumière [RAAB (1900)]. En 1903, Jesionek et von Tappeiner (alors professeur de Raab) traitent un cancer cutané par application topique d'éosine suivie d'une exposition à la lumière blanche. En 1904, Tappeiner suppose que l'oxygène est essentiel pour le processus et introduit le terme « d'action photodynamique » [VON TAPPEINER et JOLDLBAUER (1904)]. Cette supposition sera confirmée en 1909 par Hasselbach qui rédigera le premier rapport sur le caractère phototoxique de l'hématoporphyrine (Hp), un dérivé de l'hème [HAUSMANN (1911)]. En 1924, Policard met en évidence la fluorescence spontanée de tumeurs exposées à la lumière ultraviolette, phénomène interprété comme étant dû à l'accumulation de l'Hp endogène (biosynthétisée par le corps) dans les cellules tumorales [POLICARD (1924)]. En 1948, Figge confirme l'affinité de cette substance pour les tissus tumoraux et suggère la possibilité d'utiliser l'Hp pour localiser les zones tumorales chez l'homme [FIGGE *et al.* (1948)]. En 1955, une série d'expériences réalisées par Schwartz prouve que l'hématoporphyrine commerciale n'est pas un produit pur. Il constate que le produit pur qu'il a isolé est moins sélectif au niveau tumoral que le produit commercial [SCHWARTZ *et al.* (1955)]. En 1961, Lipson propose de purifier l'Hp par action d'un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique. Le produit obtenu, appelé HpD pour « Hematoporphyrin Derivative » sera utilisé pour traiter des patients atteints de tumeurs cancéreuses du poumon [LIPSON et BALDES (1960)]. Il est constitué d'un mélange complexe de porphyrines.

Ce n'est qu'au cours des années 1970, avec les expérimentations de Dougherty, que la PDT connaît un véritable essor. Des traitements à base d'hématoporphyrine dérivée (HpD) et de lumière rouge ont montré de très bons résultats lors d'études précliniques et cliniques [DOUGHERTY *et al.* (1978)]. L'HpD a notamment donné naissance à une fraction enrichie en composés actifs, le porfimer sodium ou Photofrin[®], constitué d'un mélange de porphyrines présentes dans différents états (monomères, dimères et oligomères) ou des liaisons chimiques différentes (éthers et esters) [BROWN *et al.* (2004)].

La figure 1.1 représente la chronologie des avancées en PDT.

Le principe de cette thérapie, illustré aussi à la figure 1.2, est le suivant :

- on injecte d'abord dans le milieu¹ un agent photosensibilisant (PS) (principalement par voie intra-veineuse ou topique) non toxique à l'obscurité. Le PS va ensuite s'accumuler préférentiellement dans les tissus tumoraux plutôt que dans les tissus sains adjacents. Cette phase est connue sous le nom de « phase d'incorporation » (ou phase I) ;
- après un certain intervalle de temps (correspondant à la durée nécessaire à l'incorporation du PS dans les cellules cancéreuses), appelé intervalle drogue-lumière (drug-light interval), ce médicament est activé par une lumière de longueur d'onde et d'irradiance appropriées.

¹Le milieu désigne soit une culture, soit un organisme vivant selon le contexte *in vitro/in vivo* de l'étude

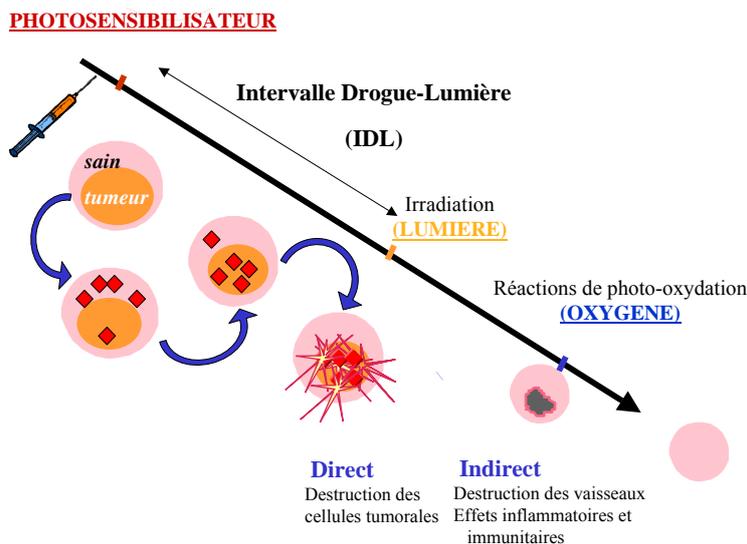


FIGURE 1.2 – Principe de la thérapie photodynamique

Cette deuxième phase est appelé « phase photocytotoxique » (ou phase II). Cette phase d'activation du médicament photoactivable implique une cascade de réactions conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène dont l'oxygène singulet², principal responsable de la destruction des cellules cancéreuses.

- Les dégâts causés par les espèces réactives de l'oxygène peuvent conduire ultérieurement à deux issues possibles : la survie ou l'éradication du tissu tumoral (phase III).

La figure 1.2 est une bonne illustration des facteurs régissant l'efficacité du traitement : le médicament (ses caractéristiques chimiques, photophysiques et biologiques), l'intervalle drogue-lumière (IDL), les caractéristiques du signal lumineux (longueur d'onde, temps d'illumination, intensité lumineuse), les propriétés de l'interaction tissus-lumière et la disponibilité en oxygène moléculaire. Ces facteurs vont être analysés dans la partie suivante dans un cadre d'étude assez général.

La figure 1.3 représente ces trois phases du traitement au sein d'un schéma-bloc dans lequel seules les principales variables ont été indiquées. Mon sujet de thèse s'est concentré sur la phase II du traitement.

1.1.2 Facteurs régissant l'efficacité du traitement

1.1.2.1 Le photosensibilisateur idéal

Comme nous l'avons déjà précisé, la PDT repose sur l'action conjuguée des trois agents : la lumière, la disponibilité en molécules d'oxygène et les propriétés photophysiques des PS.

Les PS de première génération ont été synthétisés dans les années 70. Ils sont des dérivés de l'HpD, Photofrin[®]I et II) se caractérisant par une faible sélectivité pour les tissus cibles, associée

²Oxygène singulet – oxygène moléculaire dans son état excité particulièrement réactif.

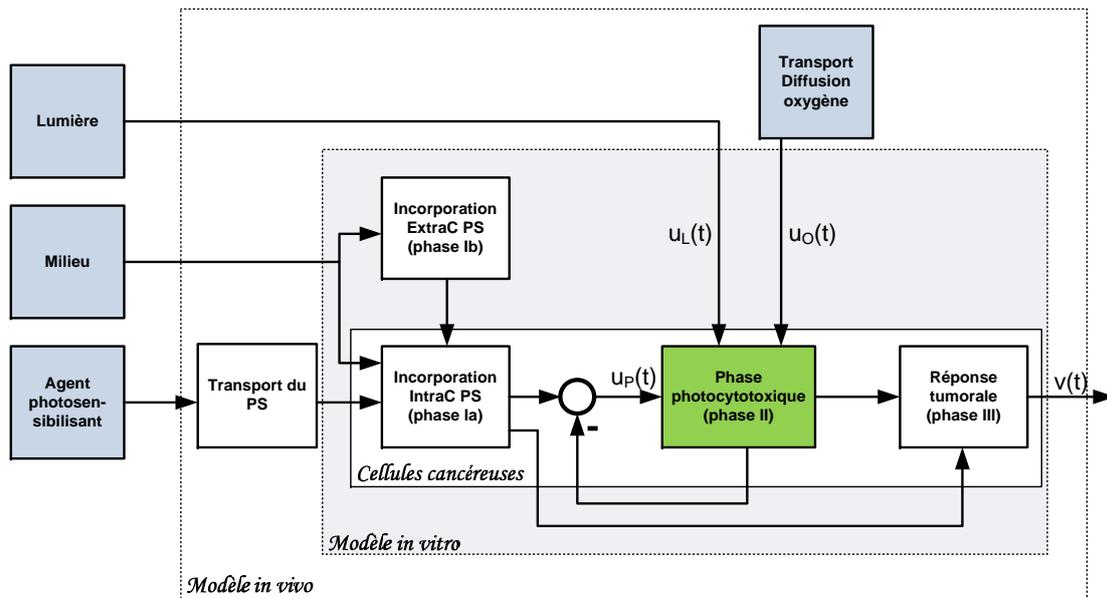


FIGURE 1.3 – Schéma-bloc de la PDT : $u_P(t)$ désigne l'apport du PS ; $u_L(t)$ le signal d'illumination de la zone tumorale, $u_O(t)$ l'apport en oxygène moléculaire et $v(t)$ le volume de la tumeur.

à une faible clairance [DOUGHERTY et MANG (1987)]. L'utilisation de PS de première génération présente de nombreux inconvénients qui ont conduit à la définition du PS idéal, devant posséder les caractéristiques chimiques, photophysiques et biologiques répertoriées ci-dessous :

- pureté chimique, composition constante, facilité de synthèse ;
- toxicité à l'obscurité faible, voire nulle ;
- caractéristiques photophysiques spécifiques (celles-ci sont détaillées dans la section 1.2.3) :
 - coefficient d'extinction molaire élevé, à des longueurs d'onde situées dans la « fenêtre thérapeutique », c'est-à-dire dans la région rouge du spectre de la lumière visible, voire dans le proche infrarouge (600-850 nm) (voir figure 1.7), afin de permettre une pénétration tissulaire et une absorption optimale de la lumière par le PS ;
 - bon rendement quantique en oxygène singulet. Pour ce faire, le rendement quantique de formation de l'état triplet du PS doit être élevé ; la durée de vie du PS à l'état singulet excité doit être grande, et son énergie suffisante pour permettre le transfert d'énergie à l'oxygène ;
- solubilité en milieu aqueux, afin de faciliter l'administration systémique ;
- clairance élevée ;
- sélectivité pour le tissu tumoral.

Afin de se rapprocher des caractéristiques de ce PS idéal, de nouveaux PS, dits de 2^{ème} génération, ont été élaborés. Ces PS sont principalement des dérivés de chlorine, bactériochlorine ou phthalocyanine. Ce sont des composés purs avec notamment une bande d'absorption se situant entre 650 et 800 nm.

Le plus souvent, le développement d'agents photosensibilisants consiste à élaborer des composés qui vont naturellement créer des dommages sélectifs vis-à-vis des cellules tumorales. Bien que la majorité des PS ne s'accumule pas dans les cellules cancéreuses de façon sélective, la plupart des études précliniques démontre que les PS sont présents dans les tissus tumoraux en quantité beaucoup plus importante que dans les muscles et la peau [BOYLE et DOLPHIN (1996)], ce qui semble être dû à la prolifération rapide des tumeurs et leur physiologie anormale [BROWN *et al.* (2004)]. Contrairement aux vaisseaux sanguins normaux, les néo-vaisseaux tumoraux sont plus perméables ce qui facilite l'épanchement des molécules à travers l'espace interstitiel des tumeurs. Grâce à l'augmentation de perméabilité et de rétention (Enhanced Permeability and Retention, EPR), les agents thérapeutiques sont capables de s'accumuler dans les tissus tumoraux [MAEDA (2001)]. Bien que la plupart des PS soient des petites molécules, ils se fixent généralement aux protéines plasmatiques et se comportent ainsi comme des macromolécules. Une fois que les PS sont passés à travers la membrane interstitielle tumorale, il leur est nécessaire de s'associer aux membranes ou d'être internalisés dans les cellules cancéreuses pour générer une phototoxicité. Les propriétés photophysiques des PS et leur capacité à se fixer aux protéines plasmatiques jouent un rôle important pour déterminer de quelle façon et avec quelle intensité les PS s'incorporent dans le tissu tumoral [JORI et REDDI (1993) ; BONNEAU *et al.* (2007, 2004)].

Bien que les PS de deuxième génération présentent de nombreuses qualités photodynamiques par rapport aux PS de première génération, des progrès restent à faire pour améliorer leur sélectivité vis-à-vis des tissus tumoraux. Ceci a conduit à l'élaboration de PS de 3^{ème} génération, PS de 2^{ème} génération modifiés de manière à cibler de façon passive (vectorisation) ou active (adressage) les cellules tumorales.

1.1.2.2 Interaction tissu – lumière

Les ouvrages, traitant de l'interaction tissu-lumière, [MORDON (2006) ; NIEMZ (2003) ; KESSEL (1990)] mettent en évidence la complexité des phénomènes impliqués et l'impossibilité de connaître avec précision le nombre des photons absorbés par les molécules photosensibilisantes.

L'irradiation d'un tissu biologique par un laser génère une grande variété de mécanismes d'interaction, due principalement au grand nombre de paramètres mis en jeu lors de ce type d'interaction :

- les paramètres optiques du tissu (réflexion, absorption, diffusion) et sa structure hétérogène et multicouches³, qui conditionnent la pénétration de la lumière dans la peau ;

³La peau est schématiquement constituée d'une superposition de trois couches d'épaisseurs variables (épiderme, derme, hypoderme) et ayant chacune une composition très hétérogène. L'atteinte sélective d'une cible située en profondeur de cet organe est donc complexe et dépend de nombreux facteurs : la longueur d'onde, la puissance, la dose

- les paramètres physiques (thermique et mécanique) de la cible et du tissu environnant ;
- les paramètres liés à la source laser (longueur d'onde, durée d'émission, énergie appliquée, taille du spot, fluence et irradiance) qui influencent les mécanismes d'interaction.

En effet, nous pouvons distinguer, sur la figure 1.4, quatre catégories d'action de la lumière : effet photochimique⁴, effet photothermique⁵, effet photomécanique⁶ et effet photoablatif⁷.

Nous nous intéressons ici seulement aux effets photochimiques de l'interaction tissus-lumière. Ainsi, la connaissance des propriétés de réflexion, d'absorption et de diffusion d'un tissu choisi est essentielle pour prédire la réussite du traitement (voir aussi figure 1.5).

Réflexion et réfraction

La réflexion et la réfraction sont régies par les lois de Fresnel [HECHT (2002)]. Lorsqu'un faisceau de lumière passe d'un milieu à un autre, d'indice différent (comme l'air et la peau), une partie de ce faisceau est réfléchi au niveau de la frontière entre les deux milieux (phénomène de réflexion) alors qu'une seconde partie traverse cette frontière et pénètre l'autre milieu (phénomène de réfraction) (voir figure 1.6). Dans les milieux opaques, comme la peau, la réfraction est négligée face aux phénomènes d'absorption et de diffusion. La connaissance précise de la réflexion de la lumière par les tissus est une nécessité afin d'évaluer la quantité exacte d'énergie qui sera soit absorbée, soit diffusée dans le tissu.

Absorbance et diffusion

Lorsqu'une onde électromagnétique incidente traverse un matériau non diffusif, son atténuation est seulement due au phénomène d'absorption. Lors de ce processus, l'énergie lumineuse est, soit

d'énergie et le temps d'illumination.

⁴L'action photochimique est obtenue avec des durées d'illuminations s'étalant de la dizaine de secondes à la dizaine de minutes avec des irradiances très faibles. Cet effet est plus souvent nommé photothérapie dynamique.

⁵Le mécanisme photothermique est obtenu avec des durées d'émission allant de quelques centaines de microsecondes à quelques secondes et des irradiances de l'ordre de 10 W/cm^2 à 10^6 W/cm^2 . L'intérêt principal du processus d'interaction du flux laser avec les tissus réside, dans le cas des effets photothermiques, en un processus complexe résultant de trois phénomènes successifs : une conversion de la lumière laser en chaleur, un transfert de chaleur dans le tissu et une réaction tissulaire dépendante de la température. Cette interaction conduit à la dénaturation ou à la destruction d'un volume tissulaire.

⁶La génération d'impulsions laser submicrosecondes, associée au fait de pouvoir focaliser quasi ponctuellement le faisceau grâce à la cohérence spatiale des lasers, permet d'obtenir des densités surfaciques de puissance de crête très supérieure au GW/cm^2 qui sont à l'origine des effets photomécaniques. Les interactions de ce type de laser avec les tissus biologiques sont particulières puisque le temps d'interaction est très court par rapport au temps de relaxation thermique du tissu. Ceci permet d'obtenir de hautes températures sans carbonisation notable des tissus adjacents. Ainsi, les effets radiatifs du champ électrique induit par une impulsion laser très brève se manifestent dans un volume extrêmement restreint.

⁷L'effet photoablatif, appelé aussi photodécomposition ablatif, est basé sur l'utilisation de photons présentant une énergie supérieure à l'énergie de liaisons des molécules biologiques. Le processus photoablatif consiste ainsi en une dissociation ou une rupture de la matière et de l'expulsion des fragments à une vitesse supersonique.

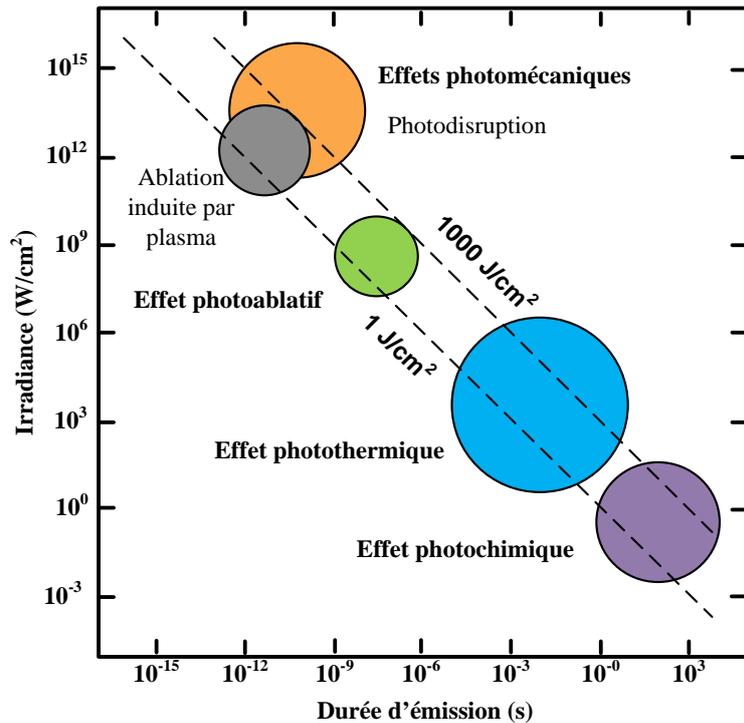


FIGURE 1.4 – Carte des interactions lumière-tissus (la puissance d’une source laser en fonction du temps d’exposition). Les cercles ne donnent qu’une estimation approximative des paramètres laser associés, extrait de [NIEMZ (2003)]. Plusieurs effets peuvent être soulignés : effet photochimique, effet photothermique, effet photoablatif et effet photothermique.

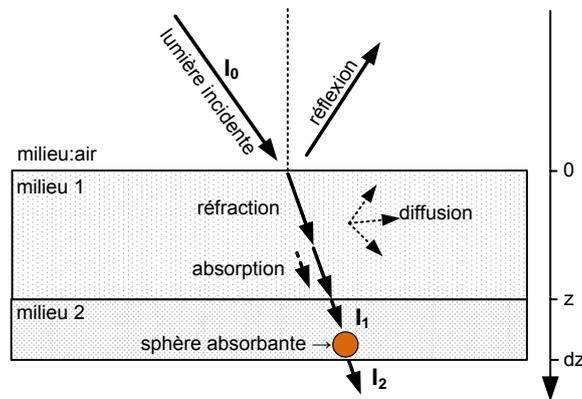


FIGURE 1.5 – Principaux phénomènes de l’interaction lumière – tissus : réflexion, réfraction, diffusion et absorption

convertie en chaleur, soit entraîne la photodisruption des molécules.

Alors que l’absorption dans la région infrarouge (IR) est principalement attribuée à l’eau, les protéines absorbent plus dans la région ultraviolet (UV). En ce qui concerne la mélanine et l’hémoglobine, leur absorption se fait principalement dans le spectre visible avec toutefois de fortes variations. L’hémoglobine, constituant principal des tissus vascularisés (comme la peau), présente plusieurs pics d’absorption à 280 nm, 420 nm, 540 nm et 580 nm alors que l’absorption de la mélanine (présente dans l’épiderme) décroît de façon quasi exponentielle en fonction de la longueur

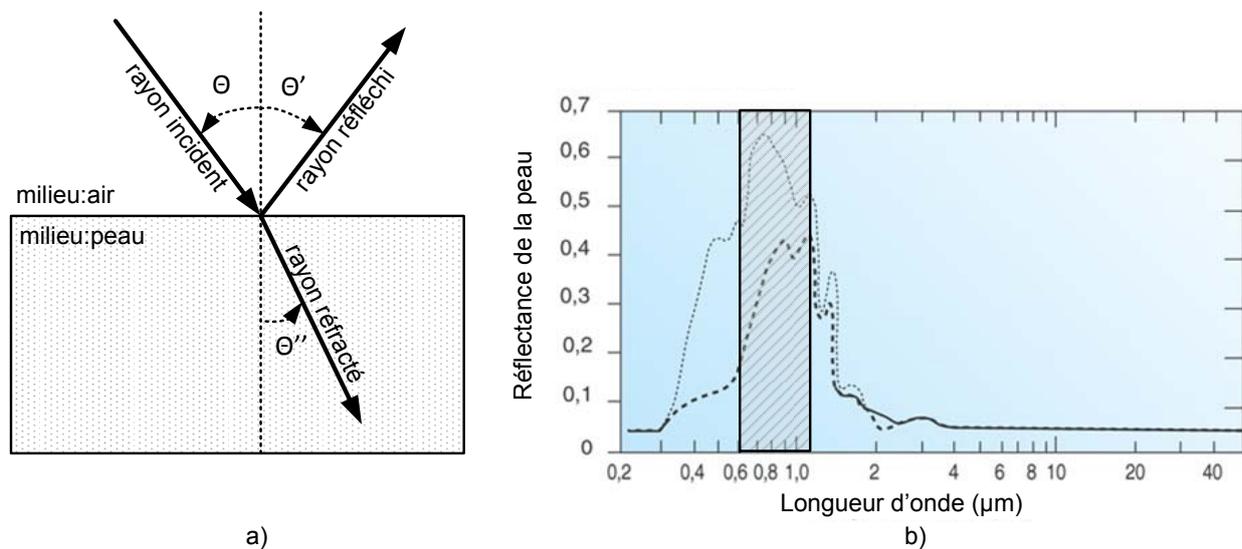


FIGURE 1.6 – Réflexion et réfraction : a) Représentation graphique des deux phénomènes, b) Réflexion de la peau humaine (extrait de [MORDON (2006)]). La courbe de réflectance est définie par le rapport de l'énergie réémise sur la quantité d'énergie reçue et cela pour toutes les longueurs d'onde couvrant le spectre visible, voire le proche infrarouge et l'ultraviolet.

d'onde. Étant donné que ni les macromolécules ni l'eau n'absorbent fortement dans l'infrarouge proche, la « fenêtre thérapeutique » est délimitée entre environ 600 nm et 1200 nm (pour la PDT entre 600 et 800 nm). Dans cette gamme spectrale, le rayonnement pénètre dans les tissus biologiques à une perte inférieure, permettant ainsi le traitement des tissus plus profonds.

La figure 1.7 représente les spectres d'absorption de molécules biologiques élémentaires : la mélanine, l'hémoglobine, les protéines.

Cependant, la peau n'étant pas un milieu optique idéal, la lumière est soumise d'abord à un phénomène de diffusion optique qui conduit à de multiples modifications de trajectoires liées aux réflexions, réfractions et diffractions présentes dans tout milieu hétérogène comme les tissus vivants.

Dans le rouge et proche infrarouge, où l'absorption de la peau est relativement faible, la diffusion est le mécanisme optique dominant. Ce phénomène conduit à plus forte pénétration de la lumière en profondeur et par conséquent à des volumes illuminés plus importants. La pénétration de la lumière dans la peau dépend donc : du coefficient d'absorption, α_a et du coefficient de diffusion, α_s .

La perte d'intensité de lumière, due à l'absorption et la diffusion, suit une loi de Beer-Lambert

$$I_1 = I_0 \exp(-\alpha_{t,1} \cdot c_1 \cdot z) \quad (1.1)$$

où I_0 représente l'intensité de la lumière incidente, I_1 l'intensité après passage à travers le milieu 1 (peau) de longueur z , tandis que $\alpha_{t,1}$ est le coefficient total d'atténuation du milieu 1, tandis que c_1 est sa concentration en espèces absorbantes. A la figure 1.5, la zone tumorale correspond au milieu

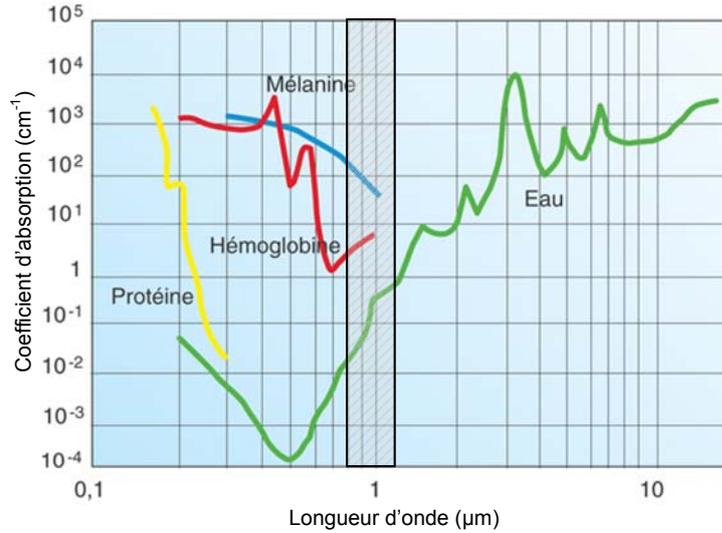


FIGURE 1.7 – Spectres d’absorption des principales molécules biologiques (extrait de [MORDON (2006)]). En optique, le coefficient d’absorption est défini par le rapport entre l’absorbance et la longueur du chemin parcourue par le rayon lumineux.

2. L’intensité de la lumière qui traverse ce milieu s’écrit :

$$\begin{aligned} I_2 &= I_1 \exp(-\alpha_{t,2} \cdot c_2 \cdot dz) \\ &= I_0 \exp(-\alpha_{t,1} \cdot c_1 \cdot z) \exp(-\alpha_{t,2} \cdot c_2 \cdot dz) \end{aligned} \quad (1.2)$$

avec c_2 la concentration en espèces absorbantes du milieu 2 (voir figure 1.5). Le coefficient total d’atténuation peut ainsi être exprimé comme la somme des deux coefficients, d’absorption (α) et de diffusion (α_d) :

$$\alpha_t = \alpha + \alpha_d \quad (1.3)$$

Pour des valeurs $\alpha_{t,2} \cdot c_2 \cdot dz \ll 1$ (espèces absorbantes faiblement concentrées), l’équation précédente peut être approchée par :

$$I_2 = I_0 \exp(-\alpha_{t,1} \cdot c_1 \cdot z) \cdot (1 - \alpha_{t,2} \cdot c_2 \cdot dz)$$

L’intensité de la lumière absorbée par les molécules de l’agent photosensibilisant s’écrit comme la différence entre I_2 (la lumière transmise) et I_1 la lumière incidente :

$$\begin{aligned} I_{abs} &= I_2 - I_1 \\ &= I_0 \exp(-\alpha_{t,1} \cdot c_1 \cdot z) \cdot (1 - \alpha_{t,2} \cdot c_2 \cdot dz) - I_0 \exp(-\alpha_{t,1} \cdot c_1 \cdot z) \end{aligned}$$

ce qui revient à écrire :

$$I_{abs} = I_0 \exp(-\alpha_{t,1} \cdot c_1 \cdot z) \cdot \alpha_{t,2} \cdot c_2 \cdot dz. \quad (1.4)$$

Ce résultat est utile pour décrire la vitesse d’absorption des photons dans le modèle de la phase photocytotoxique.

Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau

La figure 1.8 décrit la variation de la profondeur de pénétration de la lumière dans la peau en fonction de sa longueur d'onde. Comme la profondeur de pénétration d'un faisceau lumineux dans un tissu est directement liée à l'absorption, l'atteinte d'un chromophore situé en profondeur ne pourra être envisageable qu'avec des longueurs d'onde peu absorbées. Ceci justifie la fenêtre thérapeutique située entre 600 et 1200 nm. Mais le choix de la longueur d'onde de la lumière dépend aussi du spectre d'absorption de l'agent photosensibilisant. On cherche en effet une absorption minimale ($\min_{\lambda_A} I_1(\lambda_A)/I_0(\lambda_A)$) par le milieu (profondeur de pénétration importante de la lumière) mais une absorption maximale par le PS ($\max_{\lambda_A} I_2(\lambda_A)/I_0(\lambda_A)$).

En première approximation, l'atténuation de la lumière suit une loi exponentielle (voir éq. (1.4)). Ainsi, à 755 nm pour 100 % de la lumière incidente à la surface de la peau, théoriquement, 37 % pénètre jusqu'à 3,13 mm (voir aussi figure 1.8). Cette valeur constitue la valeur maximale pouvant être atteinte à cette longueur d'onde.

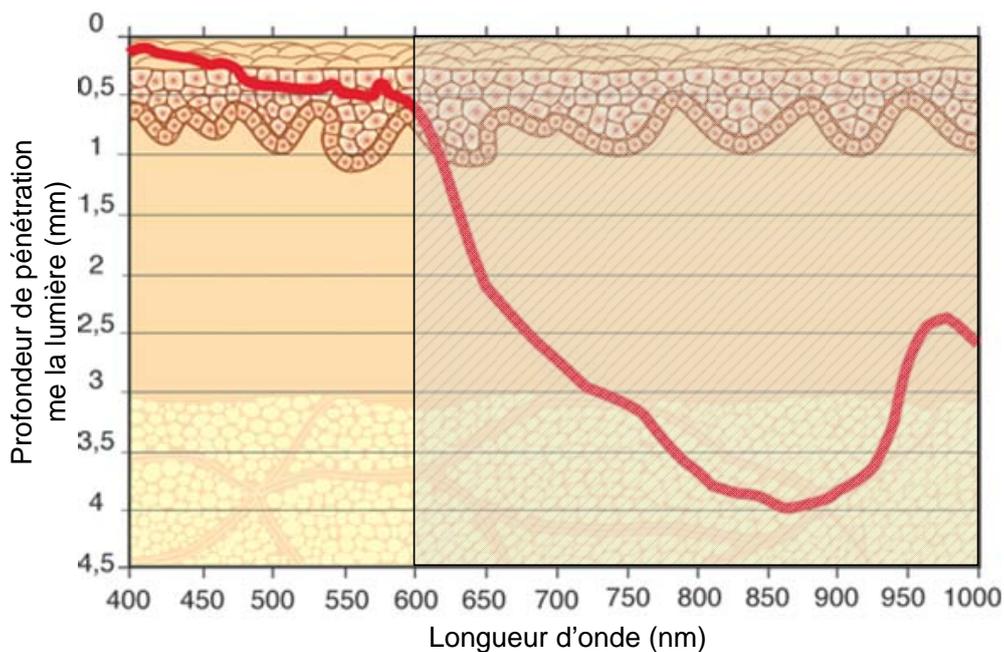


FIGURE 1.8 – Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau pour différentes longueurs d'onde (extrait de [MORDON (2006)])

Diamètre du spot

La figure 1.9 illustre le lien entre la profondeur de pénétration de la lumière en fonction du diamètre du spot. Elle montre que pour une longueur d'onde donnée, l'augmentation du diamètre du spot ne permet pas d'obtenir une action en profondeur significativement accrue [MORDON (2006)].

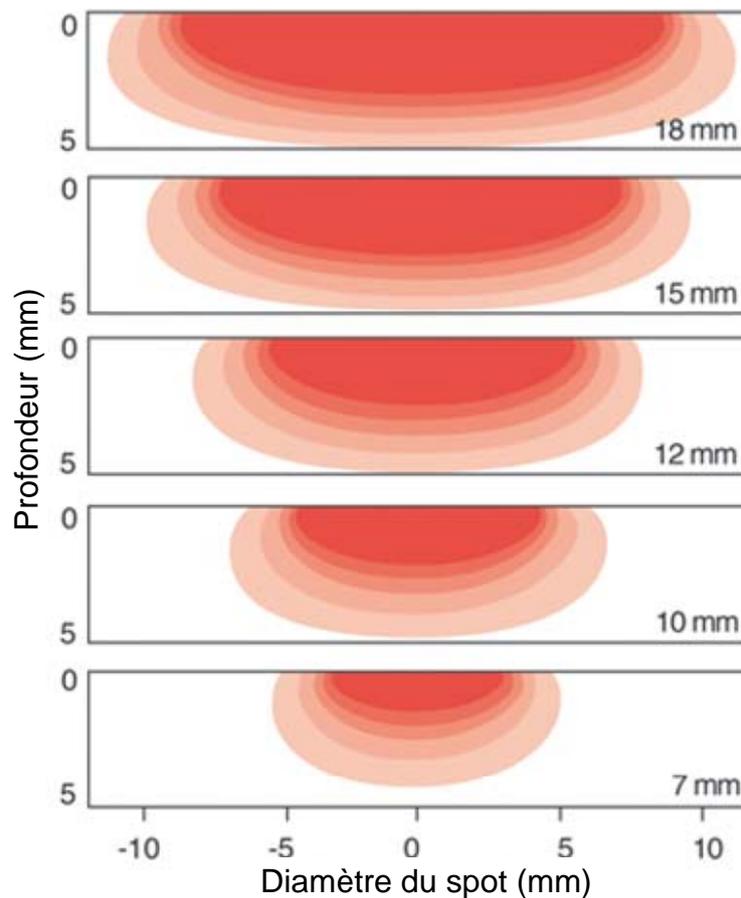


FIGURE 1.9 – Cette figure illustre le fait que pour une profondeur de pénétration donnée (dépendante de la longueur d’onde), l’augmentation même considérable du diamètre du spot ne permet pas d’obtenir une action en profondeur significativement différente (extrait de [MORDON (2006)])

1.1.2.3 Oxygène

Les tumeurs requièrent pour leur croissance un approvisionnement en nutriments et en oxygène. Les métabolites toxiques qu’elles produisent doivent quant à eux être éliminés rapidement. Or, pour des tailles tumorales supérieures à quelques mm³, les processus de diffusion de l’oxygène depuis les vaisseaux sanguins jusqu’aux cellules tumorales deviennent insuffisants. Sachant que, dans les tissus, on estime que la limite de diffusion de l’oxygène correspond à une distance de 100–150 μm entre le capillaire et les cellules, ce qui correspond à environ 3–5 couches de cellules autour d’un vaisseau.

1.1.3 Mécanismes d’éradication tumorale après PDT

Plusieurs mécanismes contribuent à l’éradication tumorale (voir figure 1.10) :

- Un effet direct de destruction des cellules tumorales par nécrose, apoptose ou autophagie ;
- Un effet indirect par destruction de la vascularisation tumorale provoquant une privation de

la tumeur en nutriments et oxygène et par conséquent, la destruction tumorale ;

- Un effet indirect dû à une réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte.

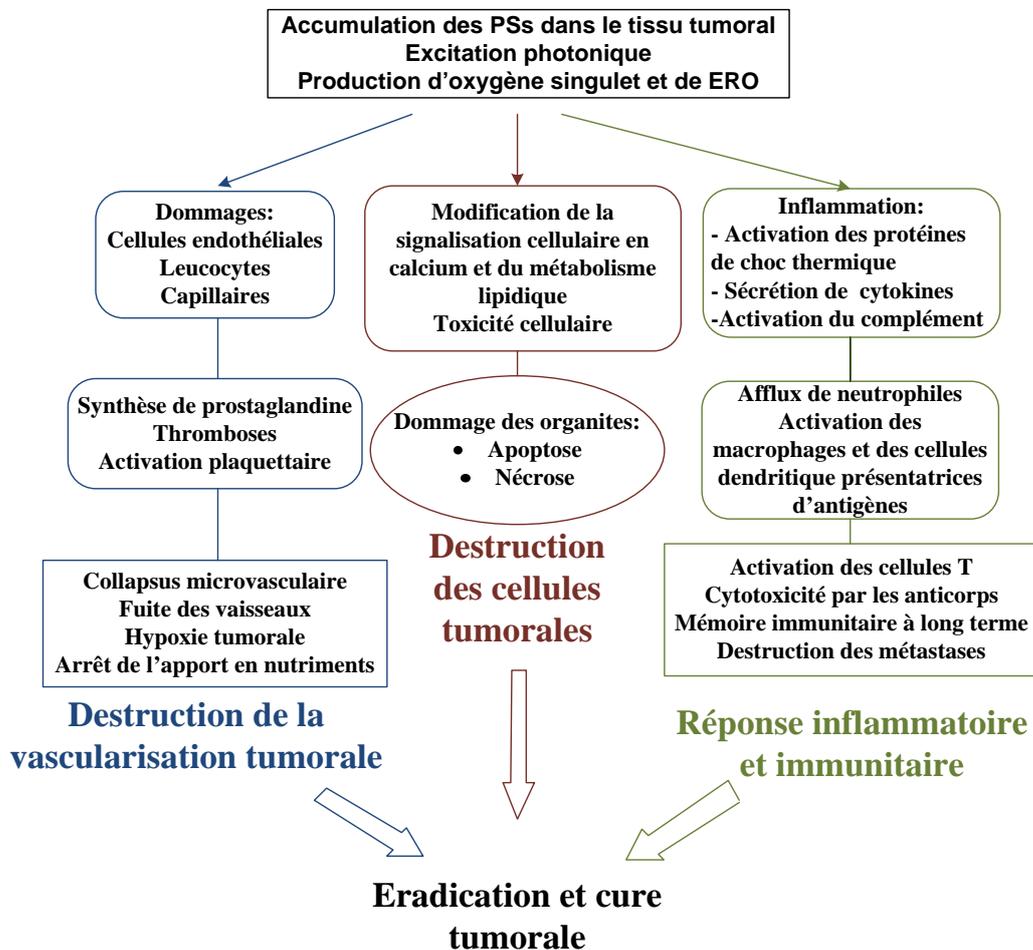


FIGURE 1.10 – Mécanismes de destruction tumorale après PDT, extrait de [THOMAS (2009)], avec ERO - espèces réactives de l'oxygène

La prépondérance de l'un ou l'autre de ces effets dépend du type de tumeur, du PS (caractéristiques pharmacocinétiques, localisation intratissulaire et intracellulaire, etc.) et des modalités utilisées de la PDT [PIETTE *et al.* (2003)]. Ces trois mécanismes peuvent être combinés et interagissent entre eux, mais l'importance de chacun d'eux pour l'éradication tumorale reste encore à définir. En revanche, il a été démontré que la combinaison de ces trois phénomènes est indispensable pour une éradication tumorale optimale à long terme [DOUGHERTY *et al.* (1998)].

Effets directs

Suivant le protocole utilisé, une fraction plus ou moins importante de PS peut être présente dans les cellules tumorales au moment de l'illumination. Les espèces cytotoxiques produites vont alors causer des dommages cellulaires, conséquences de l'altération des fonctions des organites cellulaires et des systèmes membranaires. Les dommages se traduisent par deux effets principaux : la

nécrose et l'apoptose. La concentration, les propriétés physicochimiques, la localisation subcellulaire du PS, la concentration en oxygène, l'intensité de la lumière absorbée, et le type cellulaire peuvent influencer le mode de mortalité cellulaire [PIETTE *et al.* (2003) ; CASTANO *et al.* (2005)].

La nécrose est une forme rapide et violente de dégénération. C'est une mort non programmée et accidentelle causée par des dommages physiques ou chimiques sévères. Elle se manifeste par le gonflement du cytoplasme, une destruction des organites et une peroxydation lipidique provoquant la désorganisation de la membrane plasmique. Les enzymes cytoplasmiques et lysosomales ainsi libérées sont à l'origine de réactions inflammatoires.

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à des signaux intra- et extra-cellulaires. C'est une mort cellulaire physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire. Contrairement à la nécrose, elle ne provoque pas d'inflammation : les membranes plasmiques ne sont pas détruites, et la cellule émet des signaux qui permettront sa phagocytose par des globules blancs, notamment des macrophages.

De récentes études ont montré l'implication d'un autre type de mort cellulaire programmée suite à la PDT : l'autophagie [AGOSTINIS *et al.* (2004) ; KESSEL *et al.* (2006)]. Cette autodigestion se fait par l'entremise des lysosomes, qui contiennent un grand nombre d'enzymes qui dégradent la plupart des macromolécules biologiques.

Effets indirects : réactions immunitaires et inflammatoires et effets anti-vasculaires

Les effets de la PDT anticancéreuse sur la réponse immunitaire se présentent sous deux aspects : l'activité antitumorale de la PDT induit, soit l'inflammation des cellules, soit une réponse immunitaire antitumorale à long terme. Ces effets peuvent être provoqués par des dommages cytotoxiques qui ne sont pas nécessairement létaux pour toutes les cellules tumorales et qui peuvent être à l'origine d'un stimulus inflammatoire. La PDT induit des modifications de la membrane plasmique et des membranes des organites cellulaires en activant les phospholipases membranaires [AGARWAL *et al.* (1993)]. Ainsi, les phospholipides sont rapidement dégradés et les médiateurs de l'inflammation sont déversés massivement dans le milieu extracellulaire [YAMAMOTO *et al.* (1991)].

L'effet anti-vasculaire de la PDT consiste en des dommages vasculaires survenant après PDT et contribuant à long terme à l'éradication tumorale [ABELS (2004)]. Le degré de réponse vasculaire est fortement dépendant des conditions de PDT utilisées, en terme de quantité de PS administrée, d'intervalle drogue-lumière et de dose de lumière [FINGAR *et al.* (1992, 2000) ; WIEMAN *et al.* (1988)].

Le collapsus vasculaire peut être rapidement observé après PDT et peut provoquer une hypoxie tumorale post-PDT persistante et sévère [DOUGHERTY *et al.* (1998)]. La PDT peut aussi provoquer une vasoconstriction, une fuite des macromolécules depuis les vaisseaux, l'adhésion de leucocytes et la formation de thrombi, ces événements étant tous liés à l'activation plaquettaire et à la libération de thromboxane. Ces effets sont dus aux dommages directs des cellules endothéliales. La

PDT peut également provoquer une vasoconstriction par inhibition ou relargage d'oxyde nitrique (NO) par l'endothélium [GILISSEN *et al.* (1993)]. Ces deux événements initiateurs potentiels de l'effet anti-vasculaire (dommages aux cellules endothéliales et vasoconstriction) conduisent à une destruction tumorale par collapsus vasculaire, arrêt du flux sanguin ou hémorragie [KRAMMER (2001)].

Plusieurs stratégies peuvent être utilisées pour potentialiser l'effet anti-vasculaire de la PDT, soit en agissant sur le protocole de traitement, soit en utilisant des PS ayant un mode d'action vasculaire.

Ces stratégies de Vascular Targeted Photodynamic Therapy (VTP) ont des applications pour le traitement de la dégénérescence liée à l'âge [SCHMIDT-ERFURTH et PRUENTE (2007)], les angiomes plans [MORDON (2007)] et le traitement du cancer de la prostate [EGGENER et COLEMAN (2008)].

Dans notre étude de modélisation de la thérapie photodynamique, nous avons pris en considération comme mécanisme d'éradication tumorale seulement les effets directs.

1.1.4 Condition expérimentale : étude *in vivo*

Nous avons utilisé un modèle de gliome malin humain, xéno greffé en ectopique chez la souris nude. Ce modèle de tumeur induit par la lignée tumorale U87 est décrit dans la littérature comme étant résistant à la radiothérapie [PINEL (2004)], d'où l'intérêt d'évaluer sa réponse à la PDT.

1.1.4.1 Détails sur le modèle animal

Nous avons utilisé pour nos expérimentations des souris nude Fox femelles, pesant 20 à 25 g, provenant de chez Harlan (Gannat, France). A leur arrivée à l'animalerie centrale de la Faculté de Médecine de Nancy à l'âge de 6 semaines, les animaux sont placés dans des cages contenant de la litière, par groupes de 5 ou 6, et reçoivent de l'eau et une alimentation non stériles *ad libitum*. Les premières manipulations sur les animaux ne débutent que 7 à 10 jours après leur arrivée.

La lignée U87 (glioblastome multiforme humain, The American Type Culture Collection, ATCC HTB-14) est conservée à -80°C . Après décongélation, les cellules sont cultivées en monocouche dans des flacons de culture de 75 cm^2 (Falcon, Dutscher, Brumath, France), comme décrit dans [TIRAND (2007)]. Au début de notre série d'expérimentations, des souris ont été injectées, avec 10^6 cellules U87 dans $100\ \mu\text{L}$ de glucose 5% (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France), au niveau de la face externe des pattes postérieures droite et gauche, et ont servi de premières souris donneuses.

Par la suite, les souris sont greffées avec des fragments tumoraux directement issus de souris donneuses. Lorsque la tumeur d'une souris donneuse atteint un volume d'environ 1000 mm^3 , elle est sacrifiée par dislocation cervicale, après anesthésie de l'animal. Le tissu tumoral est prélevé, rincé dans du sérum physiologique (NaCl 0,9%), et utilisé immédiatement. Il est alors coupé finement, à l'aide d'un scalpel, de façon à obtenir des fragments d'environ 1 à 2 mm. Les parties blanches, d'apparence nécrosée, sont éliminées, alors que les fragments roses, vascularisés, sont utilisés pour

les greffes.

Les souris receveuses sont anesthésiées par une injection intrapéritonéale (0.01 mL/g de poids corporel) de 60 mg/kg de kétamine (Kétalar, Panpharma, Fougère, France) et 8 mg/kg de xylazine (Rompun, Bayer Pharma, Puteaux, France), qui sont un anesthésique et un myorelaxant, respectivement. L'anesthésie survient dans les 5 à 10 min suivant l'injection pour une durée d'au moins 30 min. L'animal est alors fixé sur une planchette en polystyrène par ses quatre membres, en décubitus dorsal, au moyen de ruban adhésif de type Micropore, 3 M. Les greffons U87 sont implantés en sous-cutané au niveau du pli inguinal gauche de la souris, près de l'artère fémorale. A ce niveau, la peau et le tissu conjonctif sont incisés, et les fragments déposés. Les points de suture cutanée sont réalisés avec du fil de suture Prolène 5/0 stérile (Ethicon, Issy-les-Moulineaux, France). A l'issue de l'intervention, les animaux sont marqués au niveau des oreilles, au moyen d'un système de tatouage (Micro-Tattoo System, Harvard Apparatus, Les Ulis, France).

1.1.4.2 Protocole PDT

Lorsque le diamètre des tumeurs atteint 5 ± 1 mm (15 à 20 jours après la greffe), la dose de photosensibilisant TPC-Ahx-ATWLPPR est injectée aux souris (200 μ L/25g de poids corporel) par voie i.v., dans une veine latérale de la queue. La solution stock de PS, solubilisé dans le DMSO, est diluée dans un mélange de PEG 400 : éthanol : eau (3 : 2 : 5). Au bout de 24 heures (IDL), la souris est anesthésiée et la tumeur irradiée à l'aide d'un laser à colorant (SpectraPhysics 375B, Les Ulis, France), pompé par un laser argon (Spectra-Physics 2020), à une longueur d'onde de 652 nm, avec un spot de 1 cm (afin de laisser une « marge de sécurité » d'environ 2 mm autour de la tumeur).

Dose photodynamique

La thérapie photodynamique reste encore peu développée dans les applications cliniques actuelles. Elle est essentiellement utilisée sur la base de doses prescrites de PS et de lumière et d'un intervalle drogue-lumière fixé *a priori*. Ces doses sont déterminées à partir d'un modèle physique simplifié [PATTERSON *et al.* (1990) ; HETZEL *et al.* (2005) ; DYSART *et al.* (2005)], défini par la formule suivante :

$$\text{Dose photodynamique} \cong [S_0] \cdot u_L \cdot t_L \cdot [{}^3O_2] \cdot \varepsilon \cdot \Phi_{\Delta} \cdot f \quad (1.5)$$

où $[S_0]$ est la concentration d'agent photosensibilisant présente dans le tissu (en mol/L ou M). u_L désigne l'irradiance (correspondant à une densité de puissance lumineuse par unité de surface, en W/cm^2) reçue par la surface du tissu à traiter. t_L est le temps d'exposition à la lumière et $[{}^3O_2]$ est la concentration d'oxygène moléculaire présent dans le tissu (en M). ε est le coefficient d'extinction molaire de l'agent photosensibilisant à la longueur d'onde d'irradiation (en $mol \cdot L^{-1} \cdot cm^{-1}$, ou bien M/cm) et Φ_{Δ} est un rendement quantique en oxygène singulet du PS. f désigne la fraction des radicaux oxydants générés attaquant les cibles sensibles des cellules, tandis que l'autre fraction ($1 - f$) ne cause que des effets mineurs. En dépit de son utilisation actuelle dans les applications

cliniques, ce modèle est sujet à plusieurs controverses [BASTOGNE (2008)].

La puissance en sortie de fibre a été précédemment mesurée à l'aide d'un puissance-mètre

$$P(\text{mW}) = u_L(\text{mW}/\text{cm}^2) \times 0.79 \text{ cm}^2$$

et le temps d'irradiation adapté de façon à avoir la fluence requise

$$t_L(\text{s}) = \text{fluence} (\text{J}/\text{cm}^2) / u_L (\text{mW}/\text{cm}^2) \times 1000.$$

Lors de nos expériences, l'irradiance, $u_L(t)$ a été choisie comme un signal carré, d'amplitude $95 \text{ mW}/\text{cm}^2$ et de période $T = 1 \text{ min}$ (voir aussi figure 1.11).

L'intensité de la fluorescence $y(t)$ est recueillie seulement pendant les demi-périodes (t_{off}) où le laser est éteint et avec une période d'échantillonnage de temps égale à $T_s = 7 \text{ s}$, soit trois échantillons pour chaque demi-cycle (limite technique du système d'acquisition de données). La durée totale de l'expérience est limitée à environ 42 min.

Remarque 1.1 *Suivant l'intervalle drogue-lumière (IDL), différents mécanismes d'éradication tumorale sont visés : (1) si IDL est de l'ordre 4 heures, alors nous nous intéressons à la destruction de la vascularisation tumorale (effet indirect), (2) si IDL est de l'ordre 24 heures, alors l'effet direct va être prépondérant. Bien sûr ces valeurs sont spécifiques au PS TPC-Ahx-ATWLPPR. ◊*

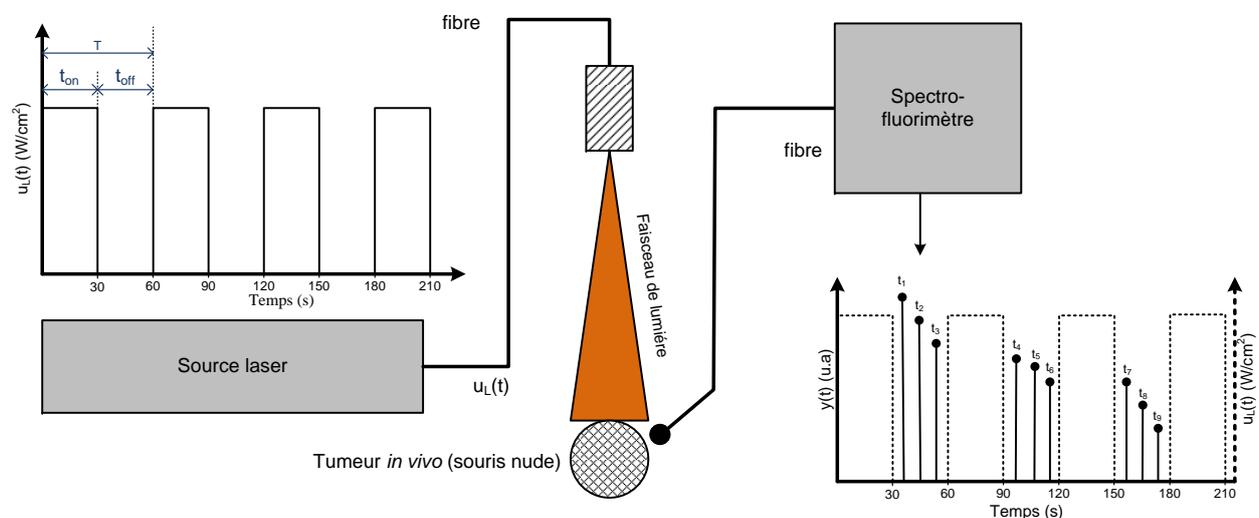


FIGURE 1.11 – Représentation schématique d'une expérience *in vivo* : u_L représente la densité de puissance lumineuse générée par la source laser (un signal carré, avec période 1 min) et y est la mesure d'intensité de fluorescence recueilli pendant le t_{off} du laser.

La variable observée est l'intensité de fluorescence émise par le PS, elle est mesurée à l'aide d'un spectrofluorimètre fibré dont la source de lumière d'excitation est une diode laser à $\lambda_E = 415 \text{ nm}$. Le principe de fonctionnement d'un spectrofluorimètre conventionnel peut être trouvé dans [VALEUR (2004)] et nous indiquerons ici que les grandes lignes.

En spectrofluorimétrie stationnaire, l'intensité de fluorescence $I_f(\lambda_F)$ [VALEUR (2004) ; BASTOGNE *et al.* (2007)] est définie par

$$I_f(\lambda_F) = k \cdot F_\lambda(\lambda_F) \cdot I_0(\lambda_E) \cdot (1 - e^{-2,3\epsilon(\lambda_E) \cdot l \cdot [S_0]}). \quad (1.6)$$

où λ_E et λ_F désignent les longueurs d'onde d'excitation et de fluorescence. $F_\lambda(\lambda_F)$ est le spectre de fluorescence du PS et $I_0(\lambda_E)$ est l'intensité lumineuse du faisceau incident. $\epsilon(\lambda_E)$ désigne le coefficient d'absorption molaire et l l'épaisseur du milieu absorbant. Pour des solutions très diluées, un développement limité de cette équation à l'ordre 1 donne :

$$I_f(\lambda_F) = 2,3 \cdot k \cdot F_\lambda(\lambda_F) \cdot I_0(\lambda_E) \cdot \epsilon(\lambda_E) \cdot l \cdot [S_0]. \quad (1.7)$$

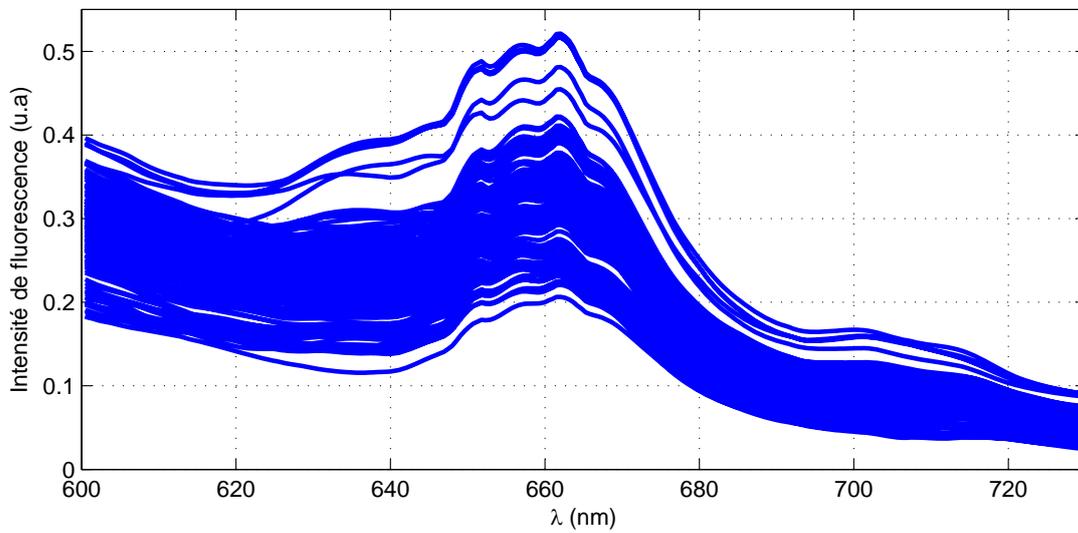


FIGURE 1.12 – Spectres de fluorescence recueillis lors des expériences *in vivo*, pour des longueurs d'onde situées entre 600 nm et 730 nm et pour tous les instants de mesure t_k , avec $k \in \{1, \dots, 126\}$.

Les spectres recueillis lors des expériences *in vivo* sont représentées à la figure 1.12 (une courbe représentant les spectres à l'instant t_k). A partir de ces spectres, nous devons retrouver l'intensité de fluorescence associée à l'agent photosensibilisant. Pour identifier les composants biologiques au sein de la tumeur à partir du signal de fluorescence émis, nous utilisons un modèle de mélange gaussien de la forme suivante

$$\hat{I}_f(\lambda) = \sum_{k=1}^q \left(\frac{\hat{a}_k}{2 \cdot \hat{\sigma}_k^2} \cdot \exp(-(\lambda - \lambda_k)^2) \right) \quad (1.8)$$

où q est le nombre de composantes gaussiennes, λ_k est la longueur d'onde de la $k^{\text{ème}}$ gaussienne, $\hat{\sigma}_k$ caractérise sa largeur et \hat{a}_k son aire. Ce dernier paramètre constitue une estimation de l'intensité de fluorescence associée à la $k^{\text{ème}}$ composante. Nous avons utilisé un algorithme développé au laboratoire par Vincent Mazet [MAZET (2005)]. Cet algorithme repose sur une méthode de séparation de sources pour des mélanges gaussiens. Il est fondé sur une approche bayésienne couplée à

une méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov qui consiste à considérer le problème comme une décomposition en motifs élémentaires (dans ce cas, des fonctions gaussiennes). Il a permis d'isoler cinq composantes ($q = 5$) situées à 600, 634, 661 (celle du PS), 698 et 728 nm. Une fois la composante gaussienne du PS (voir figure 1.13) retrouvée, son aire (\hat{a}_3) fournit une estimation de l'intensité de fluorescence du PS émise autour de 661 nm. Pour compenser les variabilités des spectres dues notamment à un mauvais remplacement de la fibre du spectrofluorimètre à chaque phase d'extinction du laser, nous utilisons le pic des flavines comme référence stable dans le temps entre tous les spectres.

À la figure 1.13, nous avons illustré la procédure de calcul de l'intensité de fluorescence à un instant donné. Les résultats ainsi obtenus pour tout instant de mesure t_k , avec $k \in \{1, \dots, 126\}$ ont été représentés à la figure 1.14.

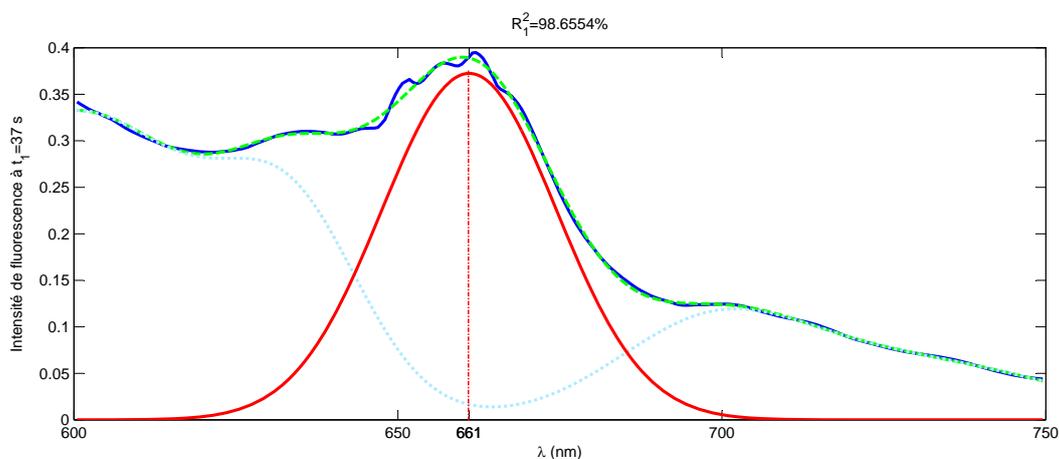


FIGURE 1.13 – Représentation graphique de la procédure de calcul de l'intensité de fluorescence à l'instant $T_1 = 37$ s. La courbe en bleu représente le spectre mesuré, tandis que celle en vert (tirets) correspond au spectre estimé (à partir de l'éq. 1.8 avec $q = 5$). La courbe en bleu ciel (pointillé) correspond au spectre sans la 3ème composante (la fluorescence du PS), tandis que celle en rouge représente la composante gaussienne située à 661 nm, d'aire $\hat{a}_3 = 0.3724$ et de largeur $\hat{\sigma}_3 = 13.4525$. R_1^2 désigne les coefficients de détermination entre les spectres mesurés et estimés.

1.2 Phase phototoxique du traitement *in vivo*

Les équations présentées dans cette section décrivent plusieurs comportements dynamiques à l'échelle d'une seule cellule. Toutefois, la modélisation de la PDT implique d'étudier le comportement d'une population de cellules cancéreuses correspondant, soit à une culture *in vitro*, soit à une tumeur dans le cas d'une étude *in vivo*. La variabilité des caractéristiques d'une cellule à une autre peut être appréhendée en considérant les paramètres des modèles comme des variables aléatoires. La plupart des variables utilisées dans cette thèse correspondent donc à des moyennes sur

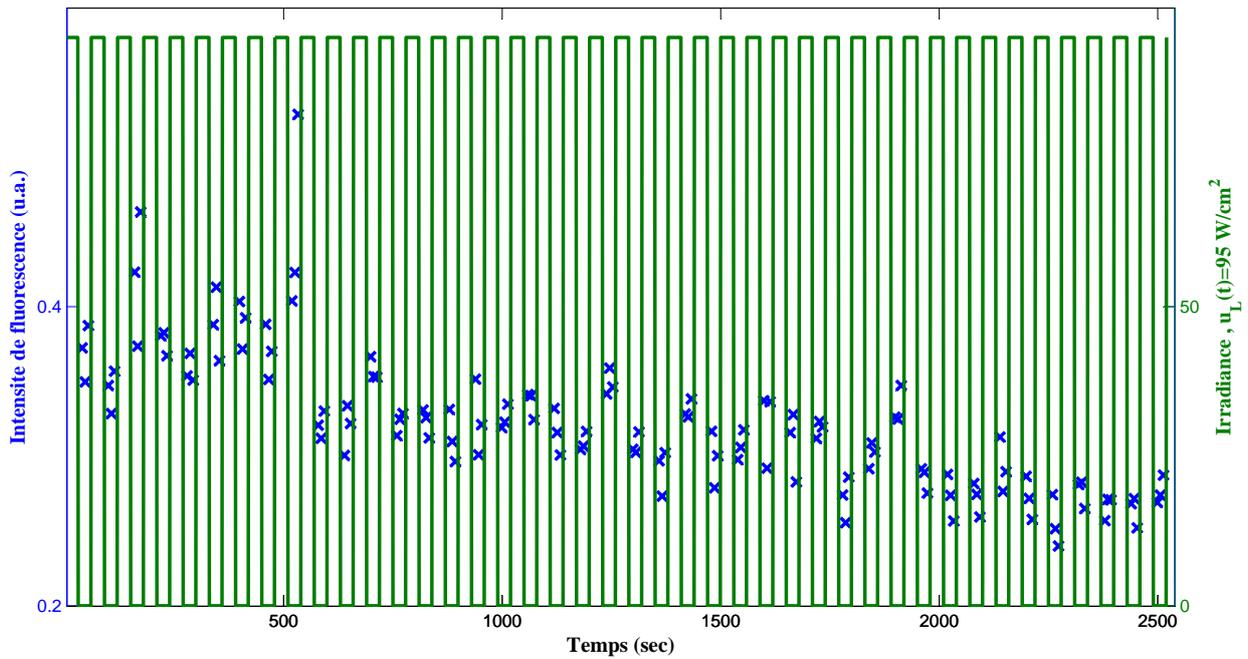


FIGURE 1.14 – Intensité de fluorescence (gauche, \times) correspondant au paramètre \hat{a}_3 du modèle de mélange gaussien (1.8) pour tous les instants de mesure t_k , avec $k = 1, \dots, 126$ (durée totale de l'expérience : 42 min = 2520 s), et signal d'illumination (droite, en vert) (un signal carré, d'amplitude 95 mW/cm² et de période $T = 1$ min).

l'ensemble de la population cellulaire. De plus, certains phénomènes biologiques, comme l'agrégation des molécules du photosensibilisateur ou le processus de désexcitation de l'oxygène par phénomène de quenching⁸ ne seront pas considérés pour simplifier le travail de modélisation de la thérapie. Les erreurs induites par ces simplifications sont représentées par une erreur aléatoire ajoutée en sortie du modèle.

Les principales variables utilisées dans cette thèse, en dehors des notations standards des éléments chimiques, sont répertoriées dans le tableau 1.1.

1.2.1 Réactions photochimiques

Les réactions photochimiques induites par l'illumination de la tumeur après incorporation du photosensibilisant sont généralement décrites sur un plan énergétique par un diagramme de Jablonski représenté à la figure 1.15.

Les diagrammes de Jablonski (ou Perrin-Jablonski) sont utiles pour visualiser les divers transitions (radiatives et non-radiatives) entre états électroniques : absorption d'un photon, conversion interne, fluorescence, conversion (ou passage) intersystème, phosphorescence, transfert d'énergie,

⁸Quenching ou phénomène de désexcitation de l'oxygène - transfert d'énergie vers une molécule sans altérer la nature chimique de celle-ci.

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/cm^{-2}
y	Intensité de fluorescence	<i>u.a</i>
$[S_0]$	PS. intracellulaire à l'état repos	mM
$[S_1]$	PS. intracellulaire à l'état singulet excité	mM
$[T_1]$	PS. intracellulaire 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

TABLE 1.1 – Principales variables de la phase cytotoxique

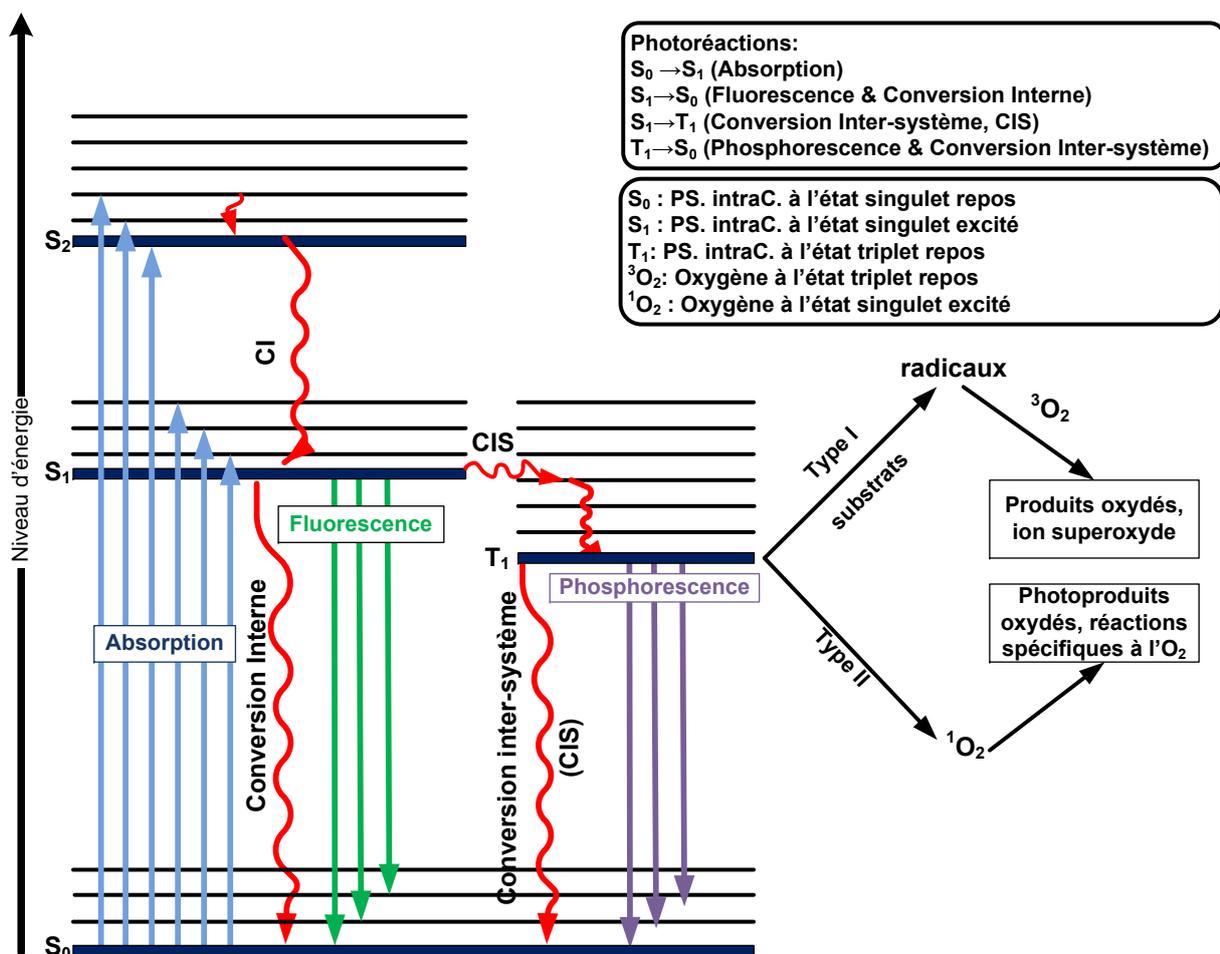


FIGURE 1.15 – Diagramme de Jablonski des photoréactions induites durant la phase cytotoxique en PDT

luminescence etc.

Absorption : 10^{-15} s
Relaxation vibrationnelle : $10^{-12} - 10^{-10}$ s
Durée de vie à l'état excité S_1 : $10^{-10} - 10^{-7}$ s
Conversion intersystème : $10^{-10} - 10^{-8}$ s
Conversion interne : $10^{-11} - 10^{-9}$ s
Durée de vie à l'état excité S_1 : $10^{-6} - 1$ s

TABLE 1.2 – Temps caractéristiques moyens

Absorption (A)

Le PS est initialement dans son état fondamental, qui est un état singulet (S_0). L'absorption (A) d'un photon, émis à une longueur d'onde appropriée ($\lambda_A \in [630\text{nm}, 690\text{nm}]$), le fait passer à un état électronique excité :



où h représente la constante de Planck ($h = 6.626 \cdot 10^{-34}$ J·s). $\nu_A = c/\lambda_A$ correspond à la fréquence de l'onde incidente et λ_A désigne la longueur d'onde d'excitation. Les états S_1 et S_2 - PS intracellulaire à état singulet excité - sont à courte durée de vie (voir tab. 1.2) et il existe plusieurs possibilités de retour à un état basal (voir figure 1.15) : par conversion interne ou fluorescence, ou bien conversion intersystème suivie de désexcitations radiatives ou non radiatives.

Conversion interne (CI)

La conversion interne (CI) est une transition non radiative (ce surplus d'énergie est converti en énergie cinétique – vibrations moléculaires – communiquée aux molécules environnantes) décrite par les équations suivantes :



La conversion interne de S_1 vers S_0 est possible, mais moins efficace que de S_2 vers S_1 en raison d'écart important d'énergie entre S_1 et S_0 . Par conséquent, elle peut entrer en compétition avec la fluorescence et la conversion intersystème.

Fluorescence (F)

L'émission d'un photon accompagnant la transition



est appelée fluorescence. L'émission de fluorescence se produit à partir de l'état S_1 . Le spectre de fluorescence est situé à des longueurs d'onde plus grandes (ce qui correspond à des énergies plus basses) que le spectre d'absorption en raison de perte d'énergie par relaxation vibrationnelle dans l'état excité.

Conversion intersystème (CIS)

Une troisième voie possible de désexcitation à partir de S_1 est la conversion (ou passage ou croisement) intersystème (CIS) (*intersystem crossing*), c'est-à-dire le passage à l'état triplet :

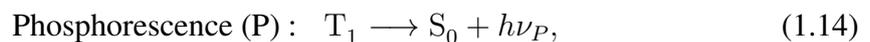


Ceci est une transition non radiative entre deux niveaux vibrationnels appartenant à des états électroniques de multiplicités différentes.

Remarque 1.2 *Le passage entre des états de multiplicité différente est un principe interdit, mais le couplage spin-orbite peut être suffisamment important pour le rendre possible [VALEUR (2004)].*◊

Passage T_1 à S_0

A ce stade, le retour à l'état fondamental correspond à une transition radiante (phosphorescence, P) ou non radiante (conversion intersystème 2, notée TS) :



L'état triplet, T_1 a un niveau d'énergie plus bas que celui de l'état singulet excité, S_1 mais sa durée de vie est plus longue (typiquement $> 500 \text{ ns}$ pour la plupart des photosensibilisants). Cette caractéristique augmente la probabilité de transfert d'énergie (T) vers d'autres molécules comme l'oxygène, 3O_2 . Ce transfert s'effectue selon deux mécanismes distincts. Les réactions de type *I* (voir fig. 1.16 pour une représentation schématique des réactions de type *I* et *II* faisant intervenir le PS à l'état triplet) sont caractérisées par un arrachement d'électron ou d'atome d'hydrogène au substrat [BONNETT (2000) ; MACDONALD et DOUGHERTY (2001)]. Dans notre étude, pour les PS étudiés, ces réactions sont supposées minoritaires par rapport aux réactions de type *II* ; elles ne seront donc pas prises en compte dans la suite de cette modélisation.

Réactions de type II

Les réactions de type II correspondent à l'interaction directe de l'état excité triplet du photosensibilisant avec une molécule d'oxygène, au repos à l'état triplet. Cette interaction provoque le retour

à l'état singulet du photosensibilisant et la formation de l'oxygène singulet comme indiqué par l'équation suivante

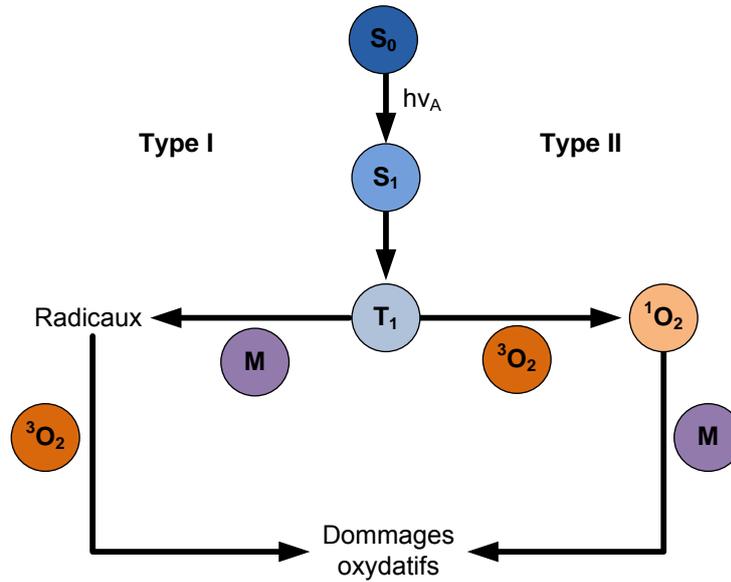


FIGURE 1.16 – Les réactions photochimiques de type I et II faisant intervenir le PS à l'état triplet suite à son activation par la lumière

Cette réaction n'est possible que si le PS possède une différence d'énergie entre T_1 et S_0 supérieure à la différence d'énergie entre 1O_2 et 3O_2 , soit $94 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [WILSON et VAN LIER (1989)]. L'oxygène singulet, 1O_2 possède une durée de vie très courte (quelques μs dans l'eau et 25 à 100 μs dans les milieux organiques non polaires) mais est très réactif et susceptible de réagir avec des substrats cellulaires M situés dans son environnement proche (distance comprise entre 10 et 45 nm) [FOOTE *et al.* (1984)]. :



où $M(O)$ désigne un substrat oxydé.

De façon similaire, les molécules d'oxygène peuvent réagir et dégrader les molécules du photosensibilisant, phénomène connu sous le nom de photoblanchiment (PB) ou photomodification. Ce phénomène est à l'origine de la baisse en concentration du PS au cours du temps. Le phénomène de photoblanchiment est généralement décrit comme suit :



où $P(O)$ désigne un photoproduit du PS.

L'oxygène singulet 1O_2 peut également revenir à son état fondamental par émission de luminescence (1270 nm) :



Une liste de toutes les réactions considérées dans cette étude de modélisation est donnée dans le tableau 1.3. [WILKINSON *et al.* (1993)] contient une liste complète de toutes les réactions possibles.

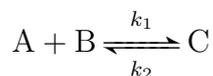
No.	Type de réaction	Réaction photochimique	Vitesse
1	Absorption (A)	$S_0 + h\nu_A \rightarrow S_1$	$k_A \cdot u_L \cdot [S_0]$
2	Conversion Interne (CI)	$S_1 \xrightarrow{CI} S_0$	$k_{CI} [S_1]$
3	Fuorescence (F)	$S_1 \rightarrow S_0 + h\nu_F$	$k_F [S_1]$
4	Conversion Intersystème (CIS)	$S_1 \xrightarrow{CIS} T_1$	$k_{CIS} [S_1]$
5	Phosphorescence (P)	$T_1 \rightarrow S_0 + h\nu_P$	$k_P [T_1]$
6	Conversion Intersystème 2 (TS)	$T_1 \xrightarrow{TS} S_0$	$k_{TS} [T_1]$
7	Luminescence (L)	${}^1O_2 \rightarrow {}^3O_2 + h\nu_L$	$k_l [{}^1O_2]$
8	Transfert d'énergie (T)	$T_1 + {}^3O_2 \rightarrow S_0 + {}^1O_2$	$k_T [T_1] [{}^3O_2]$
9	Photoblanchiment (Pb)	${}^1O_2 + S_0 \rightarrow {}^3O_2 + S(O)$	$k_{Pb} [{}^1O_2] [S_0]$
10	Oxydation (ox)	${}^1O_2 + M \rightarrow {}^3O_2 + M(O)$	$k_{ox} [{}^1O_2] [M]$
11	Réaction entre S_1 et M (SM)	$S_1 + M \rightarrow \text{Photoproduits}$	$k_{SM} [S_1] [M]$
12	Réaction entre T_1 et M (TM)	$T_1 + M \rightarrow \text{Photoproduits}$	$k_{TM} [T_1] [M]$

TABLE 1.3 – Photoréactions de la PDT

1.2.2 Construction d'un modèle

Généralités sur la cinétique chimique

Considérons la réaction entre deux entités réactives, A et B, conduisant à un produit C.



Les objets appelés « entités réactives » peuvent être des molécules, des macromolécules de type protéines, ou encore des particules. La vitesse, ou cinétique, de cette réaction dépend du nombre de collisions entre les différentes entités. La fréquence des collisions dépend directement des concentrations en A et B. Même si chaque collision n'aboutit pas forcément à une réaction, la vitesse de réaction dépend, d'un point de vue macroscopique, des concentrations en chacune des entités A, B et C (notées ici avec $[A]$, $[B]$, respectivement $[C]$). L'écriture la plus simple de la vitesse de réaction v est :

$$\begin{aligned} v &= \frac{d[C]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} \\ &= k_1 \cdot [A] \cdot [B] - k_2 \cdot [C] \end{aligned}$$

Construction d'un modèle associé à la PDT (phase II)

Le comportement cinétique et dynamique des réactions 1 à 7 dans le tableau 1.3 est généralement défini par des équations différentielles linéaires du premier ordre établies en partant des vitesses de réactions définies en cinétique chimique. En revanche, les réactions de type II, notées 8 à 12, sont représentées par des équations différentielles non-linéaires. En regroupant ces équations différen-

tielles, on obtient une représentation d'état non linéaire définie comme suit :

$$\begin{cases} \frac{d[S_0]}{dt} &= u_P(t) + (k_P + k_{TS}) [T_1] + k_T [T_1] [^3O_2] - k_{Pb} [^1O_2] [S_0] - \\ &- k_A [S_0] u_L(t) + (k_F + k_{CI}) [S_1] \\ \frac{d[S_1]}{dt} &= k_A [S_0] u_L(t) - (k_F + k_{CI} + k_{CIS}) [S_1] - k_{SM} [S_1] [M] \\ \frac{d[T_1]}{dt} &= k_{CIS} [S_1] - (k_P + k_{TS}) [T_1] - k_T [T_1] [^3O_2] - k_{TM} [T_1] [M] \\ \frac{d[^3O_2]}{dt} &= u_O(t) + k_{ox} [M] [^1O_2] + k_{Pb} [^1O_2] [S_0] + k_l [^1O_2] - k_T [T_1] [^3O_2] \\ \frac{d[^1O_2]}{dt} &= k_T [T_1] [^3O_2] - k_{ox} [M] [^1O_2] - k_l [^1O_2] - k_{Pb} [^1O_2] [S_0] \\ \frac{d[M]}{dt} &= -k_{ox} [M] [^1O_2] - k_{SM} [S_1] [M] - k_{TM} [T_1] [M] \end{cases} \quad (1.20)$$

où $\mathbf{x} = ([S_0], [S_1], [T_1], [^3O_2], [^1O_2], [M])^T$ désigne le vecteur d'état ; v_A est la vitesse d'absorption des photons [FOSTER *et al.* (1991)] définie par

$$v_A = \frac{\alpha_{S_0} \cdot u_L}{h \cdot \nu_A} \cdot [S_0] = k_A \cdot u_L \cdot [S_0] \quad (1.21)$$

avec α_{S_0} le coefficient d'absorption du PS⁹ et u_L la densité de puissance lumineuse générée par la source laser. u_P désigne la vitesse d'incorporation de nouvelles molécules du PS dans les cellules cancéreuses et u_O est la vitesse d'incorporation des molécules d'oxygène dans les cellules (plus difficilement manipulable que u_P et u_L), cette variable peut être considérée soit comme une entrée soit comme une perturbation. u_P et u_L correspondent aux deux variables d'entrée de la phase photocytotoxique.

Le vecteur des paramètres est donné par :

$$\boldsymbol{\theta}^T = \left[k_A \quad k_f \quad k_{CIS} \quad k_p \quad k_T \quad k_{ox} \quad k_{Pb} \quad k_L \quad k_{TM} \quad k_{SM} \right] \quad (1.22)$$

avec $k_f = k_F + k_{CI}$ et $k_p = k_P + k_{TS}$. Les définitions de ces différents paramètres sont données dans le tableau 1.3.

Remarque 1.3 *Compte tenu de la valeur de l'intervalle drogue-lumière (IDL = 24 heures) choisie lors de nos expériences, u_P peut être considéré comme nul, c'est-à-dire plus d'incorporation de PS dans les cellules.* ◇

Mesure des concentrations – lien avec l'intensité de fluorescence

Dans [STERENBORG *et al.* (2004)] la mesure du rapport d'intensité de phosphorescence – fluorescence est utilisé pour observer l'évolution du niveau d'oxygène durant la PDT. Les résultats présentés n'ont toutefois été obtenus que dans un cadre expérimental *in vitro*. Le niveau faible d'intensité de phosphorescence limite l'applicabilité de cette approche dans le cas *in vivo*. Il existe d'autres techniques de mesure de l'oxygène comme celle fondée sur les sondes polarographiques [TIRAND (2007)], technique électrochimique de mesure de la pression partielle d'oxygène (pO_2).

⁹Le coefficient d'absorption du PS, α_{S_0} , est aussi utilisé pour comparer l'efficacité des PS

Toutefois, la durée d'analyse associée à cette technique implique une période d'échantillonnage trop grande par rapport aux caractéristiques du signal utilisé dans le protocole expérimental de la figure 1.11.

Plusieurs travaux [NIEDRE *et al.* (2002, 2003, 2005)] ont démontré la faisabilité de mesurer l'intensité de luminescence de l'oxygène singulet en condition *in vivo*, mais ils nécessitent une technologie appropriée encore en phase de développement. Finalement, dans le cadre expérimental actuel, nous ne pouvons mesurer que l'intensité de fluorescence $I_F(\lambda_F)$ émise par le PS et qui constitue notre unique variable de sortie.

$$I_F(\lambda_F) = \gamma \cdot [S_0]$$

Cette relation montre la proportionnalité entre l'intensité de fluorescence et la concentration $[S_0]$ (suffisamment faible) du PS. $I_f(\lambda_F)$ est considérée comme variable de sortie de la phase photocyto toxique et l'équation (1.7) devient une équation de sortie venant compléter la représentation d'état définie précédemment.

1.2.3 Comparaison de l'efficacité des photosensibilisants

Un des axes de développement de la PDT est la mise au point de nouveaux PS. Il existe plusieurs façons d'évaluer leur efficacité, dont une concerne leur activité photodynamique, c'est-à-dire leur capacité à produire de l'oxygène singulet. Plusieurs macroparamètres peuvent être employés pour comparer les caractéristiques des PS, par exemple : le coefficient d'absorption α_{S_0} du PS dans la région spectrale de la lumière d'excitation ; des durées de vie moyennes du PS à l'état singulet excité, τ_S et triplet, τ_T ; les rendements quantiques (de fluorescence, Φ_F , de la conversion intersystème, Φ_{CIS} , de phosphorescence, Φ_P et de production de l'oxygène singulet, Φ_Δ).

Le coefficient d'absorption α_{S_0} s'écrit comme

$$\alpha_{S_0} = h \cdot \nu_A \cdot k_A \quad (1.23)$$

dépendant ainsi des deux constantes h et ν_A et d'un paramètre, k_A , du modèle PDT (phase II).

Les durées de vie moyennes, de l'état excité S_1 et de l'état triplet excité T_1 , sont données par :

$$\tau_S = \frac{1}{k_F + k_{CI} + k_{CIS}} = \frac{1}{k_f + k_{CIS}} \quad (1.24)$$

$$\tau_T = \frac{1}{k_P + k_{TS}} = \frac{1}{k_p} \quad (1.25)$$

Le rendement quantique de fluorescence, Φ_F , est la fraction de molécules excitées qui retournent à l'état fondamental S_0 avec émission de photons de fluorescence. Il s'exprime à l'aide des constantes de vitesse de la façon suivante :

$$\Phi_F = \frac{k_F}{k_F + k_{CI} + k_{CIS}} = \frac{k_F}{k_f + k_{CIS}} = k_F \cdot \tau_S \quad (1.26)$$

Le rendement quantique de la conversion intersystème (Φ_{CIS}) et le rendement quantique de phosphorescence (Φ_P) sont donnés respectivement par :

$$\Phi_{CIS} = \frac{k_{CIS}}{k_F + k_{CI} + k_{CIS}} = \frac{k_{CIS}}{k_f + k_{CIS}} = k_{CIS} \cdot \tau_S \quad (1.27)$$

$$\Phi_P = \frac{k_P}{k_P + k_{TS}} \cdot \Phi_{CIS} \quad (1.28)$$

La relation liant le rendement quantique de production de l'oxygène singulet, Φ_Δ , et les paramètres du modèle 1.20 est donnée par

$$\Phi_\Delta = \Phi_{CIS} \cdot \phi_{et} = \frac{k_{CIS}}{k_{CIS} + k_f} \cdot \frac{k_T \cdot [{}^3O_2]}{k_p + k_T \cdot [{}^3O_2]} \quad (1.29)$$

avec ϕ_{et} l'efficacité du transfert d'énergie.

Par conséquent, en déterminant les valeurs des paramètres de θ à partir de données *in vivo*, nous pourrions comparer les caractéristiques photodynamiques de différents photosensibilisants. Par exemple, k_A pourrait nous donner des indications sur la capacité du PS d'absorption des photons, k_{CIS} et k_f sur la durée de vie du PS à l'état triplet et le rendement du passage intersystème.

1.3 Conclusions

Dans le cas de la PDT, il existe une complexité accrue, du fait que les espèces cytotoxiques sont générées *in situ*, suite à l'interaction entre un PS, de la lumière, et l'oxygène. Par ailleurs il existe une hétérogénéité spatiale dans la tumeur du PS et de l'oxygène (du fait des différents degrés de vascularisation des différentes zones de la tumeur), ainsi que de la lumière (hétérogénéité des propriétés optiques des tissus, absorption lumineuse par les fluorophores endogènes et par le PS qui limite la pénétration de la lumière). Outre ces variations spatiales, il existe également des variations temporelles des différents facteurs durant le traitement. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) générées peuvent détruire le PS (photoblanchiment) ; les dommages causés aux tissus peuvent induire des variations de leurs propriétés optiques ; la concentration en oxygène peut diminuer, du fait de sa consommation photochimique ou de la destruction des vaisseaux sanguins, au cours de la PDT, ou au contraire augmenter (ce phénomène a en effet été rapporté dans la littérature comme résultant d'une diminution de la consommation métabolique en oxygène des cellules tumorales suite aux dommages photoinduits). Le modèle développé dans ce chapitre prend en compte les aspects dynamiques du traitement mais pas la dimension spatiale. Il suppose donc implicitement l'homogénéité des réactions dans la tumeur. La motivation biomédicale de cette thèse est de pouvoir comparer l'efficacité des PS dans un cadre *in vivo* sachant que les techniques actuelles sont limitées au cadre *in vitro* et que l'extrapolation *in vitro*–*in vivo* des conclusions est très incertaine en raison de la complexité du milieu biologique du vivant. Nous avons montré que les paramètres physicochimiques utilisés classiquement pour des telles comparaisons dépendent explicitement des paramètres (constantes de réaction) du modèle dynamique, contenus dans le vecteur θ . En conséquence, connaissant u et y nous souhaitons répondre aux questions suivantes :

- peut-on estimer θ (existence et unicité d'une solution au problème inverse) ?
- Si oui, quelle est la meilleure expérience à réaliser (choix de \mathbf{u}) pour estimer le plus précisément ces paramètres (conditionnement du problème) ?
- Si non, quels paramètres peuvent être estimés (réduction du modèle, sélection des paramètres à estimer) ?

Les principales difficultés du problème d'estimation des paramètres photophysiques du modèle de photoréaction sont les suivantes :

- le modèle est non linéaire, plus précisément quadratique et bilinéaire ;
- une large incertitude sur les valeurs initiales des paramètres, d'où un problème d'identifiabilité globale *a posteriori* à résoudre ;
- une seule variable mesurée pour six variables d'état ;
- des contraintes sur la forme du signal d'entrée ;
- l'échantillonnage irrégulier des mesures (pas de mesure possible pendant les phases d'illumination) ;
- une valeur minimale de la période d'échantillonnage limitée à environ 5 s.

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire d'étudier l'identifiabilité des paramètres et en particulier dans un cadre expérimental réaliste. Ce point constitue le sujet central de ma thèse.

Chapitre 2

Identifiabilité des paramètres

Ce chapitre commence par une classification des terminologies et définitions sur l'identifiabilité des systèmes, ce qui représente la suite des travaux menés par Magalie Thomassin [THOMASSIN (2005) ; BASTOGNE et al. (2007)]. Quatre catégories sont proposées : l'identifiabilité a priori, a posteriori, pratique et orientée convergence en probabilité. Une première contribution de cette thèse est ensuite présentée. Il s'agit d'une méthode locale de classification des paramètres identifiables en pratique. Cette méthode est fondée sur l'examen d'au moins trois critères, tous liés aux fonctions de sensibilité. Ce chapitre se termine par l'application de cette méthode au cas du modèle de phototoxicité de la PDT.

2.1 Problème inverse - notions générales

Quand une grandeur physique d'intérêt, notée ici θ , n'est pas directement accessible à la mesure, il est courant de procéder à l'observation d'autres variables y qui lui sont liées par des lois physiques, $y = f(\theta)$. La notion de problème inverse correspond à l'idée d'inverser ces lois physiques pour accéder indirectement à la variable d'intérêt θ , connaissant y [IDIER (2001)].

Lorsqu'ils sont abordés sans précaution particulière, les problèmes d'inversion rencontrés en pratique présentent la caractéristique désagréable d'être « naturellement instables ».

Au début du XX^e siècle, Hadamard a caractérisé mathématiquement ces problèmes « instables » et les a qualifiés de mal posés, au sens où ils ne se prêtent pas à une résolution mathématique (et physique) parfaite [HADAMARD (1902)]. Ainsi, Hadamard a défini trois conditions pour que ce problème mathématique, $y = f(\theta)$ soit bien-posé :

- **existence** : pour chaque donnée $y \in \mathbb{Y}$, il existe une solution $\theta \in \mathbb{P}$;
- **unicité** : la solution est unique dans \mathbb{P} ;
- **continuité** : la dépendance de θ par rapport à y est continue, c'est-à-dire que lorsque l'erreur dy sur la donnée y tends vers zéro, l'erreur $d\theta$ induite sur la solution θ tend aussi vers

zéro.

Ainsi, la première condition exprime la consistance du modèle mathématique ; la seconde le fait que la situation réelle est bien définie, elle garantit qu'il n'existe qu'une solution au problème inverse, c'est-à-dire qu'une seule combinaison de valeur des paramètres correspond aux observations. Par ailleurs, un problème bien-posé peut être mal-conditionné [DÉMOMENT (2002)]. En effet, la continuité est une condition nécessaire, mais pas suffisante, de stabilité de la solution. Par conséquent, bien que le problème soit bien-posé, si son conditionnement est mauvais, alors sa solution sera toujours sensible aux incertitudes des observations. Par conséquent, il faut non seulement veiller à ce que le problème d'estimation soit bien-posé, mais aussi bien-conditionné.

2.2 Identification des systèmes

Soit \mathcal{S} un système dynamique à états continus que l'on cherche à décrire par une structure de modèle $\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}(0))$ représentée par la forme d'état suivante

$$\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}(0)) : \begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t, \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)) = f(\mathbf{x}(t, \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)), \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)) \\ \mathbf{y}(t, \boldsymbol{\theta}) = h(\mathbf{x}(t, \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)), \boldsymbol{\theta}) \\ \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0(\boldsymbol{\theta}) \end{cases} \quad (2.1)$$

avec $t \in \mathbb{T} \subset \mathbb{R}^+$ la variable indépendante du temps, $\mathbf{x} \subset \mathbb{R}^{n_x}$ le vecteur des variables d'état, $\mathbf{u} \in \mathbb{U} \subset \mathbb{R}^{n_u}$ le vecteur d'entrée, $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{n_y}$ le vecteur des sorties observées et $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{P} \subset \mathbb{R}^{n_p}$ le vecteur des paramètres supposé inconnu. f , h , \mathbf{x}_0 correspondent aux équations d'état, aux équations de sortie et aux conditions initiales.

L'identification de \mathcal{S} consiste généralement à choisir une structure de modèle \mathcal{M} , estimer $\boldsymbol{\theta}$ et caractériser l'incertitude sur l'estimé à partir des mesures sur \mathbf{y} , \mathbf{u} et $\mathbf{x}(0)$. Les critères de sélection de structure et d'estimation des paramètres sont à choisir par l'identifieur. Ces choix peuvent aussi le cas échéant inclure celui de \mathbf{u} et des instants de mesure t_j (planification d'expériences). Si $\mathbf{x}(0)$ est partiellement ou complètement inconnu, il peut alors être intégré dans le vecteur de paramètres à estimer.

Soit $\mathbf{y}_m(t_j)$ le vecteur de mesure des variables de sortie du système. La modélisation et plus précisément la caractérisation du système, c'est-à-dire le choix d'une structure de modèle émane souvent d'une interprétation raisonnée du phénomène étudié. L'hypothèse courante d'homogénéité système-modèle ne doit pas être perçue comme l'existence théorique d'une loi naturelle mais une analogie subjective. Cette hypothèse d'équivalence entre le système et la structure de modèle choisie, conduit alors à l'équation suivante :

$$\mathbf{y}_m(t_k) = \mathbf{y}(t_k, \boldsymbol{\theta}^*) + v(t_k) \quad (2.2)$$

où $\{t_k | k = 1, \dots, N\}$ correspond à l'ensemble des instants de mesure, $\boldsymbol{\theta}^*$ est le vecteur des paramètres « vrais » du système et $v(t_k)$ est une variable aléatoire regroupant les effets conjugués

des bruits de mesure, des perturbations environnantes et des erreurs numériques de simulation. $v(t_k)$ est inconnu et $\mathbf{y}(t_k, \boldsymbol{\theta}^*)$ est inaccessible. En revanche, connaissant $\mathbf{y}_m(t_k)$, il est possible de calculer $e_{\mathbf{y}}(t_k, \boldsymbol{\theta})$, l'erreur de sortie entre le système et le modèle, définie par

$$e_{\mathbf{y}}(t_k, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{y}_m(t_k) - \mathbf{y}(t_k, \boldsymbol{\theta}) \quad (2.3)$$

où $\mathbf{y}(t_k, \boldsymbol{\theta})$ est la réponse numérique du modèle pour une valeur libre des paramètres $\boldsymbol{\theta}$, avec $e_{\mathbf{y}}(t_k, \boldsymbol{\theta}^*) = v(t_k)$. Une estimée de $\boldsymbol{\theta}$ peut alors être obtenue en minimisant le critère d'estimation suivant

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} J(\boldsymbol{\theta}, \Xi, e_{\mathbf{y}}, \mathbf{u}) \quad (2.4)$$

où J est une fonction de coût et Ξ un vecteur d'hyperparamètres, par exemple des termes de pondération, à choisir par l'utilisateur.

L'identification de \mathcal{S} consiste généralement à résoudre au moins deux problèmes : (1) choisir une structure \mathcal{M} du modèle mathématique et (2) estimer les paramètres de la structure choisie à partir des observations sur \mathbf{y} , \mathbf{u} et $\mathbf{x}(0)$ [LJUNG et GLAD (1994) ; WALTER et PRONZATO (1997) ; LJUNG (1999)]. Dans les deux cas, il s'agit d'un problème inverse qui, en raison de la complexité de certains systèmes (taille, non-linéarités, etc.) et du manque de données disponibles, peut être soit impossible à résoudre s'il est mal-posé, soit très difficile à résoudre s'il est mal-conditionné. Ces deux problèmes - choix de la structure et estimation des paramètres - conduisent alors respectivement à deux concepts : la discernabilité et l'identifiabilité.

2.2.1 Discernabilité des structures

La discernabilité permet de décider si on peut faire la distinction (ou non) entre plusieurs structures candidates à la représentation du système \mathcal{S} . Considérons maintenant deux structures de modèle $\mathcal{M}_1(\boldsymbol{\theta})$ et $\mathcal{M}_2(\boldsymbol{\phi})$, supposées être pertinentes pour décrire le système \mathcal{S} et associées respectivement aux vecteurs de paramètres $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{P}$ et $\boldsymbol{\phi} \in \mathbb{Q}$.

Définition 2.1 On dira que \mathcal{M}_2 est structurellement discernable de \mathcal{M}_1 , si pour presque toute valeur de $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{P}$, il n'existe aucune valeur $\boldsymbol{\phi} \in \mathbb{Q}$ satisfaisant l'égalité des comportements entrée-sortie des deux modèles. ♦

Notons que contrairement à l'identifiabilité, cette définition n'est pas symétrique : la proposition « \mathcal{M}_2 est structurellement discernable de \mathcal{M}_1 » n'entraîne pas nécessairement « \mathcal{M}_1 est structurellement discernable de \mathcal{M}_2 ». Lorsque les deux propositions sont vérifiées, on dira que \mathcal{M}_1 et \mathcal{M}_2 sont structurellement discernables.

Walter et Pronzato en [WALTER et PRONZATO (1994)] ont montré que l'identifiabilité d'une structure n'est ni nécessaire ni suffisante pour sa discernabilité. Il suffit de mettre en évidence des structures qui sont discernables alors qu'aucune n'est identifiable et des structures identifiables qui ne sont pas discernables.

Dans le reste de ce manuscrit, nous n'aborderons que l'étude de l'identifiabilité des paramètres.

2.2.2 Identifiabilité des paramètres

La pléthore de définitions et notations d'identifiabilité existantes dans la littérature est parfois déconcertante. Nous analysons ici une série de notations et de définitions afin de les classer en espérant une meilleure compréhension de cette notion.

Par rapport à la formulation explicite du modèle définie en (2.1), l'estimation des paramètres du modèle θ est un problème inverse et les facteurs pouvant influencer la qualité de cette inversion sont :

- la complexité de la structure \mathcal{M} ;
- les signaux d'entrée \mathbf{u} , les conditions initiales \mathbf{x}_0 et les instants de mesure t_k (conditions expérimentales) ;
- l'estimateur (J, Ξ) ;
- le bruit de sortie v .

Dès 1970 plusieurs définitions de l'identifiabilité ont été formulées, en fonction de ces différents facteurs d'impact :

- dans [GLOVER et WILLEMS (1974)], l'identifiabilité est présentée comme un problème d'unicité de solution dans un cadre idéalisé dépendant seulement de la structure du modèle (signaux non-bruités, signal d'entrée et période d'échantillonnage librement choisis) ;
- dans [GREWAL et GLOVER (1975, 1976)] le signal d'entrée n'est plus idéal et l'identifiabilité est présenté comme la discernabilité des variables de sortie ;
- dans [BELLMAN et ASTRÖM (1970) ; MARTENSSON (1973)] l'identifiabilité inclut le choix de l'estimateur et se définit par l'existence d'un optimum global ou local ;
- enfin dans [TSE et ANTON (1972) ; LJUNG (1976)], l'identifiabilité prend en compte les erreurs sur les données et devient l'étude de la convergence en probabilité de l'estimateur.

A ces notions s'ajoute le type d'analyse qui peut être soit qualitative, « *le modèle est ou n'est pas identifiable* », soit quantitative via un *degré* d'identifiabilité. Enfin, il faut ajouter le caractère local ou globale de l'analyse. Nous retiendrons ici quatre classes d'identifiabilité : l'identifiabilité *a priori*, l'identifiabilité *a posteriori*, l'identifiabilité pratique et l'identifiabilité orientée-convergence en probabilité. Le qualificatif *a priori/a posteriori* précise si l'analyse est effectuée avant ou après expérience.

Comme le montre le tableau 2.1 [THOMASSIN (2005)], on trouve dans la littérature un certain nombre de terminologies associées à l'identifiabilité avec parfois des définitions équivalentes portant des noms différents et, inversement, des définitions différentes portant le même nom.

Terminologie extraite des références	Article(s)	Terminologie utilisée dans la thèse
identifiabilité structurelle	[BELLMAN et ASTRÖM (1970) ; REID (1977) ; DiSTEFANO-III et COBELLI (1980) ; LECOURTIER et WALTER (1981) ; WALTER et PRONZATO (1990) ; XIA et MOOG (2003)]	} identifiabilité a priori (étude de la structure)
identifiabilité de la fonction de transfert	[GLOVER et WILLEMS (1974)]	
discernabilité structurelle de la sortie	[WALTER <i>et al.</i> (1984)]	
identifiabilité des Moindres Carrés	[GREWAL et GLOVER (1976) ; CHAVENT (1987)]	
identifiabilité déterministe	[REID (1977) ; NORTON (1986)]	
identifiabilité théorique	[JULIEN <i>et al.</i> (2000)]	
identifiabilité <i>a priori</i>	[GODFREY et DiSTEFANO-III (1987) ; BRAEMS <i>et al.</i> (2002)]	
identifiabilité qualitative	[WALTER et PRONZATO (1987) ; NOIRET (2000)]	} identifiabilité a posteriori (étude des données disponibles)
discernabilité de la sortie	[GREWAL et GLOVER (1976)]	
identifiabilité <i>a posteriori</i>	[GODFREY et DiSTEFANO-III (1987)]	
identifiabilité en sensibilité	[REID (1977)]	
identifiabilité quantitative	[WALTER et PRONZATO (1987)]	} identifiabilité pratique
identifiabilité pratique	[VAJDA (1987) ; VANROLLEGHEM <i>et al.</i> (1995) ; BRUN <i>et al.</i> (2001) ; DOCHAIN et VANROLLEGHEM (2001)]	
identifiabilité en terme de convergence de l'estimateur	[TSE et ANTON (1972) ; LJUNG (1976)]	} identifiabilité en probabilité
identifiabilité numérique	[GODFREY et DiSTEFANO-III (1987)]	
identifiabilité stochastique	[DiSTEFANO-III et COBELLI (1980)]	
identifiabilité robuste	[LJUNG <i>et al.</i> (1993)]	

TABLE 2.1 – Différentes terminologies d'identifiabilité trouvées dans la littérature (modifié de [THOMASSIN (2005)])

2.3 Identifiabilité *a priori*

Dans un premier temps, on s'intéresse à l'identifiabilité *a priori* vis-à-vis de la structure, indépendamment de toute expérience. Pour cela, nous allons étudier, dans un cadre idéal, la structure de modèle afin de s'assurer qu'il existe une solution unique (identifiabilité globale) ou un nombre fini de solutions (identifiabilité locale) à l'estimation des paramètres. Par conséquent, l'étude de l'identifiabilité *a priori* revient à tester l'existence et l'unicité du vecteur des paramètres, c'est-à-dire les deux premières conditions pour que le problème d'estimation soit bien-posé au sens de HADAMARD. Notons que cette notion est voisine de l'observabilité qui exprime l'existence et l'unicité du vecteur d'état correspondant à un comportement entrée-sortie donné [DIOP et FLIESS (1991)].

L'objectif de l'identifiabilité *a priori* est de vérifier que deux vecteurs de paramètres différents n'entraînent pas le même comportement entrée-sortie, ce qui se traduit par :

$$\exists (\mathbf{u}, \mathbf{x}_0) \in \mathbb{U} \times \mathbb{R}^{n_x} \text{ tq } \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t, \mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t, \mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}^*) \quad \forall t \in \mathbb{T}, \quad (2.5)$$

$$\Downarrow$$

$$\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}^*, \quad (2.6)$$

où $\boldsymbol{\theta}^*$ et $\boldsymbol{\theta}$ appartiennent à \mathbb{P} , l'ensemble des paramètres admissibles *a priori*.

2.3.1 Cadre d'étude de l'identifiabilité *a priori*

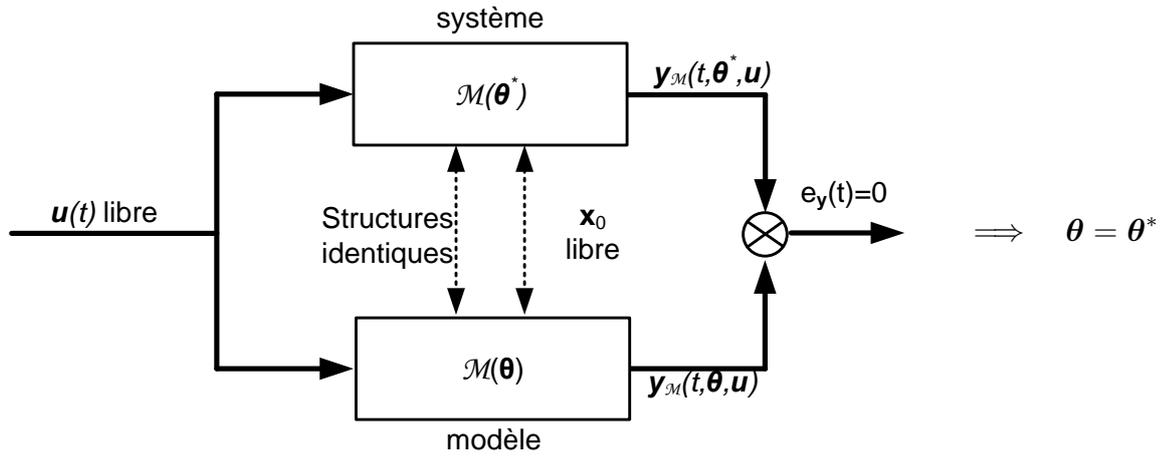
Cette étude se réalise dans le cadre théorique (idéal) suivant [WALTER et PRONZATO (1994)] :

- le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation) ;
- les signaux d'entrée-sortie sont non bruités ;
- l'entrée à appliquer et les instants de mesure peuvent être choisis librement (ce qui sous-entend qu'ils sont indépendants des paramètres et des autres variables).

Le schéma de la figure 2.1 est une représentation de ces conditions idéales.

2.3.2 Définitions de l'identifiabilité *a priori*

Le concept d'identifiabilité *a priori* a été traité dès le début des années 1970 selon différentes définitions [BELLMAN et ASTRÖM (1970) ; GLOVER et WILLEMS (1974) ; GREWAL et GLOVER (1976)]. Ces définitions et d'autres plus récentes, ainsi que des comparaisons, peuvent être trouvées dans l'état de l'art de NGUYEN [NGUYEN et WOOD (1982)], le livre édité par WALTER [WALTER (1987)] et la thèse de NOIRET [NOIRET (2000)]. Les définitions suivantes, données par WALTER [WALTER et PRONZATO (1994)], sont fondées sur des notions d'analyse. Il existe également des

FIGURE 2.1 – Schéma de principe de l'identifiabilité *a priori*.

définitions basées sur des notions d'algèbre, données par [DIOP et FLIESS (1991)] ou [LJUNG et GLAD (1994)] que nous ne formulerons pas ici.

Définition 2.2 Le paramètre θ_i est *a priori globalement identifiable* en $\theta^* \in \mathbb{P}$ si $\exists (\mathbf{u}, \mathbf{x}_0) \in \mathbb{U} \times \mathbb{R}^{n_x}$ tel que :

$$\forall \theta \in \mathbb{P} \text{ et } \forall t \in \mathbb{T}, \quad \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta) = \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta^*) \implies \theta_i = \theta_i^*. \quad (2.7)$$

◆

L'identifiabilité globale n'est pas toujours facile à démontrer. C'est pourquoi, il existe une définition d'identifiabilité locale qui est souvent plus facile à tester.

Définition 2.3 Le paramètre θ_i est *a priori localement identifiable* en $\theta^* \in \mathbb{P}$ si $\exists (\mathbf{u}, \mathbf{x}_0) \in \mathbb{U} \times \mathbb{R}^{n_x}$ tel que :

$$\forall \theta \in V(\theta^*) \text{ et } \forall t \in \mathbb{T}, \quad \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta) = \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta^*) \implies \theta_i = \theta_i^*. \quad (2.8)$$

où $V(\theta^*)$ est un voisinage de θ^* .

◆

Définition 2.4 La structure est *a priori globalement* (resp. localement) identifiable si tous ses paramètres sont *a priori globalement* (resp. localement) identifiables.

◆

Puisqu'aucune donnée expérimentale n'a encore été recueillie, aucune valeur numérique ne peut être attribuée au vecteur des paramètres θ^* de la structure. L'étude d'identifiabilité doit donc être effectuée pour toutes les valeurs de θ^* admissibles. C'est pourquoi, l'identifiabilité est souvent traitée en tant que propriété structurelle ou générique, c'est-à-dire qu'elle est étudiée pour presque toutes les valeurs des paramètres de \mathbb{P} , et éventuellement fautive sur un sous-espace de mesure nulle (espace contenant des valeurs atypiques des paramètres) [WALTER et PRONZATO (1994)].

Définition 2.5 Un paramètre θ_i est *a priori* structurellement ou génériquement globalement (resp. localement) identifiable s'il est globalement (resp. localement) identifiable $\forall \theta^* \in \mathbb{P}$. \blacklozenge

Si pour presque tout θ^* , il existe une solution unique pour θ , la structure est *a priori* structurellement globalement identifiable. Si pour presque tout θ^* , l'ensemble des solutions est dénombrable, la structure est *a priori* structurellement localement identifiable. Si pour presque tout θ^* , l'ensemble des solutions n'est pas dénombrable, la structure est *a priori* structurellement non-identifiable.

2.3.3 Méthodes d'identifiabilité *a priori*

Il existe de nombreuses méthodes pour tester l'identifiabilité *a priori* d'une structure de modèle linéaire ou non, fondées soit sur une approche analytique, soit sur une approche algébrique. Les descriptions détaillées de ces méthodes, peuvent être trouvées dans [WALTER (1982, 1987) ; CHAPPELL *et al.* (1990) ; OLLIVIER (1990) ; NOIRET (2000) ; JAUBERTHIE (2002)].

Dans le cas de structures linéaires, l'identifiabilité *a priori* est un concept bien cerné. Il existe ainsi plusieurs méthodes simples à mettre en œuvre, utilisant différents *résumés* du comportement (comme par exemple les paramètres de Markov, la matrice de transfert ou la réalisation minimale de la forme d'état).

Le cas des structures non linéaires est bien plus complexe. En effet, il est parfois impossible de mettre en évidence les conditions nécessaires et/ou suffisantes d'identifiabilité globale. La liste ci-dessous renvoie à quelques méthodes disponibles :

- l'approche par linéarisation autour d'un point d'équilibre [GODFREY et DISTEFANO-III (1987)] ;
- l'approche par développement en séries (série de Taylor [GODFREY et DISTEFANO-III (1987)] ou séries génératrices [WALTER (1982)] ;
- la méthode des similarités (*similarity transform approach*) [VAJDA et H. RABITZ (1989)] ;
- l'approche par algèbre différentielle [OLLIVIER (1990) ; LJUNG et GLAD (1994) ; DENIS-VIDAL *et al.* (1999) ; FLIESS et SIRA-RAMIREZ (2003)].

Cette dernière s'avère très efficace dans les cas complexes. Elle est devenue accessible grâce aux travaux récents de A. SEDOGLAVIC qui a mis au point un algorithme testant l'observabilité et l'identifiabilité locale des systèmes et l'a implanté sous MAPLE (logiciel de calcul symbolique) [SEDOGLAVIC (2002)]. Les récents travaux de [XIA et MOOG (2003)] et [MARGARIA *et al.* (2004)] permettent de faire le point sur l'identifiabilité de structures non-linéaires et présentent des applications.

2.4 Identifiabilité *a posteriori*

Une fois l'identifiabilité *a priori* de la structure démontrée, il est alors important de vérifier que la condition d'unicité de la solution du problème inverse (estimation) est toujours vérifiée *a posteriori*, c.à.d. avec les données entrée–sortie disponibles.

2.4.1 Cadre d'étude de l'identifiabilité *a posteriori*

La différence entre les cadres d'étude des identifiabilités *a priori* et *a posteriori* concerne les entrées, les conditions initiales et les instants de mesure : ils ne sont plus libres mais imposés. Cette situation se produit lorsque les expériences ne sont pas possibles ou pas autorisées, ou lorsqu'on utilise des informations archivées dans des bases de données [GODFREY (1993) ; SCHOUKENS et PINTELO (1991) ; WALTER et PRONZATO (1994)]. Ce fut notamment le cas dans [THOMASSIN *et al.* (2009)] où l'objectif était d'identifier des biefs de rivières à partir de données de production archivées par un système de supervision. Le cadre de l'identifiabilité *a posteriori* (voir figure 2.2) est donc le suivant :

- le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation) ;
- les signaux d'entrée–sortie sont non bruités ;
- les entrées, les conditions initiales et les instants de mesure $\{t_k\}_{k=1,\dots,N}$ sont imposés (conditions expérimentales).

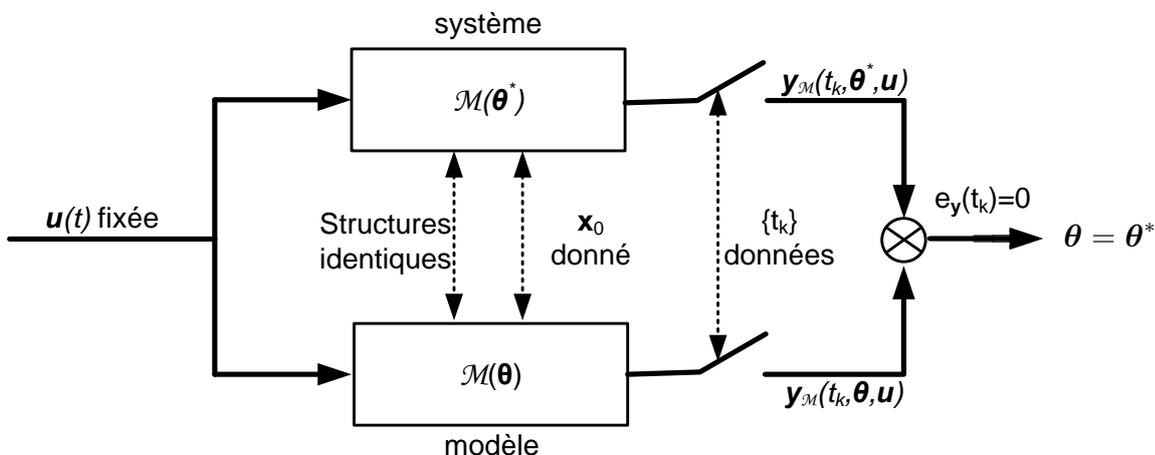


FIGURE 2.2 – Schéma de principe de l'identifiabilité *a posteriori*.

Cette étude est donc toujours réalisée dans un cadre théorique, même si celui-ci n'est plus idéal.

2.4.2 Définitions de l'identifiabilité *a posteriori*

Définition 2.6 La structure est *a posteriori globalement identifiable* en $\theta^* \in \mathbb{P}$ si :

$$\text{pour } \mathbf{u}(t) \text{ et } \mathbf{x}_0 \text{ donnés, } \forall \theta \in \mathbb{P}, \quad \forall t_k, k \in \{1, \dots, N\} \text{ on a}$$

$$\mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t_k, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta) = \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t_k, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta^*) \implies \theta = \theta^*. \quad \blacklozenge$$

Définition 2.7 La structure est *a posteriori localement identifiable* en $\theta^* \in \mathbb{P}$ si :

$$\text{pour } \mathbf{u}(t) \text{ et } \mathbf{x}_0 \text{ donnés, } \exists V(\theta^*) \text{ tel que } \forall \theta \in V(\theta^*), \quad \forall t_k, k \in \{1, \dots, N\}, \text{ on a}$$

$$\mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t_k, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta) = \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(t_k, \mathbf{u}, \mathbf{x}_0, \theta^*) \implies \theta = \theta^*,$$

où $V(\theta^*)$ représente un voisinage de θ^* . \blacklozenge

2.4.3 Méthode d'identifiabilité *a posteriori* locale

Pour commencer, nous allons présenter le cas d'un modèle possédant une seule sortie et une seule entrée. Néanmoins, les idées principales de la généralisation au cas de plusieurs entrées et sorties seront aussi abordées à la page 48.

Soit \mathcal{M} une structure de modèle à une seule entrée et une seule sortie, *a priori* identifiable. Soit $\theta^0 \in \mathbb{P} \subset \mathbb{R}^{n_p}$ le vecteur des paramètres du modèle nominal, n_p étant le nombre de paramètres de la structure à estimer (*a priori* identifiables). Soit θ le vecteur des paramètres au voisinage des valeurs nominales θ^0 , i.e. $\theta \in V(\theta^0)$ et notons l'écart $d\theta = \theta - \theta^0$. Alors, le développement en série de Taylor du premier ordre de $y(t_k, \theta^0 + d\theta, u)$ (pour raison de simplification de l'écriture l'indice \mathcal{M} faisant référence à la structure considérée et le terme \mathbf{x}_0 pour les conditions initiales sont omis) donne

$$y(t_k, \theta^0 + d\theta, u) = y(t_k, \theta^0, u) + \sum_{i=1}^{n_p} \left. \frac{\partial y(t_k, \theta, u)}{\partial \theta_i} \right|_{\theta^0} d\theta_i + O(d\theta^2), \quad (2.9)$$

ou

$$dy(t_k, \theta^0, u) \cong \left[\left. \frac{\partial y(t_k, \theta, u)}{\partial \theta_1} \right|_{\theta^0} \quad \left. \frac{\partial y(t_k, \theta, u)}{\partial \theta_2} \right|_{\theta^0} \quad \cdots \quad \left. \frac{\partial y(t_k, \theta, u)}{\partial \theta_{n_p}} \right|_{\theta^0} \right] \cdot \underbrace{\begin{bmatrix} d\theta_1 \\ d\theta_2 \\ \vdots \\ d\theta_{n_p} \end{bmatrix}}_{d\theta} \quad (2.10)$$

avec $dy(t_k, \theta^0, u) = y(t_k, \theta^0 + d\theta, u) - y(t_k, \theta^0, u)$. D'après la condition de continuité d'un problème inverse, une variation locale de la valeur des paramètres est censée induire une variation locale de la sortie y . Par conséquent, la condition d'identifiabilité *a posteriori* locale de la structure (2.7) est quasi-équivalente (à l'approximation près) à

$$\forall t_k, k \in \{1, \dots, N\}, \quad \sum_{i=1}^{n_p} \left. \frac{\partial y(t_k, \theta, u)}{\partial \theta_i} \right|_{\theta^0} d\theta_i = 0 \implies d\theta = 0, \quad (2.11)$$

où

$$\left. \frac{\partial y(t_k, \boldsymbol{\theta}, u)}{\partial \theta_i} \right|_{\boldsymbol{\theta}^0} = s_{y, \theta_i}(t_k, \boldsymbol{\theta}^0, u) \quad (2.12)$$

est la fonction de sensibilité de la sortie $y(t_k, \boldsymbol{\theta}^0, u)$ par rapport au paramètre θ_i^0 dans le voisinage de $V(\boldsymbol{\theta}^*)$ pour l'entrée u donnée et à l'instant t_k avec $k \in \{1, \dots, N\}$. L'équation précédente se réécrit

$$\forall t_k, k \in \{1, \dots, N\}, \sum_{i=1}^{n_p} s_{y, \theta_i}(t_k, \boldsymbol{\theta}^0, u) d\theta_i = 0 \implies d\boldsymbol{\theta} = 0, \quad (2.13)$$

ou encore

$$\underbrace{\begin{pmatrix} s_{y, \theta_1}(t_1, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) & \cdots & s_{y, \theta_{n_p}}(t_1, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{y, \theta_1}(t_N, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) & \cdots & s_{y, \theta_{n_p}}(t_N, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \end{pmatrix}}_{\mathbf{S}_y(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u})} d\boldsymbol{\theta} = 0 \implies d\boldsymbol{\theta} = 0, \quad (2.14)$$

où $\mathbf{S}_y(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \in \mathbb{R}^{N \times n_p}$ est la matrice de sensibilité de la sortie y par rapport aux paramètres, évaluée en $\boldsymbol{\theta}^0$, aux instants $\{t_1, \dots, t_N\}$ et pour $(\mathbf{u}, \mathbf{x}_0)$ donnés. Cette écriture permet de voir que la condition d'identifiabilité exprimée à l'éq. (2.7) est vraie si et seulement si les colonnes de la matrice $\mathbf{S}_y(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u})$ sont linéairement indépendantes.

La linéarisation de la réponse y autour de $\boldsymbol{\theta}^0$ a permis de transformer le problème d'injectivité de l'identifiabilité en un problème de test de colinéarité des fonctions de sensibilité.

Remarque 2.1 Pour simplifier l'écriture, les colonnes de la matrice de sensibilité seront à présent notées avec \mathbf{s}_{y, θ_i} , avec $i = 1, \dots, n_p$, en sous-entendant que celle-ci est évaluée en $\boldsymbol{\theta}^0$, aux instants $\{t_1, \dots, t_N\}$ et pour $(\mathbf{u}, \mathbf{x}_0)$ donnés. \diamond

En algèbre linéaire, l'indépendance linéaire des vecteurs $\mathbf{s}_{y, \theta_i} \in \mathbb{R}^N$ est définie comme suit :

Définition 2.8 Les vecteurs \mathbf{s}_{y, θ_i} , avec $i = 1, \dots, n_p$, sont dits linéairement indépendants si

$$\forall (c_1, \dots, c_{n_p}) \in \mathbb{R}^{n_p}, \quad c_1 \cdot \mathbf{s}_{y, \theta_1} + \dots + c_{n_p} \cdot \mathbf{s}_{y, \theta_{n_p}} = \mathbf{0} \implies c_1 = c_2 = \dots = c_{n_p} = 0 \quad (2.15)$$

\diamond

Autrement dit, on doit vérifier si

$$c_1 \cdot \begin{bmatrix} s_{y, \theta_1}(t_1, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \\ \vdots \\ s_{y, \theta_1}(t_N, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \end{bmatrix} + \dots + c_{n_p} \cdot \begin{bmatrix} s_{y, \theta_{n_p}}(t_1, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \\ \vdots \\ s_{y, \theta_{n_p}}(t_N, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \end{bmatrix} = \mathbf{0} \implies c_1 = c_2 = \dots = c_{n_p} = 0$$

ou bien

$$\begin{bmatrix} s_{y, \theta_1}(t_1, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) & \cdots & s_{y, \theta_{n_p}}(t_1, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{y, \theta_1}(t_N, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) & \cdots & s_{y, \theta_{n_p}}(t_N, \boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} c_1 \\ \vdots \\ c_{n_p} \end{bmatrix} = \mathbf{0} \implies c_1 = c_2 = \dots = c_{n_p} = 0$$

Cette équation matricielle admet une solution non triviale ssi les colonnes de la matrice en question \mathbf{S}_y sont linéairement dépendantes. Ainsi, les trois conditions suivantes sont équivalentes [GRAY (1997)] :

- les n_p vecteurs \mathbf{s}_{y,θ_i} sont linéairement dépendants ;
- le rang de la matrice de sensibilité $\mathbf{S}_y \in \mathbb{R}^{N \times n_p}$ est inférieur à n_p ;
- $\det(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y) = 0$.

En conclusion, s'il existe une fonction de sensibilité \mathbf{s}_{y,θ_i} (c.à.d. une colonne de la matrice de sensibilité) nulle ou colinéaire à une autre, alors la condition d'identifiabilité *a posteriori* locale n'est pas respectée.

Remarque 2.2 *Une attention particulière doit être prêtée au fait que ces critères sont théoriques (ne tenant pas compte du bruit). Ils détectent seulement une multi-colinéarité parfaite entre les colonnes de la matrice de sensibilité, c'est-à-dire l'existence de coefficients c_1, c_2, \dots, c_{n_p} non nuls, tel que*

$$c_1 \cdot \mathbf{s}_{y,\theta_1} + \dots + c_{n_p} \cdot \mathbf{s}_{y,\theta_{n_p}} = \mathbf{0}$$

Dans le sous-chapitre 2.5 (identifiabilité pratique), on prendra en compte des colinéarités dites 'imparfaites' [GUJARATI et BERNIER (2004)], c'est-à-dire que les n_p vecteurs \mathbf{s}_{y,θ_i} sont intercorrélés mais pas parfaitement. Cette colinéarité imparfaite peut être formulée ainsi

$$c_1 \cdot \mathbf{s}_{y,\theta_1} + \dots + c_{n_p} \cdot \mathbf{s}_{y,\theta_{n_p}} + v_i = \mathbf{0}$$

où v_i est une erreur aléatoire. ◇

Remarque 2.3 *Le choix des instants de mesure $\{t_1, \dots, t_N\}$ est important. Il faudra s'assurer que l'échantillonnage temporel des mesures est adapté, c'est-à-dire qu'il n'entraîne pas une chute du rang de la matrice de sensibilité.* ◇

Remarque 2.4 *Ce lien entre les notions d'identifiabilité et de sensibilité de la sortie n'est pas nouveau. J. G. REID a déjà donné une définition de structure « identifiable en sensibilité » (sensitivity identifiable) dans [REID (1977)] mais sans donner de définition de l'identifiabilité. Le chapitre [RICHHALET et al. (1971)] introduit aussi le concept de sensibilité et montre son importance dans le développement des méthodes d'identification.* ◇

Remarque 2.5 Généralisation au cas multi-entrées/multi-sorties :

Nous avons précédemment considéré le cas d'une seule sortie, mais cette méthode est généralisable au cas de n_y sorties en considérant la matrice de sensibilité globale (composée des fonctions de sensibilité de chaque sortie par rapport à chaque paramètre de la structure θ_i^0 pour le vecteur d'entrées \mathbf{u} donné) de dimension $N \cdot n_y \times n_p$:

$$\mathbf{S}_y(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) = \left(\mathbf{S}_{y_1}^T(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \quad \mathbf{S}_{y_2}^T(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \quad \dots \quad \mathbf{S}_{y_r}^T(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) \right)^T, \quad (2.16)$$

où :

$$\mathbf{S}_{y_j}(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u}) = \left(\mathbf{s}_{y_j, \theta_1} \quad \mathbf{s}_{y_j, \theta_2} \quad \cdots \quad \mathbf{s}_{y_j, \theta_{n_p}} \right), \quad j = 1, \dots, n_p. \quad (2.17)$$

On peut alors montrer que la structure est *a posteriori* localement identifiable en $\boldsymbol{\theta}^0$ si et seulement si $\text{Rang}(\mathbf{S}_y(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u})) = n_p$. \diamond

La principale difficulté de cette méthode reste l'évaluation des fonctions de sensibilité. Plusieurs approches de différentiation (numérique, analytique, automatique) sont alors utilisables [GRIEWANK et WALTHER (2008)] et il existe des outils logiciels de différentiation associés à ces méthodes. Par exemple, le logiciel DIFFEDGE¹ permet de résoudre des problèmes de différentiation de modèles décrits sous forme de schémas-blocs.

Fonctions de sensibilité – Approche analytique

En supposant que nous disposons d'un modèle tel que celui défini à l'éq. (2.1), une première façon de calculer les fonctions de sensibilité est de dériver analytiquement le modèle

$$\begin{cases} \frac{\partial \dot{\mathbf{x}}}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} = \frac{\partial f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, u)}{\partial \mathbf{x}^T} \Big|_{\boldsymbol{\theta}^0} \cdot \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} \\ \frac{\partial y}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} = \frac{\partial h(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \mathbf{x}^T} \Big|_{\boldsymbol{\theta}^0} \cdot \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} \end{cases} \quad \Updownarrow \quad \begin{cases} \dot{\mathbf{S}}_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}} = \mathcal{F}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0, u) \cdot \mathbf{S}_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}} \\ \mathbf{S}_y = \mathcal{H}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0) \cdot \mathbf{S}_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}} \\ \mathbf{S}_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}}(0) = \mathbf{S}_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}}^0(\boldsymbol{\theta}) \end{cases}$$

sous l'hypothèse que $f(\cdot, \boldsymbol{\theta}, u)$ et $h(\cdot, \boldsymbol{\theta})$ soient dérivables par rapport à \mathbf{x} . Les matrices, $\mathcal{F}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0, u) \in \mathbb{R}^{n_x \cdot n_p \times n_x \cdot n_p}$ et $\mathcal{H}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0) \in \mathbb{R}^{n_y \cdot n_p \times n_x \cdot n_p}$, peuvent être obtenues par calcul formel en utilisant des outils comme Maple[®].

Comme on peut le constater les fonctions de sensibilité contenues dans $\mathbf{S}_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}}$ dépendent des conditions initiales $\mathbf{S}_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}}^0$, des caractéristiques de $\mathcal{F}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0, u)$ et du choix du solveur d'équation différentielle pour la simulation numérique.

Fonctions de sensibilité – Approche numérique

Pour la détermination des fonctions de sensibilité, on peut aussi recourir aux calculs numériques sur base des méthodes des différences finies autour des valeurs nominales des paramètres. Pratiquement, si l'on considère une différence finie $\Delta\theta_i$ pour le paramètre θ_i , la sensibilité de la variable de sortie y_j à θ_i est alors approchée par

$$\frac{\partial y_j}{\partial \theta_i} \approx \frac{y_j(\theta_i + \Delta\theta_i) - y_j(\theta_i)}{\Delta\theta_i} \quad (2.18)$$

¹DIFFEDGE, copyright APPEDGE, <http://www.appedge.com>

Ces calculs peuvent être réalisés en utilisant l'outil Diffedge[®] pour des modèles écrits en schéma-bloc et implantés sous Simulink[®] [MASSE (2001)].

Lien avec la condition de continuité d'un problème inverse

La condition de *continuité* signifie que la dépendance de la solution θ par rapport à la sortie y est continue, c.à.d. que lorsque l'erreur $dy(t, \theta^0, u) = y(t, \theta^0 + d\theta, u) - y(t, \theta^0, u)$ sur la sortie tend vers zéro, l'erreur $d\theta$ tend aussi vers zéro :

$$dy \rightarrow 0 \implies d\theta \rightarrow 0. \quad (2.19)$$

Nous avons vu au paragraphe précédent que si les paramètres sont *a posteriori* localement identifiables alors la matrice de sensibilité $S_y(\theta^0, \mathbf{u})$ est de rang n_p , alors

$$dy \rightarrow 0 \implies d\theta = S_y(\theta^0, \mathbf{u})^\dagger dy \rightarrow 0, \quad (2.20)$$

où $(\cdot)^\dagger$ représente l'inverse généralisée d'une matrice. Par conséquent, l'identifiabilité *a posteriori* locale des paramètres implique la continuité (locale) de la solution (troisième condition pour qu'un problème soit bien-posé au sens de HADAMARD) : le problème de l'identification est bien-posé. Toutefois, le problème peut être mal-conditionné. Nous reviendrons sur le conditionnement du problème aux paragraphes suivants.

L'inconvénient majeur de l'identifiabilité *a posteriori* est qu'elle ne tient pas compte des erreurs sur la sortie (bruit, incertitudes, perturbations). En conséquence même si la matrice de sensibilité $S_y(\theta^0, \mathbf{u})$ n'est pas singulière, certains paramètres risquent de ne pas être identifiables en pratique car leur influence sur la sortie est négligeable comparativement à celle de l'erreur.

2.5 Identifiabilité pratique

L'identifiabilité pratique est complémentaire à l'identifiabilité *a priori* et proche de l'identifiabilité *a posteriori*, avec pour seule différence la présence d'incertitude sur les sorties mesurées $\mathbf{y}_m(t_k)$ décrite par un aléa $v(t_k)$ ajouté à la réponse du modèle, $\mathbf{y}(t_k, \theta, \mathbf{u})$,

$$\mathbf{y}_m(t_k) = \mathbf{y}(t_k, \theta, \mathbf{u}) + v(t_k)$$

2.5.1 Cadre d'étude de l'identifiabilité pratique

Le cadre d'étude de l'identifiabilité pratique est le suivant :

- le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation) ;
- les données disponibles sont bruitées et le terme d'erreur vérifie l'hypothèse d'homoscédasticité suivante $\{v(t_k)\}_k \stackrel{i.i.d.}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2)$;

- les entrées, les conditions initiales et les instants de mesure sont imposées (conditions expérimentales).

Tenant compte du cadre stochastique du problème, la définition 2.2 de l'identifiabilité n'est plus valable. Pour remédier à ceci, une approche fondée sur l'estimateur des moindres carrés est généralement employée.

2.5.2 Approche fondée sur l'estimateur des moindres carrés

L'estimateur des moindres carrés repose sur le critère d'estimation suivant :

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} J(\boldsymbol{\theta}) \quad (2.21)$$

où $J(\boldsymbol{\theta})$ est une fonction de coût quadratique de l'erreur de sortie définie par

$$J(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^N (y(t_k, \boldsymbol{\theta}, u) - y_m(t_k))^T q_k (y(t_k, \boldsymbol{\theta}, u) - y_m(t_k)) \quad (2.22)$$

où $q_k \in \mathbb{R}$ est un coefficient de pondération pour un modèle à une seule variable de sortie. La forme matricielle de l'équation précédente s'écrit :

$$J(\boldsymbol{\theta}) = \begin{bmatrix} y(t_1, \boldsymbol{\theta}, u) - y_m(t_1) \\ \vdots \\ y(t_N, \boldsymbol{\theta}, u) - y_m(t_N) \end{bmatrix}^T \cdot \underbrace{\begin{bmatrix} q_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & q_N \end{bmatrix}}_{\mathbf{Q}} \cdot \begin{bmatrix} y(t_1, \boldsymbol{\theta}, u) - y_m(t_1) \\ \vdots \\ y(t_N, \boldsymbol{\theta}, u) - y_m(t_N) \end{bmatrix} \quad (2.23)$$

La matrice de pondération \mathbf{Q} est souvent choisie comme l'inverse de la matrice de covariance des erreurs de mesure. Alors, sous l'hypothèse de homoscedasticité elle s'écrit $\mathbf{Q} = \sigma^{-2} \cdot \mathbf{I}_N$, avec \mathbf{I}_N la matrice identité de dimension $N \times N$.

La covariance de tout estimateur non biaisé vérifie l'inégalité de Cramér et Rao suivante

$$\mathbf{V}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}} = \mathbb{E} \left(\left(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^* \right) \cdot \left(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^* \right)^T \right) \leq \mathbf{F}^{-1}(\boldsymbol{\theta}^*) \quad (2.24)$$

où \mathbf{F} est la matrice d'information de Fisher, exprimant le contenu informatif des données expérimentales [LJUNG (1987)] et qui, sous les hypothèses énoncées précédemment, s'exprime sous la forme

$$\mathbf{F} = \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y. \quad (2.25)$$

Pour plus de détails et de rigueur concernant les conditions d'utilisation du théorème Cramér - Rao, il est conseillé de consulter les ouvrages spécialisés [FOURGEAUD et FUCHS (1967) ; WALTER et PRONZATO (1994)]. D'une façon générale, la borne de Cramér-Rao permet de fixer une limite inférieure à la précision qu'il est possible d'atteindre dans l'estimation d'un ou de plusieurs paramètres. Cette borne est intéressante car en pratique elle est souvent plus simple à calculer que la variance de l'estimateur [KOPP et THUBERT (1986)].

En identifiabilité pratique, une application de la borne de Cramér - Rao est de s'assurer que la variance asymptotique sur chaque paramètre ne dépasse pas une limite raisonnable, généralement fixée de manière empirique. Une estimation de cette borne est donnée par

$$\hat{V} = \underbrace{\frac{J(\hat{\theta})}{N - n_p}}_{\hat{\sigma}^2} \cdot (\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)^{-1} \quad (2.26)$$

La formule (2.26) est à l'origine des ellipsoïdes de confiance sur les paramètres. Ces ellipses de confiance peuvent être utilisées pour détecter des paramètres peu identifiables en pratique. C'est l'incertitude sur les paramètres qui va caractériser leur identifiabilité pratique et non plus l'injectivité du modèle. Il y a plusieurs façon de caractériser cette incertitude, voir section 2.5.3. Toutefois la relation (2.26) montre qu'elle dépend toujours des fonctions de sensibilité, de l'inversibilité de $\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y$ (comme l'identifiabilité *a posteriori*), ou de la non singularité de la matrice d'information de Fisher. En ce sens l'identifiabilité *a posteriori* est une condition nécessaire mais non suffisante pour l'identifiabilité pratique.

2.5.3 Lien avec les plans d'expériences optimaux

L'approche de l'identifiabilité pratique présentée précédemment repose sur les mêmes bases que les techniques de planifications d'expériences optimales. La seule différence est la liberté de pouvoir modifier les signaux d'entrée dans le cas des plans d'expériences. Ces derniers visent à rechercher les conditions expérimentales ξ (regroupant les entrées \mathbf{u} et les instants de mesure $\{t_k\}$) permettant d'obtenir la meilleure précision possible (par exemple en minimisant la borne Cramér-Rao) sur les estimés des paramètres [WALTER (1982) ; JAUBERTHIE (2002) ; PRONZATO (2008)], c'est-à-dire à maximiser ou minimiser une distance $\delta(\xi, \theta)$ caractéristique des ellipsoïdes de confiances :

- distance A : $\min_{\xi} \delta(\xi, \theta)$ avec $\delta(\xi, \theta) = \text{tr}(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u})^{-1})$,
- distance A modifié : $\max_{\xi} \delta(\xi, \theta)$ avec $\delta(\xi, \theta) = \text{tr}(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u}))$
- distance D : $\max_{\xi} \delta(\xi, \theta)$ avec $\delta(\xi, \theta) = \det(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u}))^{1/n_p}$
- distance E : $\max_{\xi} \delta(\xi, \theta)$ avec $\delta(\xi, \theta) = \lambda_{\min}(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u}))$
- distance E modifié (orienté conditionnement) : $\min_{\xi} \delta(\xi, \theta)$ avec $\delta(\xi, \theta) = \frac{\lambda_{\max}(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u}))}{\lambda_{\min}(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u}))}$
- distance M : $\max_{\xi} \delta(\xi, \theta)$ avec $\delta(\xi, \theta) = \max \sqrt{\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u})(i, i)}$

où $\lambda_{\min}(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u}))$ et $\lambda_{\max}(\mathbf{F}(\theta, \mathbf{u}))$ sont respectivement la plus petite et la plus grande valeurs propres de la matrice d'information de Fisher.

de la sortie du modèle par rapport au paramètre θ_i , et la matrice de sensibilité normalisée de la sortie.

Plusieurs méthodes de classification des paramètres identifiables en pratique fondées sur une analyse de $\tilde{\mathbf{S}}_y$ ont été développées [BRUN *et al.* (2001) ; OMLIN *et al.* (2001)]. Nous proposons de les décomposer en trois catégories :

- a) classifications selon des normes de $\tilde{\mathbf{S}}_y$;
- b) classifications selon des indices de multicolinéarité de $\tilde{\mathbf{S}}_y$;
- c) classifications hybrides.

2.5.4.1 Classification selon des mesures de sensibilité

Dans l'hypothèse où \hat{V} est une matrice quasi-diagonale (paramètres indépendants) la variance sur le $i^{\text{ème}}$ paramètre se résume à

$$\hat{V}(\hat{\theta}_i) \approx \hat{V}_{i,i} = \frac{J(\hat{\theta})}{N - n_p} \cdot \frac{1}{\mathbf{s}_{y,\theta_i}^T \cdot \mathbf{s}_{y,\theta_i}} = \frac{J(\hat{\theta})}{N - n_p} \cdot \frac{1}{|\mathbf{s}_{y,\theta_i}|_2^2}$$

On s'aperçoit donc que plus la norme 2 (énergie) de la fonction de sensibilité associée à θ_i est grande, plus la variance sur θ_i sera faible. Cette remarque reste valable même si \hat{V} n'est pas diagonale, sous la condition de fixer les autres paramètres. Dans la littérature [BRUN *et al.* (2001) ; OMLIN *et al.* (2001)], plusieurs distances peuvent être employées comme par exemple :

$$\delta_i^{msqr} = \sqrt{\frac{1}{N} \tilde{\mathbf{s}}_{y,\theta_i}^T \tilde{\mathbf{s}}_{y,\theta_i}} = \frac{1}{\sqrt{N}} \cdot |\tilde{\mathbf{s}}_{y,\theta_i}|_2 \quad (2.29)$$

$$\delta_i^{mabs} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N |\tilde{s}_y(t_k, \theta_i, u)| = \frac{1}{N} \cdot |\tilde{\mathbf{s}}_{y,\theta_i}|_1 \quad (2.30)$$

$$\delta_i^{mean} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \tilde{s}_y(t_k, \theta_i, u) \quad (2.31)$$

$$\delta_i^{\max} = \max_k \tilde{s}_y(t_k, \theta_i, u) \quad (2.32)$$

$$\delta_i^{\min} = \min_k \tilde{s}_y(t_k, \theta_i, u) \quad (2.33)$$

Une différence significative entre δ_i^{msqr} et δ_i^{mabs} pour le même paramètre θ_i , indique une grande variabilité de la sensibilité ou des valeurs aberrantes dans $\tilde{\mathbf{s}}_{y,\theta_i}$, détectables en employant δ_i^{\max} et δ_i^{\min} [BRUN *et al.* (2001)]. La comparaison de δ_i^{mabs} et δ_i^{mean} donne des informations sur le signe de la sensibilité.

2.5.4.2 Classification selon des indices de multicolinéarité

La matrice de variance empirique \hat{V} des paramètres estimés est rarement diagonale. La covariance entre les paramètres est due à une multicolinéarité entre les fonctions de sensibilité. Cette dernière

peut causer un mauvais conditionnement de la matrice $\tilde{\mathbf{S}}_y^T \cdot \tilde{\mathbf{S}}_y$. Dans tous les cas, les paramètres du modèle seront estimés avec imprécision et les prédictions pourront être entachées d'erreurs considérables. Il est donc important de mesurer l'effet de la colinéarité entre les fonctions de sensibilité \tilde{s}_{y,θ_i} . Dans ce but nous proposons une nouvelle classification ascendante des paramètres fondée sur la minimisation du critère J_E (dit aussi E-modifié) défini par

$$J_E(k) = \text{cond}(\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u})) = \frac{\lambda_{\max}(\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}))}{\lambda_{\min}(\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}))} \quad (2.34)$$

où $\lambda_{\min}(\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}))$ et $\lambda_{\max}(\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}))$ sont respectivement la plus petite et la plus grande valeur propre de la matrice d'information de Fisher $\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u})$ (ou une matrice proportionnelle à la matrice d'information de Fisher). Ce critère garantit la maximisation de la distance vis-à-vis du cas singulier et elle doit être interprétée sur la base de la forme de la distance choisie. Le rapport de la plus grande valeur propre sur la plus petite est un indicateur de cette forme (comme l'illustre aussi la figure 2.3). Comme l'objectif est d'avoir des valeurs propres aussi proches que possible les unes des autres, cela revient à avoir des ellipses de confiance qui se rapprochent d'une forme circulaire. Si λ_{\min} est égale à zéro, ce rapport est infini (la matrice $\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{u})$ est singulière). Dans ce cas, il existe une infinité de combinaisons de paramètres qui permettent de décrire les données expérimentales.

Remarque 2.6 *Le critère E-modifié ne concerne pas le volume de l'intervalle de confiance, mais la forme de l'ellipse. Autrement dit, optimiser ce critère peut aboutir à un intervalle de confiance plus rond, mais plus large.* \diamond

L'algorithme de classification est présenté au Tab 2.2. Cet algorithme peut être initialisé en sélectionnant le premier paramètre $\theta_{\delta_{max}}$ obtenu à partir de la classification précédente (selon les normes, plus précisément la norme δ_i^{msqr}), mais cette classification peut être différente de celle sans initialisation *a priori*.

Dans [GUJARATI et BERNIER (2004)], les auteurs indiquent des seuils de colinéarité :

$$\begin{cases} J_E < 100 & \text{colinéarité faible} \\ 100 \leq J_E < 1000 & \text{colinéarité modérée à forte} \\ J_E \geq 1000 & \text{colinéarité très forte} \end{cases}$$

Remarque 2.7 *Ce critère est équivalent à celui proposé dans [BELSLEY et al. (2004)] et qui est fondé sur le conditionnement de la matrice de sensibilité \mathbf{S}_y ,*

$$\begin{cases} 5 < \text{cond}(\mathbf{S}_y) < 10 & \text{colinéarité faible} \\ 30 \leq \text{cond}(\mathbf{S}_y) < 100 & \text{colinéarité modérée à forte} \\ \text{cond}(\mathbf{S}_y) \geq 100 & \text{colinéarité très forte} \end{cases}$$

Un autre critère visant à analyser la colinéarité entre les fonctions de sensibilité est celui proposé

-
- Pas 1. Initialisation : $k = 1$, $\mathbf{p}_k = \theta_{\delta_{max}}$, et $\Sigma_k = \mathbf{S}_y(\theta_{\delta_{max}}) \in \mathbb{R}^{N \times 1}$.
 $\theta_{\delta_{max}} = \arg \max_{\theta_i} \delta_i^{msqr}$
 $i \in \{1, \dots, n_p\}$.
- Pas 2. $k = k + 1$.
 Constituer les vecteurs de k paramètres \mathbf{p}_k ,
 $\mathbf{p}_k = [\mathbf{p}_{k-1}, \theta_j]$ $\theta_j \notin \mathbf{p}_{k-1}$
 Construire $\Sigma_k = [\mathbf{S}_y(\mathbf{p}_k)] \in \mathbb{R}^{N \times k}$
 Calculer $\text{cond}(\Sigma_k^T \Sigma_k)$
- Pas 3. Choisir parmi les $(n_p - k + 1)$ vecteurs \mathbf{p}_k possibles
 celui qui minimise $J_E(k)$
- Pas 5. Si $k < n_p - 1$ aller au Pas 2.
 Sinon fin.
-

TABLE 2.2 – Algorithme de classification de paramètres identifiables selon le critère E-modifié optimal

dans [BRUN et al. (2001)], et qui emploie des fonctions de sensibilité $\widetilde{\mathbf{S}}_y$ normalisée :

$$\bar{s}_{y,\theta_i} = \frac{\widetilde{\mathbf{S}}_{y,\theta_i}}{\|\widetilde{\mathbf{S}}_{y,\theta_i}\|}$$

Ceci revient à analyser une fonction de sensibilité $\check{\mathbf{S}}_y$ définie par

$$\check{\mathbf{S}}_y = \mathbf{S}_y \cdot \mathbf{D}$$

avec \mathbf{D} une matrice diagonale composée par les normes $\|\widetilde{\mathbf{S}}_{y,\theta_i}\|$ de chaque colonne de la matrice de sensibilité \mathbf{S}_y . La distance utilisée est

$$J_B(k) = \frac{1}{\sqrt{\lambda_{\min}(\check{\mathbf{S}}_y^T \cdot \check{\mathbf{S}}_y)}} \quad (2.35)$$

Le seuil de signification employé correspond à des valeurs du critère entre 5 et 20 (colinéarité faible). Cette distance est équivalente à celle proposée dans [BELSLEY et al. (2004)], à la différence que nous ne nous intéressons pas à la plus grande valeur propre de la matrice $\check{\mathbf{S}}_y^T \cdot \check{\mathbf{S}}_y$. \diamond

2.5.4.3 Classifications hybrides

Les classifications selon les normes tiennent compte seulement de l'importance d'une fonction de sensibilité indépendamment des autres au sens d'une norme à définir. Les classifications en fonction des indices de multicolinéarité mesurent seulement la colinéarité entre les fonctions de sensibilité, sans tenir compte de l'amplitude des fonctions de sensibilité.

Les critères de classification hybrides prennent en compte aussi bien la norme que la colinéarité des fonctions de sensibilité. Une classification ascendante selon une distance D-optimale semble être un bon compromis entre ces deux mesures.

Tenant compte de l'éq. (2.26), la variance d'un paramètre θ_i s'écrit

$$\widehat{V}(\theta_i) = \hat{\sigma}^2 \cdot (\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)^{-1}(i, i) \quad (2.36)$$

Le $i^{\text{ème}}$ élément de la diagonale de la matrice $(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)^{-1}$ dépend d'une part du déterminant de la matrice $\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y$ et d'autre part du cofacteur associé (voir la remarque suivante).

Remarque 2.8 *Bref rappel pour le calcul des éléments diagonaux d'une matrice inverse :*

Le $i^{\text{ème}}$ élément diagonal de la matrice $(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)^{-1}$ peut s'écrire comme

$$\frac{1}{\det(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)} \cdot \det \left(\begin{bmatrix} f_{1,1} & \cdots & f_{1,i-1} & f_{1,i+1} & \cdots & f_{1,n_p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ f_{i-1,1} & \cdots & f_{i-1,i-1} & f_{i-1,i+1} & \cdots & f_{i-1,n_p} \\ f_{i+1,1} & \cdots & f_{i+1,i-1} & f_{i+1,i+1} & \cdots & f_{i+1,n_p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ f_{n_p,1} & \cdots & f_{n_p,i-1} & f_{n_p,i+1} & \cdots & f_{n_p,n_p} \end{bmatrix} \right) \quad (2.37)$$

où $f_{k,l} = s_{y,\theta_k}^T \cdot s_{y,\theta_l}$ l'élément situé sur la $k^{\text{ème}}$ ligne et $l^{\text{ème}}$ colonne de la matrice $\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y$, avec $\{k, l\} \in \{1, \dots, i-1, i+1, \dots, n_p\}$. L'équation précédente est équivalente à

$$\frac{1}{\det(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)} \cdot \det \left(\begin{bmatrix} s_{y,\theta_1}^T \\ \vdots \\ s_{y,\theta_{i-1}}^T \\ s_{y,\theta_{i+1}}^T \\ \vdots \\ s_{y,\theta_{n_p}}^T \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} s_{y,\theta_1} & \cdots & s_{y,\theta_{i-1}} & s_{y,\theta_{i+1}} & \cdots & s_{y,\theta_{n_p}} \end{bmatrix} \right) \quad (2.38)$$

On constate que la variance du paramètre θ_i est proportionnelle au déterminant de $s_{y,\theta_{\sim i}}^T \cdot s_{y,\theta_{\sim i}}$.

La méthode de classification hybride consiste à ordonner les paramètres selon leur influence sur un critère D-optimal défini par

$$J_D(k) = \det(\Sigma_k^T \Sigma_k), \quad (2.39)$$

où $\Sigma_k = [\tilde{\mathbf{S}}_y(\boldsymbol{\theta}_k)]$ est une matrice dont les colonnes correspondent à k fonctions de sensibilité sélectionnées, associées aux k paramètres contenus dans $\boldsymbol{\theta}_k$, avec $k \leq n_p$. Autrement dit, Σ_k est une sous-matrice de la matrice de sensibilité normalisée $\tilde{\mathbf{S}}_y$ et $\Sigma_k^T \Sigma_k$ est un estimé à un gain près d'une matrice d'information de Fisher de dimension k . k correspond à l'indice d'itération de l'algorithme de sélection.

Pour chaque valeur de k , seule la valeur maximale de $J_D(k)$ est retenue pour la classification finale. Le résultat de l'algorithme est contenu dans v , vecteur des paramètres rangés dans un ordre optimal au sens de la maximisation de J_D . Une autre alternative à l'algorithme proposé ici, est de construire le sous-vecteur $\boldsymbol{\theta}_k$ (correspondant au Pas 2 du Tab. 2.3) de la manière suivante

$$\boldsymbol{\theta}_k = [\boldsymbol{\theta}_{k-1}, \theta_i]$$

avec θ_i un paramètre qui n'est pas inclus dans θ_{k-1} . Dans notre cas, cette alternative a été testée et a donné le même résultat.

Pas 1 :	Initialisation $k = 1$, $\theta_k = []$, $\Sigma_k = []$ et $v = []$.
Pas 2 :	Trouver toutes les combinaisons de sous-vecteurs de k paramètres : θ_k . Calculer les matrices $\Sigma_k = \tilde{S}_y(\theta_k)$ associées. Calculer le déterminant $J_D(k) = \det(\Sigma_k^T \cdot \Sigma_k)$.
Pas 3 :	Choisir le sous-vecteur θ_k qui maximise J_D .
Pas 4 :	Si $k = 1$, on initialise $v(k) = \theta_1$. Si $k \geq 2$, le k -ème élément du vecteur $v(k)$ est obtenu en comparant les sous-vecteurs θ_{k-1} et θ_k .
Pas 5 :	$k = k + 1$
Pas 6 :	Si $k \leq n_p$ aller au Pas 2.
Pas 7 :	Sinon fin.

TABLE 2.3 – Algorithme de classification ascendante des paramètres identifiables en pratique selon le critère D-optimal

Remarque 2.9 *Un avantage de l'algorithme de classification D-optimale par rapport à celui de la classification E-modifiée est d'être indépendant du choix initial du vecteur θ_k .*

Un inconvénient des approches optimales classiques est qu'elles reposent sur des propriétés asymptotiques de l'estimateur de moindres carrés, qui sont loin d'être vérifiées pour un faible nombre d'observations. ◇

Malheureusement, pour cette classification, nous n'avons pas trouvé de seuil de signification pour décider du nombre des paramètres localement identifiables en pratique. Néanmoins, des décisions peuvent être prises en tenant compte des trois classifications faites.

2.6 Identifiabilité orientée convergence en probabilité

Comme précédemment avec l'identifiabilité pratique, le cadre de l'étude est toujours stochastique. Les hypothèses sur $\{v(t_k)\}$ sont moins restrictives. Ainsi la loi de distribution n'est pas forcément normale. on dit alors qu'un paramètre θ_i est identifiable en probabilité si son estimateur $\hat{\theta}_i$ converge en probabilité vers la valeur vraie θ_i^* .

Remarque 2.10 *La polémique existe sur la question de savoir si cette catégorie constitue oui ou non une classe d'identifiabilité. En effet, ce problème n'est rien d'autre que celui de l'évaluation des propriétés d'un estimateur dans le cadre de la théorie de l'estimation [GODFREY et DISTEFANO-III (1987)], problème qui a déjà été longuement étudié.* ◇

2.7 Analyse d'identifiabilité du modèle des réactions de type II en photodynamique

Dans le chapitre 1, nous avons montré que les équations d'état correspondant aux photoréactions de type II de la phase d'illumination étaient

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[S_0]}{dt} = u_P(t) + k_f [S_1] + k_p [T_1] + k_T [T_1] [{}^3O_2] - k_{Pb} [{}^1O_2] [S_0] - k_A [S_0] u_L(t) \\ \frac{d[S_1]}{dt} = k_A [S_0] u_L(t) - (k_f + k_{CIS}) [S_1] - k_{SM} [S_1] [M] \\ \frac{d[T_1]}{dt} = k_{CIS} [S_1] - k_p [T_1] - k_T [T_1] [{}^3O_2] - k_{TM} [T_1] [M] \\ \frac{d[{}^3O_2]}{dt} = u_O(t) + k_{ox} [M] [{}^1O_2] + k_{Pb} [{}^1O_2] [S_0] + k_l [{}^1O_2] - k_T [T_1] [{}^3O_2] \\ \frac{d[{}^1O_2]}{dt} = k_T [T_1] [{}^3O_2] - k_{ox} [M] [{}^1O_2] - k_l [{}^1O_2] - k_{Pb} [{}^1O_2] [S_0] \\ \frac{d[M]}{dt} = -k_{ox} [M] [{}^1O_2] - k_{SM} [S_1] [M] - k_{TM} [T_1] [M] \\ y = [S_0] \end{array} \right. \quad (2.40)$$

où $\mathbf{x} = [[S_0], [S_1], [T_1], [{}^3O_2], [{}^1O_2], [M]]^T$ désigne le vecteur d'état, $\mathbf{u} = [u_L, u_P]$ le vecteur d'entrée, et y la variable de sortie. La variable u_L correspond à la densité de puissance lumineuse générée par la source laser, tandis que u_P représente la vitesse d'incorporation du PS. La variable de sortie y désigne l'intensité de fluorescence mesurée par un spectrofluorimètre fibré. Les paramètres du modèle sont recueillis dans θ

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

La figure 2.4 représente le schéma bloc équivalent à l'équation (2.40), implanté dans l'environnement de simulation Simulink. Les valeurs initiales des états sont tirées de [FOSTER *et al.* (1991)]. u_L est un signal carré (d'une période 1 min, de rapport cyclique 1/2 et de longueur 40 min, voir chapitre 1, page 23), $u_P = 0 \text{ mM} \cdot \text{s}^{-1}$, et $u_O = 1.66 \cdot 10^{-5} \text{ mM} \cdot \text{s}^{-1}$. Les valeurs nominales des paramètres physiques dans θ^0 correspondent aux valeurs *in vitro* obtenues dans [FOSTER *et al.* (1991) ; BONNETT *et al.* (1999)]. Dans notre cas, l'échantillonnage de y est irrégulier (pas de mesure possible pendant les phases d'illumination, la mesure étant réalisée uniquement pendant la phase d'extinction du laser). Pendant cette phase, trois mesures d'intensité de fluorescence sont réalisées, avec une période d'échantillonnage d'environ 5 s.

Nous allons maintenant étudier l'identifiabilité pratique locale de cette structure en θ^0 , en utilisant les méthodes présentées au paragraphe 2.5. Pour cela, nous devons calculer les fonctions de sensibilité de la sortie y vis-à-vis des paramètres θ du modèle pour les entrées et instants de mesure fixés.

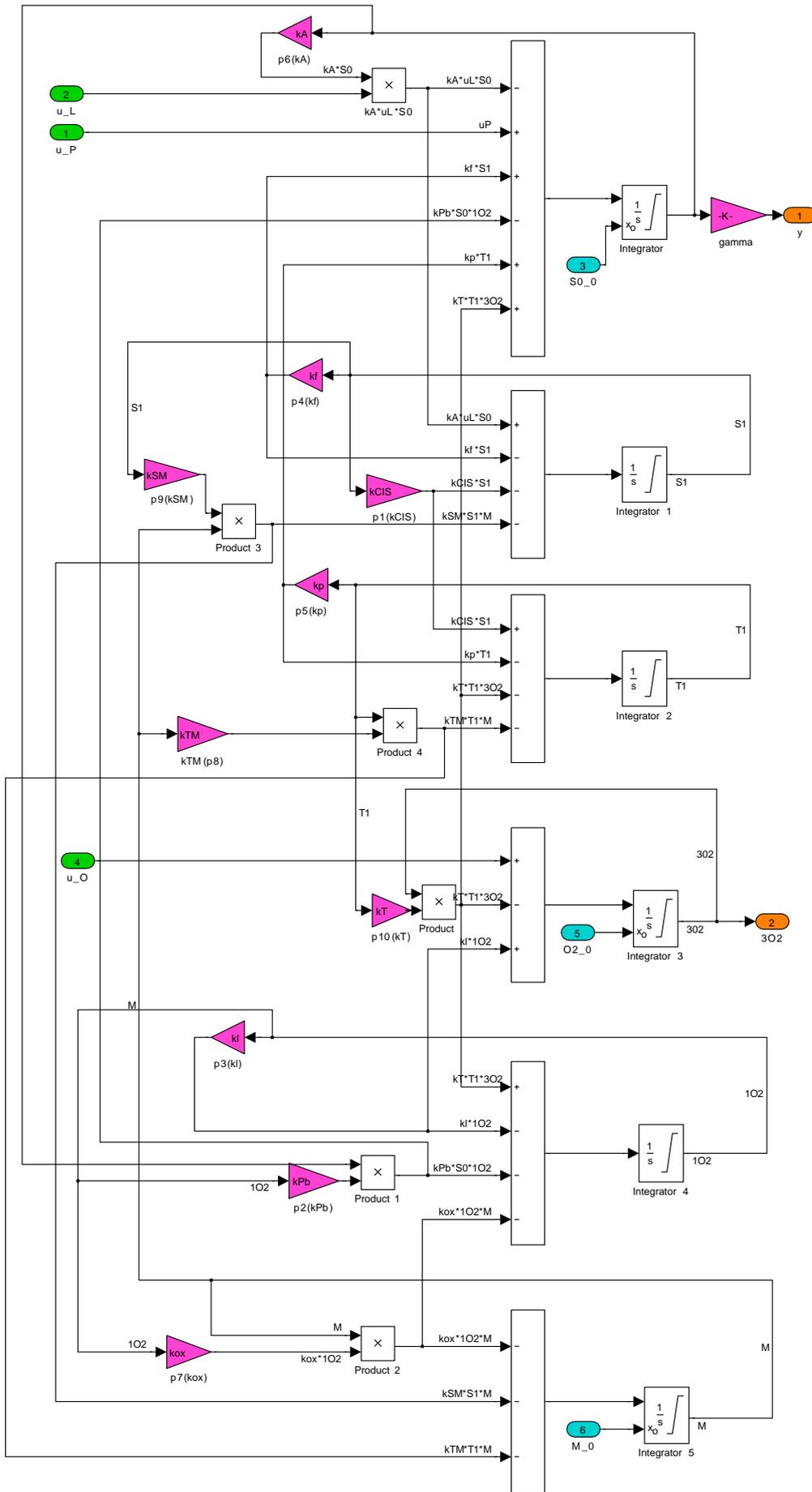


FIGURE 2.4 – Schéma-bloc du modèle des photoréactions de type II en PDT implanté sous Simulink©

2.7.1 Fonctions de sensibilité

2.7.1.1 Approche analytique

Pour le modèle de la PDT (phase II) – modèle à six variables d'état et 10 paramètres - la détermination des fonctions de sensibilité par des approches analytiques, revient à résoudre un système à $10 \cdot 6 + 6 = 66$ variables d'état. Les détails sur la détermination des fonctions de sensibilité par calcul symbolique pour cette application sont décrits en annexe A.

2.7.1.2 Approche numérique (Diffedge©)

A la figure 2.5 nous avons illustré les fonctions de sensibilité, s_{y,θ_i} , obtenues par une approche analytique (en rouge) et par une approche numérique (en bleu). On constate que même avec un découpage fin (environ 10^6 valeurs distinctes distinctes de chaque paramètre θ_i) dans l'intervalle $[0.85 \cdot \theta_i^*, 1.15 \cdot \theta_i^*]$, il subsiste des écarts significatifs avec les résultats analytiques. Les principaux écarts relatifs concernent les sensibilités les plus faibles, en particulier vis-à-vis à k_{SM} et k_l . Il faudra donc rester prudent quant aux futures conclusions sur l'identifiabilité de ces deux paramètres.

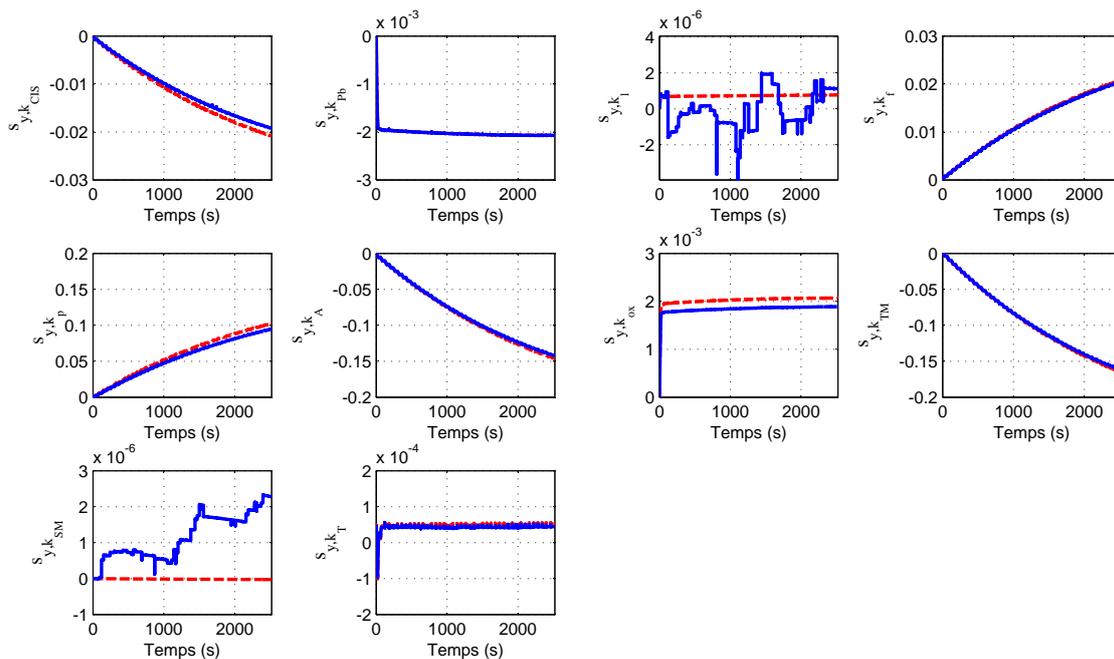


FIGURE 2.5 – Fonctions de sensibilité de la sortie par rapport aux paramètres θ , obtenus par une approche analytique (en rouge pointillé) et par calcul numérique (en bleu).

2.7.2 Identifiabilité *a posteriori* locale

Comme nous l'avons précisé au paragraphe 2.4.3, le rang de la matrice de sensibilité S_y nous donne théoriquement le nombre de paramètres identifiables *a posteriori*. Ici, le rang numérique de la

matrice $\mathbf{S}_y(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{u})$ vaut 10, ce qui semble indiquer que tous les paramètres dans $\boldsymbol{\theta}$ sont localement *a posteriori* identifiables en $\boldsymbol{\theta}^0$. Mais ce type d'identifiabilité ne prend pas en compte le niveau de précision acceptable sur chacun des paramètres.

Remarque 2.11 Pour le rang numérique d'une matrice, Matlab[®] compte les valeurs singulières supérieures à une tolérance. Sa valeur par défaut est égale à

$$tol = \max(\text{size}(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)) \cdot \text{eps}(\text{norm}(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y)) = 3.55 \cdot 10^{-14}$$

avec *eps* la précision de la virgule flottante. Ainsi, on pourrait avoir des valeurs singulières de l'ordre 10^{-14} (inférieures à *tol*) et que le rang numérique indique une matrice inversible.

Ce n'est pas étonnant que nous avons trouvé que $\det(\mathbf{S}_y^T \cdot \mathbf{S}_y) = 1.0026 \cdot 10^{-26}$. ◇

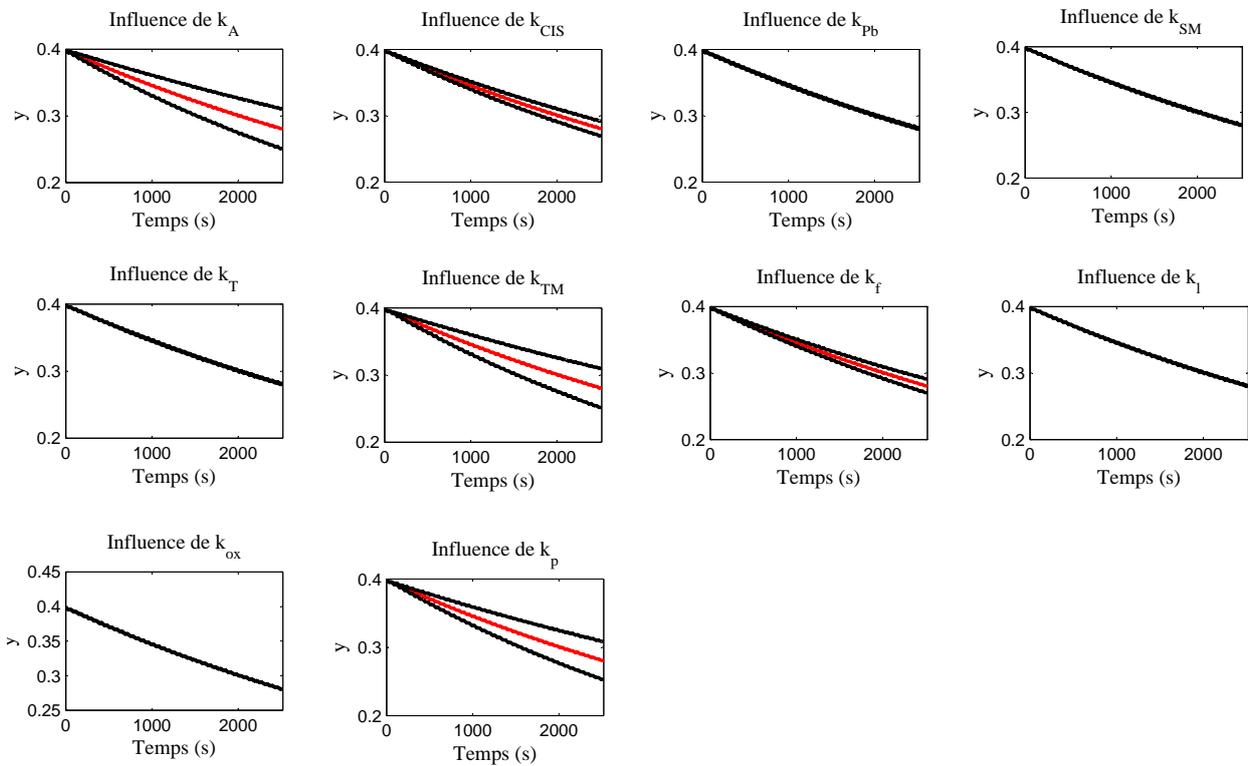


FIGURE 2.6 – Variations de la réponse du modèle pour des valeurs de paramètres $\boldsymbol{\theta}^0 \in [\boldsymbol{\theta}_{min}, \boldsymbol{\theta}_{max}]$. Les courbes en noir représentent les enveloppes des variations maximales par rapport à sa réponse moyenne (la courbe au milieu, en rouge).

La figure 2.6 illustre l'influence des paramètres sur la sortie en faisant varier un paramètre θ_i à la fois dans l'intervalle $[\theta_i^{min}, \theta_i^{max}]$. Ainsi, une variation significative de la sortie indique un paramètre sensibilisant, et inversement une variation peu significative indique des paramètres peu sensibilisants, comme par exemple k_{Pb} , k_{SM} , k_T , k_l et k_{ox} . On peut donc se poser la question de leur identifiabilité en pratique.

Les fonctions de sensibilité normalisées sont présentées à la figure 2.7. Notons la forte similarité des paramètres k_A et k_{TM} . Ce résultat pose également le problème de l'identifiabilité de ces deux

paramètres conjointement.

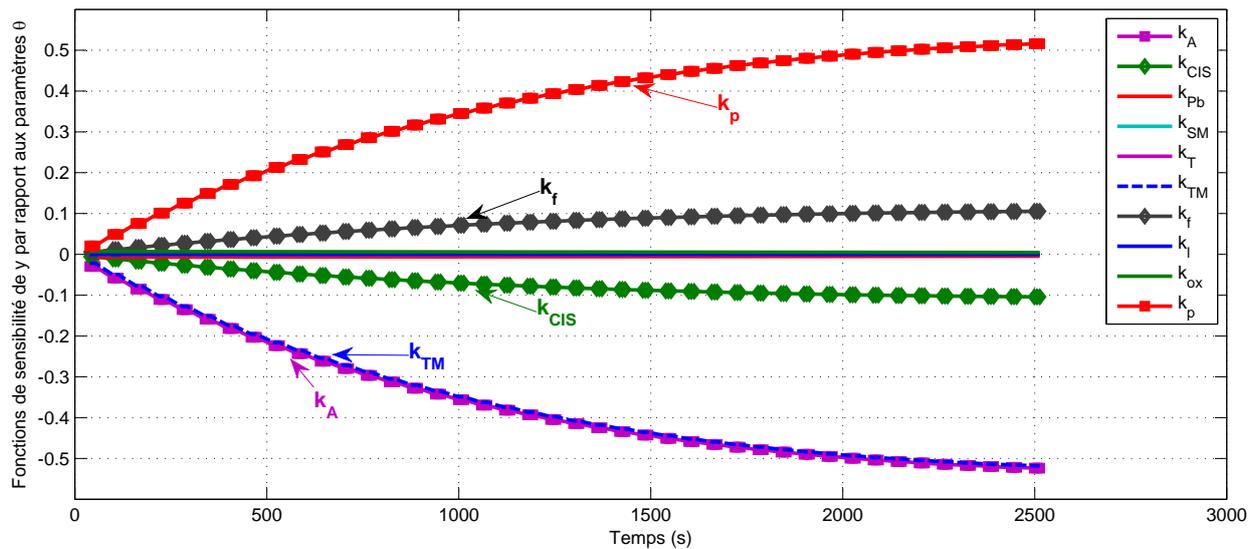


FIGURE 2.7 – Fonctions de sensibilité normalisées locales, \tilde{s}_{y,θ_i} .

2.7.3 Identifiabilité pratique locale

Trois méthodes de classifications ont été employées : une première pour classer les paramètres selon des mesures de sensibilité (voir section 2.5.4.1), la seconde selon un indice de colinearité entre les fonctions de sensibilité (voir section 2.5.4.2) et une dernière à partir d'un critère hybride (voir section 2.5.4.3).

2.7.3.1 Classifications selon des mesures de sensibilité

Les résultats, obtenus avec les cinq distances présentées dans 2.5.4.1, sont illustrés à la figure 2.8. La différence entre les deux premières classifications est peu significative indiquant l'absence de valeurs aberrantes. Ces classifications indiquent que, indépendamment du signe de l'effet du paramètre sur la sortie, les paramètres les plus influents sont k_A , k_{TM} , k_p , et à moindre mesure k_{CIS} et k_f . Cette conclusion est conforme à nos premières remarques sur les figures 2.6 et 2.7.

2.7.3.2 Classification selon des indices de multicollinéarité

Nous avons constaté précédemment que le rang numérique de la matrice de sensibilité (tant S_y que \tilde{S}_y) était égal à 10 indiquant que tous les paramètres étaient *a posteriori* identifiables.

Mais au paragraphe précédent, nous avons pu remarquer que le déterminant de $\tilde{S}_y^T \cdot \tilde{S}_y$ est égal à 10^{-26} . Ceci signifie une matrice mal conditionnée, due à des dépendances linéaires entre les colonnes de la matrice de sensibilité normalisée.

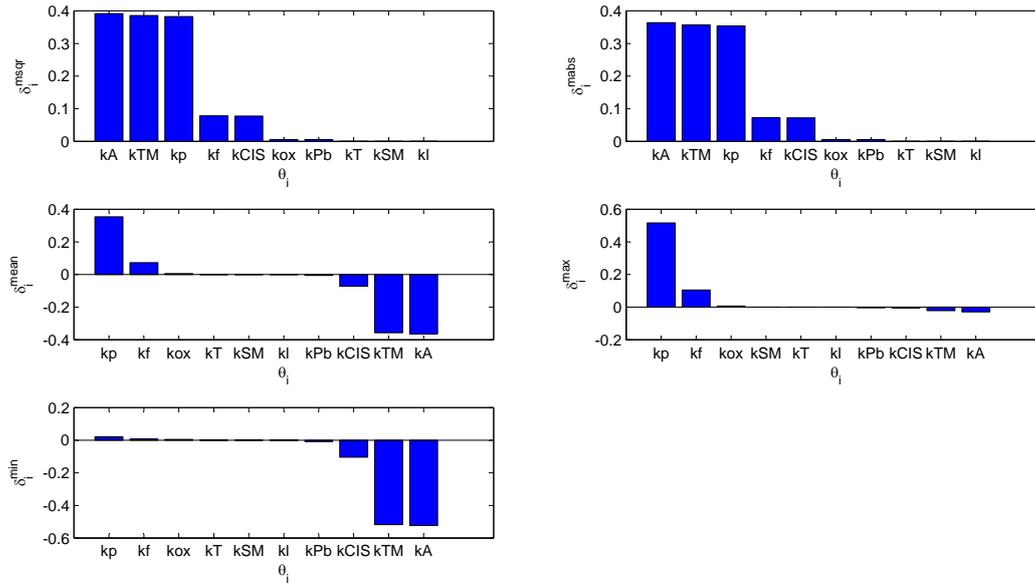


FIGURE 2.8 – Classifications des paramètres selon les mesures de sensibilité, éq. (2.29) à (2.33)

La figure 2.9 montre les résultats obtenus avec les trois critères de classification selon les indices de colinéarité présentés au paragraphe 2.5.4.2. Dans les trois cas, la classification a été initialisée en utilisant la fonction de sensibilité de k_A (le paramètre le plus sensibilisant au plan énergétique selon les résultats de la première classification) comme première colonne de la matrice Σ_k . Les lignes horizontales bleues (en pointillé) délimitent les valeurs des critères correspondant à un niveau de colinéarité modérée à forte. Les deux premières distances de multicollinéarité (E-modifié et celle proposée dans [BELSLEY *et al.* (2004)]) sont cohérentes : seulement un paramètre (k_A) satisfait ces distances. Le troisième critère conclut à un nombre maximal de quatre paramètres suffisamment décorrélés. On constate que ce dernier critère est plus optimiste que les deux autres, dû au fait qu’il ne tient pas compte du conditionnement de la matrice D (voir section 2.5.4.2) qui peut être assez important, et de la plus grande valeur propre de la matrice Σ_k .

2.7.3.3 Classification hybride

Une dernière classification utilise le déterminant des matrices $\Sigma_k^T \cdot \Sigma_k$, avec Σ_k une sous-matrice de la matrice de sensibilité S_y (voir section 2.5.4.3). Les résultats en employant cette méthode de classification hiérarchique sont illustrés à la figure 2.10.

Remarque 2.12 *Comment peut-on expliquer que dans une telle étude, k_{ox} et k_{Pb} semblent être plus influents que k_f et k_{CIS} (tandis que nos observations préliminaires indiquaient le contraire) ? L’explication vient du fait que les critères (2.29)-(2.33) ne tiennent compte que d’une seule fonction de sensibilité s_{y,θ_i} , tandis que le deuxième critère (D-optimal) est une méthode de classification*

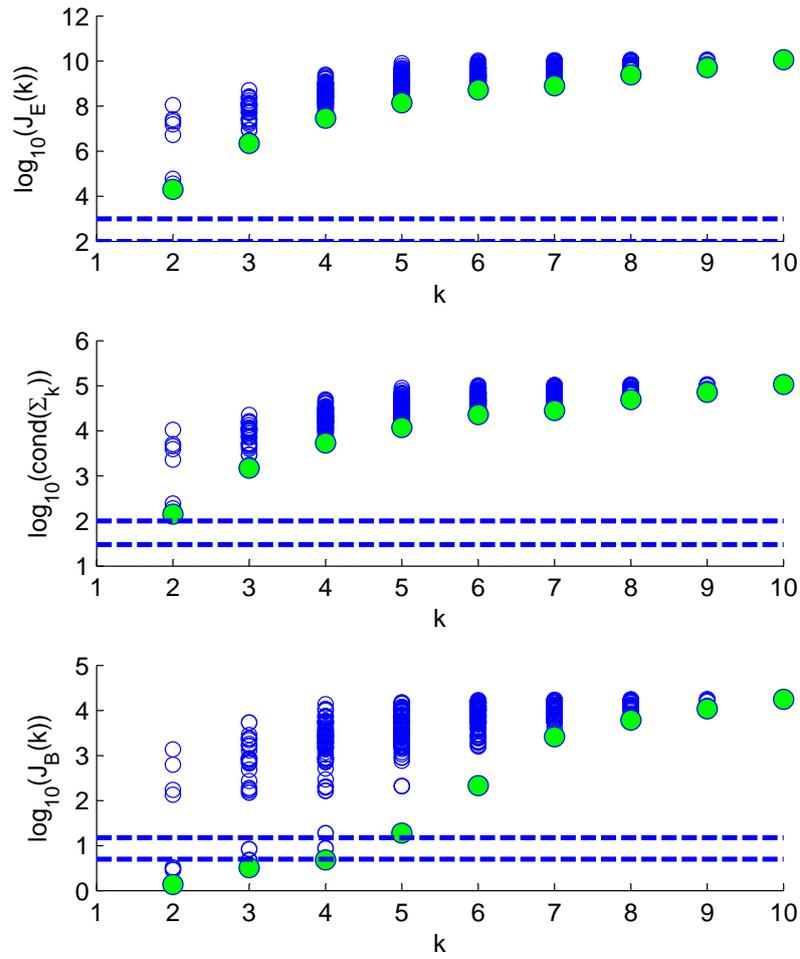


FIGURE 2.9 – Etude de colinéarité entre les k fonctions de sensibilité regroupées dans la matrice Σ_k . Les k paramètres sont choisis parmi les n_p existantes. Les seuils de colinéarité modérée à forte sont indiqués par deux traits en pointillés : la première figure utilise une distance E : $(J_E) = \text{cond}(\Sigma_k^T \cdot \Sigma_k)$, la deuxième figure utilise la distance $\text{cond}(\Sigma_k)$, et la dernière ligne emploie la distance proposée dans [BRUN *et al.* (2001)], $J_B(k) = \lambda_{\min}(\Sigma_k)^{-1/2}$. Les valeurs obtenues pour les différentes combinaisons sont représentées par des cercles. La plus faible valeur du critère est indiquée en vert.

hiérarchique, considérant toutes les combinaisons possibles de paramètres. Donc ces résultats indiquent que les fonctions de sensibilité des paramètres k_f et k_{CIS} sont dépendantes (colinéarité 'imparfaite') de celles des paramètres k_A, k_p, k_{TM} . \diamond

2.7.4 Analyse critique des résultats

Les résultats de trois classifications (figures 2.8, 2.9 et 2.10) sont résumés ainsi :

Distance δ^{msqr} :	k_A	k_{TM}	k_p	k_f	k_{CIS}	k_{ox}	k_{Pb}	k_T	k_{SM}	k_l
Distance E modifié :	k_A	k_l	k_{SM}	k_T	k_{Pb}	k_{ox}	k_p	k_{CIS}	k_f	k_{TM}
Distance D :	k_A	k_p	k_{TM}	k_{ox}	k_{Pb}	k_l	k_{CIS}	k_f	k_T	k_{SM}

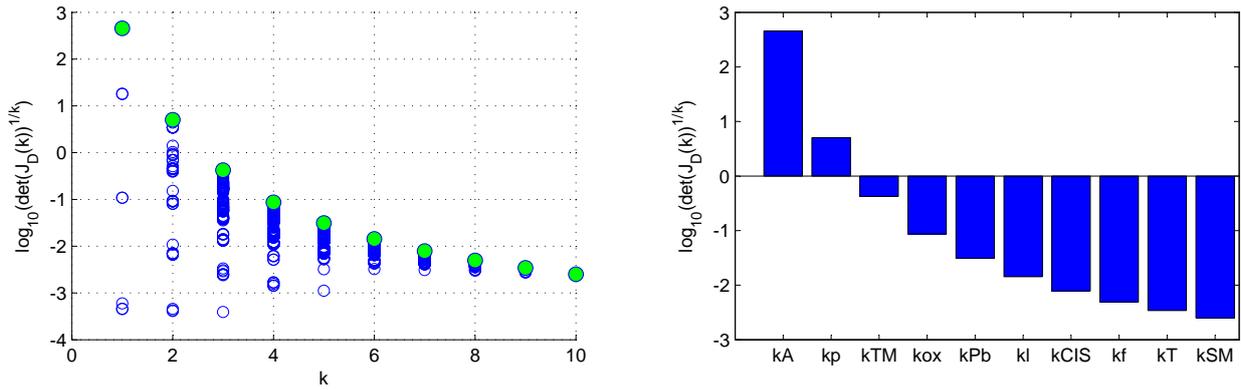


FIGURE 2.10 – Valeurs du critère D-optimal, avec k la dimension de sous-vecteurs de paramètres θ_k (gauche) et classification D-optimale (droite)

La distance δ^{msqr} nous a permis de conclure que seulement cinq paramètres peuvent être considérés comme sensibilisants et plus principalement : k_A , k_{TM} et k_p . La comparaison des distances δ^{msqr} et E modifié montre seulement un paramètre commun (k_A) ce qui oriente notre conclusion vers un seul paramètre identifiable localement en pratique : k_A . La distance hybride (D) propose un classement tenant compte de l'importance de chaque fonction de sensibilité (en norme) mais aussi de sa colinéarité avec les autres fonctions de sensibilité. Toutefois, il n'existe pas de seuil, même empirique, nous permettant d'isoler les paramètres identifiables en pratique.

On constate malgré tout une différence très importante entre les résultats d'identifiabilité *a posteriori* (10 paramètres identifiables) et ceux de l'identifiabilité pratique (seulement un).

Remarque 2.13 *En somme, pour juger de l'identifiabilité pratique des paramètres, on cherche d'une part les paramètres dont les fonctions de sensibilité sont suffisamment importantes en norme pour être détectées par rapport au bruit de sortie, et d'autre part les paramètres dont les fonctions de sensibilité sont suffisamment décorrélées par rapport aux temps pour pouvoir distinguer leurs influences respectives. Dans ce but, nous utilisons trois techniques de classification. La première étudie principalement les normes 1 et 2 des fonctions de sensibilité pour répondre à la première question. La seconde technique étudie la colinéarité des fonctions de sensibilité et la dernière classification étudie conjointement ces deux caractères.* \diamond

2.8 Conclusions

Ce chapitre est consacré aux concepts d'identifiabilité. Devant la pléthore des travaux portant sur le concept d'identifiabilité et les différentes définitions, il nous a paru nécessaire d'apporter une clarification. Nous avons alors proposé la classification suivante :

- l'identifiabilité *a priori* ;

- l'identifiabilité *a posteriori* ;
- l'identifiabilité pratique ;
- l'identifiabilité orientée convergence en probabilité.

Ce chapitre a été principalement dédié aux trois premières notions. L'identifiabilité orientée convergence en probabilité, relative à l'étude des propriétés de l'estimateur des paramètres, et donc déjà longuement étudiée, n'est pas considérée dans ce travail.

L'identifiabilité *a priori* consiste à étudier l'unicité d'une solution à l'estimation des paramètres d'une structure de modèle dans un cadre idéal (indépendamment des données : les signaux entrée-sortie sont non-bruités, l'entrée et les instants de mesure peuvent être choisis librement). Une fois l'identifiabilité *a priori* de la structure démontrée, il est alors important de vérifier que l'unicité de la solution du problème inverse est également garantie *a posteriori* dans le cadre expérimental (les signaux entrée-sortie sont non-bruités, le signal d'entrée et les instants de mesure sont fixés) : il s'agit alors de l'identifiabilité *a posteriori*. Une troisième classe vient se rajouter : l'identifiabilité pratique, qui prend en compte le bruit sur les données [DOCHAIN et VANROLLEGHEM (2001)]. Dans ce cadre, notre contribution a été de proposer une méthode de classification des paramètres identifiables localement en pratique, en deux étapes :

- une première classification des paramètres selon des mesures de sensibilité (principalement selon les normes 1 et 2 des fonctions de sensibilité) ;
- une deuxième classification des paramètres selon des indices de multicolinéarité : une distance E-modifié d'une matrice proportionnelle à la matrice d'information de Fisher. Les résultats de cette classification sont comparés avec deux autres distances : une proposée dans [BRUN *et al.* (2001)] et l'autre dans [BELSLEY *et al.* (2004)].
- une troisième classification est proposée seulement à titre informatif, portant sur une distance D-optimale.

En particulier, à la seconde étape, la distance proposée dans [BRUN *et al.* (2001)] peut s'avérer trop optimiste. C'est notamment le cas dans notre application. Nous expliquons les raisons de ce défaut par l'utilisation d'une matrice normalisée, ce qui consiste à multiplier la matrice de sensibilité S_y par une matrice diagonale qui pourrait être mal conditionnée. Pour pallier ce problème, nous proposons d'utiliser deux autres distances.

Dans notre application, nous mettons en évidence l'écart très important entre les résultats de l'identifiabilité locale *a priori* (dix paramètres identifiables) et ceux de l'identifiabilité locale pratique (un seul paramètre identifiable : k_A). Ceci souligne le fait que si les identifiabilités locales *a priori* et *a posteriori* sont des conditions nécessaires, elles ne sont pour autant pas du tout suffisantes dans un cadre expérimental où le choix du signal d'excitation, celui de la période d'échantillonnage et celui des capteurs sont fortement limités.

Perspectives

Nous avons à faire à un problème bien posé, et pourtant mal-conditionné. Ceci peut être dû notamment au choix du signal d'entrée et des instants de mesure. Nous avons analysé le conditionnement de la matrice de sensibilité pour différentes périodes d'échantillonnage (entre 1 sec et 10s pour les t_{off}), mais nous n'avons constaté aucune amélioration du conditionnement. Ainsi, la planification d'expériences peut être envisagée pour étudier l'amélioration des résultats pour un signal lumineux différent. Une autre piste plus prometteuse est de pouvoir mesurer d'autres variables d'état comme la concentration en oxygène (triplet à l'état repos) et celle en oxygène singulet.

Chapitre 3

Analyse de sensibilité globale

La large variabilité des paramètres photophysiques et photochimiques en PDT nécessite d'étendre notre étude à tout l'espace paramétrique et non seulement au voisinage de valeurs nominales des paramètres.

Une méthode d'identifiabilité a posteriori globale applicable à des modèles non linéaires est donc nécessaire. Il existe plusieurs approches permettant d'évaluer l'identifiabilité a priori globale de tels modèles [AUDOLY et al. (2001) ; DENIS-VIDAL et al. (1999)]. Avec l'aide de Liliane Denis-Vidal, la méthode de similarités a permis de conclure à l'identifiabilité a priori globale du modèle de photocytotoxicité avec une seule variable de sortie (le signal d'intensité de fluorescence associé à la concentration en PS) [DOBRE et al. (2008a)]. Mais qu'en est-il dans un cadre expérimental réaliste ? Le manque de méthode visant à tester les identifiabilités globales a posteriori et pratique nous a orienté vers d'autres approches comme l'analyse de sensibilité.

Ce chapitre commence par décrire la notion de sensibilité et d'analyse de sensibilité, en soulignant les différentes sources de variation de la réponse et la différence avec l'analyse d'incertitude dans un processus de modélisation. Ensuite, une description générale des méthodes d'analyse de sensibilité est présentée, en se focalisant sur les méthodes fondées sur l'analyse de la variance, et plus précisément les méthodes dites de Sobol'. Enfin, ces méthodes sont mises en œuvre pour analyser la sensibilité globale de la réponse du modèle de phototoxicité en PDT vis-à-vis des paramètres photophysiques et photochimiques.

3.1 Introduction à l'analyse de sensibilité

Avant d'introduire la notion d'analyse de sensibilité, nous devons rappeler la nature des modèles étudiés. Nous avons choisi volontairement de garder la même définition de modèle que celle donnée dans le chapitre 2, pour faciliter la comparaison entre les analyses d'identifiabilité et de sensibilité. Contrairement à la littérature consacrée à l'analyse de sensibilité qui se focalise principalement sur des systèmes statiques, nous nous intéressons à la sensibilité de la réponse d'un modèle

dynamique par rapport à ses paramètres.

Considérons un système dynamique \mathcal{S} que l'on cherche à décrire par une structure de modèle $\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}(0))$ représentée par la forme d'état suivante

$$\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}(0)) : \begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t, \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)) = f(\mathbf{x}(t, \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)), \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)) \\ \mathbf{y}(t, \boldsymbol{\theta}) = h(\mathbf{x}(t, \boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}(t)), \boldsymbol{\theta}) \\ \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0(\boldsymbol{\theta}) \end{cases} \quad (3.1)$$

avec $t \in \mathbb{T} \subset \mathbb{R}^+$ la variable indépendante du temps, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{n_x}$ le vecteur des variables d'état, $\mathbf{u} \in \mathbb{U} \subset \mathbb{R}^{n_u}$ le vecteur d'entrée, $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{n_y}$ le vecteur des sorties observées, $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{P} \subset \mathbb{R}^{n_p}$ le vecteur des paramètres supposé inconnu, et f, h, \mathbf{x}_0 correspondent aux équations d'état, aux équations de sortie et aux conditions initiales.

Remarque 3.1 *En analyse de sensibilité, on cherche à mesurer l'influence d'un facteur sur une réponse. Dans notre cas la réponse correspond à la variable de sortie du modèle. Les facteurs peuvent correspondre aux paramètres (inconnus) du modèle (pour lesquels nous connaissons au moins les domaines de variation), aux variables d'entrée, aux algorithmes de simulation (méthodes de résolution numériques d'équations différentielles), aux instants de mesure, etc. Il existe des estimateurs statistiques de la sensibilité, qui consistent à représenter les facteurs par des variables aléatoires.*

Tous ces facteurs sont illustrés à la figure 3.1. Ici, nous allons considérer comme facteurs seulement les paramètres $\boldsymbol{\theta}$ du modèle. Comme ces derniers sont décrits par des variables aléatoires, on parlera aussi de variables ou facteurs paramétriques. Ceci implique que les autres facteurs seront considérés comme déterministes (signal d'entrée, algorithmes de simulation du modèle, périodes d'échantillonnage, instants de mesure) et seront inchangés durant l'analyse. \diamond

3.1.1 Analyse de sensibilité vs analyse d'incertitude

Les analyses de sensibilité et d'incertitude sont souvent associées. Elles interviennent respectivement dans les premières et les dernières étapes du cycle de modélisation d'un système, comme l'illustre la figure 3.2. La première approche sert surtout à déterminer les paramètres influents du modèle, ceux qui correspondent aux valeurs significativement grandes des fonctions de sensibilité. Les informations issues de cette analyse sont notamment importantes pour la planification d'expériences. La seconde approche étudie comment l'incertitude sur les paramètres estimés se propage sur la sortie du modèle. Elle peut servir à caractériser la « robustesse » du modèle et dans ce cas, on cherche plutôt à minimiser les fonctions de sensibilité. Mais, elle peut être aussi utilisée à l'envers pour caractériser l'incertitude sur les paramètres estimés.

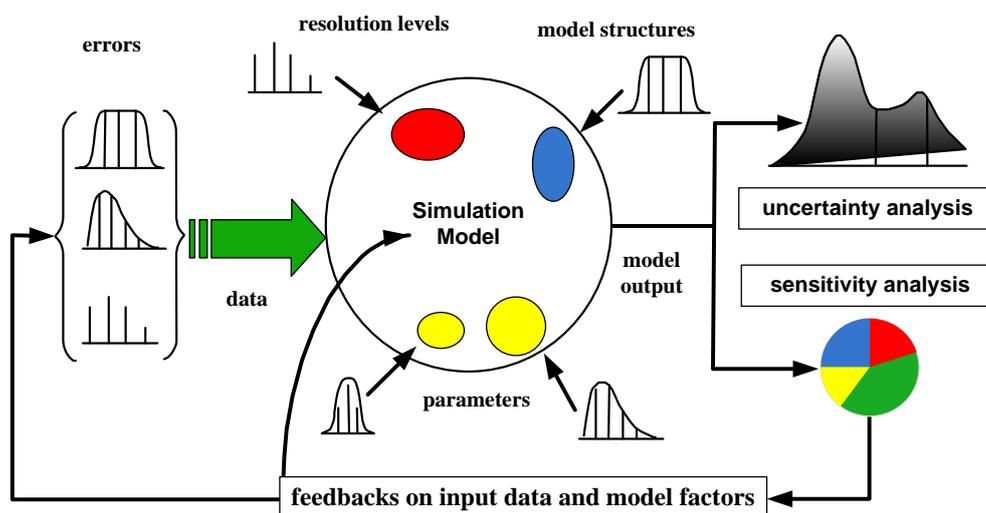


FIGURE 3.1 – Démarche d'analyse de sensibilité. Plusieurs sources d'incertitudes ou de variations peuvent être considérées : sur les données (“*data*”), les paramètres du modèle (“*parameters*”), les solveurs et leurs paramètres (“*resolution levels*”) et la caractérisation du modèle (“*model structures*”). Une analyse d'incertitude permet d'analyser la propagation des incertitudes dans le cadre du modèle (numérique) étudié, tandis que l'analyse de sensibilité cherche à comparer par ordre d'importance les influences sur la réponse des différentes sources de variation. Figure extraite de [SALTELLI (2006)]

3.2 Méthodes d'analyse de sensibilité

Plusieurs classifications des méthodes d'analyse de sensibilité existent [SALTELLI *et al.* (2008)]. Une première regroupe ces méthodes en trois classes :

- méthodes locales (autour d'un point nominal des paramètres),
- méthodes de criblage (méthodes globales mais approximatives),
- méthodes globales (tout l'espace paramétrique est considéré).

La deuxième classification [SAISANA et TARANTOLA (2002) ; SAISANA *et al.* (2005)] concerne les méthodes utilisées pour calculer la sensibilité

- méthodes statistiques – comme par exemple, les techniques fondées sur l'analyse de la variance, l'analyse de régression, etc. Elles correspondent à une partie des méthodes globales présentées dans la classification précédente ;
- méthodes mathématiques – qui sont fondées principalement sur l'étude de la dérivée de la sortie par rapport aux paramètres (méthodes locales et de criblage) ;
- méthodes graphiques – méthodes globales, comme par exemple les nuages de points ;

Nous nous référons ici seulement à la première classification (méthodes locales, de criblage et globales), la deuxième étant seulement présentée à titre indicatif.

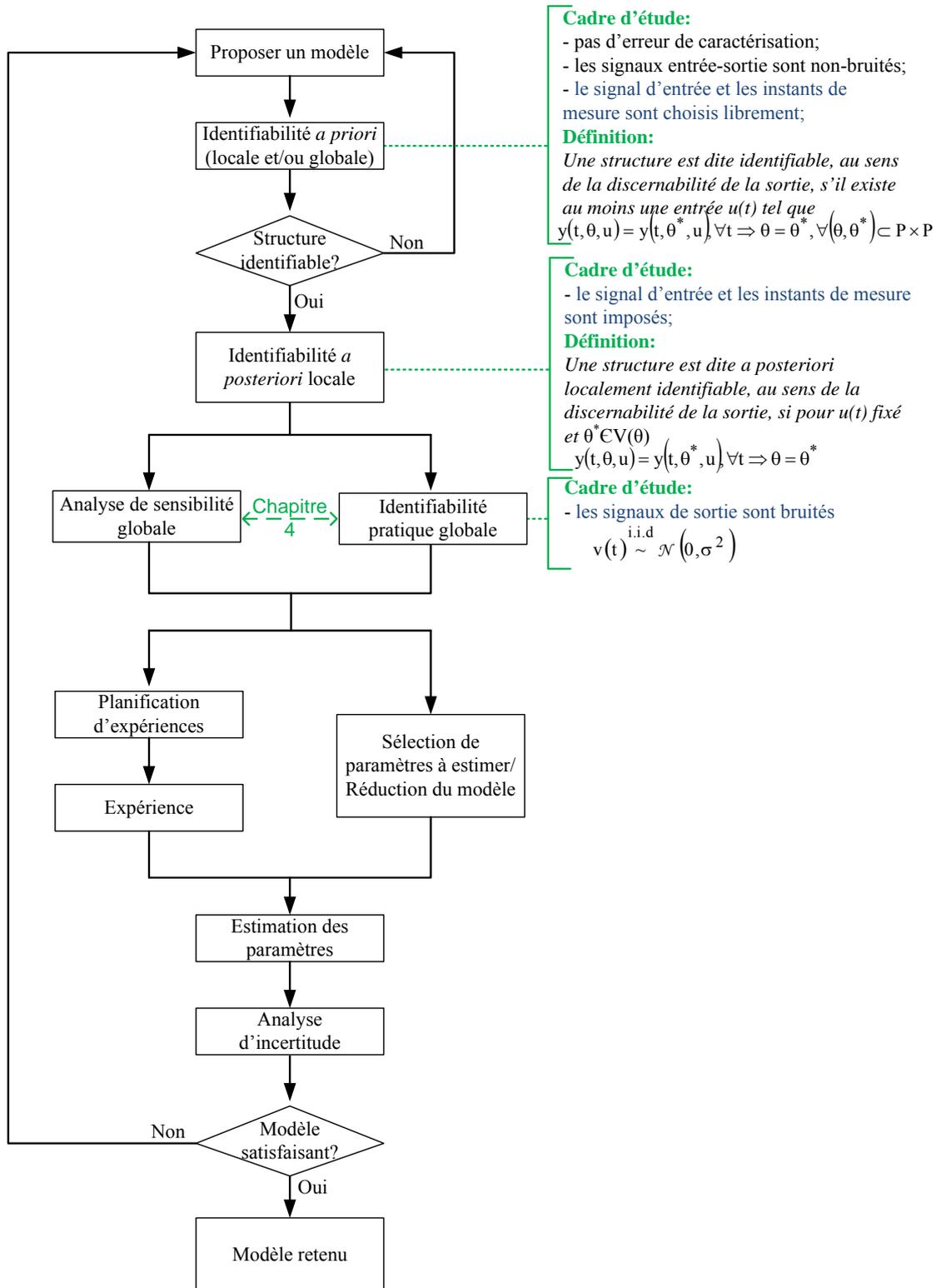


FIGURE 3.2 – Procédure de modélisation : l'analyse de sensibilité peut intervenir avant l'estimation des paramètres (afin de réduire la complexité du modèle etc.) ou en tandem avec l'analyse d'incertitude après l'estimation des paramètres

3.2.1 Méthodes de criblage

Les méthodes de criblage permettent de repérer parmi un ensemble de paramètres potentiellement influents, ceux qui le sont dans un domaine de variation fixé. Il existe plusieurs méthodes de criblage adaptées au problème de simulation numérique, comme les matrices d'expériences de Plackett et Burman, les matrices d'expériences supersaturées, le criblage par groupe ou la bifurcation séquentielle [JOURDAN (2002, 2005) ; JOURDAN et FRANCO (2009) ; SERGENT *et al.* (2009)] . Dans ce type d'approche, les paramètres sont perçus comme des facteurs qualitatifs à deux modalités. On choisit généralement pour ces dernières les bornes du domaine expérimental de chaque paramètre. La limite de ces techniques est qu'elles ne permettent pas de dire ce qu'il se passe lorsque le paramètre prend une valeur intermédiaire. Elles servent typiquement en première approche, à détecter les paramètres les plus influents du modèle pour pouvoir ensuite les étudier plus précisément par d'autres méthodes.

3.2.2 Analyse de sensibilité locale

Les méthodes d'analyse de sensibilité locale reposent sur le calcul des variations en sortie du modèle suite à une faible variation des paramètres θ autour d'une valeur nominale $\theta^0 = (\theta_1^0, \dots, \theta_n^0)^T \in \mathbb{P}$. Une fonction de sensibilité de la sortie y par rapport au paramètre θ_i est définie par

$$s_{y,\theta_i}(t, \theta^0) = \left. \frac{\partial y(t, \theta)}{\partial \theta_i} \right|_{\theta=\theta^0}$$

avec $i = 1, \dots, n_p$ et en fixant tous les autres paramètres à leur valeur nominale. L'analyse de sensibilité s'effectue en faisant varier la valeur d'un paramètre θ_i autour sa valeur θ_i^0 . Cette manière de procéder – varier seulement un paramètre à la fois, méthode OAT (“One-At-a-Time”) – ne permet que de couvrir une partie de l'espace paramétrique, en excluant toute interaction entre paramètres.

Les analyses de sensibilité locales sont souvent fondées sur des variations de $\pm 5\%$, $\pm 10\%$... (de la plage totale de variation) autour de la valeur nominale des paramètres, θ^0 . Les fonctions de sensibilité ne reflètent pas nécessairement la complexité du modèle, puisqu'on ne prend en compte ni toute la plage de variation des paramètres, ni les effets d'interaction entre paramètres. Ces méthodes sont simples et rapides, mais s'avèrent insuffisantes pour caractériser la sensibilité globale de modèles complexes [CACUCI (1981) ; TURANYI (1990) ; TURANYI et RABITZ (2000)].

3.2.3 Analyse de la sensibilité globale

L'analyse de sensibilité globale permet de quantifier l'influence des différents paramètres sur la variabilité de la réponse d'un modèle numérique. Elle permet de déterminer les paramètres qui contribuent le plus à la variabilité de la réponse du modèle, les paramètres les moins influents et ceux qui interagissent entre-eux. Ces méthodes ont l'avantage d'étudier la sensibilité d'un paramètre en faisant varier tous les autres paramètres simultanément. [SALTELLI *et al.* (2008)] pré-

sentent l'ensemble des méthodes existantes, qui regroupent les méthodes fiabilistes de type FORM et SORM utilisées pour l'analyse de risques, les méthodes bayésiennes, les méthodes graphiques et les méthodes fondées sur l'analyse de la variance.

Nous nous intéressons plus précisément aux méthodes fondées sur l'analyse de la variance qui calculent des mesures de sensibilité globale. Elles consistent à déterminer quelle part de la variance de la réponse est due à la variance de chaque paramètre (ou groupe de paramètres). Pour le calcul de ces mesures, des méthodes spécifiques pour les modèles linéaires et/ou monotones existent, ainsi que des méthodes plus générales, qui ne font aucune hypothèse sur le modèle. Ce dernier type de techniques comprend les méthodes dites de Sobol', que nous allons détailler dans ce chapitre.

3.3 Méthodes fondées sur l'analyse de la variance

3.3.1 Notions générales

Dans ce paragraphe, nous nous intéressons aux méthodes fondées sur l'analyse de la variance, qui consistent à déterminer quelle part de la variance de la réponse est due à la variation de chaque variable paramétrique (ou groupe de variables).

Nous constatons plusieurs types de contributions d'un facteur à la variation de la sortie :

- une contribution marginale, appelée aussi effet principal et correspondant à l'influence d'un seul paramètre sur la variation de la sortie ;
- une contribution collective due à des interactions entre plusieurs facteurs ;
- la somme de ces deux contributions nommée effet total d'un facteur.

Cette partie se consacre d'abord aux méthodes d'analyse de la variance valables pour les systèmes linéaires et/ou monotones par rapport aux paramètres (comme le coefficient de régression standard, ou le coefficient de corrélation ...) puis aborde des méthodes applicables à des modèles non-linéaires.

3.3.2 Fonctions de sensibilité

3.3.2.1 Mesures de sensibilité pour les modèles linéaires en les paramètres

Plusieurs mesures de sensibilité, fondées sur des analyses statistiques d'échantillons, existent dans la littérature [[SAPORTA \(2006\)](#)] :

- a) coefficients de régression, coefficients de corrélation de Pearson ;
- b) coefficients de régression sur les rangs, coefficients de corrélation de Spearman sur les rangs sous l'hypothèse de monotonie ;

c) tests statistiques sur les classes : ANOVA, test de Kruskal-Wallis.

3.3.2.2 Mesures de sensibilité pour les modèles non-linéaires

Les méthodes fondées sur l'analyse de la variance reposent sur une décomposition HDMR¹ de la réponse y du modèle en une somme finie de fonctions de dimensions croissantes [RABITZ *et al.* (1999)]. Avant de décrire les mesures de sensibilité existantes nous allons décrire la décomposition HDMR.

Décomposition HDMR - définitions et appellations

Dans la littérature, la décomposition HDMR (ou bien décomposition HDMR-ANOVA [RABITZ *et ALIŞ* (1999)] ou décomposition ANOVA [EFRON *et STEIN* (1981)]) est décrite essentiellement pour des systèmes statiques. Nous avons appliqué cette méthode aux systèmes dynamiques, en modifiant ainsi la terminologie de « indices de sensibilité » en « fonctions de sensibilité ».

Plusieurs hypothèses sont nécessaires pour réaliser la décomposition ANOVA-HDMR :

(\mathcal{H}_1) les paramètres sont modélisés par des variables aléatoires indépendantes et uniformément distribuées entre $[0, 1]^{n_p}$, avec n_p le nombre de paramètres du modèle ;

(\mathcal{H}_2) la réponse y , dans l'éq. (3.1) est une fonction carré intégrable par rapport à ses paramètres.

Dans la suite, on notera avec \mathbf{p} les paramètres θ du modèle, normalisés afin de satisfaire l'hypothèse (\mathcal{H}_1).

Remarque 3.2 *Décomposition HDMR pour des systèmes dynamiques :*

La fonction y , intégrable sur $[0, 1]^{n_p}$, admet une décomposition unique :

$$y(t, p_1, \dots, p_{n_p}) = y_0(t) + \sum_{i=1}^{n_p} y_i(t, p_i) + \sum_{1 \leq i < j \leq n_p} y_{i,j}(t, p_i, p_j) + \dots + y_{1,2,\dots,n_p}(t, p_1, p_2, \dots, p_{n_p}) \quad (3.2)$$

où $y_0(t)$ est une fonction constante par rapport aux paramètres et où les fonctions de la décomposition vérifient les deux conditions suivantes :

$$y_0(t) = \int_{[0,1]^{n_p}} y(t, \mathbf{p}) \, d\mathbf{p} \quad (3.3)$$

$$\int_0^1 y_{i_1, \dots, i_s}(t, p_{i_1}, \dots, p_{i_s}) \, d\mathbf{p}_{i_k} = 0 \quad \forall k = 1, \dots, s, \quad \forall \{i_1, \dots, i_s\} \subseteq \{1, \dots, n_p\} \quad (3.4)$$

◇

¹HDMR - High Dimensional Model Representation

La condition associée à l'éq. (3.4) signifie que l'intégrale des toutes les fonctions y_{i_1, \dots, i_s} par rapport à une de ces variables paramétrique est nulle. On peut en déduire que ces fonctions composantes sont orthogonales entre elles :

$$\int_{[0,1]^{n_p}} y_{i_1, \dots, i_s}(t, p_{i_1}, \dots, p_{i_s}) \cdot y_{j_1, \dots, j_r}(t, p_{j_1}, \dots, p_{j_r}) d\mathbf{p} = 0$$

avec $1 \leq i_1 < \dots < i_s \leq n_p$ et $1 \leq j_1 < \dots < j_r \leq n_p$, à condition que ces deux sous-ensembles des paramètres ne soient pas identiques, c'est-à-dire que $[i_1, \dots, i_s] \neq [j_1, \dots, j_r]$.

Décomposition HDMR – description des fonctions composantes

Tenant compte des propriétés de la décomposition (3.2) et en l'intégrant par rapport à différentes combinaisons de paramètres, on obtient :

- intégration par rapport aux paramètres \mathbf{p} :

$$\begin{aligned} y(t, \mathbf{p}) &= y_0(t) + \sum_{i=1}^{n_p} y_i(t, p_i) + \sum_{i=1}^{n_p-1} \sum_{j>i}^{n_p} y_{i,j}(t, p_i, p_j) + \dots + y_{1, \dots, n_p}(t, \mathbf{p}) \\ \int_{\mathcal{D}} y(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} &= \int_{\mathcal{D}} y_0(t) d\mathbf{p} + \int_{\mathcal{D}} \sum_{k=1}^{n_p} y_k(t, p_k) d\mathbf{p} + \dots + \int_{\mathcal{D}} y_{1, \dots, n_p}(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} \\ \int_{\mathcal{D}} y(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} &= y_0(t) \cdot \underbrace{\int_{\mathcal{D}} d\mathbf{p}}_{=1} + \underbrace{\sum_{i=1}^{n_p} \int_{\mathcal{D}} y_i(t, p_i) d\mathbf{p}}_{=0} + \dots + \underbrace{\int_{\mathcal{D}} y_{1, \dots, n_p}(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}}_{=0} \\ &\implies \int_{\mathcal{D}} y(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} = y_0(t) \end{aligned} \quad (3.5)$$

où $\mathcal{D} = [0, 1]^{n_p}$;

- intégration par rapport au sous-vecteur de paramètres, $\mathbf{p}_{\sim k} = (p_1, \dots, p_{k-1}, p_{k+1}, \dots, p_{n_p})$, représentant le vecteur composé de tous les paramètres du modèle sauf le $k^{\text{ème}}$ paramètre :

$$\begin{aligned} y(t, \mathbf{p}) &= y_0(t) + \sum_{i=1}^{n_p} y_i(t, p_i) + \sum_{i=1}^{n_p-1} \sum_{i<j}^{n_p} y_{i,j}(t, p_i, p_j) + \dots + y_{1, \dots, n_p}(t, \mathbf{p}) \\ \int_{\mathcal{D}_1} y(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim k} &= \int_{\mathcal{D}_1} y_0(t) d\mathbf{p}_{\sim k} + \int_{\mathcal{D}_1} \sum_{i=1}^{n_p} y_i(t, p_i) d\mathbf{p}_{\sim k} + \dots + \int_{\mathcal{D}_1} y_{1, \dots, n_p}(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim k} \\ \int_{\mathcal{D}_1} y(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim k} &= y_0(t) \cdot \underbrace{\int_{\mathcal{D}_1} d\mathbf{p}_{\sim k}}_{=1} + y_k(t, p_k) \cdot \underbrace{\int_{\mathcal{D}_1} d\mathbf{p}_{\sim k}}_{=1} + \underbrace{\sum_{\substack{i=1 \\ i \neq k}}^{n_p} \int_{\mathcal{D}_1} y_i(t, p_i) d\mathbf{p}_{\sim k}}_{=0} \\ &\quad \dots + \underbrace{\int_{\mathcal{D}_1} y_{1, \dots, n_p}(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim k}}_{=0} \end{aligned}$$

$$\implies \int_{\mathcal{D}_1} y(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim k} = y_0(t) + y_k(t, p_k) \quad (3.6)$$

où $\mathcal{D}_1 = [0, 1]^{n_p-1}$ et $k = 1, \dots, n_p$;

- intégration par rapport à $\mathbf{p}_{\sim k,l} = (p_1, \dots, p_{k-1}, p_{k+1}, \dots, p_{l-1}, p_{l+1}, \dots, p_{n_p})$, avec $1 \leq k < l \leq n_p$,

$$\int_{\mathcal{D}_2} y(\mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim k,l} = y_0(t) + y_k(t, p_k) + y_l(t, p_l) + y_{k,l}(t, p_k, p_l) \quad (3.7)$$

où $\mathcal{D}_2 = [0, 1]^{n_p-2}$.

et ainsi de suite.

A partir des équations précédentes, on décrit les composantes de la décomposition (3.2) :

$$\begin{aligned} y_0(t) &= \int_{\mathcal{D}} y(\mathbf{p}) d\mathbf{p} \\ y_i(t, p_i) &= \int_{\mathcal{D}_1} y(\mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim i} - y_0(t) \\ y_{i,j}(t, p_i, p_j) &= \int_{\mathcal{D}_2} y(\mathbf{p}) d\mathbf{p}_{\sim i,j} - y_i(t, p_i) - y_j(t, p_j) - y_0(t) \\ &\vdots \\ y_{1,\dots,n_p}(t, p_1, \dots, p_{n_p}) &= y(t, \mathbf{p}) - y_0(t) - \sum_{i=1}^{n_p} y_i(t, p_i) - \sum_{1 \leq i < j \leq n_p} y_{i,j}(t, p_i, p_j) - \\ &\quad - \sum_{1 \leq i < j < k \leq n_p} y_{i,j,k}(t, p_i, p_j, p_k) - \dots - \\ &\quad - \sum_{1 \leq i_1 < \dots < i_{n_p-1} \leq n_p} y_{i_1, \dots, i_{n_p-1}}(p_{i_1}, \dots, p_{i_{n_p-1}}) \end{aligned}$$

Tenant compte des hypothèses (\mathcal{H}_1) et (\mathcal{H}_2) et en adoptant une nouvelle notation dans laquelle P_i désigne la variable aléatoire associée au paramètre normalisé p_i et p_i^0 est une réalisation de P_i , les fonctions composantes de la décomposition (3.2) peuvent s'écrire

$$\begin{aligned} y_0(t) &= E[Y(t, \mathbf{P})] \\ y_i(p_i^0) &= E[Y(t, \mathbf{P}) | P_i = p_i^0] - y_0(t) \\ y_{i,j}(t, p_i^0, p_j^0) &= E[Y(t, \mathbf{P}) | P_i = p_i^0, P_j = p_j^0] - y_0(t) - y_i(t, p_i^0) - y_j(t, p_j^0) \\ &\vdots \\ y_{1,\dots,n_p}(t, \mathbf{p}^0) &= y(t, \mathbf{p}^0) - y_0(t) - \sum_{i=1}^{n_p} y_i(t, p_i^0) - \sum_{1 \leq i < j \leq n_p} y_{i,j}(t, p_i^0, p_j^0) - \\ &\quad - \sum_{1 \leq i < j < k \leq n_p} y_{i,j,k}(t, p_i^0, p_j^0, p_k^0) - \dots - \\ &\quad - \sum_{1 \leq i_1 < \dots < i_{n_p-1} \leq n_p} y_{i_1, \dots, i_{n_p-1}}(p_{i_1}, \dots, p_{i_{n_p-1}}) \end{aligned}$$

où $E[\cdot]$ désigne l'espérance mathématique.

Décomposition de la variance

Sous les hypothèses (\mathcal{H}_1) et (\mathcal{H}_2) et les propriétés de la décomposition (3.2), la variance de la réponse du modèle, notée ici $V(t)$, s'écrit

$$\begin{aligned}
 V(t) &= \text{Var} [Y(t, \mathbf{P})] \\
 &= \text{E} [(Y(t, \mathbf{P}) - \text{E} [Y(t, \mathbf{P})])^2] \\
 &= \text{E} [Y^2(t, \mathbf{P})] - \text{E} [Y(t, \mathbf{P})]^2 \\
 &= \int_{\mathcal{D}} y(t, \mathbf{P})^2 d\mathbf{P} - y_0(t)^2 \\
 &= \sum_{i=1}^{n_p} \int_{\mathcal{D}} y_i(t, P_i)^2 d\mathbf{P} + \dots + \int_{\mathcal{D}} y_{1, \dots, n_p}(t, \mathbf{P})^2 d\mathbf{P} + \\
 &\quad + 2 \underbrace{\sum_{\substack{1 \leq i_1 < \dots < i_s \leq n_p \\ 1 \leq j_1 < \dots < j_r \leq n_p}} \int_{\mathcal{D}} y_{i_1, \dots, i_s}(t, P_{i_1}, \dots, P_{i_s}) y_{j_1, \dots, j_r}(t, P_{j_1}, \dots, P_{j_r}) d\mathbf{P}}_{=0}
 \end{aligned}$$

où $[i_1, \dots, i_s] \neq [j_1, \dots, j_r]$.

Comme $\text{E} [Y_i(t, P_i)] = \int_0^1 y_i(t, P_i) dP_i = 0$, nous pouvons écrire

$$V(t) = \sum_{i=1}^{n_p} V_i(t) + \sum_{1 \leq i < j \leq n_p} V_{i,j}(t) + \dots + V_{1, \dots, n_p}(t) \quad (3.8)$$

avec

$$\begin{aligned}
 V_i(t) &= \text{Var}_{P_i} [\text{E}_{P_{\sim i}} [Y(t, \mathbf{P}) | P_i]] \\
 V_{i,j}(t) &= \text{Var}_{P_i, P_j} [\text{E}_{P_{\sim i,j}} [Y(t, \mathbf{P}) | P_i, P_j]] - V_i(t) - V_j(t) \\
 &\vdots \\
 V_{1, \dots, n_p}(t) &= V(t) - \sum_{i=1}^{n_p} V_i(t) - \sum_{1 \leq i < j \leq n_p} V_{i,j}(t) - \sum_{1 \leq i_1 < \dots < i_{n_p-1} \leq n_p} V_{i_1, \dots, i_{n_p-1}}(t)
 \end{aligned}$$

et où $\mathbf{P}_{\sim i} = [P_1, \dots, P_{i-1}, P_{i+1}, \dots, P_{n_p}]^T$ représente l'ensemble de tous les paramètres sauf le $i^{\text{ème}}$ paramètre.

Définition 3.1 On appelle fonctions de sensibilité du premier ordre de la réponse Y vis-à-vis du paramètre P_i la fonction

$$S_i = \frac{V_i(t)}{V(t)} = \frac{\text{Var}_{P_i} [\text{E}_{P_{\sim i}} [Y | P_i]]}{\text{Var} [Y(t, \mathbf{P})]} \quad (3.9)$$

exprimant la part relative de la variance de la sortie due seulement au paramètre P_i . \blacklozenge

La fonction de sensibilité du premier ordre, $S_i(t)$, représente l'influence « directe » de la variation du paramètre P_i sur Y , sans interaction avec les autres paramètres.

Définition 3.2 Les fonctions de sensibilité du second ordre, $S_{i,j}(t)$:

$$S_{i,j}(t) = \frac{V_{i,j}(t)}{V(t)} = \frac{\text{Var}_{P_i, P_j} (\text{E}_{P_{\sim i,j}} [Y(t, \mathbf{P}) | P_i, P_j]) - V_i(t) - V_j(t)}{\text{Var} (Y(t, \mathbf{P}))} \quad (3.10)$$

expriment la sensibilité de la variance de la sortie Y à l'interaction des paramètres P_i et P_j , c'est-à-dire la sensibilité de Y aux variations conjuguées des paramètres P_i et P_j qui n'est pas prise en compte dans $S_i(t)$ et $S_j(t)$. ♦

De manière équivalente, on peut établir les définitions des fonctions de sensibilité d'ordre supérieur à deux.

L'interprétation de ces fonctions de sensibilité est assez simple puisque leur somme est égale à 1 pour tout instant de mesure $t_k \in \{t_1, \dots, t_N\}$ et leurs valeurs sont toujours positives. Par conséquent, plus une fonction est proche de 1, plus le paramètre est influent.

Par exemple, pour un modèle à trois paramètres, nous pouvons construire un maximum de $(2^3 - 1) = 7$ fonctions de sensibilité :

- trois fonctions de sensibilité d'ordre 1 : $S_1(t), S_2(t), S_3(t)$;
- trois fonctions de sensibilité d'ordre 2 : $S_{1,2}(t), S_{1,3}(t), S_{2,3}(t)$;
- une fonction de sensibilité d'ordre 3 : $S_{1,2,3}(t)$.

La somme de toutes ces fonctions de sensibilité est égale à 1 :

$$S_1(t) + S_2(t) + S_3(t) + S_{1,2}(t) + S_{1,3}(t) + S_{2,3}(t) + S_{1,2,3}(t) = 1$$

Le nombre de fonctions de sensibilité ainsi construites, de l'ordre 1 à l'ordre n_p , est égal à $2^{n_p} - 1$. Lorsque le nombre de paramètres n_p est trop important, le nombre de fonctions de sensibilité explose. L'estimation et l'interprétation de tous ces fonctions deviennent vite impossibles à réaliser. Homma et Saltelli en [HOMMA et SALTELLI (1996)] ont alors introduit des indices (fonctions) de sensibilité totaux, qui expriment la sensibilité totale de la sortie vis-à-vis d'un paramètre, c'est-à-dire la sensibilité à cette variable sous toutes ses formes (sensibilité au paramètre seul et sensibilité aux interactions entre les paramètres).

Définition 3.3 La fonction de sensibilité totale $S_{T_i}(t)$ de la sortie par rapport à un paramètre P_i est définie comme la somme de toutes les fonctions de sensibilité relatives au paramètre P_i :

$$S_{T_i}(t) = \sum_{k \# i} S_k(t)$$

où $\#i$ représente tous les ensembles d'indices contenant l'indice i . ♦

Donc, pour n_p paramètres, nous pouvons construire n_p fonctions de sensibilité totales. Par exemple, pour un modèle à trois paramètres, nous avons :

- $S_{T_1}(t) = S_1(t) + S_{1,2}(t) + S_{1,3}(t) + S_{1,2,3}(t)$
- $S_{T_2}(t) = S_2(t) + S_{1,2}(t) + S_{2,3}(t) + S_{1,2,3}(t)$
- $S_{T_3}(t) = S_3(t) + S_{1,3}(t) + S_{2,3}(t) + S_{1,2,3}(t)$.

3.3.3 Calcul des fonctions de sensibilité

Les fonctions de sensibilité globale peuvent parfois être calculées formellement lorsque la forme analytique de la réponse du modèle et les densités de probabilité des paramètres d'entrée sont connues et relativement simples. Le plus souvent, le modèle étant très complexe ou la forme analytique de la réponse (sortie) étant inconnue (comme c'est le cas en PDT avec le modèle de photo-réactions de type II), nous ne pouvons pas calculer l'expression des fonctions de sensibilité, ainsi leur estimation devient obligatoire. L'estimation de ces fonctions est faite par des méthodes statistiques telles que FAST ou ANOVA-HDMR (Sobol'). Ces deux méthodes sont fondées sur le même principe de décomposition de la variance.

Dans mes travaux de thèse, j'ai employée l'estimation des fonctions de sensibilité (de premier ordre et totales) par la méthode de Sobol'.

Nous supposons aussi que les hypothèses (\mathcal{H}_1) et (\mathcal{H}_2) , définies au paragraphe précédent, sont vérifiées.

Estimation des fonctions de sensibilité par la méthode de Sobol'

Cette méthode (proposée dans [SOBOL (1993)]) est fondée sur l'évaluation des intégrales multidimensionnelles pour estimer la décomposition de la fonction y . La méthode de Monte Carlo avec échantillonnage aléatoire des paramètres \mathbf{P} est la méthode de base pour approcher ces intégrales. Il existe diverses méthodes d'échantillonnage permettant d'améliorer la vitesse de convergence comme les échantillonnages Quasi-Monte Carlo et les méthodes pseudo-probabilistes (échantillonnage stratifié ou par hypercube latin (LHS)).

L'échantillonnage stratifié consiste à découper l'espace des paramètres en petits espaces disjoints, puis à échantillonner aléatoirement au sein de chacun de ces sous-espaces. L'échantillonnage LHS est basé sur le même principe, en s'assurant que le découpage a défini des espaces équiprobables, et que chaque espace est bien échantillonné. Le quadrillage se fait dans le cube unité, pour un tirage aléatoire d'échantillon uniforme, puis ces échantillons sont transformés via la fonction de répartition inverse.

Les méthodes de Quasi-Monte Carlo sont des versions déterministes des méthodes de Monte Carlo. Ces méthodes définissent des séquences d'échantillons déterministes (par exemple la séquence LP_τ de Sobol', connue aussi sous le nom de suite de Sobol') qui ont une répartition uniforme dans l'espace paramétrique.

Homma et Saltelli dans [HOMMA et SALTELLI (1996)] ont comparé la méthode d'échantillonnage par hypercube latin et la méthode de Quasi-Monte Carlo basée sur les séquences LP_τ aux méthodes classiques de Monte-Carlo (échantillonnage aléatoire), pour l'estimation d'indices de sensibilité. La Figure 3.3 illustre ces trois méthodes d'échantillonnage. Homma et Saltelli ont montré que l'utilisation des séquences LP_τ de Sobol' permettait une convergence plus rapide que les deux autres méthodes.

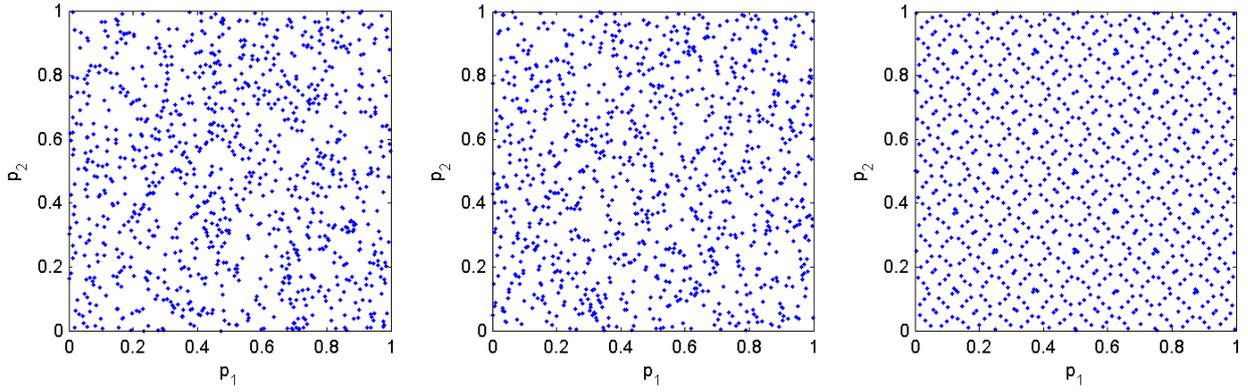


FIGURE 3.3 – Échantillonnage (1000 points) du domaine paramétrique (p_1, p_2) dans $[0, 1]^2$, (gauche) par échantillonnage aléatoire, (milieu) par hypercube latin (LHS), (droite) par quasi-Monte Carlo (séquence $LP\tau$ de Sobol')

3.3.3.1 Algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité

Avant de passer à l'algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité d'ordre 1, respectivement totales, rappelons les définitions de ces fonctions de sensibilité.

Fonctions de sensibilité d'ordre 1

Les fonctions de sensibilité d'ordre 1, définies à l'éq. (3.9), dépendent de la variance totale, $V(t)$,

$$V(t) = \int_D y(t, \mathbf{P})^2 d\mathbf{P} - y_0(t)^2$$

et de la variance $V_i(t)$ s'écrivant

$$\begin{aligned} V_i(t) &= \text{Var}_{P_i} [E_{\mathbf{P}_{\sim i}} [Y | P_i]] \\ &= E_{P_i} [E_{\mathbf{P}_{\sim i}} [Y | P_i]^2] - \underbrace{E_{P_i} [E_{\mathbf{P}_{\sim i}} [Y | P_i]]^2}_{=y_0(t)^2} \\ &= E_{P_i} [E_{\mathbf{P}_{\sim i}} [Y | P_i]^2] - y_0(t)^2 \end{aligned}$$

Considérons deux points dans l'espace paramétrique $[0, 1]^{n_p}$, \mathbf{p}^a et \mathbf{p}^b . La variance de la sortie due à l'influence directe du paramètre p_i , $V_i(t)$, s'écrit alors [SOBOL' (2001)]

$$V_i(t) = \int_0^1 \left(\int_{[0,1]^{n_p-1}} y(t, p_i^a, \mathbf{p}_{\sim i}^a) d\mathbf{p}_{\sim i}^a \cdot \int_{[0,1]^{n_p-1}} y(t, p_i^b, \mathbf{p}_{\sim i}^b) d\mathbf{p}_{\sim i}^b \right) dp_i^a - y_0(t)^2$$

ou bien

$$V_i(t) = \int_{[0,1]^{n_p}} \int_{[0,1]^{n_p-1}} y(t, \mathbf{p}^a) y(t, \mathbf{p}^b) d\mathbf{p}^a d\mathbf{p}_{\sim i}^b - y_0(t)^2$$

L'intégrale dans l'équation précédente peut être approchée par une méthode de Monte Carlo :

$$\widehat{y}_0(t) = \frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^{N_{sim}} y(t, \mathbf{p}^{(k,a)}) \quad (3.11)$$

$$\widehat{V}(t) + \widehat{y}_0(t)^2 = \frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^{N_{sim}} y(t, \mathbf{p}^{(k,a)})^2 \quad (3.12)$$

$$\widehat{V}_i(t) + \widehat{y}_0(t)^2 = \frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^{N_{sim}} y(t, \mathbf{p}^{(k,a)}) y(t, p_i^{(k,a)}, \mathbf{p}_{\sim i}^{(k,b)}) \quad (3.13)$$

où $[p_1^{(k,a)}, \dots, p_{n_p}^{(k,a)}, p_1^{(k,b)}, \dots, p_{n_p}^{(k,b)}]$ est la $k^{\text{ème}}$ réalisation d'un N_{sim} -échantillon de réalisations des variables paramétriques $[P_1^a, \dots, P_{n_p}^a, P_1^b, \dots, P_{n_p}^b]$. Les équations (3.11) à (3.13) vont être employées dans l'algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité d'ordre 1.

Fonctions de sensibilité totale

Les fonctions de sensibilité totale sont définies comme

$$\begin{aligned} S_{T_i}(t) &= S_i(t) + \sum_{j \neq i} S_{i,j}(t) + \dots + S_{1,\dots,n_p}(t) \\ &= \frac{V_i(t) + \sum_{j \neq i} V_{i,j}(t) + \dots + V_{1,\dots,n_p}(t)}{V(t)} \end{aligned}$$

et sachant que la somme de toutes les fonctions de sensibilité est égale à 1, nous écrivons

$$S_{T_i} = 1 - \sum_{j \neq i} S_j - \dots - S_{1,\dots,i-1,i+1,\dots,n_p}$$

Par exemple, pour un modèle à trois paramètres, la fonction de sensibilité totale S_{T_1} peut s'écrire :

$$S_{T_1}(t) = S_1(t) + S_{1,2}(t) + S_{1,3}(t) + S_{1,2,3}(t) \quad (3.14)$$

\Updownarrow

$$S_{T_1}(t) = 1 - S_2(t) - S_3(t) - S_{2,3}(t) \quad (3.15)$$

Pour ce modèle à trois paramètres, la formulation (3.14) nécessite deux fonctions de sensibilité d'ordre 2 et une d'ordre 3, tandis que la formulation (3.15) suppose la connaissance de deux fonctions d'ordre 1 et une fonction d'ordre 2.

Pour l'estimation des fonctions de sensibilité totales, cette deuxième formulation est utilisée, mais sous une forme plus générale (qui est donnée par la suite) :

$$S_{T_i}(t) = 1 - S_{\sim i}(t)$$

où $S_{\sim i}(t)$ représente la sensibilité de la sortie par rapport aux paramètres $\mathbf{p}_{\sim i}$ sous toutes les formes (directe ou collective), c'est-à-dire que

$$S_{\sim i}(t) = \sum_{j \neq i} S_j(t) + \dots + S_{1,\dots,i-1,i+1,\dots,n_p}(t).$$

De manière équivalente, la variance $V_{\sim i}$ s'écrit

$$V_{\sim i}(t) = \int_{[0,1]^{n_p}} \int_{[0,1]} y(t, \mathbf{p}^a) y(t, p_i^b, \mathbf{p}_{\sim i}^a) dp_i^b dp^a - y_0(t)^2$$

qui est approchée par

$$\widehat{V}_{\sim i}(t) + \widehat{y}_0(t)^2 = \frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^{N_{sim}} y(t, \mathbf{p}^{(k,a)}) y(t, p_i^{(k,b)}, \mathbf{p}_{\sim i}^{(k,a)}).$$

Ainsi, pour estimer les fonctions de sensibilité d'ordre 1 et totales, nous avons besoin d'un N_{sim} -échantillon de réalisations des variables paramétriques $[P_1^a, \dots, P_{n_p}^a, P_1^b, \dots, P_{n_p}^b]$, et pour chaque réalisation trois simulations du modèle sont nécessaires :

$$y(t, \mathbf{p}^{(k,a)}), \quad y(t, p_i^{(k,b)}, \mathbf{p}_{\sim i}^{(k,a)}), \quad y(t, p_i^{(k,a)}, \mathbf{p}_{\sim i}^{(k,b)}). \quad (3.16)$$

Algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité

Dans cette partie, nous allons détailler l'algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité d'ordre 1 et totales, à partir de lignes données dans le paragraphe précédent.

1. Considérer un échantillon de N_{sim} réalisations de variables aléatoires $[P_1^a, \dots, P_{n_p}^a, P_1^b, \dots, P_{n_p}^b]$ uniformément distribuées dans $[0, 1]^{2 \cdot n_p}$:

$$\left(p_1^{(k,a)}, \dots, p_{n_p}^{(k,a)}, p_1^{(k,b)}, \dots, p_{n_p}^{(k,b)} \right)_{k=1, \dots, N_{sim}}$$

Nous allons diviser cet échantillon en deux matrices, **A** et **B**, comme suit :

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} p_1^{(1,a)} & p_2^{(1,a)} & \dots & p_{n_p-1}^{(1,a)} & p_{n_p}^{(1,a)} \\ p_1^{(2,a)} & p_2^{(2,a)} & \dots & p_{n_p-1}^{(2,a)} & p_{n_p}^{(2,a)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_1^{(N_{sim}-1,a)} & p_2^{(N_{sim}-1,a)} & \dots & p_{n_p-1}^{(N_{sim}-1,a)} & p_{n_p}^{(N_{sim}-1,a)} \\ p_1^{(N_{sim},a)} & p_2^{(N_{sim},a)} & \dots & p_{n_p-1}^{(N_{sim},a)} & p_{n_p}^{(N_{sim},a)} \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} p_1^{(1,b)} & p_2^{(1,b)} & \dots & p_{n_p-1}^{(1,b)} & p_{n_p}^{(1,b)} \\ p_1^{(2,b)} & p_2^{(2,b)} & \dots & p_{n_p-1}^{(2,b)} & p_{n_p}^{(2,b)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_1^{(N_{sim}-1,b)} & p_2^{(N_{sim}-1,b)} & \dots & p_{n_p-1}^{(N_{sim}-1,b)} & p_{n_p}^{(N_{sim}-1,b)} \\ p_1^{(N_{sim},b)} & p_2^{(N_{sim},b)} & \dots & p_{n_p-1}^{(N_{sim},b)} & p_{n_p}^{(N_{sim},b)} \end{bmatrix}$$

2. Définir une matrice \mathbf{C}_i composée par toutes les colonnes de **B** sauf la $i^{\text{ème}}$ qui appartient à la matrice **A** :

$$\mathbf{C}_i = \begin{bmatrix} p_1^{(1,b)} & p_2^{(1,b)} & \dots & p_i^{(1,b)} & \dots & p_{n_p}^{(1,b)} \\ p_1^{(2,b)} & p_2^{(2,b)} & \dots & p_i^{(2,b)} & \dots & p_{n_p}^{(2,b)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_1^{(N_{sim}-1,b)} & p_2^{(N_{sim}-1,b)} & \dots & p_i^{(N_{sim}-1,b)} & \dots & p_{n_p}^{(N_{sim}-1,b)} \\ p_1^{(N_{sim},b)} & p_2^{(N_{sim},b)} & \dots & p_i^{(N_{sim},b)} & \dots & p_{n_p}^{(N_{sim},b)} \end{bmatrix}$$

3. Calculer la sortie du modèle pour toutes les séries de valeurs ($2 \times N_{sim}$ pour \mathbf{A} et \mathbf{B} , et $n_p \times N_{sim}$ pour les n_p matrices \mathbf{C}_i) mémorisées en \mathbf{A} , \mathbf{B} et \mathbf{C}_i , notées $\mathbf{y}_\mathbf{A} \in \mathcal{R}^{N_{sim} \times N}$, $\mathbf{y}_\mathbf{B} \in \mathcal{R}^{N_{sim} \times N}$ et $\mathbf{y}_{\mathbf{C}_i} \in \mathcal{R}^{N \times 1}$.
4. Estimer les fonctions de sensibilité d'ordre 1 et totales, en tenant compte des eq. (3.11)-(3.16) :

$$\widehat{S}_i(t) = \frac{\frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^n y_{\mathbf{A}}^{(k)}(t) y_{\mathbf{C}_i}^{(k)}(t) - \widehat{y}_0(t)^2}{\frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^{N_{sim}} y_{\mathbf{A}}^{(k)}(t)^2 - \widehat{y}_0(t)^2} \quad (3.17)$$

$$\widehat{S}_{T_i}(t) = 1 - \frac{\frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^n y_{\mathbf{B}}^{(k)}(t) y_{\mathbf{C}_i}^{(k)}(t) - \widehat{y}_0(t)^2}{\frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^{N_{sim}} y_{\mathbf{A}}^{(k)}(t)^2 - \widehat{y}_0(t)^2} \quad (3.18)$$

où

$$\widehat{y}_0(t)^2 = \left(\frac{1}{N_{sim}} \sum_{k=1}^{N_{sim}} y_{\mathbf{A}}^{(k)}(t) \right)^2 \quad (3.19)$$

Remarque 3.3 En utilisant une taille d'échantillon de Monte Carlo de N_{sim} , le nombre réel de simulations des variables paramétriques nécessaires à l'estimation des fonctions de sensibilité est $2 \times N_{sim}$, puisque cette estimation nécessite deux jeux de simulations. Le nombre d'appels à la fonction du modèle est alors $N_{sim} \times (n_p + 1)$, où n_p est le nombre d'indices estimés. Pour un modèle à n_p paramètres, l'estimation de tous les indices de sensibilité nécessite $N_{sim} \times (2^{n_p})$ appels à la fonction. En revanche, n'estimer que les indices de premier ordre et les indices totaux ne demande que $N_{sim} \times (2n_p + 1)$ appels. Le nombre d'appels à la fonction est le même pour les systèmes dynamiques que pour les systèmes statiques. \diamond

3.4 Application au modèle des réactions de type II en PDT

Nous avons proposé, dans le chapitre précédent, une méthode permettant d'analyser l'identifiabilité pratique locale des paramètres du modèle associé à la phase photocytotoxique de la PDT. Ce modèle comporte une entrée - signal d'illumination - un signal peu excitant (signal carré de période 1 min et rapport cyclique 50%), une sortie - une estimation de l'intensité de fluorescence-, et dix paramètres correspondant pour la plupart à des constantes de réaction. Nous avons constaté ainsi que seulement un paramètre (k_A) est identifiable localement en pratique. Mais ces résultats sont dépendants de la valeur nominale des paramètres θ^0 .

Lors de l'analyse d'identifiabilité locale, nous avons choisi comme valeur nominale, des valeurs de paramètres obtenus dans la littérature à partir des expériences *in vitro*. Néanmoins les valeurs *in vivo* peuvent être différentes de celles obtenues *in vitro* et peuvent varier de plusieurs décades

d'un PS à un autre. Compte tenu de cette variabilité entre les valeurs *in vitro* et *in vivo* et des plages larges de variation, il est clair qu'une analyse locale demeure insuffisante.

Tenant compte du cadre expérimental, la question que nous nous sommes posée est la suivante :

"Est-il possible d'estimer la valeur de tous les paramètres à partir d'une seule expérience in vivo ?"

Étant donnée les résultats locaux (chapitre 2), la réponse est a priori négative. De plus, pour prédire l'efficacité d'un photosensibilisant en se basant sur les rendements quantiques, nous nous rendons compte que nous pouvons nous limiter à l'estimation de quatre paramètres et d'une variable d'état² :

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{CIS} \cdot \phi_{et} = \left(\frac{k_{CIS}}{k_{CIS} + k_f} \right) \cdot \left(\frac{k_T [^3O_2]}{k_p + k_T [^3O_2]} \right)$$

Ainsi nous aimerions déterminer quels sont les paramètres que nous pouvons estimer avec une précision acceptable. L'identifiabilité pratique (voir chapitre précédent) fondée sur l'étude de la borne de Cramér-Rao nous avait permis de scinder le problème en deux : étude de l'amplitude, au sens des normes 1 et 2 notamment, des fonctions de sensibilité et celle de leur multicolinéarité.

Bien sûr, du fait de la globalité de l'étude de sensibilité dans le domaine paramétrique, nous ne pouvons plus établir rigoureusement un lien de correspondance entre identifiabilité et sensibilité. Ce point sera étudié au chapitre suivant. Toutefois, nous allons examiner ici deux aspects (étude des paramètres sensibilisants et de leurs colinéarités) de manière à vérifier si les conclusions du chapitre 2 sont généralisables à l'ensemble du domaine paramétrique étudié.

3.4.1 Analyse de sensibilité globale

L'analyse de sensibilité globale réalisée dans cette étude repose sur des méthodes fondées sur l'analyse de la variance, adaptée au cas des systèmes dynamiques. Ceci nous permet d'écrire la sortie y comme une somme finie de fonctions multidimensionnelles, sous les hypothèses \mathcal{H}_1 et \mathcal{H}_2 . Afin de satisfaire ces hypothèses, nous avons normalisé les paramètres de la manière suivante :

$$p_i = \frac{\theta_i - \theta_i^{\min}}{\theta_i^{\max} - \theta_i^{\min}} \quad (3.20)$$

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

3.4.2 Estimation des fonctions de sensibilité

Nous avons employé l'algorithme d'estimation de fonctions de sensibilité d'ordre 1 et totales présenté dans la section 3.3.3.1.

²Il est tenu compte ici seulement du rendement quantique de production de l'oxygène singulet, Φ_{Δ} qui inclut aussi le rendement quantique de conversion intersystème, Φ_{CIS} . Pour avoir une estimée du coefficient d'absorption, α_{S_0} du PS dans la région spectrale de la lumière d'excitation, nous devons déterminer aussi k_A .

3.4.2.1 Échantillonnage de l'espace paramétrique

Plusieurs articles existent dans la littérature et qui traitent de la comparaison des différents types d'échantillonnage de l'espace de facteurs (ici espace paramétrique). Il est montré [SOBOL (1998)] que pour une dimension inférieure à 12 paramètres, l'échantillonnage quasi-Monte Carlo reste une bonne solution. De plus, Sobol conseille de choisir un nombre de points égal à $N_{sim} = 2^{n_s}$, où n_s est un nombre positif entier.

Pour la génération des nombres aléatoires uniformément dans $[0, 1]^{n_p}$ (plus précisément dans $[0, 1]^{2 \cdot n_p}$ pour la matrice \mathbf{AB} , voir section 3.3.3.1) nous avons utilisé le générateur SobolSeq^{©2006 BRODA} (www.broda.co.uk).

3.4.3 Parallélisation du calcul

Afin de trouver les fonctions de sensibilité de premier ordre et totales, un nombre total $N_{sim} \cdot (n_p + 2)$ d'appels à la fonction du modèle est nécessaire. Sachant qu'une simulation du modèle prend 0.12 s environ, le temps total de simulation peut varier de 24 minutes (pour $N_{sim} = 2^{10} = 1024$) à 52 heures (pour $N_{sim} = 2^{17} = 131072$).

Une étude de convergence s'impose. Ainsi nous avons estimé les fonctions de sensibilité (de premier ordre et totales) pour différentes valeurs de N_{sim} entre 2^{10} et 2^{16} . Afin d'améliorer le temps de calcul, plusieurs solutions ont été prévues :

- parallélisation du calcul sur une machine – qui prend en compte, le calcul *multithread* (qui, seul, ne semble pas améliorer le temps de calcul), et l'architecture multi-cœur de la machine de calcul. Ainsi, l'estimation des fonctions de sensibilité pour $N_{sim} = 32768$ (qui sans parallélisation prend environ 13 heures) a été réalisée en 3 heures et 46 minutes sur un Dell Precision T5500 avec 2 processors Xeon E5520 (2.26 GHz) (chacun avec quatre cœurs).
- Dissocier le problème en plusieurs sous-problèmes et chaque sous-problème est traité par une machine de calcul distincte, illustré à la figure 3.4 (grappe d'ordinateurs). Le temps de simulation devient ainsi égal à

$$\max_i (\text{temps}_{sim} (\text{Machine}_i (\text{sous-problème}_i)))$$

avec $\text{temps}_{sim} (\text{Machine}_i (\text{sous-problème}_i))$ le temps nécessaire à la $i^{\text{ème}}$ machine pour résoudre le sous-problème i .

A part le problème de temps de simulation, nous avons rencontré des problèmes de mémoire, pour l'estimation des fonctions de sensibilité à partir de $N_{sim} = 32768$. Ces problèmes peuvent être résolus avec des sauvegardes régulières, par une parallélisation distribuée (grappe d'ordinateurs) qui permet de traiter des sous-problèmes de dimensions moins importantes, ou sous une machine spécialement conçue pour le calcul.

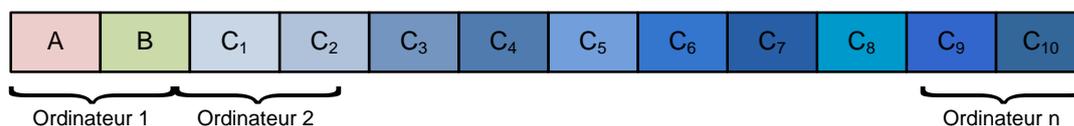


FIGURE 3.4 – Représentation schématique de la distribution des tâches avec une grappe d'ordinateurs

3.4.4 Résultats d'analyse de sensibilité

Nous avons estimé les fonctions de sensibilité d'ordre 1 et totales pour différentes valeurs de $N_{sim} = \{1024, 2048, 4096, 8192, 16384, 32768, 65536\}$ (correspondant pour chacune de ces valeurs à 2^i , avec $i = 10, \dots, 16$), ce qui revient à $N_{sim} \cdot (n_p + 2)$ appels à la fonction du modèle.

A la figure 3.5 nous avons illustré les estimations des variances, $\hat{V}_i(t_k)$ et $\hat{V}_{T_i}(t_k)$, pour tout t_k avec $k = \{1, \dots, N\}$ et pour un échantillonnage de l'espace paramétrique avec $N_{sim} = 65536$ points. La figure 3.6 montre les estimations des fonctions de sensibilité d'ordre 1, $\hat{S}_i(t_k)$, et totales, $\hat{S}_{T_i}(t_k)$.

Afin de sélectionner les paramètres les plus influents, nous avons choisi un seuil de signification égal à 0.1 (choix empirique régulièrement utilisé dans la littérature spécialisée en analyse de sensibilité). Au total, quatre paramètres (k_p, k_A, k_{TM} et k_{ox}) peuvent être considérés comme sensibilisants. Ce résultat est cohérent avec celui observé lors de l'étude locale³ (voir chapitre 2, section 2.7.3.1) où nous avons trouvé cinq paramètres sensibilisants : k_A, k_{TM}, k_p, k_f et k_{CIS} . On constate que les trois premiers paramètres de ces deux classifications sont les mêmes, seul l'ordre diffère.

On constate également que la somme des fonctions de sensibilité d'ordre 1, $\sum_{i=1}^{10} \hat{S}_i(t_k)$ varie de façon monotone entre 0.63 (pour les premiers instants de mesure) et 0.9 (à la fin de l'expérience), signifiant que les actions collectives de paramètres comptent entre 10 % et 30 % de la variation totale de la sortie. Cela signifie que la réponse du modèle est quasi-linéaire par rapport aux paramètres.

Mais on constate aussi que deux paramètres, k_A et k_{TM} , ont des fonctions de sensibilité (du premier ordre et totales) très similaires. Que doit-on conclure en terme d'identifiabilité de ces deux paramètres ? C'est la question qui a motivé le chapitre suivant.

Analyse de convergence des estimations

Pour l'analyse de convergence, nous avons préféré comparer les résultats en termes de variances, V_i et V_{T_i} , obtenues pour différentes valeurs de N_{sim} entre 2^{10} et 2^{16} . Ainsi, nous employons les

³Les résultats de l'analyse de sensibilité globale sont comparés avec la classification des paramètres (identifiables en pratique) selon la norme 2 des fonctions de sensibilité locales. Ces deux classifications (globale et locale) tiennent compte seulement de la norme 2 de la fonction de sensibilité en question, sans considérer la colinéarité avec les autres fonctions de sensibilité.

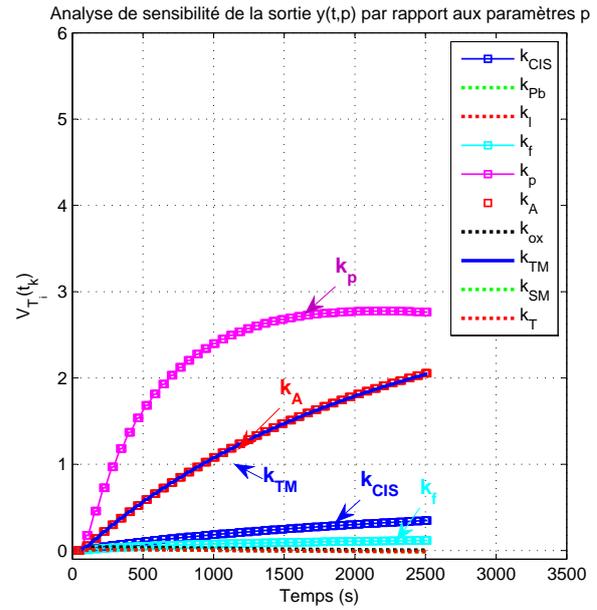
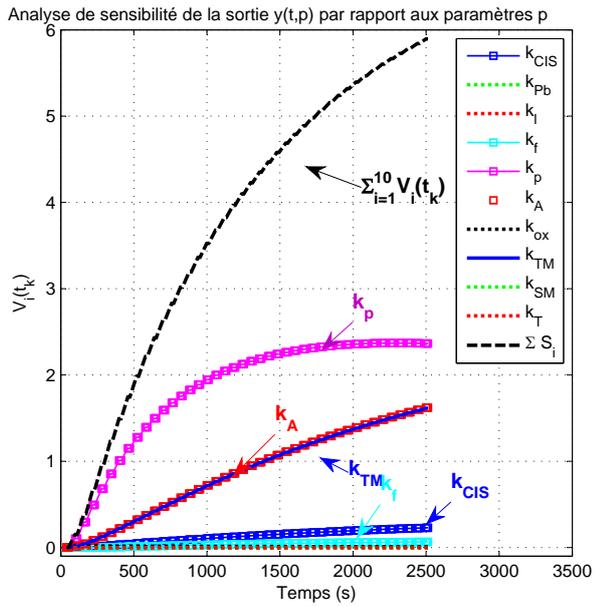


FIGURE 3.5 – Variances estimées, $\hat{V}_i(t_k)$ et $\hat{V}_{T_i}(t_k)$, pour $N_{sim} = 65536$.

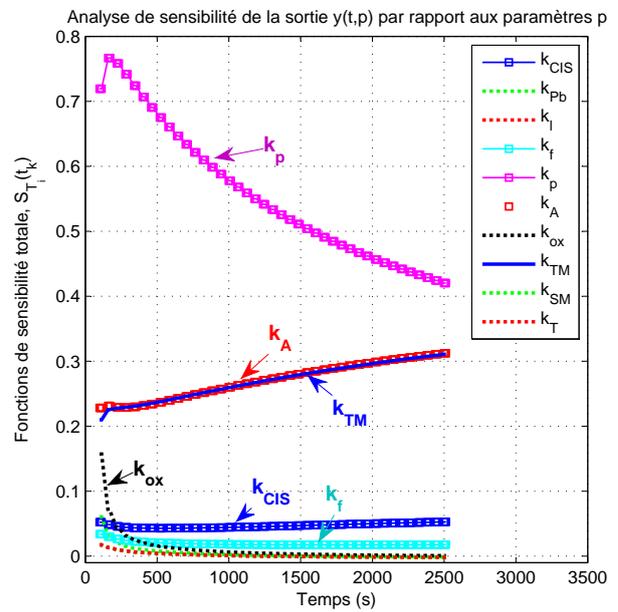
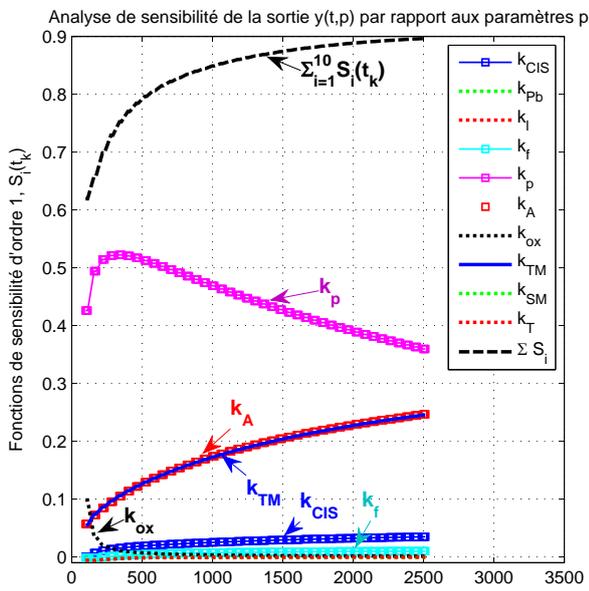


FIGURE 3.6 – Fonctions de sensibilité d’ordre 1 et totales estimées avec $N_{sim} = 65536$ valeurs des paramètres dans l’espace paramétrique.

termes d'erreur suivants

$$\delta_{N_{sim}}^i = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N \left(\hat{V}_i(t_k) - \hat{V}_i^{N_{sim}}(t_k) \right) \left(\hat{V}_i(t_k) - \hat{V}_i^{N_{sim}}(t_k) \right)}{N}} \quad (3.21)$$

$$\delta_{N_{sim}}^{T_i} = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N \left(\hat{V}_{T_i}(t_k) - \hat{V}_{T_i}^{N_{sim}}(t_k) \right) \left(\hat{V}_{T_i}(t_k) - \hat{V}_{T_i}^{N_{sim}}(t_k) \right)}{N}} \quad (3.22)$$

où \hat{V}_i et \hat{V}_{T_i} correspondent à \hat{V}_i^{65536} et $\hat{V}_{T_i}^{65536}$ (estimations des variances V_i et V_{T_i} pour $N_{sim} = 65536$) et $N = 126$ (correspondant au nombre total d'instant de mesure considéré dans le cadre d'une expérience *in vivo*). $\delta_{N_{sim}}^i$ et $\delta_{N_{sim}}^{T_i}$ correspondent aux valeurs efficaces des erreurs d'estimation sur les variances.

A la figure 3.7, nous avons illustré les différentes valeurs prises par $\delta_{N_{sim}}^i$. On constate que $\delta_{N_{sim}}^i$ prend des valeurs entre 0.1527 (δ_{1024}^5) et 0.0137 (δ_{32768}^4). Pour $N_{sim} = 32768$, $\delta_{N_{sim}}^i$ se trouve entre 0.0137 et 0.0232, alors que $\delta_{N_{sim}}^{T_i}$ reste compris entre 0.02 – 0.03. Ces valeurs semblent suffisamment petites pour une variance totale qui varie entre 0 et 6.62.

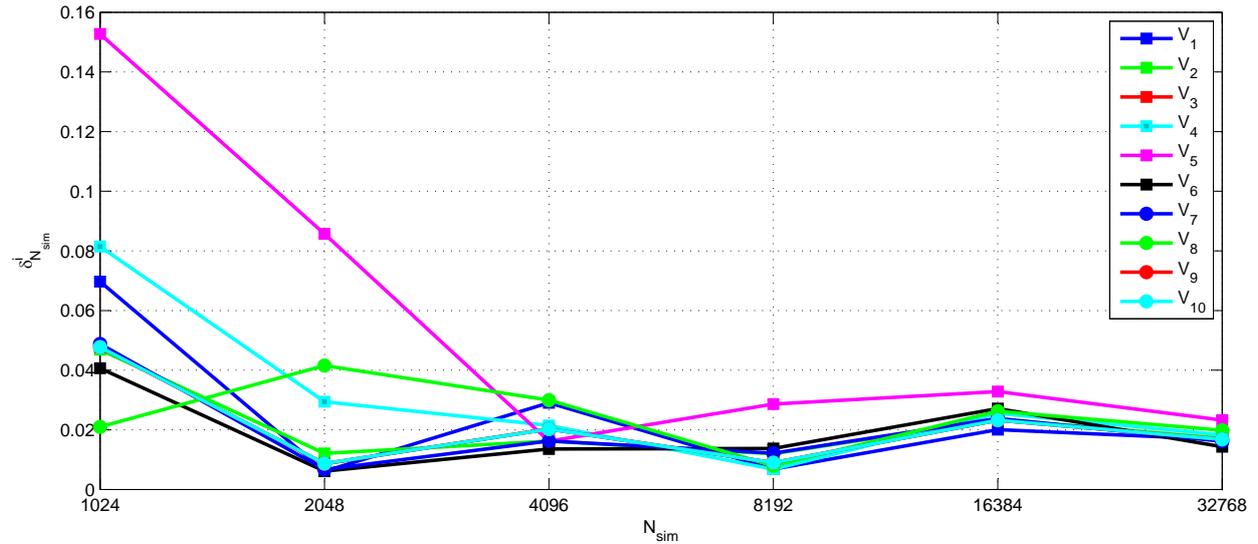


FIGURE 3.7 – Etude des valeurs $\delta_{N_{sim}}^i$ pour $i = 1, \dots, 10$, obtenues pour des valeurs de $N_{sim} \in \{1024, 2048, 4096, 8192, 16384, 32768\}$

3.4.5 Analyse critique des résultats

Pour un seuil de signification égal à 0.1, nous avons constaté que les paramètres les plus sensibilisants sont k_p , k_A , k_{TM} et k_{ox} (seulement en début d'expérience). Une autre remarque extraite de l'analyse de la figure 3.6 porte sur la colinéarité entre les fonctions de sensibilité d'ordre 1 et totales

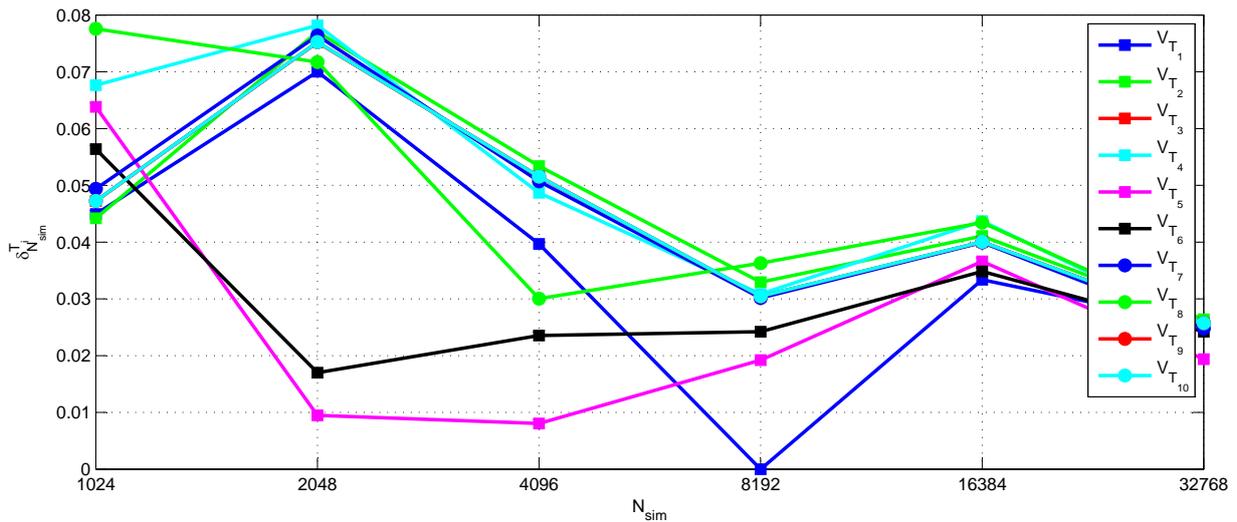


FIGURE 3.8 – Etude des valeurs $\delta_{N_{sim}}^{T_i}$ pour $i = 1, \dots, 10$, obtenues pour des valeurs de $N_{sim} \in \{1024, 2048, 4096, 8192, 16384, 32768\}$

des paramètres k_A et k_{TM} . On peut donc raisonnablement mettre en doute l'identifiabilité de l'un vis-à-vis de l'autre. Il est clair que l'analyse de sensibilité globale demeure insuffisante sans des études complémentaires de colinéarité. Il s'avère que cette corrélation entre les fonctions de sensibilité indique aussi la non-identifiabilité des paramètres. Dans cette application, cela revient à dire qu'il y aurait au plus trois paramètres identifiables globalement en pratique : soit $\{k_p, k_A, k_{ox}\}$, soit $\{k_p, k_{TM}, k_{ox}\}$. La question du lien entre sensibilité et identifiabilité globales est traitée au chapitre suivant.

Chapitre 4

Contributions aux équivalences d'analyses globales d'identifiabilité et de sensibilité

Dans cette partie, la question posée concerne la détermination des liens entre les analyses globales de sensibilité et d'identifiabilité, ainsi que l'interprétation des résultats d'analyse de sensibilité en termes d'identifiabilité des paramètres. Ces questions ont déjà été longuement étudiées. La plupart des résultats répondent à la question dans un cadre local, c'est-à-dire au voisinage d'un point dans l'espace des paramètres. Par ailleurs, il existe des solutions pour résoudre le problème d'identifiabilité a priori globale. Toutefois, la question de l'identifiabilité a posteriori globale reste un problème ouvert. Dans ce chapitre, nous réexaminons la question du lien sensibilité-identifiabilité à l'échelle globale pour apporter de nouveaux éléments de réponse à cette question.

Ce travail a vu le jour en cherchant à interpréter les résultats obtenus en analyse de sensibilité globale d'un modèle de la phase d'irradiation de la thérapie photodynamique. Nous avons constaté que deux des fonctions de sensibilité (du premier ordre et totales) étaient quasi-égales. Afin d'interpréter cette corrélation, nous nous sommes investis dans une étude plus approfondie pour tenter de mettre en évidence les relations d'implication entre les deux domaines en question. Dans ce but, nous proposons d'utiliser la décomposition HDMR (High Dimensional Model Representation) de la réponse de notre système.

Ce chapitre commence par une étude bibliographique au sujet des implications existantes entre l'analyse de sensibilité et de l'identifiabilité. On continue ensuite par une analyse originale permettant d'établir de nouveaux ponts entre ces deux domaines, en les illustrant par des exemples simples.

4.1 Etude bibliographique

Analyser l'identifiabilité *a priori* des paramètres d'un modèle revient à examiner l'existence, l'unicité et la continuité (les trois conditions d'un problème bien posé au sens de Hadamard) de la solution d'un problème d'estimation des paramètres [WALTER et PRONZATO (1997)]. Alors que

l'identifiabilité *a priori* est étudiée dans un cadre idéal – où le système et le modèle ont des structures identiques, les données sont sans bruit et où l'entrée et les instants de mesure peuvent être choisis librement – les identifiabilités *a posteriori* et pratique prennent en compte aussi la quantité et la qualité des données expérimentales [VANROLLEGHEM *et al.* (1995) ; GHIDAOUI et PRASAD (2000)]. L'analyse de sensibilité de la sortie de modèle par rapport aux variations des paramètres du modèle est une autre technique largement utilisée dans la modélisation des systèmes afin de discriminer les paramètres influents du modèle [SALTELLI *et al.* (2008) ; STREIF *et al.* (2009)]. L'analyse de sensibilité “dynamique” (appliquée aux systèmes dynamiques) a déjà été appliquée aux réseaux biologiques à des fins diverses telles que la planification d'expériences [SCHLOSSER (1994)], l'estimation des paramètres [MILLER et FRENKLACH (2004)] ou l'analyse des systèmes oscillatoires [ZAKA *et al.* (2005) ; RAND (2008)].

A titre indicatif, en biologie intégrative, lors de la conférence FOSBE 2007¹, environ 29 % (25/86) des communications traitaient d'analyse de sensibilité et / ou d'identifiabilité. Les méthodes utilisées pour l'analyse de sensibilité étaient principalement des méthodes locales (généralement des méthodes OAT, Once-At-a-Time), (8/15), tandis que les méthodes globales sont rarement appliquées (2/15). Le lien entre l'identifiabilité et la sensibilité de la sortie du modèle n'a été étudié que dans cinq communications (5/15), mais seulement d'un point de vue local.

Plusieurs études se sont intéressées aux liens entre les analyses dynamiques de sensibilité et d'identifiabilité des paramètres [STELLING et GILLES (2001) ; BRUN *et al.* (2002) ; YUE *et al.* (2006)]. Malheureusement, en génomique, protéomique ou métabolomique, les paramètres biologiques peuvent varier sur plusieurs décades. En conséquence, l'identifiabilité *a posteriori* globale doit être abordée. Il existe plusieurs méthodes pour tester l'identifiabilité *a priori* globale comme par exemple l'approche en série de Taylor et la méthode de similarités. Malheureusement, il n'existe pas de méthode en mesure d'évaluer l'identifiabilité globale dans un contexte expérimental donné. En conséquence, la plupart des chercheurs préfèrent généralement appliquer des techniques d'analyse de sensibilité sans justification approfondie liée à l'identifiabilité. En effet, si la relation entre la sensibilité locale et l'analyse d'identifiabilité, à travers les matrices de sensibilité et d'information de Fisher est clairement établie, le lien entre les études globales sont moins évidentes. Seuls les paramètres sensibilisants sont généralement considérés comme étant identifiables. Cela n'est pas surprenant étant donné que les mesures de sensibilité globale servent généralement à la réduction de modèle (avant l'estimation des paramètres) ou en tandem avec l'analyse d'incertitude pour l'analyse de la robustesse des modèles [SALTELLI *et al.* (2008)] (voir aussi figure 3.2 dans le chapitre 3). Néanmoins, certains paramètres sensibles pourraient également être non-identifiables.

Par conséquent, l'objectif de cette étude est de préciser les liens entre les analyses globales d'identifiabilité *a posteriori* et de sensibilité. Notre étude est structurée autour de la représentation HDMR (connue dans la littérature aussi sous le nom de décomposition Anova-HDMR ou décomposition de Sobol'). Des fonctions particulières, intitulées fonctions Ψ , sont construites à partir de cette représentation. La dépendance linéaire des fonctions Ψ par rapport aux temps et leur injectivité par rapport aux paramètres sont examinées afin de conclure sur la non-identifiabilité des paramètres

¹www.fosbe.org – International Conference on Foundations of Systems Biology in Engineering

en question.

4.2 Correspondances des résultats d'analyse de sensibilité et d'identifiabilité

Comme l'étude des équivalences entre les paramètres sensibilisants et les paramètres identifiables est assez complexe, nous avons préféré nous focaliser sur la question suivante :

« *quelles conclusions sur la non-identifiabilité des paramètres pouvons-nous tirer des résultats d'analyse de sensibilité globale ?* ».

Dans ce but, nous allons utiliser des fonctions, appelées Ψ et Ω , issues d'une décomposition HDMR de la sortie y (vue à la section 3.3.2.2 chapitre 3).

4.2.1 Définitions des fonctions Ψ_i , Ω_i et $\Omega_{i,j}$

Soit Ψ_i^2 la fonction représentant l'effet total sur la sortie y du modèle du paramètre p_i et définie par

$$\Psi_i(t_k, \mathbf{p}) = y_i(t_k, p_i) + \sum_{j \neq i}^{n_p} y_{i,j}(t_k, p_i, p_j) + \dots + y_{1, \dots, n_p}(t_k, p_1, \dots, p_{n_p}) \quad (4.1)$$

où t_k correspond aux instants de mesure, avec $k \in \{1, \dots, N\}$. L'équation précédente peut être décomposée de la manière suivante :

$$\Psi_i(t_k, \mathbf{p}) = \Omega_i(t_k, \mathbf{p}_{\sim j}) + \Omega_{i,j}(t_k, \mathbf{p}) \quad (4.2)$$

où Ω_i représente l'influence sur la sortie y du paramètre p_i , indépendamment du paramètre p_j^3 , tandis que $\Omega_{i,j}$ est son effet complémentaire sur y . $\mathbf{p}_{\sim j}$ représente l'ensemble de tous les paramètres sauf p_j . Par conséquent, la variance totale de la sortie y par rapport au paramètre p_i , s'écrit

$$\begin{aligned} V_{T_i}(t_k) &= \int_{\mathcal{D}} \Psi_i^2(t_k, \mathbf{p}) \, d\mathbf{p} \\ &= \int_{\mathcal{D}_1} \Omega_i^2(t_k, \mathbf{p}_{\sim j}) \, d\mathbf{p}_{\sim j} + 2 \int_{\mathcal{D}} \Omega_i^2(t_k, \mathbf{p}_{\sim j}) \cdot \Omega_{i,j}^2(t_k, \mathbf{p}) \, d\mathbf{p} + \\ &\quad + \int_{\mathcal{D}} \Omega_{i,j}^2(t_k, \mathbf{p}) \, d\mathbf{p} \\ &= \int_{\mathcal{D}_1} \Omega_i^2(t_k, \mathbf{p}_{\sim j}) \, d\mathbf{p}_{\sim j} + \int_{\mathcal{D}} \Omega_{i,j}^2(t_k, \mathbf{p}) \, d\mathbf{p} \end{aligned} \quad (4.3)$$

où $\mathcal{D} = [0, 1]^{n_p}$ et $\mathcal{D}_1 = [0, 1]^{n_p-1}$, sachant que les fonctions Ω_i et $\Omega_{i,j}$ sont orthogonales (due à la propriété (3.4) de la décomposition (3.2)).

Les correspondances entre les résultats d'analyse de sensibilité et la non-identifiabilité des paramètres sont réparties en trois classes :

²En d'autres termes, la fonction $\Psi_i(t_k, \mathbf{p})$ contient tous les termes de la décomposition qui dépendent du paramètre p_i .

³La fonction Ω_i représente l'effet total sur la sortie y du paramètre p_i et en considérant l'ensemble des paramètres $\mathbf{p}_{\sim j} = [p_1, \dots, p_{i-1}, p_{i+1}, \dots, p_{n_p}]$.

- la première classe contient les paramètres avec une fonction de sensibilité totale $S_{T_i}(t)$ nulle, avec $i \in [1, n_p]$ et $\forall t \in \mathbb{T}$;
- la deuxième classe correspond aux paramètres qui présentent des fonctions de sensibilité corrélées par rapport aux temps ;
- la troisième classe correspond à une sortie y du modèle non-injective par rapport à un ou plusieurs paramètres.

4.2.2 Fonctions de sensibilité totale nulles

Cette classe correspond à un paramètre p_i , avec $i \in \{1, \dots, n_p\}$, qui présente une fonction de sensibilité nulle

$$S_{T_i}(t_k) = 0, \quad \forall t_k, \text{ avec } k \in \{1, \dots, t_N\}$$

avec $S_{T_i}(t_k) = V_{T_i}(t_k)/V(t_k)$ la fonction de sensibilité totale de la sortie y par rapport au paramètre p_i et à l'instant t_k . Intuitivement, on associe cette nullité de la sensibilité à la non-identifiabilité du paramètre p_i . Nous proposons d'analyser plus en détail ce lien.

La question posée ici concerne la non-identifiabilité d'un paramètre p_i qui présente une fonction de sensibilité totale⁴ nulle.

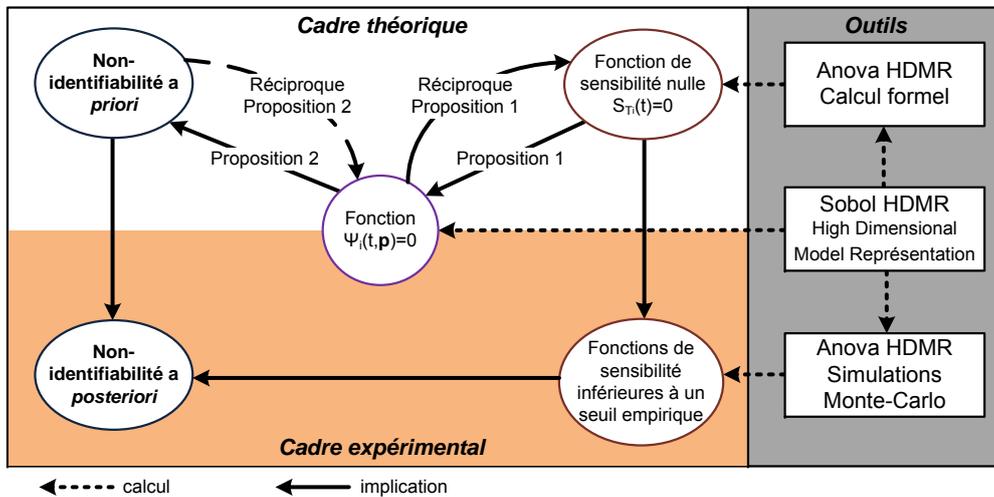


FIGURE 4.1 – Représentation schématique des liaisons entre une fonctions de sensibilité totale nulle et la non-identifiabilité des paramètres.

Écrivons la proposition suivante, représentant le lien entre une fonction de sensibilité totale, S_{T_i} , nulle et la nullité de la fonction Ψ_i (représentée à la figure 4.1) :

⁴Nous analysons le cas d'une fonction de sensibilité totale nulle, $S_{T_i}(t) = 0, \forall t_k \in \mathbb{T}$, et non de la fonction d'ordre 1 nulle, $S_i(t_k) = 0$ (parce que on peut avoir une fonction d'ordre 1 nulle, mais une fonction de sensibilité totale non-nulle)

Proposition 1 Une fonction de sensibilité totale, S_{T_i} , de la sortie y par rapport au paramètre p_i est nulle ssi toutes les fonctions composantes de la décomposition HDMR (éq. (3.2)) dépendantes en p_i sont nulles, impliquant ainsi une fonction $\Psi_i(t, \mathbf{p})$ nulle.

Démonstration 1

I. M. Sobol' dans [SOBOL (1993)] a montré qu'une fonction de sensibilité nulle, $S_{T_i}(t_k) = 0$ implique aussi que toutes les fonctions dans l'éq. (3.2) dépendantes en p_i sont nulles (dû au fait que les fonctions de sensibilité sont définies positives), c'est-à-dire que :

$$y_i(t_k, p_i) = y_{i,j}(t_k, p_i, p_j) = \dots = y_{1, \dots, n_p}(t_k, \mathbf{p}) = 0, \quad \forall j \neq i \text{ et } t_k \text{ avec } k = \{1, \dots, N\},$$

ce qui signifie que la fonction Ψ_i est également nulle

$$\begin{aligned} \Psi_i(t_k, \mathbf{p}) &= y_i(t_k, p_i) + \sum_{j \neq i}^{n_p} y_{i,j}(t_k, p_i, p_j) + \dots + y_{1, \dots, n_p}(t_k, p_1, \dots, p_{n_p}) \\ &= 0 \end{aligned} \quad \blacksquare$$

Remarque 4.1 La réciproque de la proposition 1 s'écrivant

$$\Psi_i(t_k, \boldsymbol{\theta}) = 0 \quad \Rightarrow \quad S_{T_i}(t_k) = 0, \quad \forall t_k \text{ avec } k \in \{1, \dots, N\} \quad (4.4)$$

est aussi vraie, sachant que

$$S_{T_i}(t_k) = \frac{\int_{\mathcal{D}} \Psi_i^2(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}}{V(t)} = 0$$

avec $\mathcal{D} = [0, 1]^{n_p}$. ◇

Le lien entre une fonction Ψ_i nulle et la non-identifiabilité du paramètre p_i est donné par la suite (représentation schématique à la figure 4.1) :

Proposition 2 Si une fonction de sensibilité totale, $S_{T_i}(t_k)$, de la sortie y par rapport au paramètre p_i , est nulle pour tout t_k , avec $k \in \{1, \dots, N\}$, ceci implique aussi la non-identifiabilité du paramètre p_i .

Démonstration 2

D'après la proposition précédente, la nullité de la fonction de sensibilité totale $S_{T_i}(t_k)$, pour tout t_k , implique aussi que la fonction $\Psi_i(t, \mathbf{p})$ est nulle. En d'autres termes, p_i disparaît de l'éq. (??) de la décomposition HDMR de la réponse y (voir figure 4.1). Par conséquent, nous ne pouvons plus identifier le paramètre p_i à partir des mesures de la réponse y considérée (y est une fonctions dépendante du temps t et des paramètres $\mathbf{p}_{\sim i}$) ■

Néanmoins, la réciproque du théorème précédent n'est pas vraie car la non-identifiabilité des paramètres a d'autres causes que la non-observabilité des paramètres.

Exemple 1

Considérons maintenant le modèle suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} \mathbf{x} = \begin{bmatrix} -(p_1 + p_2) & 0 \\ p_2 & -p_3 \end{bmatrix} \mathbf{x} \quad , \mathbf{x}(0) = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \\ y(t, \mathbf{p}) = x_1 \end{array} \right.$$

avec $\mathbf{x} = [x_1, x_2]^T$ la variable d'état et $\mathbf{p} = [p_1, p_2, p_3]^T$. Cet exemple illustre l'insensibilité de la sortie y par rapport au paramètre p_3 , c'est-à-dire que $S_{T_3}(t) = 0, \forall t \in \mathbb{T}$, ce qui implique aussi la non-identifiabilité du paramètre en question. ■

Ainsi, une fonction de sensibilité totale, S_{T_i} , nulle, implique la non-identifiabilité du paramètre p_i . Ce paramètre est couramment appelé paramètre "non-observable" puisque la sortie y ne dépend pas de p_i . Dans [JACQUEZ et GREIF (1985)], les auteurs proposent une classification des paramètres en fonction de leur identifiabilité *a posteriori* locale, et la première classe s'intitule "classe des paramètres non-observables et non-identifiables". Nous reprenons cette qualification dans l'étude globale.

En pratique, des fonctions de sensibilité totales inférieures à un seuil empirique (pour tout instant de mesure t_k , avec $k \in \{1, \dots, N\}$) vont indiquer des paramètres peu sensibilisants et sont généralement assimilés comme *a posteriori* globalement non identifiables [SALTELLI *et al.* (2008) ; SOBOL' (2001) ; KONTORAVDI *et al.* (2005)] (voir aussi figure 4.1).

4.2.3 Conséquences de la colinéarité des fonctions Ψ_i et Ψ_j

Nous analysons cette liaison en trois sous-étapes :

- 1) premièrement, nous nous intéressons à la dépendance, par rapport aux temps, des fonctions Ψ_i et Ψ_j . Celle-ci implique la colinéarité, deux à deux, de fonctions : $\Omega_i, \Omega_{i,j}$ et Ω_j . Dans cette partie, nous analysons les conséquences de cette colinéarité ;
- 2) ensuite, le lien entre la dépendance des trois fonctions Ω et la colinéarité des fonctions de sensibilité totales S_{T_i} et S_{T_j} est décrit ;
- 3) enfin on explique la non-identifiabilité mutuelle des paramètres p_i ou p_j .

4.2.3.1 Etude de la colinéarité des fonctions Ψ_i et Ψ_j

Considérons deux fonctions, $\Psi_i(t, \mathbf{p})$ et $\Psi_j(t, \mathbf{p})$, représentant l'effet total sur la sortie y des paramètres p_i et p_j . Ces deux fonctions s'écrivent comme la somme de deux fonctions Ω :

$$\begin{aligned} \Psi_i(t, \mathbf{p}) &= \Omega_i(t, \mathbf{p}_{\sim j}) + \Omega_{i,j}(t, \mathbf{p}) \\ \Psi_j(t, \mathbf{p}) &= \Omega_j(t, \mathbf{p}_{\sim i}) + \Omega_{i,j}(t, \mathbf{p}) \end{aligned}$$

où les fonctions Ω_i , $\Omega_{i,j}$ et Ω_j sont deux à deux orthogonales par rapport aux paramètres (voir propriétés de la décomposition HDMR 3.2). Ces fonctions ont été définies à la section 4.2.1.

Ces deux fonctions, Ψ_i et Ψ_j , ont une fonction en commun, $\Omega_{i,j}$. Ses complémentaires, Ω_i et Ω_j , sont dépendantes en temps et en $\mathbf{p}_{\sim j}$, respectivement $\mathbf{p}_{\sim i}$ (les fonctions Ω sont aussi orthogonales par rapport aux paramètres). Ainsi, pour avoir deux fonctions Ψ colinéaires, nous allons étudier le cas des fonctions Ω deux à deux dépendantes par rapport aux temps.

Proposition 3 *La dépendance linéaire des fonctions Ω_i , $\Omega_{i,j}$ et Ω_j par rapport au temps implique*

$$\begin{aligned}\Omega_i(t, \mathbf{p}_{\sim j}) &= h_i(p_i) \cdot g(t, \mathbf{p}_{\sim i,j}) \\ \Omega_j(t, \mathbf{p}_{\sim i}) &= h_j(p_j) \cdot g(t, \mathbf{p}_{\sim i,j}) \\ \Omega_{i,j}(t, \mathbf{p}) &= h_{i,j}(p_i, p_j) \cdot g(t, \mathbf{p}_{\sim i,j}).\end{aligned}$$

Démonstration 3

Afin de simplifier la lecture, nous considérons un modèle à deux paramètres $y(t, \mathbf{p})$, avec $\mathbf{p} = [p_1, p_2]^T \in [0, 1]^2$. Sa décomposition HDMR s'écrit

$$y(t, \mathbf{p}) = y_0(t) + y_1(t, p_1) + y_2(t, p_2) + y_{1,2}(t, p_1, p_2)$$

Ici, les fonctions Ω_i , Ω_j et $\Omega_{i,j}$ sont définies par

$$\begin{aligned}\Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 2}) &= y_1(t, p_1) \\ \Omega_2(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) &= y_2(t, p_2) \\ \Omega_{1,2}(t, \mathbf{p}) &= y_{1,2}(t, \mathbf{p}).\end{aligned}$$

Considérons maintenant la dépendance linéaire, par rapport aux temps, des fonctions Ω_1 et $\Omega_{1,2}$, Ω_2 et $\Omega_{1,2}$ et respectivement Ω_1 et Ω_2

$$\alpha_1(\mathbf{p}) \Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 2}) + \alpha_{1,2}(\mathbf{p}) \Omega_{1,2}(t, \mathbf{p}) = \mathbf{0} \quad (4.5)$$

$$\beta_2(\mathbf{p}) \Omega_2(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) + \beta_{1,2}(\mathbf{p}) \Omega_{1,2}(t, \mathbf{p}) = \mathbf{0} \quad (4.6)$$

$$\gamma_1(\mathbf{p}) \Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 2}) + \gamma_2(\mathbf{p}) \Omega_2(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) = \mathbf{0} \quad (4.7)$$

où α_1 , $\alpha_{1,2}$, β_2 , $\beta_{1,2}$, γ_1 et γ_2 sont des coefficients non-nuls (fonctions paramétriques) avec $\alpha_1(\mathbf{p}) \neq \alpha_{1,2}(\mathbf{p})$, $\beta_2(\mathbf{p}) \neq \beta_{1,2}(\mathbf{p})$ (sous l'hypothèse que les fonctions Ψ_1 et Ψ_2 soient non-nulles).

Puisque Ω_1 et Ω_2 sont des fonctions dépendantes du temps et d'un paramètre distinct, on peut déduire de l'éq. (4.7) que pour être dépendantes linéairement par rapport au temps, Ω_1 et Ω_2 doivent pouvoir être factorisées comme suit

$$\begin{aligned}\Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 2}) &= h_1(p_1) \cdot g(t) \\ \Omega_2(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) &= h_2(p_2) \cdot g(t).\end{aligned}$$

Alors l'éq. (4.6) devient

$$\alpha_1(\mathbf{p}) h_1(p_1) \cdot g(t) + \alpha_{1,2}(\mathbf{p}) \Omega_{1,2}(t, \mathbf{p}) = \mathbf{0} \quad (4.8)$$

ce qui nous permet d'affirmer que la dépendance linéaire entre Ω_1 et $\Omega_{1,2}$ par rapport au temps est assurée ssi $\Omega_{1,2}(t, \mathbf{p})$ peut être factorisée sous la forme $h_{1,2}(p_1, p_2) \cdot g(t)$. ■

Ici nous avons analysé seulement l'implication :

$$\begin{aligned} & \Psi_i(t, \mathbf{p}) \text{ et } \Psi_j(t, \mathbf{p}) \text{ colinéaires par rapport au temps} \\ & \quad \Updownarrow \\ & \Omega_i(t, \mathbf{p}_{\sim j}), \Omega_j(t, \mathbf{p}_{\sim i}) \text{ et } \Omega_{i,j}(t, \mathbf{p}) \text{ deux à deux colinéaires par rapport au temps} \end{aligned}$$

même si la colinéarité des fonctions Ψ_i et Ψ_j peut être due aussi à une dépendance non-linéaire des fonctions Ω .

Exemple 2

Considérons un exemple simple afin d'illustrer la corrélation entre les fonctions de sensibilité totale, due à une dépendance non-linéaire entre les fonctions Ψ_1 et Ψ_2 :

$$y(t, \mathbf{p}) = \exp(-(p_1 + p_2) \cdot t)$$

La non-identifiabilité des paramètres p_1 et p_2 est simple à vérifier avec la méthode par développement en série de Taylor (voir l'annexe C pour plus de détails sur cette méthode).

La décomposition HDMR du modèle en question s'écrit

$$y(t, \mathbf{p}) = y_0(t) + y_1(t, p_1) + y_2(t, p_2) + y_{1,2}(t, p_1, p_2)$$

avec

$$\begin{aligned} y_0(t) &= \left(\frac{1 - \exp(-t)}{t} \right)^2 \\ y_1(t, p_1) &= \frac{t \cdot \exp(-t \cdot p_1) - 1 + \exp(-t)}{t^2} \cdot (1 - \exp(-t)) \\ y_2(t, p_2) &= \frac{t \cdot \exp(-t \cdot p_2) - 1 + \exp(-t)}{t^2} \cdot (1 - \exp(-t)) \\ y_{1,2}(t, p_1, p_2) &= y(t, \mathbf{p}) - y_0(t) - y_1(t, p_1) - y_2(t, p_2) \\ &= \exp(-(p_1 + p_2)t) - \frac{(t \exp(-tp_1) + t \exp(-tp_2) - 1 + \exp(-t))}{t^2} (1 - \exp(-t)) \end{aligned}$$

Comme le modèle a deux paramètres, $\Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 2}) = y_1(t, p_1)$, $\Omega_2(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) = y_2(t, p_2)$ et $\Omega_{1,2}(t, \mathbf{p}) = y_{1,2}(t, p_1, p_2)$.

Un étude de colinéarité, deux à deux, des fonctions Ω révèle qu'il n'existe aucune fonctions $c_1, c_2, c_{1,2}$ et c'_1 tel que

$$\begin{aligned} c_1(\mathbf{p}) \cdot \Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 2}) + c_2(\mathbf{p}) \cdot \Omega_2(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) &= 0 \\ c'_1(\mathbf{p}) \cdot \Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 2}) + c_{1,2}(\mathbf{p}) \cdot \Omega_{1,2}(t, \mathbf{p}) &= 0 \end{aligned}$$

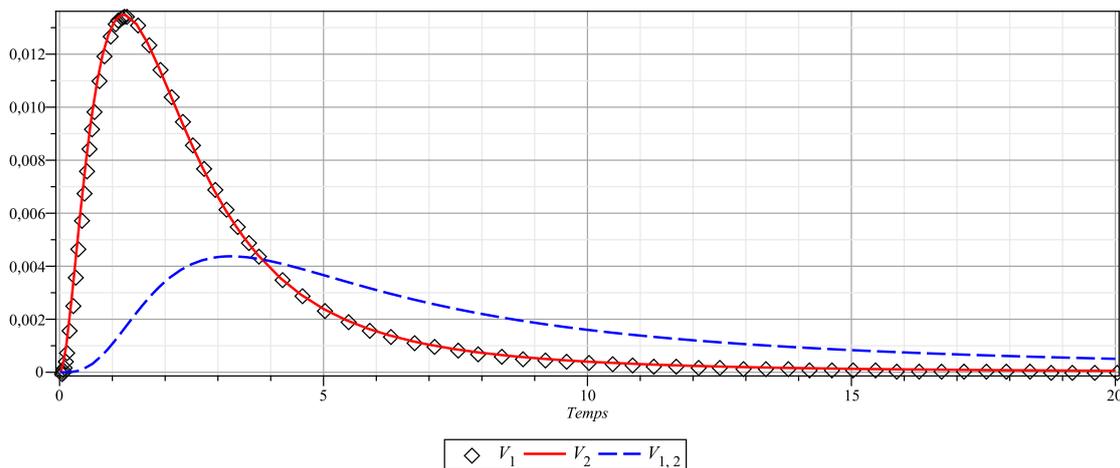
ce qui signifie que les fonctions Ω sont deux à deux indépendantes linéairement par rapport au temps.

Étudions maintenant les variances V_1, V_2 et $V_{1,2}$. Nous nous rendons compte que les variances V_1 et V_2 sont égales pour tous les instants de temps $t_k \in \mathbb{T}$ (voir figure 4.2)

Sachant que les variances totales par rapport aux paramètres p_1 , respectivement p_2 s'écrivent

$$\begin{aligned} V_{T_1}(t) &= V_1(t) + V_{1,2}(t) \\ V_{T_2}(t) &= V_2(t) + V_{1,2}(t). \end{aligned}$$

On constate que les variances totales V_{T_1} et V_{T_2} , ainsi que les fonctions de sensibilité totales S_{T_1} et S_{T_2} , sont égales, bien que les fonctions $\Omega_1, \Omega_2, \Omega_{1,2}$ ne soient pas colinéaires deux à deux. ■

FIGURE 4.2 – Variances $V_1(t)$, $V_2(t)$, $V_3(t)$ pour l'exemple 2

4.2.3.2 Conséquences de la colinéarité des fonctions Ω_i , $\Omega_{i,j}$ et Ω_j sur la corrélation des fonctions de sensibilité totale, S_{T_i} et S_{T_j}

Proposition 4 *La dépendance linéaire, deux par deux, des fonctions $\Omega_i(t, \mathbf{p}_{\sim j})$, $\Omega_{i,j}(t, \mathbf{p})$ et $\Omega_j(t, \mathbf{p}_{\sim j})$, par rapport aux temps, implique la corrélation des fonctions de sensibilité totale $S_{T_i}(t)$ et $S_{T_j}(t)$.*

Démonstration 4

Tenant compte de la proposition 3 et de la définition des fonctions Ψ_1 et Ψ_2 pour un modèle à deux paramètres, on peut écrire

$$\begin{aligned}\Psi_1(t, \mathbf{p}) &= (h_1(p_1) + h_{1,2}(\mathbf{p})) \cdot g(t) \\ \Psi_2(t, \mathbf{p}) &= (h_2(p_2) + h_{1,2}(\mathbf{p})) \cdot g(t)\end{aligned}$$

En outre, les fonctions de variance totale peuvent s'écrire

$$\begin{aligned}V_{T_1}(t) &= \left(\int_0^1 h_1^2(p_1) dp_1 + \int_{[0,1]^2} h_{1,2}^2(\mathbf{p}) d\mathbf{p} \right) \cdot g^2(t) \\ V_{T_2}(t) &= \left(\int_0^1 h_2^2(p_2) dp_2 + \int_{[0,1]^2} h_{1,2}^2(\mathbf{p}) d\mathbf{p} \right) \cdot g^2(t)\end{aligned}$$

où on observe clairement la dépendance linéaire des fonctions $V_{T_1}(t)$ et $V_{T_2}(t)$. Comme $V(t)$ est une fonction non-nulle, alors la dépendance linéaire de $V_{T_1}(t)$ et $V_{T_2}(t)$ impliquera aussi la colinéarité des fonctions de sensibilité totale $S_{T_1}(t)$ et $S_{T_2}(t)$. ■

4.2.3.3 Conséquence de la colinéarité des fonctions Ω_i , $\Omega_{i,j}$ et Ω_j sur la non-identifiabilité mutuelle des paramètres p_i et p_j

La conséquence de cette dépendance linéaire (deux à deux) sur la non-identification des paramètres est développée ci-dessous :

Proposition 5 *La dépendance linéaire, par rapport aux temps, des fonctions $\Omega_i(t, \mathbf{p}_{\sim j})$, $\Omega_{i,j}(t, \mathbf{p})$ et $\Omega_j(t, \mathbf{p}_{\sim i})$ implique la non-identifiabilité mutuelle des paramètres p_i et p_j .*

Démonstration 5

Tenant compte de la proposition 3, on peut écrire $y(t, \mathbf{p})$ comme

$$\mathbf{y}(t, \mathbf{p}) = \mathbf{y}_0(t) + h(\mathbf{p}) \cdot g(t)$$

où $h(\mathbf{p}) = h_1(p_1) + h_2(p_2) + h_{1,2}(\mathbf{p})$.

Nous appliquons ici la méthode d'identifiabilité globale *a priori* fondée sur un développement en série de Taylor (voir aussi l'annexe C pour une description complète de cette méthode). La condition d'identifiabilité est

$$y(t, \mathbf{p}) = y(t, \mathbf{p}^*), \forall t_k \in \mathbb{T} \implies \mathbf{p} = \mathbf{p}^*$$

qui implique que

$$a_k(\mathbf{p}) = a_k(\mathbf{p}^*), k = 0, 1 \dots \implies \mathbf{p} = \mathbf{p}^* \quad (4.9)$$

avec $a_k(\mathbf{p}) = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{d^k}{dt^k} y(t, \mathbf{p})$.

Dans notre cas, nous obtenons

$$\mathbf{a}_k(\mathbf{p}) = \lim_{t \rightarrow t_0} \mathbf{y}_0(t) + h(\mathbf{p}) \cdot \lim_{t \rightarrow t_0} \frac{d^k}{dt^k} g(t)$$

et donc

$$\mathbf{a}_k(\mathbf{p}) = \mathbf{a}_k(\mathbf{p}^*) \implies h(\mathbf{p}) = h(\mathbf{p}^*) \quad \forall k \quad (4.10)$$

En d'autres termes, le système d'équations (4.10) se compose uniquement d'une équation à deux paramètres inconnus. Puisque Ψ_1 et Ψ_2 sont censées être non-nulles, il est alors impossible d'identifier à la fois p_1 et p_2 . ■

4.2.4 Exemples académiques

4.2.4.1 Exemple illustrant la non-identifiabilité *a priori*

Considérons un modèle à quatre paramètres défini par

$$\mathbf{y}(t, \mathbf{p}) = p_2 p_3 (1 - \exp(-t)) + p_1 p_4 (1 - \exp(-t p_2)) \quad (4.11)$$

utilisé pour illustrer les propositions 3, 4 et 5. Il apparaît clairement que les paramètres p_1 et p_4 ne sont pas mutuellement identifiables.

La décomposition HDMR du modèle défini précédemment est

$$\begin{aligned} y(t, \mathbf{p}) = & y_0(t) + \sum_{i=1}^4 y_i(t, p_i) + \sum_{1 \leq i < j \leq 4} y_{i,j}(t, p_i, p_j) + \\ & + \sum_{1 \leq i < j < k \leq 4} y_{i,j,k}(t, p_i, p_j, p_k) \\ & + y_{1,2,3,4}(t, p_1, p_2, p_3, p_4) \end{aligned}$$

qui est composée de quatre fonctions d'ordre 1, six fonctions d'ordre 2, quatre fonctions d'ordre 3 et une fonction d'ordre 4 (en tenant compte aussi de y_0 , on compte 2^4 fonctions composantes). Ces 16 fonctions ont été déterminées, par calcul analytique (en employant Maple[©]).

Nous nous intéressons ici seulement à Ω_1 , Ω_4 et $\Omega_{1,4}$ (et donc implicitement à Ψ_1 et Ψ_4), puisque nous savons que les paramètres p_2 et p_3 sont *a priori* globalement identifiables. Définissons Ψ_1 et Ψ_4 :

$$\begin{aligned}\Psi_1(t, \mathbf{p}) &= y_1(t, p_1) + y_{1,2}(t, p_1, p_2) + y_{1,3}(t, p_1, p_3) + y_{1,4}(t, p_1, p_4) + \\ &+ y_{1,2,3}(t, p_1, p_2, p_3) + y_{1,2,4}(t, p_1, p_2, p_4) + y_{1,3,4}(t, p_1, p_3, p_4) + \\ &+ y_{1,2,3,4}(t, p_1, p_2, p_3, p_4)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\Psi_4(t, \mathbf{p}) &= y_4(t, p_4) + y_{1,4}(t, p_1, p_4) + y_{2,4}(t, p_2, p_4) + y_{3,4}(t, p_3, p_4) + \\ &+ y_{1,2,4}(t, p_1, p_2, p_4) + y_{1,3,4}(t, p_1, p_3, p_4) + y_{2,3,4}(t, p_2, p_3, p_4) + \\ &+ y_{1,2,3,4}(t, p_1, p_2, p_3, p_4)\end{aligned}$$

les termes en bleu appartenant à la fonctions $\Omega_{1,4}$, alors que les autres appartiennent soit à Ω_1 (en rouge), soit à Ω_4 (en vert). Les trois fonctions Ω , calculées avec Maple, sont définies par

$$\begin{aligned}\Omega_1(t, \mathbf{p}_{\sim 4}) &= y_1(t, p_1) + y_{1,2}(t, p_1, p_2) + y_{1,3}(t, p_1, p_3) + y_{1,2,3}(t, p_1, p_2, p_3) \\ &= 0.25(2p_1 - 1)(1 - \exp(-t \cdot p_2)) \\ &= h_1(p_1) \cdot g(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4}) \\ \Omega_4(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) &= y_4(t, p_4) + y_{2,4}(t, p_2, p_4) + y_{3,4}(t, p_3, p_4) + y_{2,3,4}(t, p_2, p_3, p_4) \\ &= 0.25(2p_4 - 1)(1 - \exp(-t \cdot p_2)) \\ &= h_4(p_4) \cdot g(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4}) \\ \Omega_{1,4}(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) &= y_{1,4}(t, p_1, p_4) + y_{1,2,4}(t, p_1, p_2, p_4) + y_{1,3,4}(t, p_1, p_3, p_4) + y_{1,2,3,4}(t, p_1, p_2, p_3, p_4) \\ &= 0.25(2p_4 - 1)(2p_1 - 1)(1 - \exp(-t \cdot p_2)) \\ &= h_{1,4}(p_1, p_4) \cdot g(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4})\end{aligned}$$

où $h_1(p_1) = (2p_1 - 1)$, $h_4(p_4) = (2p_4 - 1)$ et $h_{1,4}(p_1, p_4) = (2p_1 - 1) \cdot (2p_4 - 1)$. Ce résultat est conforme à la description des fonctions Ω dans la proposition 3, avec $g(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4}) = 0.25(1 - \exp(-t \cdot p_2))$ (les fonctions Ω_1 , Ω_4 et $\Omega_{1,4}$ étant - deux à deux - dépendantes linéairement par rapport aux temps). Enfin, les fonctions de la variance totale associées aux paramètres p_1 , respectivement p_4 sont :

$$\begin{aligned}V_{T_1}(t) &= \int_{\mathcal{D}} \Psi_1^2(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} \\ &= \int_{\mathcal{D}_1} \Omega_1^2(t, \mathbf{p}_{\sim 4}) d\mathbf{p}_{\sim 4} + \int_{\mathcal{D}} \Omega_{1,4}^2(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} \\ &= \underbrace{\int_0^1 h_1^2(p_1) dp_1}_{=1/3} \cdot \int_{[0,1]^2} g^2(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4}) d\mathbf{p}_{\sim 1,4} + \underbrace{\int_{[0,1]^2} h_{1,4}^2(p_1, p_4) dp_1 dp_4}_{=1/9} \cdot \int_{[0,1]^2} g^2(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4}) d\mathbf{p}_{\sim 1,4} \\ &= \frac{2t+4\exp(-t)-3-\exp(-2t)}{72t}\end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
V_{T_4}(t) &= \int_{\mathcal{D}} \Psi_4^2(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} \\
&= \int_{\mathcal{D}_1} \Omega_4^2(t, \mathbf{p}_{\sim 1}) d\mathbf{p}_{\sim 1} + \int_{\mathcal{D}} \Omega_{1,4}^2(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p} \\
&= \underbrace{\int_0^1 h_4^2(p_4) dp_4}_{=1/3} \cdot \int_{[0,1]^2} g^2(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4}) d\mathbf{p}_{\sim 1,4} + \underbrace{\int_{[0,1]^2} h_{1,4}^2(p_1, p_4) dp_1 dp_4}_{=1/9} \cdot \int_{[0,1]^2} g^2(t, \mathbf{p}_{\sim 1,4}) d\mathbf{p}_{\sim 1,4} \\
&= \frac{2t+4 \exp(-t)-3-\exp(-2t)}{72t}
\end{aligned}$$

où $\mathcal{D} = [0, 1]^4$ et $\mathcal{D}_1 = [0, 1]^3$. Ce résultat montre la colinéarité de V_{T_1} et V_{T_4} , ainsi que des fonctions de sensibilité S_{T_1} and S_{T_4} , comme indiqué à la figure 4.3.

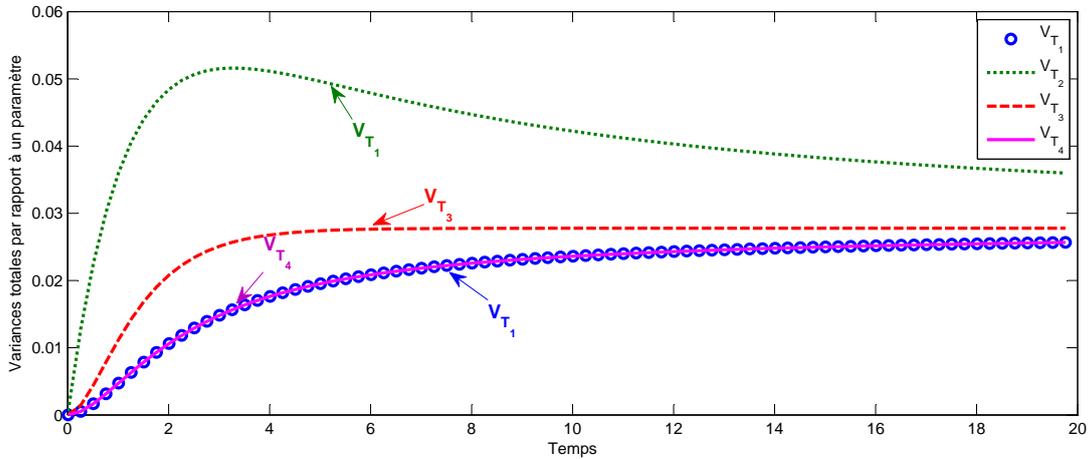


FIGURE 4.3 – Fonctions de variance totale de la sortie par rapport aux paramètres p_1, p_2, p_3, p_4 pour le modèle défini à l'éq. (4.11). On constate que V_{T_1} et V_{T_4} sont colinéaires.

4.2.4.2 Exemple illustrant la non-identifiabilité *a posteriori*

Prenons un autre exemple simple avec

$$y(t, \boldsymbol{\theta}) = (\theta_1 + \theta_2 \sin(2\pi t)) \cdot \exp(-0.1t) + \exp(-\theta_3 t^2)$$

où $\boldsymbol{\theta} = [\theta_1, \theta_2, \theta_3]^T$ sont les paramètres du modèle, $\theta_1 \in [0, 2]$, $\theta_2 \in [0, 4]$ et $\theta_3 \in [0, 1]$. Cet exemple sert à illustrer la différence entre l'identifiabilité globale *a priori* et l'identifiabilité globale *a posteriori*.

Afin de décomposer y , les hypothèses \mathcal{H}_1 et \mathcal{H}_2 doivent être satisfaites, c'est-à-dire que nous considérons un ensemble de paramètres normalisés \mathbf{p} définis par

$$p_i = \frac{\theta_i - \theta_i^{\min}}{\theta_i^{\max} - \theta_i^{\min}}$$

où $i = 1, 2, 3$. Ainsi \mathbf{y} peut s'écrire

$$y(t, \mathbf{p}) = (2p_1 + 4p_2 \sin(2\pi t)) \cdot \exp(-0.1t) + \exp(-p_3 t^2)$$

Ses composantes HDMR sont :

$$\begin{aligned} y_1(t, p_1) &= (2p_1 - 1) \cdot \exp(-0.1t) \\ y_2(t, p_2) &= 2(2p_2 - 1) \cdot \sin(2\pi t) \cdot \exp(-0.1t) \\ y_3(t, p_3) &= \exp(-p_3 t^2) + \frac{\exp(-t^2) - 1}{t^2} \end{aligned}$$

Ici, tous les autres termes de la décomposition HDMR (3.2) sont nuls.

L'analyse d'identifiabilité *a priori* (par une méthode en développement en série de Taylor) permet de conclure à l'identifiabilité globale de ses trois paramètres.

Les fonctions de variance totale, V_{T_i} , obtenues par calcul analytique, s'écrivent

$$\begin{aligned} V_{T_1}(t) &= 0.33 \cdot \exp(-0.2t) \\ V_{T_2}(t) &= 1.33 \cdot \sin(2\pi t)^2 \cdot \exp(-0.2t) \\ V_{T_3}(t) &= 0.5(1 - \exp(-2t^2)) - \frac{1 - 2\exp(-t^2) + \exp(-2t^2)}{t^4} \end{aligned}$$

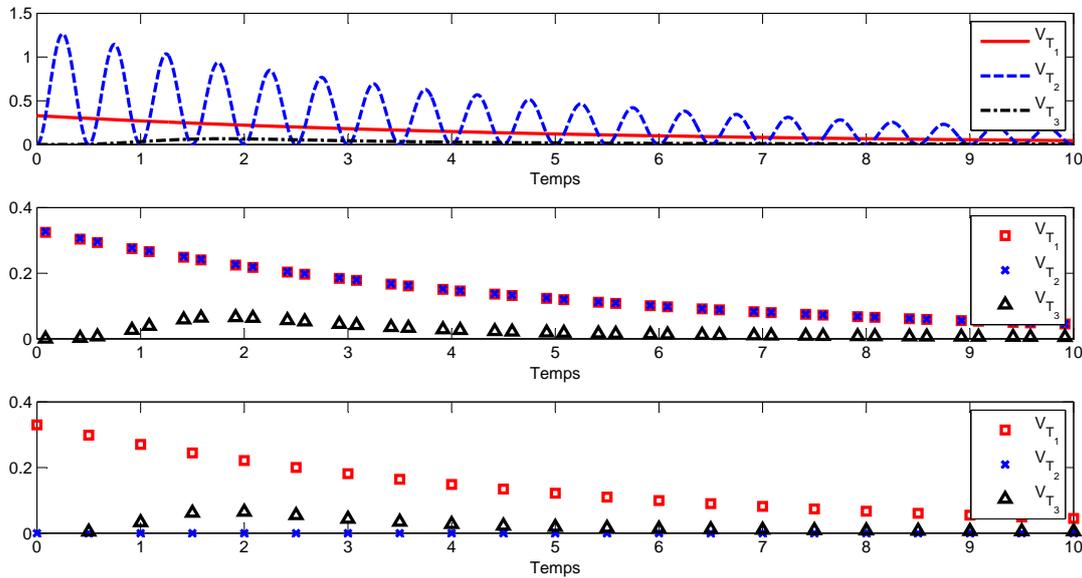


FIGURE 4.4 – Fonctions de variance totale du deuxième exemple, pour trois périodes d'échantillonnage différentes

Ces fonctions ont été illustrées à la figure 4.4 pour trois périodes d'échantillonnage différentes pour des instants de mesure $t_k \in [0, 10]$. A la première figure (en haut), pour les trois fonctions de variance totale, nous avons employé une période d'échantillonnage $T = 0.01$. On constate que même pour une période d'échantillonnage adéquate, le paramètre p_3 est peu sensibilisant. Dans la deuxième figure (au milieu) nous avons choisi des instants de mesure afin d'obtenir des fonctions de variance totale, $V_{T_1}(t)$ et $V_{T_2}(t)$, colinéaires. Pour de tels instants de mesure $\sin(2 \cdot \pi \cdot t_k)^2 = 1/4$, nous pouvons écrire y comme

$$y(t, \mathbf{p}) = (2p_1 \pm 2p_2) \cdot \exp(-0.1t) + \exp(-p_3 t^2) \quad (4.12)$$

en indiquant explicitement la non-identifiabilité des paramètres. La troisième figure exploite la fonction de la variance totale pour des instants de mesure $t_k = 0.5 \cdot k$. Dans ce cas, la variance

totale $V_{T_2}(t_k)$ est nulle, et on peut conclure à l'identifiabilité d'un seul paramètres p_1 (p_3 étant peu sensibilisant).

4.2.5 Etude sur l'injectivité de la réponse

Nous avons vu dans le paragraphe 4.2.1 que la fonction Ψ_i représente l'effet total du paramètre p_i sur la sortie y du modèle. Ceci étant dit, on peut écrire y comme la somme de deux fonctions complémentaires, Ψ_i et $\Psi_{\sim i}$,

$$y(t, \mathbf{p}) = \Psi_i(t, \mathbf{p}) + \Psi_{\sim i}(t, \mathbf{p}_{\sim i}) \quad (4.13)$$

où $\Psi_{\sim i}(t, \mathbf{p}_{\sim i})$ contient toutes les fonctions composantes de la décomposition HDMR (??) sauf celles faisant intervenir le paramètre p_i .

Supposons maintenant que la fonction $\Psi_i(t, p)$ soit non-injective par rapport à p_i . Alors il existe deux vecteurs distincts \mathbf{p}^* et $\hat{\mathbf{p}}$ dans $[0, 1]^{n_p}$ tel que

$$\Psi_i(t, \mathbf{p}^*) = \Psi_i(t, \hat{\mathbf{p}}) \quad (4.14)$$

avec $p_i^* \neq \hat{p}_i$ et $\mathbf{p}_{\sim i}^* = \hat{\mathbf{p}}_{\sim i}$. En remplaçant p_i successivement par les valeurs \mathbf{p}^* et $\hat{\mathbf{p}}$, l'éq. (4.13) devient

$$\begin{aligned} y(t, \mathbf{p}^*) &= \Psi_i(t, \mathbf{p}^*) + \Psi_{\sim i}(t, \mathbf{p}_{\sim i}^*) \\ y(t, \hat{\mathbf{p}}) &= \Psi_i(t, \hat{\mathbf{p}}) + \Psi_{\sim i}(t, \hat{\mathbf{p}}_{\sim i}) \end{aligned}$$

Tenant compte des conditions imposées sur les valeurs de \mathbf{p}^* et $\hat{\mathbf{p}}$, on peut en conclure que $\Psi_{\sim i}(t, \mathbf{p}_{\sim i}^*) = \Psi_{\sim i}(t, \hat{\mathbf{p}}_{\sim i})$ (dû à $\mathbf{p}_{\sim i}^* = \hat{\mathbf{p}}_{\sim i}$), tandis que $\Psi_i(t, \mathbf{p}^*)$ et $\Psi_i(t, \hat{\mathbf{p}})$ sont égales pour deux valeurs distinctes du paramètre p_i (due à l'éq. 4.14). Ceci étant dit, on obtient donc

$$y(t, \mathbf{p}^*) = y(t, \hat{\mathbf{p}})$$

pour $p_i^* \neq \hat{p}_i$ et $\mathbf{p}_{\sim i}^* = \hat{\mathbf{p}}_{\sim i}$. Par conséquent le paramètre p_i n'est pas identifiable en raison de la non-injectivité de la fonction Ψ_i par rapport à p_i .

Remarque 4.2 *Quel est le lien avec les fonctions de sensibilité (totale) ? La variance totale du paramètre p_i s'écrit $V_{T_i}(t) = \int_{[0,1]^{n_p}} \Psi_i^2(t, \mathbf{p}) d\mathbf{p}$ ce qui signifie que la non-injectivité des fonctions Ψ ne peut pas être détectée en examinant seulement les fonctions de sensibilité ou les variances totales.*

En somme, on ne peut pas vérifier la non-identifiabilité des paramètres due à des fonctions Ψ non-injectives vis-à-vis des paramètres. ◇

4.3 Discussion et Conclusion

Dressons un bref résumé des résultats concernant les ponts établis entre l'identifiabilité des paramètres et la sensibilité de sortie vis-à-vis des paramètres. La première relation entre les deux

analyses correspond à un lien généralement connu : l'association paramètres insensibles – fonctions de sensibilité totale nulles – paramètres non identifiables. Le deuxième pont est un lien moins évident qui est pris en charge ici par les propositions 3 et 4. La dépendance linéaire, par rapport aux temps, des fonctions Ω induit à la fois la non-identifiabilité de certains paramètres et la corrélation temporelle de leurs fonctions de sensibilité totales. En outre, il a été montré que la non-injectivité des fonctions Ψ (fonctions dérivées à partir de fonctions Ω) aussi conduit à la non-identifiabilité des paramètres.

La figure 4.5 illustre le rôle central joué par les fonctions Ω dans les relations entre l'identifiabilité et la sensibilité. Malheureusement les réciproques des propositions 3 et 4 ne sont pas vraies. Ce résultat est important car il empêche l'analyse de sensibilité de conclure sans aucun doute sur la non-identifiabilité des paramètres.

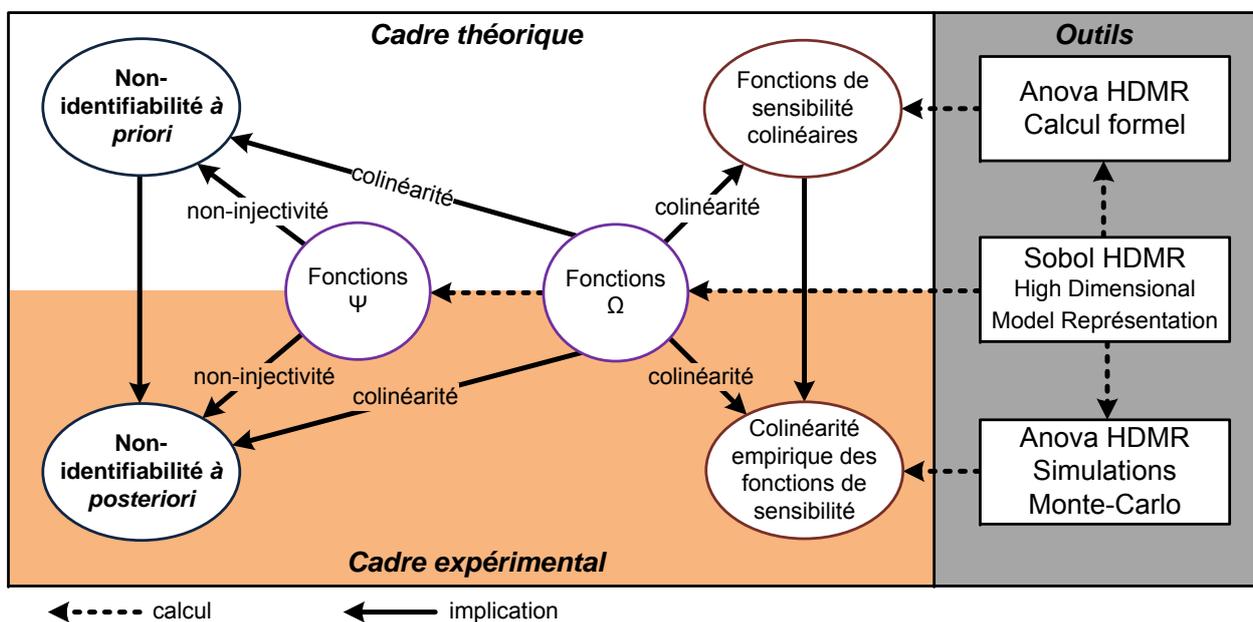


FIGURE 4.5 – Représentation schématique des liens entre les résultats d'analyse de sensibilité et la non-identifiabilité des paramètres.

L'absence de méthodes disponibles pour tester l'identifiabilité *a posteriori* globale des paramètres des modèles nonlinéaires explique probablement le succès des méthodes de sensibilité globale dans les systèmes biologiques. Néanmoins, les liens entre ces deux analyses ne sont pas encore pleinement explorés. Ce chapitre jette une lumière nouvelle sur les relations entre elles. Il est tout d'abord souligné que les conclusions sur l'identifiabilité globale tirées de l'analyse des fonctions de sensibilité globale doivent être soigneusement analysées. En effet, même si les fonctions de sensibilité globale ne sont pas colinéaires par rapport aux temps, certains paramètres peuvent encore être non identifiables en raison des propriétés d'injectivité de la réponse du modèle vis-à-vis des paramètres. Deuxièmement, cette étude met en évidence le rôle central des fonctions nouvelles, intitulées fonctions Ω , dans les deux analyses de sensibilité et d'identifiabilité. Les fonctions Ω sont issues de la représentation HDMR de la sortie du modèle. Elles pourraient être considérées

comme une perspective prometteuse pour résoudre le problème d'identifiabilité globale dans des cas pratiques, mais leur détermination dans un cadre expérimental donné est un autre défi à relever.

Conclusions

Les travaux présentés dans ce mémoire s'inscrivent dans le cadre de la biologie intégrative. Ce domaine de recherche interdisciplinaire a pour objectif de mieux comprendre les différentes fonctions biologiques depuis la cellule jusqu'à l'organisme entier. Il repose sur la production et la collecte des données quantitatives utilisées ensuite pour élaborer des modèles mathématiques, explicatifs et prédictifs pouvant servir à des fins thérapeutiques.

Le sujet de thèse traite de la modélisation de la phase phototoxique de la thérapie photodynamique. Cette thérapie, utilisée et développée pour traiter certains cancers, est fondée sur l'action combinée de trois agents : le photosensibilisateur, la lumière et l'oxygène disponible au niveau de la cible à traiter. L'efficacité et la reproductibilité des réponses de cette thérapie reposent principalement sur les propriétés chimiques et photobiologiques du photosensibilisateur, les conditions d'illumination, la disponibilité en oxygène et la sensibilité intrinsèque de la cible. La phase cytotoxique du traitement est un processus dynamique que l'on peut caractériser par un modèle mathématique. Les paramètres de ce dernier sont autant d'indicateurs permettant de quantifier la capacité du photosensibilisateur à absorber la lumière et à produire des espèces réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet, espèce supposée majoritairement responsable de l'effet cytotoxique. Le coefficient d'absorption et le rendement quantique en oxygène singulet sont mesurés en condition *in vitro* et non *in vivo*. En revanche, il est possible d'accéder à certaines mesures *in vivo* comme l'intensité de fluorescence du photosensibilisateur. La question au centre de cette thèse est donc de savoir s'il est possible d'estimer les paramètres du modèle dynamique de la phase photocytotoxique à partir de ces mesures.

Les points abordés concernent essentiellement l'identifiabilité de paramètres photophysiques et l'analyse de sensibilité de la sortie vis-à-vis des paramètres.

Le chapitre 1 présente d'abord les aspects fondamentaux de la thérapie photodynamique, puis se focalise sur la phase phototoxique. Le modèle développé dans ce chapitre prend en compte les aspects dynamiques du traitement mais pas la dimension spatiale. Il suppose donc implicitement l'homogénéité des réactions dans la tumeur. La motivation biomédicale de cette thèse est de pouvoir comparer l'efficacité des PSs dans un cadre *in vivo* sachant que les techniques actuelles sont limitées au cadre *in vitro* et que l'extrapolation *in vitro-in vivo* des conclusions est très incertaine en

raison de la complexité du milieu biologique du vivant. Nous avons montré dans ce chapitre que les paramètres physicochimiques utilisés classiquement pour de telles comparaisons dépendent explicitement des paramètres (constantes de réaction) du modèle dynamique, contenus dans le vecteur θ .

Au chapitre 2, il est proposé de classer les différents concepts de l'identifiabilité en quatre classes :

- l'identifiabilité *a priori* : elle consiste à étudier l'existence, l'unicité et la continuité (les trois conditions de Hadamard d'un problème *bien posé*) d'une solution à l'estimation des paramètres d'une structure de modèle dans un cadre idéal (indépendamment des données) ;
- l'identifiabilité *a posteriori* : elle vérifie que la continuité de la solution est toujours garantie *a posteriori* dans un cadre expérimental donné (avec les entrées et les instants de mesure fixés) ;
- l'identifiabilité pratique est complémentaire à l'identifiabilité *a priori* et proche de l'identifiabilité *a posteriori*, avec pour seule différence la présence d'incertitude sur les sorties mesurées. En identifiabilité pratique, la borne de Cramer – Rao est souvent utilisée comme critère de précision permettant d'éliminer certains paramètres jugés non identifiables pour cause de bornes trop larges même en condition asymptotique ;
- l'identifiabilité orientée convergence en probabilité : elle est relative à l'étude des propriétés de convergence de l'estimateur des paramètres.

Cette dernière est déjà longuement étudiée dans la littérature. Elle n'est donc pas considérée dans ce travail. En revanche, une nouvelle méthode de classification des paramètres identifiables localement en pratique a été proposée. C'est une classification en deux étapes. A la première, nous classons les paramètres selon leur impact énergétique sur la sortie (étude des normes L_2 des fonctions de sensibilité logarithmiques). La seconde étape étudie leur colinéarité. Trois distances sont proposées : deux d'entre elles trouvent leur origine dans le calcul numérique [BELSLEY *et al.* (2004) ; GUJARATI et BERNIER (2004)], tandis que la troisième est un critère déjà utilisé dans la littérature pour répondre à des questions d'identifiabilité pratique des paramètres [BRUN *et al.* (2001) ; OMLIN *et al.* (2001)]. Cette dernière distance peut s'avérer trop optimiste. C'est notamment le cas dans notre application. Nous expliquons les raisons de ce défaut par la multiplication de la matrice de sensibilité S_y par une matrice déjà mal conditionnée.

Dans notre application, nous mettons en évidence l'écart très important entre les résultats de l'identifiabilité locale *a posteriori* (dix paramètres identifiables) et ceux de l'identifiabilité locale pratique (un seul paramètre identifiable : k_A). Ceci souligne le fait que si les identifiabilités locales *a priori* et *a posteriori* sont des conditions nécessaires, elles ne sont pour autant pas du tout suffisantes dans un cadre expérimental où le choix du signal d'excitation, celui de la période d'échantillonnage et

celui des capteurs sont fortement limités.

Néanmoins, la large variabilité des valeurs des paramètres photophysiques du modèle (de réactions de type II en PDT) nous a encouragés à étendre notre étude à tout l'espace paramétrique et plus seulement autour des valeurs *in vitro* des paramètres (comme précédemment). Il existe plusieurs méthodes pour tester l'identifiabilité *a priori* globale, comme par exemple l'approche par développement en série de Taylor et la méthode de similarités. Malheureusement, il n'existe pas de méthode en mesure d'évaluer l'identifiabilité globale dans un contexte expérimental donné. En conséquence, la plupart des chercheurs préfèrent généralement s'orienter vers d'autres approches comme l'analyse de sensibilité.

Dans le chapitre 3, nous présentons la méthode d'analyse de sensibilité de Sobol fondée sur l'étude de la variance. Nous avons appliqué cette méthode au cas des systèmes dynamiques pour estimer les fonctions de sensibilité globale de l'intensité de fluorescence du photosensibilisateur. L'étude a montré quatre paramètres suffisamment sensibilisants : k_p , k_A , k_{TM} , k_{ox} . Toutefois on a observé que deux des fonctions de sensibilité significatives étaient très proches l'une de l'autre. Cette proximité pose la question de l'identifiabilité mutuelle des paramètres correspondants : k_A et k_{TM} dans les conditions expérimentales de l'étude. Cette interrogation en soulève une autre : que peut-on conclure réellement des résultats d'une analyse de sensibilité globale ? En effet, on constate régulièrement dans la littérature, et en particulier dans les problèmes de biologie intégrative, que les approches d'analyse de sensibilité globale sont utilisées pour étudier l'identifiabilité des paramètres sans pour autant justifier rigoureusement du lien entre les deux problèmes.

L'objectif du quatrième chapitre fut donc d'examiner les liens entre les analyses globales de sensibilité et d'identifiabilité. Nous avons souligné que dans la littérature ces liens se résument à des résultats locaux. Nous avons abordé ce problème en employant une décomposition HDMR (High Dimensional Model Representation) de la sortie. A partir de cette décomposition, nous avons construit des fonctions, appelées fonctions Ψ_i , représentant l'effet total sur la sortie du paramètre θ_i .

Nous avons montré que plusieurs liens existent, et nous les avons séparés en trois classes :

- une fonction Ψ_i nulle implique des fonctions de sensibilité (de premier ordre et totales) nulles et la non-identifiabilité du paramètre θ_i (plus précisément la non-observabilité du paramètre en question). Le lien entre la nullité des fonctions de sensibilité et la nullité des fonctions composantes de la décomposition HDMR dépendantes en θ_i a été déjà illustré dans [SOBOL (1993)] ;
- des fonctions Ψ_i et Ψ_j dépendantes linéairement par rapport aux temps, impliquant la corrélation des fonctions de sensibilité totales, S_{T_i} et S_{T_j} , ainsi que la non-identifiabilité de l'un des deux paramètres ;

- une fonction Ψ_i non-injective par rapport au paramètre θ_i peut aussi entraîner la non-identifiabilité du paramètre en question.

Ce chapitre jette une lumière nouvelle sur les relations entre les analyses globales de sensibilité et d'identifiabilité. Il est tout d'abord souligné qu'il convient de rester prudent sur les conclusions de l'étude en sensibilité à propos de la non-identifiabilité de certains paramètres. En effet, même si les fonctions de sensibilité globale ne sont pas colinéaires par rapport aux temps, certains paramètres peuvent encore être non-identifiables en raison des propriétés d'injectivité de la réponse du modèle vis-à-vis des paramètres. Cette injectivité ne peut pas être observée sur les fonctions de sensibilité globale. Ces derniers ne permettent donc pas de conclure sur tous les paramètres non-identifiables. En somme, la détection des paramètres non identifiables globalement dans un cadre expérimental donné et bruité à partir des résultats de l'analyse de sensibilité globale ne peut être que partielle. Elle permet en effet d'observer deux (sensibilité négligeable par rapport au bruit et sensibilités corrélées) des trois causes de la non-identifiabilité, mais pas la dernière. Deuxièmement, cette étude met en évidence le rôle central des fonctions Ψ et Ω , dans les deux analyses de sensibilité et d'identifiabilité. Elles pourraient être considérées comme une perspective pour résoudre le problème d'identifiabilité globale dans des cas pratiques, mais leur détermination dans un cadre expérimental donné reste encore un défi.

Ce mémoire revendique trois contributions scientifiques : la première est d'ordre théorique (chapitre 4) et les deux autres sont méthodologiques (chapitres 2 et 3). En outre, nous présentons un travail d'application approfondi des méthodes proposées au cas de la thérapie photodynamique.

Perspectives

Quant à l'application à l'estimation des paramètres du modèle de la phase photocytotoxique de la thérapie photodynamique, il sera tout d'abord intéressant d'améliorer les résultats d'identifiabilité en envisageant une étude de planification d'expériences pour déterminer un meilleur signal d'excitation en lumière. Une plateforme expérimentale en cours de développement permettra, si les tests sont concluants, de multiplier par cinq la période d'échantillonnage pendant la phase OFF du laser. Une autre piste plus prometteuse est de pouvoir mesurer d'autres variables d'état comme la concentration en oxygène (triplet à l'état repos) et celle de l'oxygène singulet.

D'autre part, il sera également intéressant de considérer l'hétérogénéité spatiale du phénomène dans la tumeur. Une solution serait d'utiliser des simulations de modèles multi-agents. Entre février et juillet 2009, Andreea Orosanu a élaboré et implanté un modèle multi-agent permettant de simuler la croissance in vitro d'un sphéroïde, dans le cadre d'un stage de fin d'étude ERASMUS. Ce modèle pourrait être utilisé pour prendre en compte le traitement PDT sur la tumeur.

Annexe A

Fonctions de sensibilité : approche analytique

Dans le chapitre 1, nous avons montré que les équations d'état correspondant aux photoréactions de type II induites pendant la phase d'illumination, sont

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

où $\mathbf{x} = [[S_0], [S_1], [T_1], [{}^3O_2], [{}^1O_2], [M]]^T$ désigne le vecteur d'état, $\mathbf{u} = [u_L, u_P]$ le vecteur d'entrée, et y la variable de sortie. La variable u_L correspond à la densité de puissance lumineuse générée par la source laser. La variable de sortie y désigne l'intensité de fluorescence mesurée par un spectrofluorimètre fibré. Les paramètres du modèle sont recueillis dans $\boldsymbol{\theta}$

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

Pour simplifier l'écriture des 60 fonctions de sensibilité, nous allons noter avec $x_1 = [S_0]$, $x_2 = [S_1]$, $x_3 = [T_1]$, $x_4 = [{}^3O_2]$, $x_5 = [{}^1O_2]$ et $x_6 = [M]$. Le système précédent devient :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = u_P + k_f x_2 + k_p x_3 + k_T x_3 x_4 - k_{Pb} x_5 x_1 - k_A x_1 u_L \\ \dot{x}_2 = k_A x_1 u_L - (k_f + k_{CIS}) x_2 - k_{SM} x_2 x_6 \\ \dot{x}_3 = k_{CIS} x_2 - k_p x_3 - k_T x_3 x_4 - k_{TM} x_3 x_6 \\ \dot{x}_4 = u_O + k_{ox} x_5 x_6 + k_{Pb} x_1 x_5 + k_l x_5 - k_T x_3 x_4 \\ \dot{x}_5 = k_T x_3 x_4 - k_{ox} x_5 x_6 - k_{Pb} x_1 x_5 - k_l x_5 \\ \dot{x}_6 = -k_{ox} x_5 x_6 - k_{SM} x_2 x_6 - k_{TM} x_3 x_6 \\ y = x_1 \end{array} \right.$$

En utilisant le même principe que dans le chapitre 2, nous allons noter la sensibilité de x_i par rapport au paramètre θ_j avec S_{x_i, θ_j} , où $i = 1, \dots, 6$ et $j = 1, \dots, 10$.

A.1 Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_1, θ_j}

La fonctions de sensibilité de x_1 par rapport à un paramètre k_{CIS} est décrite par l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \dot{S}_{x_1, k_{CIS}} &= k_f \cdot S_{x_2, k_{CIS}} + k_p \cdot S_{x_3, k_{CIS}} + k_T \cdot S_{x_3, k_{CIS}} \cdot x_4 + k_T \cdot x_3 \cdot S_{x_4, k_{CIS}} \\ &\quad - k_{Pb} \cdot S_{x_1, k_{CIS}} \cdot x_5 - k_{Pb} \cdot x_1 \cdot S_{x_5, k_{CIS}} - k_A \cdot S_{x_1, k_{CIS}} \cdot u_L \end{aligned}$$

ou bien

$$\begin{aligned} \dot{S}_{x_1, k_{CIS}} &= - (k_A \cdot u_L + k_{Pb} \cdot x_5) \cdot S_{x_1, k_{CIS}} + k_f \cdot S_{x_2, k_{CIS}} + (k_p + k_T \cdot x_4) \cdot S_{x_3, k_{CIS}} + \\ &\quad + k_T \cdot x_3 \cdot S_{x_4, k_{CIS}} - k_{Pb} \cdot x_1 \cdot S_{x_5, k_{CIS}} \end{aligned}$$

En généralisant, pour $j = 1, \dots, 10$, on obtient :

$$\begin{aligned} \dot{S}_{x_1, \theta_j} &= - (k_A \cdot u_L + k_{Pb} \cdot x_5) \cdot S_{x_1, \theta_j} + k_f \cdot S_{x_2, \theta_j} + (k_p + k_T \cdot x_4) \cdot S_{x_3, \theta_j} + \\ &\quad + k_T \cdot x_3 \cdot S_{x_4, \theta_j} - k_{Pb} \cdot x_1 \cdot S_{x_5, \theta_j} + b_{1,j} \end{aligned}$$

avec $b_{1,j}$ le $j^{\text{ème}}$ élément du vecteur \mathbf{b}_1 :

$$\mathbf{b}_1 = \begin{bmatrix} 0 & -x_1 x_5 & 0 & x_2 & x_3 & -x_1 u_L & x_3 x_4 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T \in \mathbb{R}^{10}$$

A.2 Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_2, θ_j}

Les fonctions de sensibilité de x_2 par rapport à un paramètre θ_j s'écrivent :

$$\begin{aligned} \dot{S}_{x_2, \theta_j} &= k_{AuL} S_{x_1, \theta_j} - (k_f + k_{CIS}) S_{x_2, \theta_j} - k_{SM} S_{x_2, \theta_j} x_6 - k_{SM} x_2 S_{x_6, \theta_j} + b_{2,j} \\ &= k_{AuL} S_{x_1, \theta_j} - (k_f + k_{CIS} + k_{SM} x_6) S_{x_2, \theta_j} - k_{SM} x_2 S_{x_6, \theta_j} + b_{2,j} \end{aligned}$$

avec $b_{2,j}$ le $j^{\text{ème}}$ élément du vecteur \mathbf{b}_2 :

$$\mathbf{b}_2 = \begin{bmatrix} -x_2 & 0 & 0 & -x_2 & 0 & x_1 u_L & 0 & 0 & 0 & -x_2 x_6 \end{bmatrix}^T$$

A.3 Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_3, θ_j}

Les fonctions de sensibilité de x_3 par rapport à un paramètre θ_j s'écrivent :

$$\begin{aligned} \dot{S}_{x_3, \theta_j} &= k_{CIS} S_{x_2, \theta_j} - k_p S_{x_3, \theta_j} - k_T S_{x_3, \theta_j} x_4 - k_T x_3 S_{x_4, \theta_j} - \\ &\quad - k_{TM} S_{x_3, \theta_j} x_6 - k_{TM} x_3 S_{x_6, \theta_j} + b_{3,j} \\ &= k_{CIS} S_{x_2, \theta_j} - (k_p + k_T x_4 + k_{TM} x_6) S_{x_3, \theta_j} - k_T x_3 S_{x_4, \theta_j} - k_{TM} x_3 S_{x_6, \theta_j} + b_{3,j} \end{aligned}$$

avec

$$\mathbf{b}_3 = \begin{bmatrix} x_2 & 0 & 0 & 0 & -x_3 & 0 & -x_3 x_4 & 0 & -x_3 x_6 & 0 \end{bmatrix}^T$$

A.4 Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_4, θ_j}

Les fonctions de sensibilité de x_4 par rapport à un paramètre θ_j s'écrivent :

$$\begin{aligned}\dot{S}_{x_4, \theta_j} &= k_{ox} S_{x_5, \theta_j} x_6 + k_{ox} x_5 S_{x_6, \theta_j} + k_{Pb} S_{x_1, \theta_j} x_5 + k_{Pb} x_1 S_{x_5, \theta_j} + k_l S_{x_5, \theta_j} \\ &\quad - k_T S_{x_3, \theta_j} x_4 - k_T x_3 S_{x_4, \theta_j} \\ &= k_{Pb} x_5 S_{x_1, \theta_j} - k_T x_4 S_{x_3, \theta_j} - k_T x_3 S_{x_4, \theta_j} + (k_{ox} x_6 + k_{Pb} x_1 + k_l) S_{x_5, \theta_j} + k_{ox} x_5 S_{x_6, \theta_j} + b_{4,j}\end{aligned}$$

avec $b_{4,j}$ le $j^{\text{ème}}$ élément du vecteur \mathbf{b}_2 :

$$\mathbf{b}_4 = \begin{bmatrix} 0 & x_1 x_5 & x_5 & 0 & 0 & 0 & -x_3 x_4 & x_5 x_6 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

A.5 Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_5, θ_j}

Les fonctions de sensibilité de x_5 par rapport à un paramètre θ_j s'écrivent :

$$\begin{aligned}\dot{S}_{x_5, \theta_j} &= k_T S_{x_3, \theta_j} x_4 + k_T x_3 S_{x_4, \theta_j} - k_{ox} S_{x_5, \theta_j} x_6 - k_{ox} x_5 S_{x_6, \theta_j} - k_{Pb} S_{x_1, \theta_j} x_5 \\ &\quad - k_{Pb} x_1 S_{x_5, \theta_j} - k_l S_{x_5, \theta_j} \\ &= -k_{Pb} x_5 S_{x_1, \theta_j} + k_T x_4 S_{x_3, \theta_j} + k_T x_3 S_{x_4, \theta_j} - (k_{ox} x_6 + k_{Pb} x_1 + k_l) S_{x_5, \theta_j} - k_{ox} x_5 S_{x_6, \theta_j} - b_{5,j}\end{aligned}$$

avec $b_{5,j}$ le $j^{\text{ème}}$ élément du vecteur \mathbf{b}_5 :

$$\mathbf{b}_5 = \begin{bmatrix} 0 & -x_1 x_5 & -x_5 & 0 & 0 & 0 & x_3 x_4 & -x_5 x_6 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

A.6 Calcul des fonctions de sensibilité S_{x_6, θ_j}

Les fonctions de sensibilité de x_6 par rapport à un paramètre θ_j s'écrivent :

$$\begin{aligned}\dot{S}_{x_6, \theta_j} &= -k_{ox} S_{x_5, \theta_j} x_6 - k_{ox} x_5 S_{x_6, \theta_j} - k_{SM} x_6 S_{x_2, \theta_j} - k_{SM} x_2 S_{x_6, \theta_j} \\ &\quad - k_{TM} x_6 S_{x_3, \theta_j} - k_{SM} x_3 S_{x_6, \theta_j} \\ &= -k_{SM} x_6 S_{x_2, \theta_j} - k_{TM} x_6 S_{x_3, \theta_j} - k_{ox} x_6 S_{x_5, \theta_j} - (k_{ox} x_5 + k_{SM} x_2 + k_{TM} x_3) S_{x_6, \theta_j} + b_{6,j}\end{aligned}$$

avec $b_{6,j}$ le $j^{\text{ème}}$ élément du vecteur \mathbf{b}_2 :

$$\mathbf{b}_6 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -x_5 x_6 & -x_3 x_6 & -x_2 x_6 \end{bmatrix}$$

Le calcul des fonctions de sensibilité a été réalisé en employant Maple[©].

A.7 Conclusions

Pour résumer, le calcul analytique des fonctions de sensibilité revient à résoudre le système d'état suivant :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{S}}_{\mathbf{x},\theta} = \mathbf{F}(\mathbf{x}, \theta^0, u) \cdot \mathbf{S}_{\mathbf{x},\theta} \\ \mathbf{S}_y = \mathbf{H}(\mathbf{x}, \theta^0) \cdot \mathbf{S}_{\mathbf{x},\theta} \\ \mathbf{S}_{\mathbf{x},\theta}(0) = \mathbf{S}_{\mathbf{x},\theta}^0(\theta) \end{cases}$$

où $\mathbf{S}_{\mathbf{x},\theta} \in \mathbb{R}^{60 \times 1}$ est un vecteur colonne avec 60 éléments (6 variables d'état \times 10 paramètres θ). $\mathbf{F}(\mathbf{x}, \theta^0, u)$ est une matrice de dimension 60×60 , tandis que $\mathbf{H}(\mathbf{x}, \theta^0)$ est une matrice 10×60 . \mathbf{S}_y représente la sensibilité de la sortie par rapport aux paramètres θ .

Ce système a été implémenté sous Simulink[®], et les résultats ont été comparé avec ceux obtenus avec Diffedge[®] par calcul numérique. Nous reprenons ici seulement à titre indicatif la figure illustrant cette comparaison.

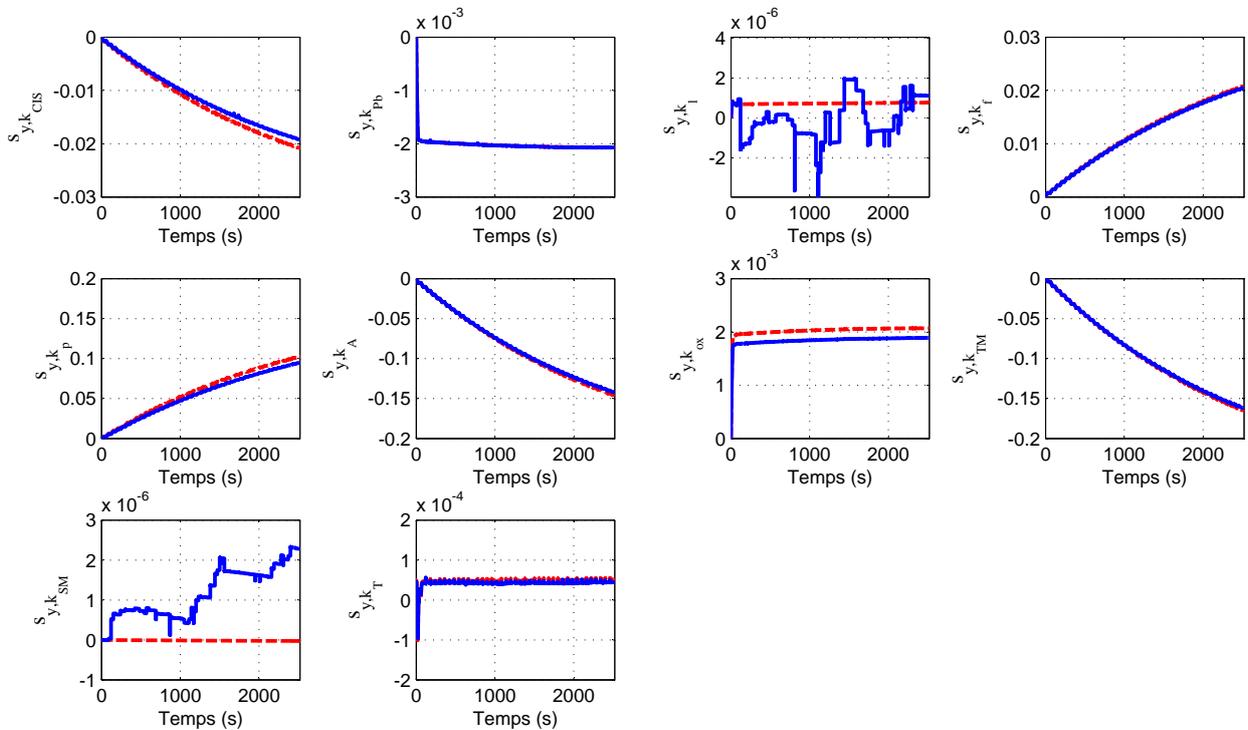


FIGURE A.1 – Fonctions de sensibilité de la sortie par rapport aux paramètres θ , obtenus par une approche analytique (en rouge pointillé) et par calcul numérique (en bleu).

On constate que les différences entre les fonctions de sensibilité sont de l'ordre $10^{-3} - 10^{-6}$. Elles ne sont donc pas négligeables et peuvent influencer les résultats de l'analyse d'identifiabilité. Toutefois, on remarque aussi que ces erreurs se produisent essentiellement au niveau de paramètres les moins sensibilisants, c'est-à-dire ceux dont les fonctions de sensibilité sont les plus faibles. Il faudra donc examiner avec attention les résultats d'analyse associés à ces paramètres.

Annexe B

Estimation des fonctions de sensibilité - Astuces

L'estimation des fonctions de sensibilité (de premier ordre et totales) a été réalisée en deux étapes :

- échantillonnage de l'espace paramétrique (génération d'une matrice **AB** de dimension $N_{sim} \times 2 \cdot n_p$) et la décomposition de cet échantillon en deux matrices **A** et **B**. Ceci correspond au pas 1 de l'algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité, présenté à la page 83 ;
- réaliser $N_{sim} \cdot (n_p + 2)$ appels à la fonction du modèle (correspondant aux valeurs des paramètres contenus dans les matrices **A**, **B**, et les n_p matrice C_i – composées par toutes les colonnes de **B**, sauf la $i^{\text{ème}}$ qui appartient à la matrice **A**). Cette partie de l'algorithme est la plus gourmande en temps de calcul et c'est celle-ci que nous allons paralléliser.

B.1 Échantillonnage de l'espace paramétrique

Pour la génération des nombres aléatoires uniformément dans $[0, 1]^{n_p}$ (plus précisément dans $[0, 1]^{2 \cdot n_p}$ pour la matrice **AB**, voir section 3.3.3.1) nous avons utilisé le générateur SobolSeq^{©2006 BRODA} (www.broda.co.uk).

Le code Matlab[©] utilisé pour générer la matrice **AB** est le suivant :

```
1 Nsim = 2^10; np = 10;
2
3 for i = 1:1:Nsim
4     AB(i, 1:2*np) = sobolseq51(i, n);
5 end
```

B.2 Parallélisation du calcul

Plusieurs implémentations de programmation de haut niveau peuvent être employées afin de convertir le code Matlab série en code exécuté en parallèle sur plusieurs workers (moteurs de calcul Mat-

lab exécutés indépendamment des clients Matlab). Ces workers sont exécutés sur le bureau (la boîte à outils peut exécuter jusqu'à huit agents localement sur votre bureau) ou sur un cluster (à l'aide de Matlab Distributed Computing Server). Ces constructions simplifient le développement du code parallèle en éliminant par l'analyse la complexité inhérente à la gestion de la coordination et de la distribution des calculs et des données entre un client Matlab et les workers, ainsi qu'entre les workers. En annotant le code Matlab avec des mots-clés tels que les instructions “*parfor*” (boucles For parallèles), nous avons exploité le parallélisme de tâches et de données proposé par l'algorithme d'estimation des fonctions de sensibilité.

Mise en œuvre des algorithmes parallèles de tâches

Ainsi, les $N_{sim} \cdot (n_p + 2)$ appels à la fonctions du modèle peut être réalisé de manière parallèle puisque chaque appel est une tâche indépendante. Les boucles “*parfor*” permettent de distribuer les tâches entre plusieurs workers Matlab. La construction “*parfor*” gère le transfert de données et de code entre la session client Matlab et les workers. Elle détecte automatiquement la présence des workers et rétablit le comportement série si elle n'en détecte aucun.

Voici le code Matlab série :

```

1
2 filename0 = 'Domaine.mat';% Fichier contenant les valeurs pmin et pmax
3 filename1 = 'DonneesAB.mat'; % Fichier contenant la matrice AB;
4 load(filename0); load(filename1);
5
6 A = AB(:,1:np); B = AB(:,np+1:end);
7
8 Nsim = size(A,1); % nb de simulations;
9
10 modele = 'PDT_Phase2.mdl';
11
12 Delta = diag(pmax - pmin); % pmin et pmax du fichier Domaine.mat
13
14 for i = 1:1:Nsim*(np+2)
15     p = actualiser(A,B,i); % fonction qui actualise la valeur des paramètre
16
17     % trouver les vrais parameters
18     theta = p*Delta + pmin';
19     kCIS = theta(1);
20     kPb = theta(2);
21     kl = theta(3);
22     kf = theta(4);
23     kp = theta(5);
24     kA = theta(6);
25     kox = theta(7);
26     kTM = theta(8);
27     kSM = theta(9);
28     kT = theta(10);
29
30     [time , x , y] = sim(modele , timespan);
31     Sortie{i} = y;
32 end

```

Mais, les fonctions “*parfor*” et “*sim*” ne sont pas compatibles. Nous avons résolu ce problème en créant une autre fonction, qu'on appelle “*parsim*”. Le code Matlab employant “*parfor*” est le suivant :

```

33 filename0 = 'Domaine.mat';% Fichier contenant les valeurs pmin et pmax
34 filename1 = 'DonneesAB.mat'; %'Fichier contenant la matrice AB;
35 load(filename0); load(filename1);
36
37 A = AB(:,1:np); B = AB(:,np+1:end);
38
39 Nsim = size(A,1); % nb de simulations;
40
41 modele = 'PDT_Phase2.mdl';
42
43 Delta = diag(pmax - pmin); % pmin et pmax du fichier Domaine.mat
44
45
46 parfor i = 1:1:Nsim*(np+2)
47     p = actualiser(A,B,i); % fonction qui actualise la valeur des paramètre
48
49     % trouver les vrais parameters
50     theta = p*Delta + pmin';
51     [time,x,y] = parsim(modele,timespan,theta);
52
53     Sortie{i} = y;
54 end

```

Comme nous l'avons constaté aussi dans le chapitre 3, une boucle “*parfor*” seule ne permet pas l'amélioration du temps de calcul. Ainsi, nous avons exploité ensuite l'architecture de la machine de calcul avec la fonction “*matlabpool*” :

```

55 filename0 = 'Domaine.mat';% Fichier contenant les valeurs pmin et pmax
56 filename1 = 'DonneesAB.mat'; %'Fichier contenant la matrice AB;
57 load(filename0); load(filename1);
58
59 A = AB(:,1:np); B = AB(:,np+1:end);
60
61 Nsim = size(A,1); % nb de simulations;
62
63 modele = 'PDT_Phase2.mdl';
64
65 Delta = diag(pmax - pmin); % pmin et pmax du fichier Domaine.mat
66
67 matlabpool local 8
68
69
70 parfor i = 1:1:Nsim*(np+2)
71     p = actualiser(A,B,i); % fonction qui actualise la valeur des paramètre
72
73     % trouver les vrais parameters
74     theta = p*Delta + pmin';
75     [time,x,y] = parsim(modele,timespan,theta);
76
77     Sortie{i} = y;
78 end
79
80 matlabpool close;

```

Ainsi, les $N_{sim} \cdot (n_p + 2)$ appels à la fonction du modèle pour $N_{sim} = 32768$ (qui, version série ou avec *parfor*, prend environ 13 heures) a été réalisée en 3 heures et 46 minutes sur un Dell Precision T5500 avec 2 processors Xeon E5520 (2.26 GHz) (chacun avec quatre cœurs) (version avec *parfor* et *matlabpool*).

Avant de finir, voici un exemple de fonction *parsim* :

```

1 function y = parsim(modele,timespan,theta)

```

```
2
3 load_system ( modele )
4
5 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p1', 'Gain', sprintf('%f', theta (1)));
6 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p2', 'Gain', sprintf('%f', theta (2)));
7 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p3', 'Gain', sprintf('%f', theta (3)));
8 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p4', 'Gain', sprintf('%f', theta (4)));
9 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p5', 'Gain', sprintf('%f', theta (5)));
10 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p6', 'Gain', sprintf('%f', theta (6)));
11 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p7', 'Gain', sprintf('%f', theta (7)));
12 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p8', 'Gain', sprintf('%f', theta (8)));
13 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p9', 'Gain', sprintf('%f', theta (9)));
14 set_param ( 'PDT_ASG_2010Parrallel/p10', 'Gain', sprintf('%f', theta (10)));
15
16 [ t , x , y ] = sim ( modele , timespan );
17
18 end
```

Pour l'interprétation des résultats, à partir de la structure **Sortie**, on retrouve les matrices y_A , y_B et les n_p matrices y_{C_i} (chacune de dimension $N_{sim} \times N$, où N correspond au nombre total des instances de mesure) et on procède à l'estimation des fonctions de sensibilité (voir section [3.3.3.1](#)).

Annexe C

Méthode d'identifiabilité par série Taylor

Cette annexe est extraite de [WALTER et PRONZATO (1994)].

Considérons la structure de modèles :

$$\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}) : \begin{cases} \frac{d}{dt}\mathbf{x}(t) = f(x(t), u(t), \boldsymbol{\theta}), \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0(\boldsymbol{\theta}) \\ y(t, \boldsymbol{\theta}) = h(\mathbf{x}(t), \boldsymbol{\theta}) \end{cases}$$

où f et h sont supposés infiniment continûment différentiable. Posons

$$a_k(\boldsymbol{\theta}) = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{d^k}{dt^k} y(t, \boldsymbol{\theta})$$

Le fait que $\mathcal{M}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}^*)$ implique

$$a_k(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = a_k(\boldsymbol{\theta}^*), \quad k = 0, 1, \dots$$

Une condition suffisante pour que $\mathcal{M}(\cdot)$ soit globalement *a priori* identifiable est donc que

$$a_k(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = a_k(\boldsymbol{\theta}^*), \quad k = 0, 1, \dots, k_{\max}, \implies \hat{\boldsymbol{\theta}} = \boldsymbol{\theta}^*$$

où k_{\max} est un entier positif quelconque (suffisamment petit pour que les calculs restent faibles)

Exemple 3

Considérons le modèle suivant

$$\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}) : \begin{cases} \frac{d}{dt}\mathbf{x} = \begin{bmatrix} -\theta_1 x_1 - \theta_2 (1 - \theta_3 x_2) x_1 \\ \theta_2 (1 - \theta_3 x_2) x_1 - \theta_4 x_2 \end{bmatrix}, \mathbf{x}(0) = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}, \\ y(t, \boldsymbol{\theta}) = x_1 \end{cases}$$

Les dérivées successives de la réponse du modèle évaluées en $t = 0^+$ sont données par

$$\begin{aligned} a_0(\boldsymbol{\theta}) &= 1 \\ a_1(\boldsymbol{\theta}) &= -(\theta_1 + \theta_2) \\ a_2(\boldsymbol{\theta}) &= (\theta_1 + \theta_2)^2 + \theta_2^2 \theta_3 \\ a_3(\boldsymbol{\theta}) &= -\theta_2^3 \theta_3^2 - 4\theta_2^2 \theta_3 (\theta_1 + \theta_2) - \theta_2^2 \theta_3 \theta_1 - (\theta_1 + \theta_2)^3 \\ &\dots \end{aligned}$$

Il est facile de montrer que

$$a_k(\hat{\theta}) = a_k(\theta^*), \quad k = 0, 1, \dots, 5, \implies \hat{\theta} = \theta^*$$

$\mathcal{M}(\cdot)$ est donc *a priori* globalement identifiable. ■

Liste des figures

1.1	Historique de la PDT, modifié de [DOLMANS et DAI FUKUMURA (2003)]. Références bibliographiques employées dans la figure : [RAAB (1900) ; FINSEN (1901) ; VON TAPPEINER et JESIONEK (1903) ; VON TAPPEINER et JODLBAUER (1907) ; HAUSMANN (1911) ; MEYER-BETZ (1913) ; SCHWARTZ <i>et al.</i> (1955) ; LIPSON et BALDES (1960) ; DIAMOND <i>et al.</i> (1972) ; DOUGHERTY <i>et al.</i> (1975) ; KELLY <i>et al.</i> (1975) ; DOUGHERTY <i>et al.</i> (1978)]	8
1.2	Principe de la thérapie photodynamique	10
1.3	Schéma-bloc de la PDT : $u_P(t)$ désigne l'apport du PS ; $u_L(t)$ le signal d'illumination de la zone tumorale, $u_O(t)$ l'apport en oxygène moléculaire et $v(t)$ le volume de la tumeur.	11
1.4	Carte des interactions lumière-tissus (la puissance d'une source laser en fonction du temps d'exposition). Les cercles ne donnent qu'une estimation approximative des paramètres laser associés, extrait de [NIEMZ (2003)]. Plusieurs effets peuvent être soulignés : effet photochimique, effet photothermique, effet photoablatif et effet photothermique.	14
1.5	Principaux phénomènes de l'interaction lumière – tissus : réflexion, réfraction, diffusion et absorption	14
1.6	Réflexion et réfraction : a) Représentation graphique des deux phénomènes, b) Réflexion de la peau humaine (extrait de [MORDON (2006)]). La courbe de réflectance est définie par le rapport de l'énergie réémise sur la quantité d'énergie reçue et cela pour toutes les longueurs d'onde couvrant le spectre visible, voire le proche infrarouge et l'ultraviolet.	15
1.7	Spectres d'absorption des principales molécules biologiques (extrait de [MORDON (2006)]). En optique, le coefficient d'absorption est défini par le rapport entre l'absorbance et la longueur du chemin parcourue par le rayon lumineux.	16
1.8	Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau pour différentes longueurs d'onde (extrait de [MORDON (2006)])	17

1.9	Cette figure illustre le fait que pour une profondeur de pénétration donnée (dépendante de la longueur d'onde), l'augmentation même considérable du diamètre du spot ne permet pas d'obtenir une action en profondeur significativement différente (extrait de [MORDON (2006)])	18
1.10	Mécanismes de destruction tumorale après PDT, extrait de [THOMAS (2009)], avec ERO - espèces réactives de l'oxygène	19
1.11	Représentation schématique d'une expérience <i>in vivo</i> : u_L représente la densité de puissance lumineuse générée par la source laser (un signal carré, avec période 1 min) et y est la mesure d'intensité de fluorescence recueilli pendant le t_{off} du laser.	23
1.12	Spectres de fluorescence recueillis lors des expériences <i>in vivo</i> , pour des longueurs d'onde situées entre 600 nm et 730 nm et pour tous les instants de mesure t_k , avec $k \in \{1, \dots, 126\}$	24
1.13	Représentation graphique de la procédure de calcul de l'intensité de fluorescence à l'instant $T_1 = 37$ s. La courbe en bleu représente le spectre mesuré, tandis que celle en vert (tirets) correspond au spectre estimé (à partir de l'éq. 1.8 avec $q = 5$). La courbe en bleu ciel (pointillé) correspond au spectre sans la 3ème composante (la fluorescence du PS), tandis que celle en rouge représente la composante gaussienne située à 661 nm, d'aire $\hat{a}_3 = 0.3724$ et de largeur $\hat{\sigma}_3 = 13.4525$. R_1^2 désigne les coefficients de détermination entre les spectres mesurés et estimés.	25
1.14	Intensité de fluorescence (gauche, \times) correspondant au paramètre \hat{a}_3 du modèle de mélange gaussien (1.8) pour tous les instants de mesure t_k , avec $k = 1, \dots, 126$ (durée totale de l'expérience : 42 min = 2520 s), et signal d'illumination (droite, en vert)(un signal carré, d'amplitude 95 mW/cm ² et de période T = 1 min).	26
1.15	Diagramme de Jablonski des photoréactions induites durant la phase cytotoxique en PDT	27
1.16	Les réactions photochimiques de type I et II faisant intervenir le PS à l'état triplet suite à son activation par la lumière	30
2.1	Schéma de principe de l'identifiabilité <i>a priori</i>	43
2.2	Schéma de principe de l'identifiabilité <i>a posteriori</i>	45
2.3	Ellipse de confiance à 100 (1 - α) % sur les paramètres et principaux critères d'optimalité de plans d'expériences (\mathcal{C} est un cercle de surface identique à celle de l'ellipse), α étant le risque choisi par l'expérimentateur.	53
2.4	Schéma-bloc du modèle des photoréactions de type II en PDT implanté sous Simulink©	60
2.5	Fonctions de sensibilité de la sortie par rapport aux paramètres θ , obtenus par une approche analytique (en rouge pointillé) et par calcul numérique (en bleu).	61

2.6	Variations de la réponse du modèle pour des valeurs de paramètres $\theta^0 \in [\theta_{min}, \theta_{max}]$. Les courbes en noir représentent les enveloppes des variations maximales par rapport à sa réponse moyenne (la courbe au milieu, en rouge).	62
2.7	Fonctions de sensibilité normalisées locales, \tilde{s}_{y,θ_i}	63
2.8	Classifications des paramètres selon les mesures de sensibilité, éq. (2.29) à (2.33) .	64
2.9	Etude de colinéarité entre les k fonctions de sensibilité regroupées dans la matrice Σ_k . Les k paramètres sont choisis parmi les n_p existantes. Les seuils de colinéarité modérée à forte sont indiqués par deux traits en pointillés : la première figure utilise une distance $E : (J_E) = \text{cond}(\Sigma_k^T \cdot \Sigma_k)$, la deuxième figure utilise la distance $\text{cond}(\Sigma_k)$, et la dernière ligne emploie la distance proposée dans [BRUN <i>et al.</i> (2001)], $J_B(k) = \lambda_{\min}(\Sigma_k)^{-1/2}$. Les valeurs obtenues pour les différentes combinaisons sont représentées par des cercles. La plus faible valeur du critère est indiquée en vert.	65
2.10	Valeurs du critère D-optimal, avec k la dimension de sous-vecteurs de paramètres θ_k (gauche) et classification D-optimale (droite)	66
3.1	Démarche d'analyse de sensibilité. Plusieurs sources d'incertitudes ou de variations peuvent être considérées : sur les données ("data"), les paramètres du modèle ("parameters"), les solveurs et leurs paramètres ("resolution levels") et la caractérisation du modèle ("model structures"). Une analyse d'incertitude permet d'analyser la propagation des incertitudes dans le cadre du modèle (numérique) étudié, tandis que l'analyse de sensibilité cherche à comparer par ordre d'importance les influences sur la réponse des différentes sources de variation. Figure extraite de [SALTELLI (2006)]	71
3.2	Procédure de modélisation : l'analyse de sensibilité peut intervenir avant l'estimation des paramètres (afin de réduire la complexité du modèle etc.) ou en tandem avec l'analyse d'incertitude après l'estimation des paramètres	72
3.3	Échantillonnage (1000 points) du domaine paramétrique (p_1, p_2) dans $[0, 1]^2$, (gauche) par échantillonnage aléatoire, (milieu) par hypercube latin (LHS), (droite) par quasi-Monte Carlo (séquence $LP\tau$ de Sobol')	81
3.4	Représentation schématique de la distribution des tâches avec une grappe d'ordinateurs	87
3.5	Variances estimées, $\hat{V}_i(t_k)$ et $\hat{V}_{T_i}(t_k)$, pour $N_{sim} = 65536$	88
3.6	Fonctions de sensibilité d'ordre 1 et totales estimées avec $N_{sim} = 65536$ valeurs des paramètres dans l'espace paramétrique.	88
3.7	Etude des valeurs $\delta_{N_{sim}}^i$ pour $i = 1, \dots, 10$, obtenues pour des valeurs de $N_{sim} \in \{1024, 2048, 4096, 8192, 16384, 32768\}$	89

3.8	Etude des valeurs $\delta_{N_{sim}}^{T_i}$ pour $i = 1, \dots, 10$, obtenues pour des valeurs de $N_{sim} \in \{1024, 2048, 4096, 8192, 16384, 32768\}$	90
4.1	Représentation schématique des liaisons entre une fonctions de sensibilité totale nulle et la non-identifiabilité des paramètres.	94
4.2	Variances $V_1(t)$, $V_2(t)$, $V_3(t)$ pour l'exemple 2	99
4.3	Fonctions de variance totale de la sortie par rapport aux paramètres p_1, p_2, p_3, p_4 pour le modèle défini à l'éq. (4.11). On constate que V_{T_1} et V_{T_4} sont colinéaires.	102
4.4	Fonctions de variance totale du deuxième exemple, pour trois périodes d'échantillonnage différentes	103
4.5	Représentation schématique des liens entre les résultats d'analyse de sensibilité et la non-identifiabilité des paramètres.	105
A.1	Fonctions de sensibilité de la sortie par rapport aux paramètres θ , obtenus par une approche analytique (en rouge pointillé) et par calcul numérique (en bleu).	116

Liste des tableaux

1.1	Principales variables de la phase cytotoxique	27
1.2	Temps caractéristiques moyens	28
1.3	Photoréactions de la PDT	31
2.1	Différentes terminologies d'identifiabilité trouvées dans la littérature (modifié de [THOMASSIN (2005)])	41
2.2	Algorithme de classification de paramètres identifiables selon le critère E-modifié optimal	56
2.3	Algorithme de classification ascendante des paramètres identifiables en pratique selon le critère D-optimal	58

Bibliographie

ABELS, C. (2004), Targeting of the vascular system of solid tumours by photodynamic therapy (PDT), *Photochemical & Photobiological Sciences*, **3**(8):765–771. [20](#)

AGARWAL, M., H. LARKIN, S. ZAIDI, H. MUKHTAR et N. OLEINICK (1993), Phospholipase activation triggers apoptosis in photosensitized mouse lymphoma cells, *Cancer Research*, **53**(24):5897. [20](#)

AGOSTINIS, P., E. BUYTAERT, H. BREYSSSENS et N. HENDRICKX (2004), Regulatory pathways in photodynamic therapy induced apoptosis, *Photochemical & Photobiological Sciences*, **3**(8):721–729. [20](#)

AUDOLY, S., G. BELLU, L. D'ANGIO, M. P. SACCOMANI et C. COBELLI (2001), Global identifiability of nonlinear models of biological systems, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **48**(1):55–65. [3](#), [69](#)

BASTOGNE, T. (2008), *Modélisation Expérimentale des Systèmes Dynamiques Interconnectés*, Habilitation à diriger des recherches, Nancy University, CRAN - Centre de Recherche en Automatique de Nancy. [23](#)

BASTOGNE, T., M. THOMASSIN et J. MASSE (2007), Selection and identification of physical parameters from passive observation. application to a winding process, *Control Engineering Practice*, **15**:1051–1061. [24](#), [37](#), [53](#)

BELLMAN, R. et J. K. ASTRÖM (1970), On structural identifiability, *Mathematical Biosciences*, **7**:329–339. [40](#), [41](#), [42](#)

BELSLEY, D., E. KUH et R. WELSCH (2004), *Regression diagnostics: Identifying influential data and sources of collinearity*, Wiley-IEEE. [3](#), [55](#), [56](#), [64](#), [67](#), [108](#)

BONNEAU, S., P. MORLIÈRE et D. BRAULT (2004), Dynamics of interactions of photosensitizers with lipoproteins and membrane-models: correlation with cellular incorporation and subcellular distribution, *Biochemical pharmacology*, **68**(7):1443–1452. [12](#)

BONNEAU, S., C. VEVE-BIZET, H. MOJZISOVA et D. BRAULT (2007), Tetrapyrrole-photosensitizers vectorization and plasma LDL: A physico-chemical approach, *International Journal of Pharmaceutics*, **344**(1-2):78–87. [12](#)

- BONNETT, R. (2000), *Chemical aspects of photodynamic therapy*, CRC. 29
- BONNETT, R., B. DJELAL, P. HAMILTON, G. MARTINEZ et F. WIERRANI (1999), Photobleaching of 5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl) porphyrin (m-THPP) and the corresponding chlorine (m-THPC) and bacteriochlorin (m-THPBC). A comparative study, *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, **53**(1-3):136–143. 59
- BOYLE, R. et D. DOLPHIN (1996), Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers, *Photochemistry and photobiology*, **64**(3):469–485. 12
- BRAEMS, I., L. JAULIN, M. KIEFFER et E. WALTER (2002), Identifiabilités, discernabilités et analyse par intervalles, dans *Conférence Internationale Francophone d'Automatique, Nantes, France*, pages 823–828. 41
- BROWN, S., E. BROWN et I. WALKER (2004), The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment, *Lancet Oncology*, **5**(8):497–508. 9, 12
- BRUN, R., P. REICHERT et H. R. KÜNSCH (2001), Practical identifiability analysis of large environmental simulation models, *Water Resources Research*, **37**:1015–1030. 3, 41, 54, 56, 65, 67, 108, 127
- BRUN, R., M. KÜHNI, H. SIEGRIST, W. GUJER et P. REICHERT (2002), Practical identifiability of ASM2d parameters - systematic selection and tuning of parameter subsets, *Water Research*, **36**(16):4113–4127. 92
- CACUCI, D. G. (1981), Sensitivity theory for nonlinear system. i. nonlinear functional analysis approach, *Journal of mathematical physics*, **22**:2794–2802. 73
- CASTANO, A., T. DEMIDOVA et M. HAMBLIN (2005), Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2**(1):1–23. 20
- CHAPELL, M., K. R. GODFREY et S. VAJDA (1990), Global identifiability of nonlinear systems with specified inputs: a comparison of methods, *Mathematical Biosciences*, **102**:41–73. 44
- CHAVENT, G. (1987), *Identifiability of parametric models*, chapitre Identifiability of parameters in the output least square formulation, pages 67–74, Pergamon Press, Oxford. 41
- DÉMOMENT, G. (2002), Problèmes inverses en traitement du signal et de l'image, *Journal de Physique IV*, **92**:Pr1.3–Pr1.34. 38
- DENIS-VIDAL, L., G. J. BLANCHARD et C. NOIRET (1999), Some results and applications about identifiability of nonlinear systems, dans *Proceeding of the European Control Conference*. 3, 44, 69
- DIAMOND, I., S. GRANELLI, A. MCDONAGH, S. NIELSEN, C. WILSON et R. JAENICKE (1972), Photodynamic therapy of malignant tumours, *Lancet*, **2**(7788):1175–1177. 8, 125

DIOP, S. et M. FLIESS (1991), Nonlinear observability, identifiability and persistent trajectories, *Proceedings of the 30th Conference on Decision and Control*, pages 714–719. 42, 43

DISTEFANO-III, J. J. et C. COBELLI (1980), On parameter and structural identifiability: nonunique observability reconstructibility for identifiable systems, others ambiguities, and news definitions, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **25**:830–833. 41

DOBRE, S., T. BASTOGNE, M. BARBERI-HEYOB et A. RICHARD (2007), Practical identifiability of photophysical parameters in photodynamic therapy, *dans Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.*, tome 2007, page 6633. 2, 53

DOBRE, S., T. BASTOGNE, M. BARBERI-HEYOB, D. BECHET, J. DIDELON et A. RICHARD (2008a), System identification of the intracellular photoreaction process induced by photodynamic therapy, *dans Control and Automation, 2008 16th Mediterranean Conference on*, pages 1729–1734. 2, 3, 53, 69

DOBRE, S., T. BASTOGNE, M. BARBERI HEYOB et A. RICHARD (2008b), Une methode locale de classification optimale des parametres identifiables d'un modele physique. application a la therapie photodynamique, page CDROM, Bucarest Roumanie, URL <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00322890/en/>. 2, 53

DOBRE, S., T. BASTOGNE, M. BARBERI-HEYOB et A. RICHARD (2009), Analyse de sensibilité globale d'un modèle de thérapie photodynamique, *dans Journées du GdR MASCOT-NUM*, Paris, France. 4

DOBRE, S., T. BASTOGNE, M. BARBERI-HEYOB et A. RICHARD (2010a), Identifiability and sensitivity analysis of a photodynamic therapy model, *dans Proc of the 6th International Conference on Sensitivity Analysis of Model Output*. 4

DOBRE, S., T. BASTOGNE et A. RICHARD (2010b), Global sensitivity and identifiability implications in systems biology, *dans Proc of the 11th IFAC Symposium on Computer Applications in Biotechnology*. 4

DOCHAIN, D. et P. A. VANROLLEGHEM (2001), *Automatique des bioprocédés*, chapitre Identification de modèles de bioprocédés, pages 53–86, Hermes Science Publications. 2, 41, 67

DOLMANS, D. et R. DAI FUKUMURA (2003), Photodynamic therapy for cancer, *Nature Reviews Cancer*, **3**(5):380–387. 8, 125

DOUGHERTY, T. et T. MANG (1987), Characterization of intra-tumoral porphyrin following injection of hematoporphyrin derivative or its purified component, *Photochem. Photobiol.*, **46**:67–70. 11

- DOUGHERTY, T., G. GRINDEY, R. FIEL, K. WEISHAUP et D. BOYLE (1975), Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light., *Journal of the National Cancer Institute*, **55**(1):115. [8](#), [125](#)
- DOUGHERTY, T., J. KAUFMAN, A. GOLDFARB, K. WEISHAUP, D. BOYLE et A. MITTMAN (1978), Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors, *Cancer Research*, **38**(8):2628. [8](#), [9](#), [125](#)
- DOUGHERTY, T., C. GOMER, B. HENDERSON, G. JORI, D. KESSEL, M. KORBELIK, J. MOAN et Q. PENG (1998), Review: photodynamic therapy, *J Natl Cancer Inst*, **90**(12):889–905. [19](#), [20](#)
- DYSART, J., G. SINGH et M. PATTERSON (2005), Calculation of Singlet Oxygen Dose from Photosensitizer Fluorescence and Photobleaching During mTHPC Photodynamic Therapy of MLL Cells, *Photochemistry and photobiology*, **81**(1):196–205. [22](#)
- EFRON, B. et C. STEIN (1981), The jackknife estimate of variance, *The Annals of Statistics*, **9**(3):586–596. [75](#)
- EGGENER, S. et J. COLEMAN (2008), Focal Treatment of Prostate Cancer with Vascular-Targeted Photodynamic Therapy, *TheScientificWorldJournal*, **8**:963. [21](#)
- FIGGE, F., G. WEILAND et L. MANGANIELLO (1948), Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic and traumatized regenerating tissues for porphyrins and metalloporphyrins, *Proc Soc Exp Biol Med*, **68**:640–641. [9](#)
- FINGAR, V., T. WIEMAN, S. WIEHLE et P. CERRITO (1992), The role of microvascular damage in photodynamic therapy: the effect of treatment on vessel constriction, permeability, and leukocyte adhesion, *Cancer Research*, **52**(18):4914. [20](#)
- FINGAR, V., S. TABER, P. HAYDON, L. HARRISON, S. KEMPF et T. WIEMAN (2000), Vascular damage after photodynamic therapy of solid tumors: a view and comparison of effect in pre-clinical and clinical models at the University of Louisville., *In vivo (Athens, Greece)*, **14**(1):93. [20](#)
- FINSEN, N. (1901), Phototherapy, *JH Sequira (transl.)*, Edward Arnold, London, page 79. [8](#), [125](#)
- FLIESS, M. et H. SIRA-RAMIREZ (2003), An algebraic framework for linear identification, *ESIAM Control, Optimisation and Calculus of Variations*, **9**:151–168. [44](#)
- FOOTE, C., F. SHOOK et R. ABAKERLI (1984), Characterization of singlet oxygen., *Methods in enzymology*, **105**:36. [30](#)
- FOSTER, T., R. MURANT, R. BRYANT, R. KNOX, S. GIBSON et R. HILF (1991), Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy, *Radiation research*, **126**(3):296–303. [32](#), [59](#)
- FOURGEAUD, C. et A. FUCHS (1967), *Statistique*, Dunod. [51](#)

- GHIDAoui, M. S. et K. H. PRASAD (2000), A priori identifiability of unsaturated soil parameters, *Journal of irrigation and drainage engineering*, **126**:163–171. [92](#)
- GILISSEN, M., L. VAN DE MERBEL-DE WIT, A. ELLY, W. STAR, J. KOSTER et W. SLUITER (1993), Effect of photodynamic therapy on the endothelium-dependent relaxation of isolated rat aortas, *Cancer Research*, **53**(11):2548. [21](#)
- GLOVER, K. et J. WILLEMS (1974), Parametrizations of linear dynamical systems: Canonical forms and identifiability, *IEEE Transactions on Automatic Control Engineering Practice*, **19**(6):640–646. [40](#), [41](#), [42](#)
- GODFREY, K. (1993), *Perturbation signals for system identification*, Prentice Hall International (UK) Ltd., Hertfordshire, UK, UK. [45](#)
- GODFREY, K. et J. J. DISTEFANO-III (1987), *Identifiability of parametric models*, chapitre Identifiability of model parameters, pages 1–20, Pergamon Press, Oxford. [41](#), [44](#), [58](#)
- GRAY, A. (1997), *Modern Differential Geometry of Curves and Surfaces with Mathematica*, CRC Press. [48](#)
- GREWAL, M. S. et K. GLOVER (1975), Relationships between identifiability and input selection, *IEEE Conf. Decision and Contr.*, pages 526–528. [40](#)
- GREWAL, M. S. et K. GLOVER (1976), Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems, *IEEE Trans. on Automatic Control*, **21**(6):833–837. [40](#), [41](#), [42](#)
- GRIEWANK, A. et A. WALTHER (2008), *Evaluating derivatives: principles and techniques of algorithmic differentiation*, Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM). [49](#)
- GUJARATI, D. et B. BERNIER (2004), *Économétrie*, De Boeck Université. [48](#), [55](#), [108](#)
- HADAMARD, J. (1902), Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique, *Princeton University Bulletin*, **1**(25):49–52. [2](#), [37](#)
- HAUSMANN, W. (1911), The sensitizing action of hematoporphyrin, *Biochem. Z.*, **30**:176. [8](#), [9](#), [125](#)
- HECHT, E. (2002), The propagation of light, *dans Optics*, pages 86–148, Addison-Wesley, San Francisco, CA. [13](#)
- HETZEL, F., S. BRAHMAVAR, Q. CHEN, S. JACQUES, M. PATTERSON, B. WILSON et T. ZHU (2005), Photodynamic therapy dosimetry, *Madison, WI: Medical Physics Publishing) AAPM Report 88*. [22](#)
- HOMMA, T. et A. SALTELLI (1996), Importance measures in global sensitivity analysis of non linear models, *Reliability Engineering & System Safety*, **52**(Issue 1):1–17. [79](#), [80](#)

- IDIER, J. (2001), *Approche bayésienne pour les problèmes inverses*, Traité IC2, Série traitement du signal et de l'image, Paris. 37
- JACQUEZ, J. A. et P. GREIF (1985), Numerical parameter identifiability and estimability: Integrating identifiability, estimability, and optimal sampling design, *Mathematical Biosciences*, **77**(1–2):201–228. 96
- JAUBERTHIE, C. (2002), *Méthodologie de planification d'expériences pour systèmes dynamiques souples*, Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne, France. 44, 52
- JORI, G. et E. REDDI (1993), The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers., *The International journal of biochemistry*, **25**(10):1369. 12
- JOURDAN, A. (2002), Approches statistiques des expériences simulées, *Revue de statistique appliquée*, **50**(1):49–64. 73
- JOURDAN, A. (2005), Planification d'expériences numériques, *Département de Mathématiques EISTI*, **33**. 73
- JOURDAN, A. et J. FRANCO (2009), Plans d'expérience numériques d'information de Kullback-Leibler minimale. 73
- JULIEN, S., J. P. BARBARY et P. LESSARD (2000), Theoretical and practical identifiability of an activated sludge process model, *Systems Analysis Modelling Simulation*, **37**(4):481–499. 41
- KELLY, J., M. SNELL et M. BERENBAUM (1975), Photodynamic destruction of human bladder carcinoma., *British Journal of Cancer*, **31**(2):237. 8, 125
- KESSEL, D. (1990), *Photodynamic therapy of neoplastic disease*, CRC. 12
- KESSEL, D., M. GRAC *et al.* (2006), Initiation of apoptosis and autophagy by photodynamic therapy, *Lasers in surgery and medicine*, **38**(5):482. 20
- KONTORAVDI, C., S. P. ASPREY, E. N. PISTIKOPOULOS et A. MANTALARIS (2005), Application of global sensitivity analysis to determine goals for design of experiments: An example study on antibody-producing cell cultures, *Biotechnology progress*, **21**(4):1128–1135. 96
- KOPP, L. et D. THUBERT (1986), «Bornes de Cramer-Rao en traitement d'antenne, *Première Partie: Formalisme* », *revue Traitement du Signal*, **3**(3):111–125. 51
- KRAMMER, B. (2001), Vascular effects of photodynamic therapy, *Anticancer research*, **21**(6):4271–4278. 21
- LECOURTIER, Y. et E. WALTER (1981), Comments on " On parameter and structural identifiability: Nonunique observability/reconstructibility for identifiable systems, other ambiguities, and new definitions, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **26**(3):800–801. 41

- LIPSON, R. et E. BALDES (1960), The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative, *Archives of Dermatology*, **82**(4):508. [8](#), [9](#), [125](#)
- LJUNG, L. (1976), On consistency and identifiability, *Mathematical Programming Study*, **5**:169–190. [40](#), [41](#)
- LJUNG, L. (1987), *System identification: theory for the user*, Prentice-Hall Englewood Cliffs, NJ. [51](#)
- LJUNG, L. (rédacteur) (1999), *System identification (2nd ed.): theory for the user*, Prentice Hall PTR, Upper Saddle River, NJ, USA. [39](#)
- LJUNG, L. et T. GLAD (1994), On global identifiability for arbitrary model parametrizations, *Automatica*, **30**(2):265–276. [39](#), [43](#), [44](#)
- LJUNG, L., T. GLAD et T. ANDERSSON (1993), Identifiability implies robust identifiability, dans *Proceeding of the 32nd Conference on Decision and Control*, pages 567–569, San Antonio, Texas. [41](#)
- MACDONALD, I. et T. DOUGHERTY (2001), Basic principles of photodynamic therapy, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **5**(2):105–129. [29](#)
- MAEDA, H. (2001), The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting, *Advances in enzyme regulation*, **41**(1):189–207. [12](#)
- MARGARIA, G., E. RICCOMAGNO et L. J. WHITE (2004), Structural identifiability analysis of some highly structured families of statespace models using differential algebra, *Journal of Mathematical Biology*, **49**:433–454. [44](#)
- MARTENSSON, K. (1973), Least-square identifiability of dynamic systems, Rapport technique, Dept. Electr. Eng., U.S.C. Los Angeles. [40](#)
- MASSE, J. (2001), Diffedge : un environnement pour l'analyse de sensibilité et l'optimisation des modèles Simulink, manuel Utilisateur, version 1.2. [50](#)
- MAZET, V. (2005), *Developpement de méthodes de traitement de signaux spectroscopiques : estimation de la ligne de base et du spectre de raies*, Thèse de doctorat, Nancy Université. [24](#)
- MEYER-BETZ, F. (1913), Investigations on the biological (photodynamic) action of haematoporphyrin and other derivatives of blood and bile pigments, *Dtsch. Arch. Klin. Med*, **112**:476–503. [8](#), [125](#)
- MILLER, D. et M. FRENKLACH (2004), Sensitivity analysis and parameter estimation in dynamic modeling of chemical kinetics, *International Journal of Chemical Kinetics*, **15**(7):677–696. [92](#)

MORDON, S. (2006), Lasers thérapeutiques : bases fondamentales , dans *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*, Elsevier Masson, Paris. 12, 15, 16, 17, 18, 125, 126

MORDON, S. (2007), Vascular-targeted photodynamic therapy: a new technique for port wine stain treatment, dans *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, tome 134, page 281. 21

NGUYEN, V. V. et E. F. WOOD (1982), Review and unification of linear identifiability concepts, *SIAM Review*, 24:34–51. 42

NIEDRE, M., M. PATTERSON et B. WILSON (2002), Direct Near-infrared Luminescence Detection of Singlet Oxygen Generated by Photodynamic Therapy in Cells In Vitro and Tissues In Vivo, *Photochemistry and photobiology*, 75(4):382–391. 33

NIEDRE, M., A. SECORD, M. PATTERSON et B. WILSON (2003), In vitro tests of the validity of singlet oxygen luminescence measurements as a dose metric in photodynamic therapy, *Cancer research*, 63(22):7986. 33

NIEDRE, M., C. YU, M. PATTERSON et B. WILSON (2005), Singlet oxygen luminescence as an in vivo photodynamic therapy dose metric: validation in normal mouse skin with topical aminolevulinic acid, *British journal of cancer*, 92(2):298. 33

NIEMZ, M. (2003), *Laser-tissue interactions: fundamentals and applications*, Springer Verlag. 12, 14, 125

NOIRET, C. (2000), *Utilisation du calcul formel pour l'identifiabilité de modèles paramétriques et nouveaux algorithmes en estimation de paramètre*, Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne. 41, 42, 44

NORTON, J. P. (1986), *An introduction to identification*, Academic Press. 41

OLLIVIER, F. (1990), *Le problème d'identifiabilité structurelle globale: approche théorique, méthode effectives et bornes de complexité*, Thèse de doctorat, École Polytechnique. 44

OMLIN, M., R. BRUN et P. REICHERT (2001), Biogeochemical model of Lake Zurich: Sensitivity, identifiability and uncertainty analysis, *Ecological Modelling*, 141(1-3):105–123. 54, 108

PATTERSON, M. S., B. C. WILSON et R. GRAFF (1990), In vivo tests of the concept of photodynamic threshold dose in normal rat liver photosensitized by aluminum chlorosulphonated phthalocyanine, *Photochemistry and Photobiology*, 51(3):343–349. 22

PIETTE, J., C. VOLANTI, A. VANTIEGHEM, J. MATROULE, Y. HABRAKEN et P. AGOSTINIS (2003), Cell death and growth arrest in response to photodynamic therapy with membrane-bound photosensitizers, *Biochemical pharmacology*, 66(8):1651–1659. 19, 20

PINEL, S. (2004), *Conséquences de l'érythropoïétine recombinante humaine sur l'hypoxie tumorale et l'efficacité de la radiothérapie sur deux gliomes malins humains xénotransplantés*, Thèse de doctorat, Nancy Université. [21](#)

POLICARD, A. (1924), Etude sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood, *CR Soc Biol*, **91**:1423–1424. [9](#)

PRONZATO, L. (2008), Optimal experimental design and some related control problems, *Automatica*, **44**(2):303–325. [52](#)

RAAB, O. (1900), On the effect of fluorescent substances on infusoria, *Z Biol*, **39**:524. [8](#), [9](#), [125](#)

RABITZ, H. et

"O. ALIŞ (1999), General foundations of high-dimensional model representations, *Journal of Mathematical Chemistry*, **25**(2):197–233. [75](#)

RABITZ, H., ÖMER F AITIS, J. SHORTER et K. SHIM (1999), Efficient input-output model representations, *Computer Physics Communications*, **117**:11–20. [75](#)

RAND, D. A. (2008), Mapping global sensitivity of cellular network dynamics: sensitivity heat maps and a global summation law, *J. R. Soc. Interface*, **5**:S59–S69. [92](#)

REID, J. (1977), Structural identifiability in linear time-invariant systems, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **22**(2):242–246. [41](#), [48](#)

RICHALET, J., A. RAULT et R. POULIQUEN (1971), *Identification des processus par la méthode du modèle*, Gordon and Breach. [48](#)

SAISANA, M. et S. TARANTOLA (2002), State-of-the-art report on current methodologies and practices for composite indicator development, *EUR 20408 EN Report*. [71](#)

SAISANA, M., A. SALTELLI et S. TARANTOLA (2005), Uncertainty and sensitivity analysis techniques as tools for the quality assessment of composite indicators, *Journal of the Royal Statistical Society Series A(Statistics in Society)*, **168**(2):307–323. [71](#)

SALTELLI, A. (2006), The critique of modelling and sensitivity analysis in the scientific discourse. An overview of good practices, *Transatlantic Uncertainty Colloquium (TAUC)*, pages 1–56. [71](#), [127](#)

SALTELLI, A., M. RATTO, T. ANDRES, F. CAMPOLONGO, J. CARIBONI, D. GATELLI, M. SAISANA et S. TARANTOLA (2008), *Global sensitivity analysis : The primer*, Wiley Interscience. [71](#), [73](#), [92](#), [96](#)

SAPORTA, G. (2006), *Probabilités, analyse des données et statistique*, tome 1, Paris, Ed. Technip, 2^e édition, 2^e édition révisée et augmentée. [74](#)

- SCHLOSSER, P. M. (1994), Experimental design for parameter estimation through sensitivity analysis, *J. Toxicol. Environ. Health*, **43**(4):495–530. [92](#)
- SCHMIDT-ERFURTH, U. et C. PRUENTE (2007), Management of neovascular age-related macular degeneration, *Progress in retinal and eye research*, **26**(4):437–451. [21](#)
- SCHOUKENS, J. et R. PINTELON (1991), *Identification of linear systems: a practical guideline to accurate modeling*, Pergamon Press, Oxford, New York. [45](#)
- SCHWARTZ, S., K. ABSOLON et H. VERMUND (1955), Some relationships of porphyrins, X-rays and tumors, *Univ. Minn. Med. Bull.*, **27**:7–8. [8](#), [9](#), [125](#)
- SEDOGLAVIC, A. (2002), A probabilistic algorithm to test local algebraic observability in polynomial, dans *Journal of Symbolic Computation*, tome 33, pages 735–755. [44](#)
- SERGENT, M., D. DUPUY, B. CORRE et M. CLAEYS-BRUNO (2009), Comparaison de méthode criblage pour la simulation numérique. [73](#)
- SOBOL, I. (1998), On quasi-Monte Carlo integrations, *Mathematics and Computers in Simulation*, **47**(2-5):103–112. [86](#)
- SOBOL', I. (2001), Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates, *Mathematics and Computers in Simulation*, **55**(1):271–280. [81](#), [96](#)
- SOBOL, I. M. (1993), Global sensitivity indices for nonlinear mathematical model. review, *WILMOTT magazine*, pages 1–7. [4](#), [80](#), [95](#), [109](#)
- STELLING, J. et E. D. GILLES (2001), Robustness vs. identifiability of regulatory modules?, dans *Proc. 2nd Intl. Conf. Systems Biology*, pages 181–190. [92](#)
- STERENBORG, H., J. DE WOLF, M. KONING, B. KRUIJT, A. VAN DEN HEUVEL et D. ROBINSON (2004), Phosphorescence-Fluorescence ratio imaging for monitoring the oxygen status during photodynamic therapy, *Opt. Express*, **12**:1873–1878. [32](#)
- STREIF, S., R. FINDEISEN, S. WALDHERR et F. ALLGÖWER (2009), *Systems Analysis of Biological Networks*, chapitre Steady state sensitivity analysis of biochemical reaction networks. A brief review and new methods, *Methods in Bioengineering*, Artech House. [92](#)
- THOMAS, N. (2009), *Thérapie photodynamique ciblant la vascularisation tumorale par l'adressage du co-récepteur neuropiline-1: vers l'élaboration de peptides biologiquement plus stables*, Thèse de doctorat, Nancy Université. [7](#), [19](#), [126](#)
- THOMASSIN, M. (2005), *Estimation de retard dans des conditions expérimentales passives - Application à l'identification de bief de rivière*, Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy 1. [37](#), [40](#), [41](#), [129](#)

- THOMASSIN, M., T. BASTOGNE et A. RICHARD (2009), Identification of a managed river reach by a Bayesian approach, *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, **17**(2):353–365. [45](#)
- TIRAND, L. (2007), *Ciblage de néuropiline-1, co-recepteur du VEGF, pour potentialiser l'effet anti-vasculaire de la Thérapie Photodynamique*, Thèse de doctorat, Nancy Université. [7](#), [21](#), [32](#)
- TSE, E. et J. ANTON (1972), On the identifiability of parameters, *IEEE Trans. Automat. Control*, **17**:637–646. [40](#), [41](#)
- TURANYI, T. (1990), Sensitivity analysis of complex kinetic systems. tools and applications, *Journal of Methemathical Chemistry*, **5**:203–248. [73](#)
- TURANYI, T. et H. RABITZ (2000), Local methods, dans *Sensitivity analysis*, chapitre 5, pages 79–99, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, England. [73](#)
- VAJDA, S. (1987), *Identifiability of parametric models*, chapitre Identifiability of polynomial systems: structural and numerical aspects, pages 42–48, Pergamon Press, Oxford. [41](#)
- VAJDA, S. et K. R. G. ET H. RABITZ (1989), Similarity transformation approach to identifiability analysis of nonlinear compartmental models, *Mathematical Biosciences*, **93**(2):217–248. [44](#)
- VALEUR, B. (2004), *Invitation à la fluorescence moléculaire*, De Boeck Université. [23](#), [24](#), [29](#)
- VANROLLEGHEM, P. A., M. V. DAELE et D. DOCHAIN (1995), Practical identifiability of a biokinetic model of activated sludge respiration, *Water Research*, **29**(11):2561–1570. [41](#), [92](#)
- VON TAPPEINER, H. et A. JESIONEK (1903), Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen, *Munch Med Wochenschr*, **47**:2042–2044. [8](#), [125](#)
- VON TAPPEINER, H. et A. JODLBAUER (1907), The sensitising action of fluorescent substance, *An overall account of investigations on Photodynamic phenomena. Leipzig, FCW Vogel*. [8](#), [125](#)
- VON TAPPEINER, H. et A. JOLDLBAUER (1904), On the effect of photodynamic (fluorescent) substances on protozoa and enzymes, *Arch Klin Med*, **80**:427–87. [9](#)
- WALTER, E. (1982), Identifiability of state-space models, dans SPRINGER (rédacteur), *Lecture Notes in Biomathematics*, tome 46. [44](#), [52](#)
- WALTER, E. (1987), *Identifiability of parametric models*, Pergamon Press, Oxford. [42](#), [44](#)
- WALTER, E. et L. PRONZATO (1987), *Identifiability of parametric models*, chapitre Robust experiment design: between qualitative and quantitative identifiabilities, pages 104–112, Pergamon Press, Oxford. [41](#)
- WALTER, E. et L. PRONZATO (1990), Qualitative and quantitative experiment design for phenomenological models—a survey., *Automatica*, **26**(2):195–213. [41](#)

- WALTER, E. et L. PRONZATO (1994), *Identification de modèles paramétriques à partir de données expérimentales*, Masson, Paris. [2](#), [39](#), [42](#), [43](#), [45](#), [51](#), [121](#)
- WALTER, E. et L. PRONZATO (1997), *Identification of Parametric Models from experimental data*, Springer-Verlag. [39](#), [91](#)
- WALTER, E., Y. LECOURTIER et J. HAPPEL (1984), On the structural output distinguishability of parametric models, and its relations with structural identifiability, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **29**(1):56–57. [41](#)
- WIEMAN, T., T. MANG, V. FINGAR, T. HILL, M. REED, T. COREY, V. NGUYEN et E. RENDER JR (1988), Effect of photodynamic therapy on blood flow in normal and tumor vessels., *Surgery*, **104**(3):512. [20](#)
- WILKINSON, F., W. HELMAN et A. ROSS (1993), Quantum yields for the photosensitized formation of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution, *Journal of physical and chemical reference data*, **22**:113–113. [30](#)
- WILSON, B. et J. VAN LIER (1989), Radiolabelled photosensitizers for tumour imaging and photodynamic therapy., *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, **3**(3):459. [30](#)
- XIA, X. et C. MOOG (2003), Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models, *IEEE transactions on automatic control*, **48**(2):330–336. [41](#), [44](#)
- YAMAMOTO, N., S. HOMMA, T. SERY, L. DONOSO et J. HOOBER (1991), Photodynamic immunopotential: in vitro activation of macrophages by treatment of mouse peritoneal cells with haematoporphyrin derivative and light., *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, **27**(4):467. [20](#)
- YUE, H., M. BROWN, J. KNOWLES, H. WANG, D. BROOMHEAD et D. KELL (2006), Insights into the behaviour of systems biology models from dynamic sensitivity and identifiability analysis: a case study of a nf- κ b signalling pathway., *Mol. BioSyst.*, **2**:640–649. [92](#)
- ZAKA, D. E., S. JÖRG et F. J. DOYLE III (2005), Sensitivity analysis of oscillatory (bio)chemical systems, *Computers and Chemical Engineering*, **29**:663–673. [92](#)

Resumé

La thérapie photodynamique (PDT) est un traitement médical destiné à certains types de cancer. Elle utilise un agent photosensibilisant qui se concentre dans les tissus pathologiques et qui sera. Cet agent est ensuite activé par une lumière d'une longueur d'onde précise produisant, après une cascade de réactions, des espèces réactives de l'oxygène qui endommagent les cellules cancéreuses. Cette thèse aborde les analyses d'identifiabilité et de sensibilité des paramètres du modèle dynamique non linéaire retenu.

Après avoir précisé différents cadres d'analyse d'identifiabilité, nous nous intéressons plus particulièrement à l'identifiabilité a posteriori, pour des conditions expérimentales fixées, puis à l'identifiabilité pratique, prenant en plus en compte les bruits de mesure. Pour ce dernier cadre, nous proposons une méthodologie d'analyse locale autour de valeurs particulières des paramètres. En ce qui concerne l'identifiabilité des paramètres du modèle dynamique de la phase photocytotoxique de la PDT, nous montrons que parmi les dix paramètres localement identifiables a posteriori, seulement l'un d'entre eux l'est en pratique. Néanmoins, ces résultats locaux demeurent insuffisants en raison des larges plages de variation possibles des paramètres du modèle et nécessitent d'être complétés par une analyse globale. Le manque de méthode visant à tester l'identifiabilité globale a posteriori ou pratique, nous a orientés vers l'analyse de sensibilité globale de la sortie du modèle par rapport à ses paramètres. Une méthode d'analyse de sensibilité globale fondée sur l'étude de la variance a permis de mettre en évidence trois paramètres sensibilisants.

Nous abordons ensuite les liens entre les analyses globales d'identifiabilité et de sensibilité des paramètres, en employant une décomposition de Sobol'. Nous montrons alors que les liens suivants existent : une fonction de sensibilité totale nulle implique un paramètre non-identifiable; deux fonctions de sensibilité colinéaires impliquent la non-identifiabilité mutuelle des paramètres en question ; la non-injectivité de la sortie par rapport à un de ses paramètres peut aussi entraîner la non-identifiabilité du paramètre en question mais ce dernier point ne peut être détecté en analysant les fonctions de sensibilité uniquement. En somme, la détection des paramètres non globalement identifiables dans un cadre expérimental donné à partir de résultats d'analyse de sensibilité globale ne peut être que partielle. Elle permet d'observer deux (sensibilité nulle ou négligeable et sensibilités corrélées) des trois causes de la non-identifiabilité.

Mots-clés : modélisation, identifiabilité des paramètres, analyse globale de sensibilité, système dynamique, cancer, thérapie photodynamique.

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a treatment of dysplastic tissues such as cancers. Mainly, it involves the selective uptake and retention of the photosensitizing drug (photosensitizer, PS) in the tumor, followed by its illumination with light of appropriate wavelength. The PS activation is thought to produce, after multiple intermediate reactions, singlet oxygen at high doses (in the presence of molecular oxygen) and thereby to initiate apoptotic and necrotic death of tumor. The PDT efficiency stems from the optimal interaction between these three factors: photosensitizing agent (its chemical and photobiological properties), light (illumination conditions) and oxygen (its availability in the target tissue). The relative contribution of each of these factors has an impact on the effectiveness of treatment. It is a dynamic process and the objective of the thesis is to characterize it by a mathematical model.

The points raised relate primarily to the determination of a dynamic model of the photodynamic phase (production of singlet oxygen), to the global analyses of identifiability and sensitivity of the parameters of the model thus built. The main difficulties of this work are the nonlinearity structure of the photophysical model, the large range of possible values (up to four decades) of the unknown parameters, the lack of information (only one measured variable over six state variables), the limited degrees-of-freedom for the choice of the laser light stimulus (input variable).

Another issue concerns the links between the non-identifiability of parameters and the properties of global sensitivity functions. Two relationships between these two concepts are presented. We stress the need to remain cautious about the parameter identifiability conclusions based on the sensitivity study. In perspective, these results could lead to the development of new approaches to test the non-identifiability of parameters in an experimental framework.

Keywords : modeling, parameter identifiability, global sensitivity analysis, dynamical system, cancer, photodynamic therapy.