



HAL
open science

Modélisation stochastique et estimation de la croissance tumorale

Modibo Diabaté

► **To cite this version:**

Modibo Diabaté. Modélisation stochastique et estimation de la croissance tumorale. Modélisation et simulation. Université Grenoble Alpes, 2019. Français. NNT : 2019GREAM040 . tel-02508944

HAL Id: tel-02508944

<https://theses.hal.science/tel-02508944>

Submitted on 16 Mar 2020

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

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA

COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : Mathématiques Appliquées

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Modibo DIABATÉ

Thèse dirigée par **Adeline LECLERCQ-SAMSON**, Université Grenoble Alpes
et codirigée par **Loren COQUILLE**, Université Grenoble Alpes

préparée au sein du **Laboratoire Jean Kuntzmann** dans l'**École Doctorale Mathématiques, Sciences et technologies de l'information, Informatique**

Modélisation stochastique et estimation de la croissance tumorale

Stochastic modeling and tumor growth estimation

Thèse soutenue publiquement le **9 décembre 2019**,
devant le jury composé de :

Madame Adeline LECLERCQ-SAMSON

Professeure, Université Grenoble Alpes, Directrice de thèse

Madame Loren COQUILLE

Maître de Conférences, Université Grenoble Alpes, Examinatrice

Madame Estelle KUHN

Chargée de Recherche HDR, INRA Centre Jouy-en-Josas,
Rapporteuse

Madame Cécile PROUST-LIMA

Chargée de Recherche HDR, INSERM Délégation Nouvelle-Aquitaine, Rapporteuse

Monsieur Franck PICARD

Directeur de Recherche, CNRS Délégation Rhône Auvergne,
Examineur

Monsieur Bernard YCART

Professeur, Université Grenoble Alpes, Président



Modélisation stochastique et estimation de la
croissance tumorale : estimation des
paramètres d'un modèle de dynamique des
populations pour l'immunothérapie du
mélanome

Résumé : Cette thèse porte sur la modélisation mathématique de la dynamique du cancer ; elle se divise en deux projets de recherche.

Dans le premier projet, nous estimons les paramètres de la limite déterministe d'un processus stochastique modélisant la dynamique du mélanome (cancer de la peau) traité par immunothérapie [6]. L'estimation est réalisée à l'aide d'un modèle statistique non-linéaire à effets mixtes et l'algorithme SAEM, à partir des données réelles de taille tumorale mesurée au cours du temps chez plusieurs patients. Avec ce modèle mathématique qui ajuste bien les données, nous évaluons la probabilité de rechute du mélanome (à l'aide de l'algorithme Importance Splitting [64]), et proposons une optimisation du protocole de traitement (doses et instants du traitement).

Nous proposons dans le second projet, une méthode d'approximation de vraisemblance basée sur une approximation de l'algorithme Belief Propagation [67] à l'aide de l'algorithme Expectation-Propagation [62], pour une approximation diffusion du modèle stochastique de mélanome observée chez un seul individu avec du bruit gaussien. Cette approximation diffusion (définie par une équation différentielle stochastique) n'ayant pas de solution analytique, nous utilisons une méthode d'Euler pour approcher sa solution (après avoir testé la méthode d'Euler sur le processus de diffusion d'Ornstein Uhlenbeck). Par ailleurs, nous utilisons une méthode d'approximation de moments pour faire face à la multidimensionnalité et la non-linéarité de notre modèle. A l'aide de la méthode d'approximation de vraisemblance, nous abordons l'estimation de paramètres dans des Modèles de Markov Cachés.

Mots clés— cancer, immunothérapie, modélisation stochastique, modèle de Markov caché, approximation diffusion, approximation de moment, Modèle à Effets Mixtes, SAEM, Importance Splitting, optimisation de traitement, Expectation Propagation, Belief Propagation

Abstract: This thesis is about mathematical modeling of cancer dynamics ; it is divided into two research projects.

In the first project, we estimate the parameters of the deterministic limit of a stochastic process modeling the dynamics of melanoma (skin cancer) treated by immunotherapy [6]. The estimation is carried out with a nonlinear mixed-effect statistical model and the SAEM algorithm, using real data of tumor size. With this mathematical model that fits the data well, we evaluate the relapse probability of melanoma (using the Importance Splitting algorithm [64]), and we optimize the treatment protocol (doses and injection times).

We propose in the second project, a likelihood approximation method based on an approximation of the Belief Propagation algorithm [67] by the Expectation-Propagation algorithm [62], for a diffusion approximation of the melanoma stochastic model, noisily observed in a single individual. This diffusion approximation (defined by a stochastic differential equation) having no analytical solution, we approximate its solution by using an Euler method (after testing the Euler method on the Ornstein Uhlenbeck diffusion process). Moreover, a moment approximation method is used to manage the multidimensionality and the non-linearity of the melanoma mathematical model. With the likelihood approximation method, we tackle the problem of parameter estimation in Hidden Markov Models.

Keywords— cancer, immunotherapy, stochastic modeling, Mixed Effects Models, SAEM, Importance Splitting, treatment optimization, Expectation Propagation, Belief Propagation, Hidden Markov Model, Diffusion Approximation, Moment Closure Approximation

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mes directrices de thèse Adeline SAMSON et Loren COQUILLE qui, après m'avoir accueilli pour mon stage de M2, ont accepté de diriger mes travaux de recherche pendant ces trois années. Je les remercie pour la qualité et l'exigence scientifiques avec lesquelles elles ont dirigé ma thèse. Je les remercie également de m'avoir fait confiance dès le début de la thèse en me confiant des activités d'enseignement de statistique au Département Licence Sciences et Technologies de l'UGA, avec de la liberté dans le choix des exercices d'évaluation et dans la notation des étudiants. Outre leur appui scientifique, elles ont également été là en soutien notamment pour des aspects administratifs de la thèse, et même au delà. Leur présence attentive, leur bienveillante disponibilité, leur patience et leur compréhension m'ont été d'un très grand profit pendant cette thèse qui a été pour moi une belle aventure. Qu'elles reçoivent ici l'expression de toute ma gratitude. Je tiens également à remercier les chercheurs de l'Université médicale de Bonn avec qui nous avons eu d'enrichissantes discussions, notamment sur les aspects biologiques et médicaux de la thèse. En particulier, je remercie Meri ROGAVA qui, malgré des contraintes liées à son installation pour son post-doc au Harvard Medical School, a bien voulu nous accorder du temps pour discuter de notre projet de recherche.

Merci à Estelle KUHN et à Cécile PROUST-LIMA pour l'intérêt qu'elles ont porté à mes travaux de recherche en acceptant de rapporter ma thèse. Je remercie Franck PICARD qui, après avoir accepté de faire partie du comité de suivi (à mi-parcours) de ma thèse, me fait l'honneur de participer à mon jury de soutenance. Je tiens également à remercier Bernard YCART, avec qui j'ai eu mon premier cours de proba-stats en Licence 3 Mathématiques-Informatique, d'avoir également accepté de faire partie de mon jury de soutenance de thèse.

Je remercie et exprime ma gratitude envers la République du Mali de m'avoir accordé une bourse d'excellence du programme *300 jeunes cadres pour le Mali* pour mes études supérieures en France. Je remercie également le LabEx PERSYVAL-Lab d'avoir financé en partie ma thèse.

Je remercie le directeur du Laboratoire Jean Kuntzmann Stéphane LABBE pour son accueil et le bureau très agréable que j'ai pu avoir au LJK. Je tiens également à remercier l'ensemble du service administratif du LJK. En particulier, merci à Laurence WAZNE pour toute l'aide administrative et humaine qu'elle m'a apportée avec sourire tout le long de cette thèse. Je tiens à lui exprimer ma très sincère reconnaissance. Merci également à Juana DOS-SANTOS et Catherine LAIOLO pour leur constante disponibilité à aider toujours dans la bonne humeur. Au niveau du service informatique, je remercie Frédéric AUDRA, Patrice NAVARRO et Bruno RUSCONI pour leur disponibilité et leur assistance technique pour les questions informatiques. Je remercie particulièrement Glenn COUGOULAT et Franck PERIGNON pour l'initiation au langage OAR et à l'utilisation des serveurs du GRICAD pour les calculs intensifs qu'impliquent ma thèse. Je remercie également toute l'équipe du GRICAD et du DATA Institute pour les heures de calcul sur les serveurs LUKE. Merci également aux membres permanents du département DATA du LJK. En particulier, merci à Frédérique LETUE, responsable de l'équipe SVH (qui m'a accueilli en son sein

pendant ces trois années de thèse). Merci à Vincent BRAULT pour toutes les innombrables activités et sorties organisées. En particulier, merci de m'avoir associé à l'organisation et à l'animation du congrès MATH.en.JEANS à Grenoble en 2017. Je remercie également Caroline BAZZOLI, Julien CHEVALLIER, Franck CORSET, Rémy DROUILHET, Pierre ETORE, Clovis GALIEZ, Jean Charles QUINTON et Bill TRIGGS pour les discussions scientifiques enrichissantes et la bonne ambiance créée quotidiennement au labo et lors des différentes activités du département. Je remercie également tous les doctorants, post-docs et ATER avec qui j'ai passé de bons moments pendant ces trois années au LJK, notamment lors de petits déjeuners improvisés, les jeux des mercredis midis, ou encore les tournois de foot inter-labos. En particulier, merci à Achmad, Adrien, Aude, Brice, Chloé, Fairouz, Flora, Selim et Zineb, mes différents co-bureaux. Merci pour votre bonne humeur quotidienne et l'ambiance fort agréable dans le bureau! A l'Institut Fourier, mon laboratoire de co-direction, je remercie toute la direction et le service administratif. En particulier, merci à Lindsay BARDOU pour son aide dans mes déplacements pris en charge par l'IF. Merci également aux membres permanents, doctorants et post-docs pour leur bonne humeur pendant nos rencontres dans le cadre d'animations scientifiques, ou lors des séances du groupe de travail Math-Bio à l'IF.

Merci à tous les membres du groupe des jeunes de la Société Française de Statistique (SFdS) pour la confiance qu'ils m'accordent en les représentant à des rencontres internationales. En particulier, je remercie, Charlotte et Emilie de m'avoir intégré dans l'organisation de l'école d'été au Sénégal. Merci également à Aurore, Myriam, Diarra et tous les autres organisateurs au Sénégal. J'ai beaucoup appris de notre collaboration. Ce voyage à M'bour a été l'occasion pour moi de beaucoup m'enrichir scientifiquement, notamment auprès de Thierry ARTIERES, Antoine CHAMBAZ et Sophie DABO, les Professeurs invités avec qui j'ai noué des liens d'amitié depuis cette aventure.

Qu'il me soit ici permis de remercier et d'exprimer ma reconnaissance et ma profonde gratitude à l'ensemble des enseignants qui m'ont encadré depuis l'enseignement primaire au Mali jusqu'à cette thèse en France. En particulier, je remercie Sana LOUHICHI, Anatoli JUDITSKY et Eric BLAYO pour leur soutien dans mon projet de demande de bourse de thèse en statistique. Je remercie également Olivier GAUDOIN, responsable du M2 MSIAM-Statistics and Data Science à l'ENSIMAG, pour ses précieux conseils d'orientation. Qu'il soit également remercié, ainsi que Jean Baptiste DURAND, Olivier FRANCOIS, et Hervé GUIOL d'avoir créé les conditions idéales pour faciliter le début de mes enseignements en première et deuxième année de l'ENSIMAG dans le cadre de mon contrat d'ATER. A Valence, je remercie tous les enseignants, en particulier, Myriam PAGIS et Marc BUONOMO qui ont beaucoup contribué à faciliter mon installation à mon arrivée du Mali en jouant un rôle important dans mon épanouissement, mon suivi et mon orientation académique. Au Mali, je remercie particulièrement Amadou KONE mon professeur de Maths en 11ème année au lycée qui m'avait déjà permis de rattraper mon retard dans le cours de Maths en 10ème année à mon arrivée à Sikasso depuis Ségou. Qu'il soit remercié de m'avoir informé et préparé, avec Ingad AG AMZAG, feu Kissima COULIBALY et Djeli DAOU, pour les différents concours de Maths régionaux, nationaux et internationaux comme les olympiades. Je remercie également mes professeurs de physique-chimie Yacouba COULIBALY, Soumaila ARAMA, feu Abdrahamane

DEMBELE ainsi que tous les autres enseignants et le proviseur, Assoumane MADIOU, qui ont beaucoup contribué à créer les conditions idéales pour que nous puissions être à la hauteur des différents challenges malgré les perturbations de l'année du bac. A Ségou, je remercie tous mes enseignants de la mission catholique à Abbé David Traoré. En particulier, je remercie Jérôme KONE de m'avoir enseigné la rigueur scientifique, mais également pour son suivi attentif qui a beaucoup contribué à ma participation au camp national d'excellence en 2008 pour y remporter le premier prix Mamadou Lamine TRAORE. A Sévaré, je remercie tous mes professeurs du premier cycle à l'école de base. En particulier, je remercie Monsieur KONE avec qui j'ai eu mes premiers déclics pour les challenges régionaux.

Je remercie tous mes camarades de classe et amis, notamment ceux du programme *300 jeunes cadres pour le Mali*, qui ont beaucoup contribué à rendre agréable l'aventure de la thèse et les années précédentes. En particulier, merci à Mariam, mon binôme de tous les temps. Après les olympiades nationales de maths à Bamako, le camp de formation des candidats africains pour les olympiades internationales à Dakar, les nuits d'insomnie sur les TP/projets d'informatique à Valence et Grenoble, l'aventure semble vouloir continuer avec ton projet de thèse que je te souhaite de réussir! Merci également à Abdoulaye d'avoir été toujours là depuis notre colocation à Valence, jusqu'à nos projets de thèse à Grenoble. Encore félicitations Docteur! Merci à Zié pour tous les week-ends passés à discuter de tout et rien à la maison. Bonne suite de thèse à toi. Abraham, Abdouramane, et Paul, bonne fin de thèse à vous! Merci également à Céline, Choaid, Stéphane et à tous les copains qui ont rendu agréable le séjour à Valence et au delà.

Je tiens également à remercier mes amis de longue date qui, malgré la distance, ont toujours été là pour rendre les choses plus faciles. En particulier, merci à Améné, Amidou, Bintou, Chaka, Cheickna, Fousseyni, Harouna, Mathieu, Mahamane, Makan, Malamine, Miquel, Sidi, Toumani, Yoro et à tous les amis de Mopti, Segou et Sikasso avec qui j'ai passé des moments qui sont certainement parmi les plus cool de ma vie. J'ai toujours su compter sur votre soutien!

Mes derniers remerciements vont à l'endroit de ma famille qui m'a toujours soutenu dans mes projets académiques et de vie. Je remercie tante Adja SISSAKO et toute la famille à Paris et à Bamako d'avoir toujours été présentes à tous les moments importants de ma vie depuis mon arrivée en France et bien avant. Je vous exprime toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude. Merci à mes grandes soeurs Astan et Oumou de m'avoir toujours soutenu dans mes projets académiques, notamment la thèse. Merci également à mes championnes de petites soeurs Safora, Kadia-Founè et Mariam, et au petit frère Gaoussou pour leurs soutiens, notamment à travers les très bons résultats académiques qui font très plaisir. Continuez comme ça, vous êtes mes champions! Enfin, je remercie mes parents pour tout leur amour, leurs bénédictions et leur soutien indéfectible. Je te remercie Mah de ton engagement et de tes encouragements afin que nous puissions avoir la meilleure éducation possible. Merci Baba de m'avoir donné envie de faire les Stats (à travers feu Zoumana FOFANA) sans même bien savoir au départ ce que c'était en réalité.

Enfin, je remercie mon épouse Salimata pour son encouragement et tout son soutien. Merci Sali pour ta patience, ta compréhension et ce que tu sais déjà!

Avant-propos

Ce document est une synthèse des travaux que j'ai effectués pendant ma thèse au Laboratoire Jean Kuntzmann (LJK) en collaboration avec l'Institut Fourier (IF), tous les deux rattachés à l'Université Grenoble Alpes, et regroupant des chercheurs de divers horizons, notamment en Mathématiques Appliquées et en Informatique.

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans la continuité des recherches effectuées à l'Hôpital médical de Bonn (Allemagne) sur l'étude de la résistance du mélanome aux traitements par immunothérapie. Ils ont été réalisés sous la co-direction du Professeur Adeline SAMSON du LJK et du Docteur Loren COQUILLE de l'IF, au sein de l'équipe SVH (Statistique pour les sciences du Vivant et de l'Homme) du Département DATA (Données et Aléatoire : Théorie et Applications) du LJK.

Cette thèse a été financée par le gouvernement du Mali et le LabEx PERSYVAL-Lab. Une partie des calculs informatiques a été faite grâce aux serveurs gérés par le GRICAD (Grenoble Alpes Recherche-Infrastructure de Calcul Intensif et de Données) et le Data Institute de l'Université Grenoble Alpes.

Ces travaux ont été présentés lors de conférences internationales à l'interface des Mathématiques Appliquées, la Statistique et la Biologie. Ils ont aussi fait l'objet d'articles scientifiques présentés dans ce manuscrit.

Table des matières

Résumé	i
Remerciements	iii
Avant-propos	vi
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xiii
Acronymes et Symboles	xv
I Introduction	1
1 Le cancer, une maladie complexe	9
1.1 Généralités sur le cancer	10
1.1.1 Changements génétiques et division cellulaire incontrôlée	10
1.1.2 Croissance tumorale	10
1.1.3 Focus sur les cancers de la peau, cas du mélanome	11
1.2 Traitement du cancer	13
1.2.1 Chirurgie	13
1.2.2 Chimiothérapie	14
1.2.3 Radiothérapie	14
1.2.4 Immunothérapie	14
1.3 Immunothérapie du mélanome par transfert adoptif de cellules (ACT)	15
1.4 Enjeux mathématiques	17
2 Modélisation Mathématique du traitement du mélanome par Immunothérapie	19
2.1 Modélisation mathématique du cancer	20
2.2 Modèle stochastique individu-centré pour l’immunothérapie du mélanome par transfert adoptif de cellules T	21

2.2.1	Modélisation du temps d'attente d'un événement stochastique	22
2.2.2	Processus de naissance et de mort pour l'évolution d'une population . .	23
2.2.3	Processus de naissance et de mort logistique pour l'évolution d'une po- pulation sous compétition	25
2.2.4	Modèle stochastique du mélanome pour les individus non traités.	28
2.2.5	Equations de Lotka-Volterra pour la modélisation de la thérapie ACT .	30
2.2.6	Modèle stochastique du mélanome pour les individus traités par ACT .	31
2.2.7	Approximation déterministe du modèle stochastique d'ACT thérapie . .	32
2.2.8	Approximation stochastique du modèle d'ACT thérapie	35
3	Outils d'Inférence Statistique pour le modèle d'immunothérapie du mé- lanome	45
3.1	Estimation pour le modèle déterministe du mélanome à partir d'un modèle mixte	46
3.1.1	Données longitudinales	46
3.1.2	Modèles à effets mixtes et modèle déterministe du mélanome	46
3.1.3	Algorithme EM	49
3.1.4	Algorithme SAEM pour modèles non-linéaires mixtes	52
3.1.5	Contributions de la thèse	59
3.2	Estimation pour le modèle stochastique du mélanome pour un seul individu .	60
3.2.1	Modèle d'observation	60
3.2.2	Belief Propagation pour des modèles de Markov Cachés	61
3.2.3	Algorithme d'approximation Expectation Propagation (EP)	64
3.2.4	Contributions de la thèse	69
II	Travaux et Résultats	73
4	Parameter estimation and treatment optimization in a stochastic model for immunotherapy of cancer	75
4.1	Introduction	76
4.2	Experimental data on Adoptive Cell Transfer therapy	79
4.3	Modeling tumor growth under treatment	80
4.3.1	A stochastic model with four cell types	80

4.3.2	Deterministic limit of the stochastic model	83
4.4	Estimation of the division-, death- and switch-rates based on the experimental data	83
4.4.1	Mixed Effects Model for tumor growth under treatment	83
4.4.2	Parameter estimation using SAEM algorithm	84
4.4.3	The three mice groups are well fitted with the model	85
4.4.4	Biological relevance of the switching rate parameter	86
4.5	Relapse due to T cell exhaustion	86
4.5.1	Very small T cell exhaustion probability for population parameters	87
4.5.2	Evolution of T cell exhaustion probability with respect to therapy parameters	88
4.6	Treatment optimization to minimize the probability of relapse due to T cell exhaustion	91
4.6.1	Criteria to optimize treatment doses and restimulation times	91
4.6.2	Computation of the optimal values	92
4.6.3	Discussion on optimized doses and restimulation times	96
4.7	Conclusion	97
5	Belief Propagation and Expectation Propagation for likelihood approximation in Hidden Markov Models : Application to stochastic diffusion model for melanoma immunotherapy	99
5.1	Introduction	100
5.2	EP-BP algorithm for likelihood approximation in HMMs	104
5.2.1	Belief propagation (BP): Forward and Backward messages	104
5.2.2	Approximation of Belief Propagation using Expectation Propagation	106
5.3	EP-BP algorithm built from scratch for the simple AR(1) latent process	110
5.3.1	Key steps of EP-BP algorithm through likelihood approximation in AR(1) latent model	110
5.3.2	Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (AR(1) process)	114
5.4	Ornstein Uhlenbeck latent model to assess the impact of the Euler approximation on the EP-BP approximation results	116
5.4.1	EP-BP algorithm using the exact solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE	116

5.4.2	EP-BP algorithm using the Euler solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE	119
5.4.3	Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (Ornstein Uhlenbeck's SDE)	121
5.5	EP-BP approximations in melanoma latent diffusion process	123
5.5.1	The diffusion approximation of the melanoma Markov Jump Process	123
5.5.2	EP-BP algorithm for likelihood approximation in SDE of the melanoma	125
5.5.3	Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (Melanoma's SDE)	129
5.6	Discussion and Perspectives	130
6	Conclusion Générale	135
6.1	Conclusion	135
6.2	Perspectives	136
	Bibliographie	138
	Annexes	
	Annexe A Parameter estimation using SAEM in melanoma ODE	153
	Annexe B Expectation Propagation for Hidden Markov Models	165
B.1	The stochastic Markov Jump Process for melanoma immunotherapy	165
B.1.1	Time evolution equation for the moments from Master Equation	165
B.2	Moment and Exponential forms for Gaussian distribution	166
B.3	Calculation details in EP algorithm	168
B.3.1	Ornstein Uhlenbeck process	168
B.3.2	Cancer diffusion process	171

Table des figures

1.1	Division cellulaire et cancer	11
1.2	Les karetinocytes et les melanocytes dans l'épiderme	12
2.1	Simulation d'un processus de naissance et de mort	24
2.2	Simulation de processus de naissance et de mort redimensionnés	26
2.3	Simulation de processus de naissance et de mort logistiques redimensionnés .	27
2.4	Processus de naissance et de mort logistique : convergence vers le point fixe .	28
2.5	Simulations de la dynamique du mélanome sous immunothérapie	33
3.1	Modèles mixtes : dynamique de la tumeur chez les souris contrôles	47
3.2	Représentation graphique d'un réseau bayésien dynamique [44].	62
3.3	Définition des potentiels ($\psi_i(x_{i-1}, x_i) \equiv \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$) [44].	62
3.4	Messages dans l'algorithme Belief Propagation	62
4.1	Main cell interactions in ACT Therapy	77
4.2	Relapse with dedifferentiated melanoma cells not killed by T cells	78
4.3	Tumor diameter along time	81
4.4	Dynamics of the stochastic model of cancer	82
4.5	Individual fits for some mice from the different groups	86
4.6	Simulation using population parameters of ACT group: T cell survive	88
4.7	T cell exhaustion probability versus T cell deterministic minimum	89
4.8	Simulation using quantile of order 99% of d_{T_i} in ACT group: T cell exhaustion	89
4.9	T cell deterministic minimum according to parameters with random effects .	90
4.10	Treatment optimization: T cell minimum according to treatment parameters	94
5.1	Simulation of AR(1) process for $x_1 = 40$, $\theta_1 = 0.6$, $\sigma = 1$, $n = 100$	111
5.2	EP approximation for AR(1) process	114
5.3	Density estimation on parameter estimation for AR(1) process	115
5.4	Simulation of Ornstein Uhlenbeck process for $x_1 = -5$	117
5.5	EP approximation for Ornstein Uhlenbeck process	120

5.6	Density estimation on parameter estimation for Ornstein Uhlenbeck process	122
5.7	Simulation of melanoma cancer SDE	124
5.8	True simulated tumor size	125
5.9	EP-BP approximation of cancer model	129
A.1	Estimation results : Individual fits 1/2	155
A.2	Estimation results : Individual fits 2/2	156
A.3	Estimation results : predicted values versus observed values	156
A.4	Estimation results : Visual Predictive Checks	157
A.5	Estimation results : SAEM convergence	157
A.6	Treatment optimization in ACT group : $d_M^{[T]} = q_{25}(d_{M_i}^{[T]})$	158
A.7	Treatment optimization in ACT group : $d_M^{[T]} = q_{50}(d_{M_i}^{[T]})$	158
A.8	Treatment optimization in ACT group : $d_M^{[T]} = q_{75}(d_{M_i}^{[T]})$	159
A.9	Treatment optimization in ACT+Re group : $d_M^{[T]} = q_{25}(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{25}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{25}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_{25}(n_{M_{0_i}})$	159
A.10	Treatment optimization in ACT+Re group : $d_M^{[T]} = q_{75}(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{75}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_{25}(n_{M_{0_i}})$	160
A.11	Treatment optimization in ACT group : $d_M^{[T]} = q_5(d_{M_i}^{[T]})$	160
A.12	Treatment optimization in ACT group : $d_M^{[T]} = q_{50}(d_{M_i}^{[T]})$	161
A.13	Treatment optimization in ACT group : $d_M^{[T]} = q_{95}(d_{M_i}^{[T]})$	161
A.14	Treatment optimization in ACT+Re group : $d_M^{[T]} = q_5(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{95}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_5(n_{M_{0_i}})$	162
A.15	Treatment optimization in ACT+Re group : $d_M^{[T]} = q_5(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{95}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_{95}(n_{M_{0_i}})$	162
A.16	Tumor size along time for different values of M_0	163
A.17	T cells and differentiated cells along time for different doses in ACT group	163

Liste des tableaux

2.1	Tableau de l'ensemble des paramètres du modèle de mélanome	33
4.1	Test between fixed effects and categorical covariate group \mathcal{G}	85
4.2	Quantile values for parameters having random effects in treatment optimization	92
4.3	Summary table of optimization results using quartiles of $d_M^{[T]}$, d_T , l_A^{prod} and n_{M_0}	93
4.4	Summary table of optimization results using quantiles of order 5%, 50%, 95% of $d_M^{[T]}$, d_T , l_A^{prod} and n_{M_0}	95
5.1	Parameter estimation in Ornstein Uhlenbeck latent model using EP-BP algo- rithm	121
A.1	Likelihood ratio test $H_0 : \eta_{\rho_i} = 0$, $H_1 : \eta_{\rho_i} \neq 0$	153
A.2	Likelihood ratio test $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$	154
A.3	Likelihood ratio test $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} =$ $0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$	154
A.4	Likelihood ratio test $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} =$ $0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$	154
A.5	Likelihood ratio test $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{s_{MD_i}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{s_{MD_i}} = 0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$	154
A.6	Test between fixed effects and categorical covariate \mathcal{G}	155

Acronymes et Symboles

Acronymes

- ACT : Adoptive Cell Transfer (therapy)
- ACT+Re : Adoptive Cell Transfer (therapy) + Re-stimulation
- BP : Belief Propagation
- CTRL : control individuals in ACT therapy
- EDS : Equation Différentielle Stochastique
- EM : Expectation Maximization
- EP : Expectation Propagation
- FIM : Fisher Information Matrix
- IF : Institut Fourier
- iid : Indépendants, identiquement distribués,
- INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
- INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
- JTB : Journal of Theoretical Biology
- LBBE : Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive
- LJK : Laboratoire Jean Kuntzmann
- ML : Maximum Likelihood
- MLE : Maximum Likelihood Estimation
- MH : Metropolis-Hastings algorithm
- NLMEM : Nonlinear Mixed Effects Models
- ODE : Ordinary Differential Equation
- PPP : Processus Ponctuel de Poisson (Poisson Point Process)
- SAEM : Stochastic Approximation Expectation Maximization
- SDE : Stochastic Differential Equation
- UGA : University Grenoble Alpes

Symboles

- $\stackrel{d}{=}$: égal en loi
- \equiv : notation équivalente
- \sim : suit la loi de probabilité
- \approx : approximativement égal
- \mathbb{N} : ensemble des entiers naturels
- \mathbb{N}^* : ensemble des entiers naturels non nuls
- \mathbb{Z} : ensemble des entiers relatifs
- \mathbb{Z}^* : ensemble des entiers relatifs non nuls
- \mathbb{Q} : ensemble des rationnels
- \mathbb{Q}^* : ensemble des rationnels non nuls
- \mathbb{R} : ensemble des réels
- \mathbb{R}^* : ensemble des réels non nuls
- \mathbb{R}_+ : ensemble des réels positifs ou nuls
- \mathbb{R}_+^* : ensemble des réels strictement positifs
- $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$: loi normale de moyenne μ et de variance σ^2
- $\mathcal{N}(x; \mu, \sigma^2)$: densité de la loi normale de moyenne μ et de variance σ^2 évaluée en x

Première partie

Introduction

Résumé long

Le cancer est une maladie complexe, difficile à étudier biologiquement, notamment les essais cliniques sont longs et coûteux. La modélisation mathématique s'avère être un formidable outil pour émettre ou confirmer des hypothèses biologiques et ainsi faire avancer la recherche. Dans l'article [6], des chercheurs de l'Université de Bonn ont proposé un modèle stochastique individu-centré de dynamique du mélanome (cancer de la peau) traité par une technique d'immunothérapie¹ appelée *transfert adoptif de cellules T*, sur la base d'une expérience de Landsberg et al. [55]. Il permet de modéliser les mécanismes de rechute du cancer due à l'épuisement des cellules T initialement stimulées et activées par l'immunothérapie afin de détruire les cellules cancéreuses [55]. Baar et al. ont fourni un ensemble de paramètres pour lesquels le système stochastique présente l'épuisement des cellules T avec une probabilité élevée. Cependant, ces paramètres ont été calibrés numériquement mais n'ont jamais été estimés à partir de données réelles, ce qui limite des études quantitatives.

Afin de parvenir à une estimation des paramètres du modèle stochastique de mélanome à partir des données, il est nécessaire de faire un compromis entre la complexité de ce modèle et ce qui est raisonnable du point de vue des algorithmes d'estimation. En effet, au meilleur de nos connaissances, il n'existe aucune méthode statistique pour estimer directement les paramètres de tels modèles stochastiques, notamment en raison de la grande dimension de leur espace d'évènements. Ainsi dans cette thèse, nous acceptons dans un premier projet de recherche, de simplifier le modèle stochastique en considérant sa limite déterministe (donnée par une équation différentielle ordinaire (EDO)). Cela nous permet d'estimer plus simplement les paramètres du modèle de mélanome, à l'aide d'algorithmes d'estimation connus, à partir des données biologiques longitudinales de Landsberg et al. [55]. Ces données proviennent du suivi temporel de plusieurs sujets et incluent des mesures censurées à prendre en compte dans l'estimation. Dans un second projet, nous établissons une approximation stochastique (définie par une équation différentielle stochastique (EDS)) du modèle de mélanome, et proposons une nouvelle méthodologie d'estimation adaptée à cette approximation stochastique, dans un cadre plus simplifié (données d'un seul individu, sans mesures censurées) destiné à évoluer. Ce manuscrit présente ces deux principaux projets qui composent la thèse. Il se divise en six chapitres qui sont regroupés en une partie **Introduction (Chapitre 1 à Chapitre 3)**

1. traitement du cancer mobilisant la défense immunitaire de l'organisme

précisant le contexte et les objectifs de la thèse tout en présentant les éléments de base des deux projets de recherche, et une partie **Travaux et Résultats (Chapitre 4 à Chapitre 6)** plus focalisée sur les principaux résultats obtenus dans les deux projets.

Dans le **premier chapitre**, nous parlons du cancer et de son traitement de nos jours. Nous y mettons un accent particulier sur le traitement du mélanome par immunothérapie à l'aide des cellules T et présentons des enjeux mathématiques de la compréhension des mécanismes de rechute du cancer pendant le traitement. Le **second chapitre** se focalise sur la modélisation mathématique de la dynamique du mélanome sous immunothérapie par transfert adoptif de cellules T. Nous y décrivons la construction du processus stochastique individu-centré de dynamique du mélanome [6]. Ce processus modélise l'évolution conjointe des cellules de cancer et des cellules impliquées dans l'immunothérapie (notamment les cellules T et des *cytokines*, des messagers chimiques). La limite en grande population de cellules de ce modèle stochastique est également présentée. Cette limite déterministe est une EDO relativement simple et représente une alternative au modèle stochastique individu-centré dont la simple simulation de trajectoires peut nécessiter de très longs temps de calcul et dont l'estimation directe des paramètres est impossible. Cependant, cette limite déterministe souffre de l'absence d'aléa pour pouvoir modéliser directement certains événements stochastiques pouvant survenir durant l'immunothérapie (comme l'épuisement des cellules T). Comme alternative, nous établissons une approximation stochastique de diffusion (une EDS) pour le processus stochastique individu-centré. Nous présentons également la méthode (connue) 2MA (two-order Moment Approximation) [23, 54] pour l'approximation des moments du processus de diffusion afin de pouvoir étudier plus facilement l'évolution des trajectoires issues de ce processus stochastique. Nos principales contributions dans le Chapitre 2 portent ainsi sur l'introduction et l'étude de l'approximation diffusion du modèle individu-centré introduit dans Baar et al. [6].

Le **troisième chapitre** présente les fondements des méthodes d'estimation de paramètres destinées aux approximations déterministe et stochastique de notre modèle. Les données longitudinales dont nous disposons sont censurées. Pour l'inférence dans l'approximation déterministe (EDO) à partir de ces données, nous définissons un modèle de régression non linéaire à effets mixtes permettant de diviser la variabilité globale des données en variabilité inter-individuelle et variabilité résiduelle [72]. Pour l'estimation des paramètres de ce modèle mixte, nous présentons l'algorithme SAEM qui est une version stochastique du très répandu algorithme EM (Expectation Maximization) [25, 52]. Nous mettons un accent particulier sur une extension (connue) de cet algorithme SAEM intégrant une procédure de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) [37, 42, 52], prenant en compte des données censurées [84]. Ainsi, dans cette partie du Chapitre 3, nous présentons des algorithmes d'estimation existants en vue de leur application à un modèle complexe confronté à des données biologiques réelles.

Pour l'estimation de paramètres à partir de l'approximation stochastique de diffusion de

notre modèle de mélanome, nous présentons un algorithme de passage de message connu sous le nom d’algorithme de propagation des convictions ou Belief Propagation (BP) [67, 105]. L’algorithme BP est adapté, plus généralement, aux modèles de Markov cachés ou Hidden Markov Models (HMM). Nous le présentons comme un algorithme progressif-rétrogressif (ou *forward-backward*) en définissant les traditionnels messages (ou distributions) forward et backward [44, 67]. Ces messages, combinés, permettent de déduire les états cachés du HMM à tout instant.

Le calcul des messages de BP (définis par des intégrales) peut être problématique, i.e., impossible analytiquement et engendrant des problèmes calculatoires et/ou nécessitant un temps de calcul exorbitant avec la plupart des algorithmes classiques d’approximation d’intégrale. Afin de contourner ces difficultés, nous présentons une version de l’algorithme Expectation Propagation (EP) [44, 62] (réputé pour offrir un bon compromis entre temps de calcul et précision) afin d’obtenir une approximation des messages. Un algorithme EP permet d’approcher une distribution cible n’ayant pas d’expression analytique par une distribution d’approximation ayant une expression analytique (appartenant idéalement à la famille exponentielle des distributions [90]) en minimisant itérativement la divergence de Kullback-Leibler entre ces deux distributions. Il exploite une relation de correspondance, appelée *moment matching*, entre les moments de la distribution cible et ceux de la distribution d’approximation [9, 62]. Une fois que tous les messages de BP sont approchés, nous proposons une procédure d’approximation de la vraisemblance (inspirée de Seeger et al. [90]) adaptée à notre algorithme EP-BP (i.e., basé sur l’approximation de BP par EP). Ensuite, nous proposons d’estimer les paramètres du HMM en maximisant cette approximation de la vraisemblance. Enfin, nous présentons une piste d’extension de l’algorithme EP-BP aux HMMs dont le processus caché est défini par une EDS n’ayant pas de solution analytique (comme l’approximation diffusion du modèle de mélanome). Nous indiquons que le recours à une approximation d’Euler de la solution de l’EDS constitue une alternative envisageable pour de tels modèles. Par ailleurs, l’algorithme EP-BP nécessite les moments du processus stochastique caché. Cependant, ce calcul des moments devient compliqué quand le processus caché est complexe (par exemple l’approximation diffusion de notre modèle). Comme alternative, nous proposons d’approcher ces moments à l’aide d’une méthode d’approximation par fermeture de moments (Chapitre 2) en nous inspirant de Cseke et al. [23].

Dans la partie **Travaux et Résultats** du manuscrit, nous présentons dans le **quatrième chapitre**, les principaux résultats de la confrontation de l’approximation déterministe du modèle stochastique, aux données réelles. Nous commençons par une présentation du protocole expérimental de Landsberg et al. [55] sur le traitement du mélanome chez la souris par immunothérapie à l’aide de cellules T. Nous présentons, juste après, les données longitudinales de taille tumorale qui découlent de cette expérience. Nous présentons ensuite le système d’EDO simplifié afin de l’adapter à l’estimation de paramètres à partir des données réelles.

En effet, la limite déterministe originale du modèle stochastique individu-centré [6] n'est pas identifiable à partir des données de Landsberg et al. Nous faisons donc le choix de l'adapter à l'estimation en regroupant certains paramètres et en négligeant d'autres paramètres qui sont supposés avoir peu d'impact sur les événements qui nous intéressent (comme la rechute) et qui ne peuvent pas être estimés à partir des données de Landsberg et al. (Chapitre 4). A partir de ce système d'EDOs simplifié, nous définissons un modèle statistique non-linéaire à effets mixtes et procédons à l'estimation des paramètres de ce modèle mixte à l'aide de l'algorithme SAEM. Après une étape de sélection de modèles, nous obtenons, pour la première fois, une estimation des paramètres de notre modèle de mélanome à partir des données biologiques. Cette première étape permet de confirmer la validité du modèle qui s'ajuste très bien aux données des sujets et qui confirme des hypothèses formulées par les biologistes sur les mécanismes de rechute [1].

A l'aide des paramètres estimés, nous proposons d'évaluer la probabilité de rechute du mélanome en calculant la probabilité d'épuisement des cellules T. Le principe de notre approche pour ce calcul consiste simplement à simuler un nombre suffisant de trajectoires de la dynamique des cellules T actives à l'aide du modèle stochastique individu-centré (utilisant les paramètres estimés à partir de sa limite déterministe), et à compter le nombre de fois où les cellules T actives s'épuisent avant un certain temps durant l'immunothérapie (événement stochastique qui se réalise quand la trajectoire des cellules T actives atteint la valeur zero). Cependant, ce calcul de probabilité de rechute, basé sur des simulations du modèle stochastique individu-centré, implique un algorithme de simulation ayant une grande complexité en terme de coût de calcul [6]. En effet, chaque simulation d'une trajectoire des cellules T actives peut nécessiter la simulation de centaines de millions d'évènements stochastiques élémentaires (se déroulant au niveau cellulaire) (Chapitre 2). Par ailleurs, l'épuisement des cellules T actives peut être un événement stochastique rare (en fonction des valeurs des paramètres du modèle). Le calcul de sa probabilité peut donc nécessiter un nombre très important (des milliers) de simulations de trajectoires (suffisamment longues) afin d'arriver à une évaluation précise de la probabilité de survenue de l'évènement d'épuisement. Pour cette raison, nous optons pour une méthode d'estimation spécifique aux événements rares (l'algorithme *Importance Splitting* [19, 46, 64]) que nous adaptons au problème d'épuisement des cellules T. Par ailleurs, nous faisons des choix d'outils informatiques (langage de programmation rapide et serveurs de calculs dédiés) permettant de faire des gains considérables en temps de calcul. Grâce à cette évaluation de la probabilité de l'épuisement des cellules T actives, nous proposons une optimisation du protocole de traitement de Landsberg et al. [55] (basée sur l'optimisation de la dose et de l'instant auquel le traitement est administré).

Le **cinquième chapitre** du manuscrit se focalise sur l'application de la nouvelle méthodologie d'estimation basée sur les algorithmes EP et BP à l'approximation diffusion de notre modèle stochastique de mélanome. Nous mettons en évidence la délicatesse d'un tel problème

d'estimation dans un problème réel et complexe de modélisation mathématique. Nous commençons par un modèle de Markov caché simple ayant pour processus stochastique *latent* (non observé) le processus auto-regressif d'ordre 1 (AR(1)) observé avec du bruit gaussien à des instants discrets. Ce premier exemple, de part sa simplicité, permet de présenter l'ossature (déjà connue) de l'algorithme EP-BP utilisé pour l'approximation de la vraisemblance. Ensuite, nous considérons un modèle ayant pour processus stochastique latent le processus d'Ornstein Uhlenbeck observé avec du bruit gaussien à des instants discrets. Nous considérons, dans un premier temps, la solution exacte de l'EDS sous-jacente pour l'approximation de la vraisemblance à l'aide de l'algorithme EP-BP, et dans un second temps, sa solution approchée par un schéma d'Euler-Maruyama [39, 49, 95], en supposant que les instants d'observation du processus stochastique de diffusion sont suffisamment rapprochés. Le processus d'Ornstein Uhlenbeck nous permet ainsi d'évaluer l'impact de cette approximation d'Euler sur la qualité des résultats fournis par l'algorithme EP-BP. Enfin, nous appliquons l'algorithme EP-BP à l'approximation diffusion de notre modèle de mélanome, également observé avec du bruit gaussien à des instants discrets. Cette approximation stochastique étant définie par une EDS dont on ne sait pas calculer la solution analytique, nous considérons sa solution approchée par un schéma d'Euler-Maruyama, qui nous permet d'appliquer notre méthode d'approximation EP-BP. Les moments de l'approximation diffusion, requis par l'algorithme EP-BP, sont fournis par la méthode d'approximation de moments 2MA (qui est elle aussi combinée avec un schéma d'Euler dû à l'impossibilité de résoudre analytiquement les équations de moments fournies).

Pour chacun des HMMs (AR(1), Ornstein Uhlenbeck et EDS du mélanome), nous présentons des résultats sur l'approximation EP-BP des moments de leurs marginales a posteriori, i.e., les moments (moyenne et variance) des marginales du processus caché conditionnellement aux données observées et aux paramètres du modèle. Ces moments sont calculés à partir des approximations des messages de BP. De plus, pour les processus latents AR(1) et Ornstein Uhlenbeck, nous procédons à l'estimation des paramètres du modèle en maximisant la vraisemblance approchée par EP-BP. Nous présentons ces résultats d'optimisation en comparant, dans le cas de l'EDS d'Ornstein Uhlenbeck, les estimations obtenues avec la solution analytique à celles obtenues avec l'approximation d'Euler de cette solution de l'EDS. A noter que cette stratégie d'estimation, basée sur EP-BP, pour l'instant appliquée aux données simulées d'un seul individu sans mesures censurées, est toujours en cours d'amélioration, notamment afin d'arriver à une application numérique effective à l'EDS du mélanome, et à une extension de la méthode aux données longitudinales.

Notre principale contribution dans ce second projet porte ainsi sur l'adaptation de l'algorithme EP-BP afin d'en faire une nouvelle méthode d'approximation de la vraisemblance applicable aux modèles stochastiques de diffusion non linéaires multidimensionnels (comme l'approximation diffusion de notre modèle de mélanome). En effet, ce problème d'approximation

mation soulève beaucoup de problèmes calculatoires dûs à la complexité du processus latent. Par ailleurs, l'alternative consistant à utiliser l'algorithme d'approximation de moments 2MA, modifie la procédure habituelle d'obtention des approximations des messages par l'algorithme EP-BP standard. L'autre contribution importante dans cette partie concerne l'évaluation de l'impact de l'approximation d'Euler sur les résultats fournis par l'algorithme EP-BP.

Le **dernier Chapitre** de ce manuscrit est un chapitre de conclusion qui fait un point sur l'ensemble des travaux qui ont été effectués dans le cadre de cette thèse. Nous y présentons également les principales perspectives de la thèse sur le plan de l'estimation statistique mais aussi sur celui de la modélisation mathématique.

Chapitre 1

Le cancer, une maladie complexe

Le cancer est une maladie ou plutôt un groupe de maladies caractérisées par une multiplication et prolifération anarchique de cellules anormales dans l'organisme [41]. Il résulte de dysfonctionnements au niveau de certaines cellules. L'évolution du cancer, si elle n'est pas stoppée par un traitement adéquat, peut conduire à la mort. Dans ce chapitre, nous présentons des généralités sur le cancer et plus particulièrement, sur le cancer de la peau (mélanome). Nous présentons également les principaux traitements du cancer en mettant un accent particulier sur l'immunothérapie. L'objectif ici est de présenter ces notions sous l'angle de la biologie ou de la médecine afin de mieux comprendre les modèles mathématiques et l'inférence statistique qu'on aborde dans cette thèse. Nous invitons à la consultation de la littérature spécialisée pour une présentation approfondie des notions évoquées.

Sommaire

1.1	Généralités sur le cancer	10
1.1.1	Changements génétiques et division cellulaire incontrôlée	10
1.1.2	Croissance tumorale	10
1.1.3	Focus sur les cancers de la peau, cas du mélanome	11
1.2	Traitement du cancer	13
1.2.1	Chirurgie	13
1.2.2	Chimiothérapie	14
1.2.3	Radiothérapie	14
1.2.4	Immunothérapie	14
1.3	Immunothérapie du mélanome par transfert adoptif de cellules (ACT) . .	15
1.4	Enjeux mathématiques	17

1.1 Généralités sur le cancer

1.1.1 Changements génétiques et division cellulaire incontrôlée

Un organisme vivant est composé de plusieurs milliards de cellules de toutes sortes (peau, sang, moelle osseuse, poumon, etc.) [60]. Après un certain temps de vie, une cellule se divise en deux pour former de nouvelles cellules filles afin d'assurer le fonctionnement normal de l'organisme. Les gènes (constitués d'ADN) présents dans chaque cellule jouent un rôle essentiel dans le processus de division cellulaire. En effet, ce sont eux qui indiquent à la cellule comment se développer, fonctionner, se diviser et mourir. Lorsqu'un gène subit une mutation génétique (une modification rare, accidentelle ou provoquée, de l'information génétique contenue dans la séquence d'ADN), les instructions qu'il donne à la cellule peuvent empêcher celle-ci d'agir correctement [41]. Ainsi, chaque fois qu'une cellule se divise, il y a un risque qu'une erreur (changement génétique indésirable) survienne quand la cellule fabrique des copies de son ADN pour ses cellules filles. Cependant, l'organisme possède des mécanismes qui détectent ces erreurs et les réparent avant qu'elles ne soient transmises aux nouvelles cellules. Mais il arrive que des cellules échappent à ces mécanismes de réparation. A noter également qu'une séquence génétique mutée peut provenir d'un parent lors du processus de reproduction. On parlera dans ce cas de mutation héréditaire. Dans tous ces cas, les mutations génétiques peuvent avoir comme conséquence le développement de cellules moins sensibles à la régulation normale de la division cellulaire. En effet, grâce à l'accumulation de mutations génétiques, les cellules acquièrent la possibilité de produire leurs propres signaux de croissance cellulaire. Les mécanismes de défense de l'organisme, notamment le système immunitaire, peut détecter et détruire ces cellules anormales. Mais là encore, il arrive que les cellules anormales aient la possibilité de donner "un signal d'arrêt" qui empêche les cellules immunitaires de les détruire [58, 71]. Elles n'ont plus de barrières pour se diviser de façon effrénée et anarchique (Figure 1.1).

1.1.2 Croissance tumorale

Les cellules anormales se développant de façon incontrôlée forment (dans certains cas) une masse de cellules appelée *tumeur*. Cette tumeur peut être maligne ou bénigne. Une tumeur est maligne ou cancéreuse, quand elle se développe et se propage à d'autres parties du corps. Une tumeur est bénigne quand elle se développe mais ne se propage pas [16]. Cette différence entre tumeurs maligne et bénigne se fait au cours de la croissance tumorale. Au début, la tumeur vit des ressources (nutriments et oxygène) présentes dans son voisinage à travers les réseaux sanguins et lymphatiques qui l'entourent. A ce stade, la tumeur reste assez petite et difficilement décelable. La division cellulaire nécessitant beaucoup de ressources, pendant leur évolution, les cellules à la périphérie de la tumeur consomment presque à elles seules toutes les ressources disponibles. Cela peut conduire à un arrêt de la multiplication de ses cellules internes. Si la tumeur continue à croître, ses cellules internes finissent par se nécroser (mort

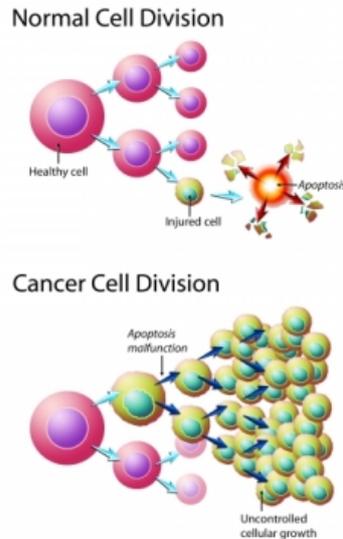


Figure 1.1 Haut : des cellules normales (en rouge avec un noyau violet, uniformément circulaire et centré) se développent normalement par division cellulaire. La cellule mutée (ayant son ADN endommagé) qui apparaît (en jaune avec un noyau vert ovale et dentelé) après quelques divisions cellulaires normales, meurt par apoptose. Bas : une cellule mutée échappe aux mécanismes de réparation de l'organisme et conduit à une prolifération anarchique de cellules anormales [41]. (Source image : Arnade-Colwill, Liam. (21 Décembre 2016). Hallmarks of Cancer - Sustained Proliferative Signaling (Propagation of Normal Cells vs. Cancer Cells) [image numérique]. Récupérée sur <https://www.slideshare.net/LiamArnadeColwill/hallmarks-of-cancer-sustained-proliferative-signaling>).

prématurée et non programmée de cellules). Ainsi, la difficulté d'accès aux ressources (pour les cellules internes) limite la croissance de la tumeur. Cela conduit généralement à une tumeur bénigne. Cependant, il arrive que la tumeur contourne cette difficulté d'alimentation en créant de nouveaux vaisseaux sanguins qui l'alimenteront directement. Ce processus, appelé angiogenèse, est une caractéristique des tumeurs malignes [53]. Les vaisseaux sanguins créés par angiogenèse, favorisent la croissance tumorale qui peut atteindre des proportions très importantes (des tumeurs peuvent atteindre la taille d'un organe). Ces vaisseaux sanguins permettent également aux cellules cancéreuses de se déplacer vers d'autres parties saines de l'organisme où elles formeront de nouvelles tumeurs appelées *métastases*. Ce processus, en se répétant incessamment, peut aboutir à la généralisation du cancer menaçant ainsi le fonctionnement de nombreux organes vitaux, voire la survie de l'organisme [41, 53, 60].

1.1.3 Focus sur les cancers de la peau, cas du mélanome

Le cancer étant une maladie causée par un dysfonctionnement des cellules, il peut se développer presque n'importe où dans l'organisme. On peut répartir les cancers en deux grandes catégories : les cancers solides (formant une tumeur solide) qui peuvent se développer à partir de n'importe quel tissu solide (peau, os, organes, etc.) et les cancers liquides (ou cancers hématologiques) qui ne forment pas de tumeur solide et touchent les cellules du sang, de la

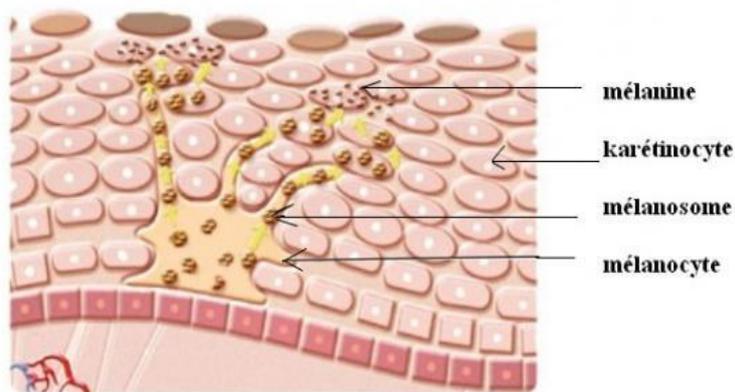


Figure 1.2 Schématisation des karetynoytes (cellules à partir desquelles se forment des carcinomes) et des melanocytes (cellules à partir desquelles se forment les mélanomes) dans l'épiderme. (Source image : Blog. Le mécanisme de pigmentation de la peau [image numérique]. Récupérée sur <http://tpe-peau-alimentation.e-monsite.com/pages/alimentation-et-pigmentation/1-2-le-mecanisme-de-pigmentation-de-la-peau.html>).

moelle osseuse et de la lymphe. Dans cette thèse, nous nous intéressons à un cancer formant une tumeur solide : le mélanome, un cancer de la peau.

Les cancers de la peau sont généralement classés en deux catégories : les carcinomes et les mélanomes. Les carcinomes sont des tumeurs se formant à partir des cellules d'une muqueuse ou d'un épithélium (tissu de recouvrement non vascularisé) comme les kératinocytes de l'épiderme (cellules produisant de la kératine qui donne à la peau sa dureté) (Figure 1.2). Les mélanomes sont des tumeurs malignes qui se forment dans les mélanocytes, des cellules se trouvant également dans l'épiderme. Elles produisent la mélanine (un pigment biologique) (Figure 1.2). Les carcinomes sont les cancers de la peau les plus fréquents mais les moins dangereux (ils entraînent rarement un décès) par opposition aux mélanomes qui sont plus rares mais beaucoup plus dangereux [61].

Le mélanome peut survenir à tout âge et se manifeste généralement par l'apparition d'une petite tache pigmentée sur une peau saine, ou souvent par la modification d'un grain de beauté préexistant. Il représente le plus grave des cancers de la peau du fait de sa grande capacité à générer des métastases. Aujourd'hui, on estime que tous les mélanomes sont malins [70]. Le mélanome représente un problème majeur de santé publique. Il est responsable de quasiment l'ensemble des décès causés par l'ensemble des cancers de la peau, et ses taux d'incidence et de mortalité sont en constante augmentation dans plusieurs pays, notamment où la majorité de la population a la peau blanche [35, 61, 99].

Concernant les causes des cancers de la peau, on pointe généralement du doigt l'exposition aux rayons ultraviolets (provenant du soleil ou de sources artificielles) [35, 61]. Même si le cancer de la peau peut se former n'importe où, les parties couramment exposées au soleil sont les plus à risque (visage, cou, mains, bras, etc.). Pour le cas particulier du mélanome,

on estime que les expositions intenses et de courte durée (provoquant des coups de soleil) accentuent ce risque [61, 99].

De manière générale, on considère qu'un certain nombre de comportements, d'habitudes alimentaires ou d'expositions physiques peuvent aggraver les cellules de l'organisme et favoriser ainsi l'apparition d'un cancer. Ces principaux facteurs de risque sont, entre autres, la consommation de tabac et/ou d'alcool, le surpoids ou l'obésité (généralement dûs à une alimentation déséquilibrée ou à un manque d'activité physique), l'exposition à certains virus ou bactéries [41, 60]. L'un des moyens de prévention pour diminuer la probabilité de survenue du cancer consiste donc à éviter ces facteurs de risques.

1.2 Traitement du cancer

De nos jours, le cancer peut généralement être traité efficacement lorsqu'il est diagnostiqué rapidement. Quand le médecin soupçonne un cancer, un diagnostic par imagerie médicale (scanner, IRM, échographie, tomographie, etc.) et par l'analyse au microscope d'un échantillon de la tumeur provenant d'une *biopsie* (prélèvement d'une partie de la tumeur, par exemple par ponction à travers la peau) est réalisé. L'ensemble de ces tests permet de savoir si les tissus sont vraiment cancéreux et, le cas échéant, de se faire une meilleure idée sur l'évolution de la maladie [60, 61]. Le type du cancer et les résultats du diagnostic dicteront le traitement à préconiser. A noter que quand le traitement est efficace, il peut conduire à une rémission (qui est qualifiée de complète quand on ne trouve plus aucun signe de cancer) [60]. Cette rémission peut durer si longtemps qu'on considère que le patient est complètement guéri. Mais il arrive qu'il y ait une rechute, i.e., que le cancer réapparaisse (due à la résistance de certaines cellules cancéreuses au traitement) [55, 79]. La compréhension des mécanismes de rechute, au coeur de cette thèse, est donc indispensable pour l'amélioration ou le perfectionnement des traitements.

Nous présentons ci dessous les principaux traitements du cancer de nos jours.

1.2.1 Chirurgie

Le traitement par la chirurgie constitue l'une des premières formes de traitement du cancer. Il consiste à enlever une tumeur (en partie ou en entier) à travers une opération chirurgicale. La possibilité d'enlever la tumeur en entier est généralement déterminée par sa localisation et son avancée. Par précaution, on ôte généralement un peu de tissu sain au delà de la zone affectée pour être sûr d'enlever toutes les cellules cancéreuses (quand cela est encore possible). Si la maladie est beaucoup plus avancée, on peut toujours enlever une partie de la tumeur afin de retarder son développement ou de réduire la douleur du patient [45, 60, 81].

1.2.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à donner des médicaments (pilules, injections, etc.) au patient atteint d'un cancer afin de tuer les cellules cancéreuses. Elle peut durer plusieurs mois. Les traitements par chimiothérapie utilisent des substances *cytotoxiques* (qui détruisent les cellules) en ciblant les cellules qui se divisent trop rapidement. Cela implique qu'au delà des cellules cancéreuses, d'autres cellules saines de l'organisme ayant cette caractéristique de division rapide (comme les cellules de l'intestin, du sang ou encore de la pousse des cheveux) sont également affectées par ce type de traitement. Cela conduit à une grande partie des effets secondaires observés chez les patients traités par chimiothérapie.

Le ciblage des cellules à division rapide fait que la chimiothérapie sera beaucoup plus efficace pour le traitement d'une bonne partie des cancers hématologiques (les leucémies ou les lymphomes) dont les cellules cancéreuses font des divisions cellulaires en continu. Pour le traitement des cancers à tumeur solide, la chimiothérapie sera beaucoup plus efficace contre les jeunes tumeurs contrairement aux tumeurs plus avancées dont le centre (avec une division cellulaire beaucoup moins rapide) est plus difficile à atteindre [3, 60].

1.2.3 Radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement du cancer au moyen de rayons X ou de substances radioactives. On concentre ces rayons directement sur les tumeurs afin de détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains périphériques.

La radiothérapie est préconisée pour traiter localement des cancers. En plus de la localisation et du type de la tumeur, l'indication de la radiothérapie repose également sur la sensibilité du patient aux rayonnements ionisants. C'est un traitement de courte durée qui peut être réalisé sans hospitalisation. Ces effets secondaires sont la plupart du temps relativement moins nombreux que lors d'une chimiothérapie. La radiothérapie est souvent associée à d'autres traitements comme la chirurgie et/ou la chimiothérapie afin de créer des thérapies plus personnalisées [43, 60].

1.2.4 Immunothérapie

L'immunothérapie est un traitement plus récent qui utilise des substances pouvant stimuler la défense immunitaire de l'organisme afin de d'augmenter son efficacité [58]. Le principe de l'immunothérapie repose sur le blocage du signal d'arrêt qui empêche les cellules immunitaires de détruire les cellules cancéreuses. Les traitements par immunothérapie forment, avec les thérapies ciblées (traitements visant à inhiber les voies moléculaires cruciales pour la croissance et le maintien de la tumeur), ce qu'on appelle aujourd'hui la médecine de précision dans le traitement du cancer [96]. Ils viennent compléter les traitements classiques.

Il existe plusieurs techniques d'immunothérapie. Certaines approches sont centrées sur la vaccination et ont pour but de prévenir ou de traiter un cancer [12]. D'autres approches

reposent sur l'inhibition des points de contrôle immunitaires (utilisés par les tumeurs pour se protéger contre les attaques du système immunitaire). Une autre stratégie repose sur l'utilisation des lymphocytes T ou cellules T (catégorie de globules blancs qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire) possédant des *récepteurs d'antigène chimérique* (molécules synthétisées qui permettent aux cellules immunitaires de reconnaître et de cibler des protéines présentes à la surface de cellules tumorales) [58, 71, 78, 79]. Par ailleurs, l'immunothérapie peut être locale (approche consistant à stimuler l'immunité locale à travers des irrigations locales à l'aide d'une solution immunothérapeutique) [82] ou générale (technique beaucoup plus fréquente consistant à faire des injections de produits immunothérapeutiques). Concernant le mode et la durée du traitement, actuellement beaucoup de médicaments d'immunothérapie (générale) sont administrés sous forme de perfusion toutes les 2, 3 voire 4 semaines selon les cas. La durée totale du traitement varie selon les patients dont les délais de réponse à la thérapie ne sont pas les mêmes [58, 71].

Depuis 2012, en dépit d'effets secondaires pouvant être graves (comme la baisse du nombre des cellules sanguines qui peut entraîner des infections, une anémie ou des saignements), les immunothérapies ont révolutionné le traitement du cancer [16, 47]. En effet, des résultats très encourageants ont été enregistrés, donnant de grands espoirs d'obtenir un bénéfice durable rarement atteint avec les autres traitements [47]. Cependant, plusieurs études sont toujours nécessaires pour mieux comprendre certains mécanismes [57] (comme la rechute ou la progression du cancer chez certains patients sous traitement) afin de fournir des traitements plus efficaces aux patients, tout en réduisant les dommages à court et à long terme.

1.3 Immunothérapie du mélanome par transfert adoptif de cellules (ACT)

Le transfert adoptif de cellules ou Adoptive Cell Transfer (ACT), est une technique d'immunothérapie qui traite le patient à l'aide de son propre système immunitaire en renforçant ce dernier grâce à un transfert de cellules possédant certaines fonctions immunitaires bénéfiques au patient [55, 77, 98]. Ces traitements procèdent généralement comme suit : dans un premier temps, on récupère des cellules immunitaires du patient, en particulier des lymphocytes T cytotoxiques ayant un grand pouvoir de reconnaissance, de ciblage et de destruction de cellules tumorales [77]. Ces cellules peuvent provenir du sang du patient ou souvent, d'un prélèvement par biopsie réalisé sur le site tumoral. Ensuite, les lymphocytes T sont manipulés en laboratoire afin de les multiplier ou de les ré-éduquer pour qu'ils reconnaissent plus facilement et plus spécifiquement les cellules tumorales. Enfin, les lymphocytes T multipliés et/ou stimulés sont ré-injectés au patient. La ré-injection faite directement dans le site tumoral permet souvent d'avoir de meilleurs résultats [82].

Les traitements ACT constituent une stratégie d'immunothérapie très prometteuse dans le traitement de plusieurs cancers. Par exemple, l'utilisation de lymphocytes T avec récepteurs

d'antigène chimérique rencontre du succès dans le traitement de certains cancers hématologiques comme le lymphome ou la leucémie [102]. Par ailleurs, la thérapie ACT a été testée sur des tumeurs solides à des stades avancés comme le cancer du poumon, le cancer du sein, ou encore le mélanome métastatique [2, 98].

Dans le cas du mélanome métastatique, le transfert adoptif conduit à des pourcentages de régression tumorale et de rémission élevés [78]. Cependant, il a été observé que des rechutes surviennent très souvent [79]. Dans un travail publié en 2012 dans *Nature*, Landsberg et co-auteurs ont réalisé un protocole expérimental original portant sur le traitement ACT du mélanome chez des souris afin de mieux comprendre les mécanismes de ces rechutes [55]. Ce protocole expérimental (qui rend bien compte des phases de régression tumorale, de rémission et de rechute) a été réalisé sur des souris (toutes porteuses de cellules cancéreuses du mélanome) réparties en 3 groupes : les souris non traitées jouant le rôle de groupe contrôle (qu'on notera groupe CTRL) et les souris traitées composées de deux sous-groupes : les souris traitées une fois par thérapie ACT (formant le groupe noté ACT) et les souris traitées deux fois par thérapie ACT (noté ACT+Re). L'approche thérapeutique ACT utilisée implique l'injection de lymphocytes T CD8+ (lymphocytes T cytotoxiques ayant à leur surface la protéine CD8 servant de récepteur). Ces lymphocytes T reconnaissent un antigène spécifique aux mélanocytes et sont capables de tuer, par apoptose (mort cellulaire programmée), des types différenciés de cellules de mélanome qu'on appellera dans la suite, des cellules de mélanome différenciées. Les auteurs de [55] ont constaté que la thérapie induit une inflammation et que les cellules de mélanome réagissent à ce changement environnemental en modifiant leur *phénotype* (l'ensemble de leurs traits observables). Ces cellules de mélanome passent d'un phénotype différencié à un phénotype dédifférencié en perdant les marqueurs spéciaux sur leur surface cellulaire. Cela conduit à un tissu tumoral constitué de cellules de mélanome différenciées et dédifférenciées. A noter que le changement au niveau du phénotype des cellules de mélanome est réversible (les cellules de mélanome dédifférenciées peuvent recouvrer leur type initial) et ne nécessite pas de division cellulaire ni de mutation. Par ailleurs, les auteurs de [55] ont montré que les *cytokines* (des messagers chimiques) pro-inflammatoires appelées TNF- α (Tumor Necrosis Factor) libérées dans le corps lors de l'inflammation induite par la thérapie ACT, renforcent le changement de type cellulaire. Comme les cellules T ne peuvent pas tuer les cellules de mélanome dédifférenciées, on observe une croissance de la tumeur conduisant à une rechute du cancer. Par ailleurs, il a été constaté qu'après un certain temps, les cellules T s'épuisent et ne fonctionnent plus efficacement (la quantité des cellules T actives diminue au delà d'un certain seuil). Cela provoque une croissance des cellules différenciées (en plus de celle des cellules dédifférenciées) conduisant là encore à une rechute. Ce problème a été abordé par les auteurs de [55] par une nouvelle stimulation et injection de cellules T chez certaines souris (formant le groupe ACT+Re). Cela a conduit à un retard dans l'apparition de la rechute chez ces souris.

Les auteurs de [6], dont le travail a été motivé par [55], estiment que les influences d'autres cellules immunitaires et cytokines de l'organisme, bien qu'elles existent, peuvent être négligées dans cette expérience particulière d'ACT thérapie, afin de simplifier l'étude mathématique des mécanismes de rechute considérés.

1.4 Enjeux mathématiques

En dépit de résultats encourageants enregistrés par l'immunothérapie [47, 57], il est toujours indispensable, afin d'obtenir des traitements plus efficaces avec moins d'effets secondaires, de mieux comprendre certains aspects de ces traitements prometteurs, notamment la rechute observée chez des patients traités. Cependant, il est très coûteux (en ressources et en temps) de réaliser des expériences biologiques et des essais cliniques afin d'étudier ces mécanismes de rechute. Comme alternative, la modélisation mathématique s'avère être un formidable outil pour émettre ou confirmer des hypothèses biologiques sur ces mécanismes. Dans le cas particulier de l'immunothérapie du mélanome par transfert adoptif de cellules T, Baar et al. [6] ont proposé un modèle mathématique de dynamique adaptative qui permet de modéliser le protocole expérimental de Landsberg et al. [55] afin d'étudier, d'un point de vue mathématique, la rechute du mélanome sous la thérapie ACT chez la souris. Cette thèse s'inscrit dans la continuité de ces travaux de modélisation mathématique de la dynamique du mélanome. L'un de ses principaux objectifs est de contribuer à la compréhension des mécanismes de rechute du mélanome sous la thérapie ACT, notamment grâce à l'exploitation (à travers l'inférence statistique) des données biologiques provenant de l'expérience de Landsberg et al. [55]. En effet, une fois qu'on valide le modèle mathématique (dont les paramètres sont estimés à partir des données biologiques), on peut tester des hypothèses biologiques sur les mécanismes de rechute du mélanome. Par ailleurs, les sujets ne réagissant pas tous de la même façon aux traitements (la thérapie pouvant réussir chez certains et échouer pour d'autres), il est important que le traitement soit le plus personnalisé possible afin de bien prendre en compte les paramètres individuels des sujets. Le modèle mathématique de mélanome, avec les paramètres appropriés, offre la possibilité de calibrer (optimiser) les paramètres du traitement (comme la dose et l'instant de restimulation) en vue de mieux prendre en compte les paramètres individuels.

Chapitre 2

Modélisation Mathématique du traitement du mélanome par Immunothérapie

Les progrès réalisés en immunothérapie du cancer pendant ces dernières années semblent conduire à une efficacité de plus en plus élevée des traitements [82, 102]. Cependant, certains aspects de ces nouveaux traitements prometteurs restent à comprendre, notamment les échecs des traitements, les rechutes et d'autres effets à long terme dont l'étude peut nécessiter des essais cliniques longs et coûteux. Une alternative à ces essais cliniques consiste à étudier les traitements via le développement de modèles mathématiques. Dans ce chapitre, nous présentons le modèle stochastique pour le traitement du mélanome par transfert adoptif de cellules T proposé en 2015 par Baar et al. [6] sur la base de l'expérience de Landsberg et al. [55].

Sommaire

2.1	Modélisation mathématique du cancer	20
2.2	Modèle stochastique individu-centré pour l'immunothérapie du mélanome par transfert adoptif de cellules T	21
2.2.1	Modélisation du temps d'attente d'un événement stochastique . . .	22
2.2.2	Processus de naissance et de mort pour l'évolution d'une population	23
2.2.3	Processus de naissance et de mort logistique pour l'évolution d'une population sous compétition	25
2.2.4	Modèle stochastique du mélanome pour les individus non traités. .	28
2.2.5	Equations de Lotka-Volterra pour la modélisation de la thérapie ACT	30
2.2.6	Modèle stochastique du mélanome pour les individus traités par ACT	31
2.2.7	Approximation déterministe du modèle stochastique d'ACT thérapie	32
2.2.8	Approximation stochastique du modèle d'ACT thérapie	35

2.1 Modélisation mathématique du cancer

La modélisation mathématique permet de représenter le système biologique (avec ses mécanismes sous-jacents) composé du cancer et de son environnement dans le corps du patient. L'analyse mathématique et/ou les simulations numériques de ces représentations permettent, lorsque les représentations sont bonnes, d'émettre ou de confirmer des hypothèses sur les mécanismes biologiques. Parmi les principaux modèles mathématiques proposés dans la littérature pour l'étude du cancer, nous distinguons deux grandes catégories : les modèles déterministes et les modèles stochastiques [83]. Certains modèles déterministes de cancer proposent des équations différentielles ordinaires (EDO) ou des équations aux dérivées partielles (EDP) pour modéliser la dynamique du cancer [8, 66, 93, 100]. Quant aux modèles stochastiques, ils sont utilisés quand les événements modélisés sont aléatoires. Parmi les modèles stochastiques de cancer les plus répandus, nous avons les processus de branchement, les processus de naissance et mort, et de façon générale, les modèles individu-centrés dont nous parlerons plus tard [6, 18, 20, 21]. Les processus stochastiques définis par des équations différentielles stochastiques (EDS) sont également courant dans les études du cancer [5, 6, 17, 74, 83]. Si les modèles stochastiques représentent plus fidèlement les mécanismes biologiques (très souvent aléatoires), il est à noter qu'ils sont plus complexes à mettre en oeuvre sur le plan algorithmique et nécessitent un temps de calcul plus important par rapport aux modèles déterministes. Le choix du modèle doit donc se faire sur la base de ces considérations afin de trouver un bon compromis entre la faisabilité (ou simplicité) et la précision dans la modélisation de la réalité.

Les modèles mathématiques (déterministes et stochastiques) qui modélisent les mécanismes régissant l'évolution de populations d'entités biologiques, soumises à la sélection naturelle, l'hérédité, et les mutations, sont qualifiés de modèles de dynamique adaptative [6, 18, 20, 21]. Ces modèles jouent un rôle essentiel dans la compréhension des phénomènes évolutifs comme la dynamique du cancer. Les modèles dits individu-centrés (utilisant des individus comme unité de base de la modélisation) sont un cas particulier de modèles de dynamique adaptative [6, 20]. Ils modélisent un ensemble d'individus ou d'agents évoluant suivant des règles dépendant de l'environnement. Bien que modélisés individuellement, la simulation de l'ensemble de ces individus conduit à l'émergence d'une structure globale. Les interactions entre les individus et leur environnement permet ainsi de décrire le comportement de la population globale. Dans cette thèse, nous considérons un modèle stochastique individu-centré, initialement proposé par Baar et al. [6] sur la base de l'expérience menée dans [55], pour l'étude de la rechute du mélanome traité par immunothérapie. Ce modèle stochastique individu-centré est décrit dans la section ci-dessous.

2.2 Modèle stochastique individu-centré pour l’immunothérapie du mélanome par transfert adoptif de cellules T

Le modèle stochastique pour l’étude de la croissance tumorale du mélanome sous thérapie ACT, est un processus Markovien de saut (Markov Jump Process ou MJP en anglais) à temps continu et à états discrets de quatre dimensions [6] qu’on notera X . Il modélise conjointement l’évolution, au cours du temps, des différentes populations biologiques considérées dans l’expérience de Landsberg et al. [55] (Chapitre 1.3), à savoir la population des cellules de mélanome différenciées qu’on notera $M(t)$ à l’instant t (représentant le nombre de cellules de mélanome différenciées à l’instant t), la population des cellules de mélanome dédifférenciées notée $D(t)$ (nombre de cellules de mélanome dédifférenciées à t), la population des cellules T cytotoxiques notée $T(t)$ (nombre de cellules T à t) et la population des cytokines TNF- α , des messagers chimiques, notée $A(t)$ (nombre de cytokines TNF- α à t)

$$X(t) = (M(t), D(t), T(t), A(t)) \in \mathbb{N}^4. \quad (2.1)$$

L’une des principales caractéristiques de ce processus stochastique individu-centré est la modélisation de la reproduction (via la division cellulaire) et de la mort naturelle (par apoptose) des cellules de cancer, des cellules T actives (stimulées) et des cytokines TNF- α . Ces modélisations sont faites en utilisant des processus de naissance et de mort [48] décrits dans la Section 2.2.2. Nous faisons le choix de modéliser la fatigue d’une cellule T (déblocage du signal d’arrêt lancé par les cellules cancéreuses ou désactivation de la cellule T) comme la mort d’une cellule T active. A noter que ce choix de modélisation est une simplification notable du mécanisme de l’épuisement des cellules T qui est généralement considérée comme la dernière étape d’un processus complexe qui commence par une perte progressive des fonctions effectrices des cellules T (telles que la production de cytokines et la capacité de dégranulation, i.e., capacité à libérer des molécules pour tuer les cellules cancéreuses). Comme autre caractéristique principale, le processus stochastique modélise des compétitions entre les cellules cancéreuses pour l’accès aux ressources disponibles dans leur environnement à l’aide de termes logistiques dans les processus de naissance et de mort (Section 2.2.3). Il modélise également le changement de phénotype d’une cellule de mélanome différenciée vers une cellule de mélanome dédifférenciée, et vice versa, à l’aide de termes relatifs à ces changements (Section 2.2.4). Enfin, il modélise la destruction des cellules de mélanome différenciées par les cellules T actives en utilisant un système prédateur-proie (sections 2.2.5, 2.2.6) [11, 21]. Ces différents processus stochastiques élémentaires, et leur emboîtement pour constituer le modèle stochastique individu-centré d’immunothérapie du mélanome, sont décrits dans les sections suivantes. Nous proposons des simulations de ces processus stochastiques pour mettre en évidence certains aspects théoriques de ces modèles mathématiques (comme la convergence du processus stochastique vers une limite déterministe). Nous présentons également dans ce

chapitre, une approximation déterministe (définie par une EDO) et une approximation stochastique de diffusion (définie par une EDS) du modèle initial. Ces approximations servent d'alternatives au modèle individu-centré, notamment pour la simulation numérique et l'inférence statistique. Pour l'approximation diffusion, nous présentons la méthode d'approximation de moments 2MA [23, 54] afin de caractériser, par exemple, la trajectoire moyenne du processus stochastique de diffusion ou l'écart moyen à cette trajectoire moyenne.

2.2.1 Modélisation du temps d'attente d'un événement stochastique

Les différents évènements (division cellulaire, mort cellulaire, changement de type de cellule de mélanome, etc.) se produisent à des temps aléatoires suivant des lois exponentielles dont les taux sont des paramètres du modèle [6]. L'hypothèse selon laquelle les temps aléatoires suivent des lois exponentielles, très généralement retenue dans de tels modèles stochastiques [6, 20], est une simplification de mécanismes biologiques assez complexes afin d'assurer des propriétés mathématiques agréables. Avant d'aller plus loin, nous énonçons d'abord quelques définitions et théorèmes sur la modélisation de ces temps aléatoires [97].

Soit l'espace probabilisé (Ω, \mathcal{F}, P) où l'ensemble Ω représente un univers discret inclus dans \mathbb{N}^d , $d \in \{1, 2, 3, 4\}$ (selon le nombre de populations de cellules qu'on regarde) et $\mathcal{F} \subset \mathcal{P}(\Omega)$ (l'ensemble des parties de Ω) une tribu sur Ω .

Définition 2.2.1. *Un processus ponctuel est un processus décrivant la distribution aléatoire de points sur la droite réelle positive [97].*

Une réalisation d'un tel processus peut être représentée par une collection $0 < T_1 < T_2 < \dots$ de nombres réels positifs, correspondant à la position des points sur \mathbb{R}_+ (on fixe $T_0 = 0$). Une autre façon de représenter le processus ponctuel consiste à considérer la séquence $\Delta T_1, \Delta T_2, \dots$ des distances successives entre deux points. La relation entre ces variables et les T_0, T_1, T_2, \dots est donnée par :

$$\Delta T_k = T_k - T_{k-1}, \quad T_k = \sum_{i=1}^k \Delta T_i$$

Définition 2.2.2. *Soit $\Delta T_1, \Delta T_2, \dots$ une séquence de variables aléatoires satisfaisant $\mathbb{P}(\Delta T_k > 0) = 1$ pour tout $k \geq 1$. Soit $T_0 = 0$ et $T_n = \sum_{i=1}^n \Delta T_i$. Enfin, soit $W_t = \sup\{n \geq 0, T_n \leq t\}$. Le processus $\{W_t\}_{t \geq 0}$ est appelé processus de comptage.*

Dans la suite, on supposera qu'un processus de comptage satisfait presque sûrement $T_n \rightarrow \infty$ quand $n \rightarrow \infty$. Les variables aléatoires (ΔT_i) sont appelées temps d'attente du processus $\{W_t\}_{t \geq 0}$.

Définition 2.2.3. *Un Processus Ponctuel de Poisson (PPP) d'intensité λ est un processus de comptage dont les temps d'attente sont indépendants, identiquement distribués (iid) et qui suivent une loi exponentielle de paramètre λ .*

Nous pouvons énoncer à présent deux théorèmes importants sur les PPPs qui seront utilisés tout au long de cette section.

Théorème 2.2.1. *La superposition de plusieurs PPPs indépendants donne un PPP [97] : Soit $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ et $\lambda = \lambda_1 + \lambda_2$. Soit $(W_t^{(1)})_{t \geq 0}$ et $(W_t^{(2)})_{t \geq 0}$ deux PPPs indépendants d'intensités λ_1 et λ_2 . Alors, le processus défini par $W_t = W_t^{(1)} + W_t^{(2)}$ est un PPP d'intensité λ .*

Théorème 2.2.2. *Un PPP se décompose en des PPPs indépendants [97] : Soit W_t un PPP d'intensité λ . Colorions, de façon indépendante, en rouge et en bleu les points générés par ce PPP, respectivement avec une probabilité p et $1 - p$, pour $p \in [0, 1]$. Alors, les ensembles des points bleus et rouges définissent deux PPPs indépendants, respectivement d'intensités λp et $\lambda(1 - p)$.*

2.2.2 Processus de naissance et de mort pour l'évolution d'une population

Représentons le nombre d'individus dans une population à l'instant $t \in \mathbb{R}_+$ par un processus $\{X(t)\}$. A ce stade, $X(t) \in \mathbb{N}$ (une seule population de cellules).

Définition 2.2.4. *Le processus $\{X(t)\}$ est un processus de naissance et de mort s'il correspond à un processus de Markov à temps continu à valeurs dans \mathbb{N} telles que les seules transitions possibles à partir d'un état N soient les états $N + 1$ ou $N - 1$ [48].*

Nous décrivons ci-dessous, au niveau cellulaire, des processus stochastiques dont la superposition donnera, par définition, un processus de naissance et de mort.

Au niveau individuel : Symbolisons par un point bleu \bullet une cellule cancéreuse. Nous supposons que les seules évolutions ou transitions possibles pour cette cellule sont : une division cellulaire (naissance) avec un taux b ou une mort avec un taux d . Ces transitions sont schématisées de la façon suivante :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \bullet \rightarrow \bullet \bullet & \text{avec un taux } b \\ \bullet \rightarrow \dagger & \text{avec un taux } d \text{ (}\dagger \text{ symbolise la mort cellulaire),} \end{array} \right.$$

signifiant que le temps d'attente ΔT_k avant la k -ème reproduction (respectivement la k -ème mort) est modélisé par une loi exponentielle de paramètre b (respectivement de paramètre d). Nous considérons que les temps d'attente $\Delta T_1, \Delta T_2, \dots$ sont indépendants et identiquement distribués. Ainsi, selon la **Définition 2.2.3**, le processus de comptage associé à la séquence de variables aléatoires $(\Delta T_k)_{k \in \mathbb{N}}$ est un processus de comptage associé à un PPP d'intensité b pour l'événement de reproduction (respectivement d'intensité d pour l'événement de mort).

Au niveau de la population : Considérons la variable aléatoire $M(t) \in \mathbb{N}$ représentant la population à l'instant t . Les transitions possibles à partir de $M(t)$ sont données par :

$$\left\{ \begin{array}{ll} M(t) \rightarrow M(t) + 1 & \text{avec un taux } bM(t) \\ M(t) \rightarrow M(t) - 1 & \text{avec un taux } dM(t) \end{array} \right.$$

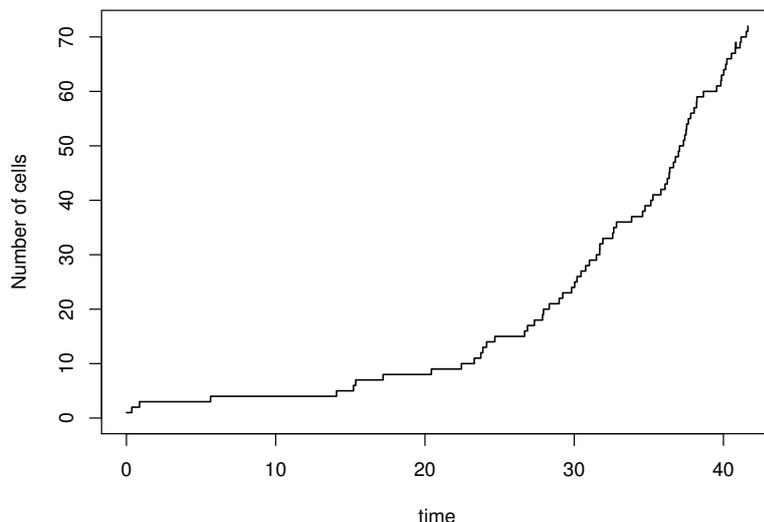


Figure 2.1 Simulation d'un processus de naissance et de mort représentant la taille d'une population de cellules (le nombre de cellules) au cours du temps (jour) pour une taille initiale $M_0 = 1$ et les taux $b = 0.12 > d = 0.02$.

Les taux sont multipliés par $M(t)$ car nous avons pour chacun des deux types d'évènement une superposition de $M(t)$ PPPs indépendants (un PPP de paramètre $bM(t)$ pour les événements de naissance et un PPP de paramètre $dM(t)$ pour les événements de mort (Théorème 2.2.1)). Nous décrivons maintenant la simulation d'un tel processus et son approximation en grande population.

Simulation d'un processus de naissance et de mort.

Si les événements de naissance et de mort sont indépendants, par le principe de superposition nous pouvons considérer simplement un PPP décrivant l'ensemble des événements de naissance et de mort. Ensuite, indépendamment pour chaque évènement nous décrétons qu'il s'agit d'une naissance avec probabilité $\frac{b}{b+d}$ et d'un décès avec probabilité $\frac{d}{b+d}$ (selon une loi de Bernoulli). Ainsi, avec une population initiale M_0 , si nous avons une naissance, le temps d'attente pour le prochain évènement est modélisé par $\exp((b+d)(M_0+1))$ et si nous avons une mort, il est modélisé par $\exp((b+d)(M_0-1))$ et ainsi de suite pour les prochains évènements. L'évolution de ce processus est présentée dans la Figure 2.1 partant de la valeur initiale $M_0 = 1$.

L'approximation en grande population du processus de naissance et de mort.

Soit $K \in \mathbb{N}^*$ un entier fixé. A l'instant t , considérons la quantité $M_K(t) = \frac{M(t)}{K}$ (la taille de la population de cellules redimensionnée par K). Les transitions possibles de $M_K(t)$ sont données par :

$$\begin{cases} M_K(t) \rightarrow \frac{M(t)+1}{K} & \text{avec un taux } bM_K(t)K \\ M_K(t) \rightarrow \frac{M(t)-1}{K} & \text{avec un taux } dM_K(t)K \end{cases}$$

Les sauts du processus $\{M_K(t), t \geq 0\}$ sont d'amplitude $\pm \frac{1}{K}$ et les taux sont multipliés par K .

Théorème 2.2.3. [32] Soit $M(0) = M_0$ et supposons que : $\lim_{K \rightarrow \infty} M_K(0) \stackrel{d}{=} n_0$, où la limite n_0 constitue une limite en loi et est supposée déterministe. Nous supposons également que $0 < |d|, |b| < \infty$. Alors, sur tout intervalle de temps fini $[0, t_F]$, la suite des processus $\{M_K(t)\}_{K \in \mathbb{N}^*}$ converge en loi :

$$\lim_{K \rightarrow \infty} (M_K(t))_{t \in [0, t_F]} \stackrel{d}{=} (n^*(t))_{t \in [0, t_F]}$$

avec n^* solution de $\dot{n}_M(t) = (b - d)n_M(t)$ avec condition initiale n_0 .

Ce théorème est une loi des grands nombres. Lorsque K augmente, les fluctuations du modèle stochastique deviennent moins importantes et le modèle converge vers le modèle déterministe.

Pour simuler un tel processus redimensionné, il faut diviser $M(t)$ par K et multiplier les taux b et d par K . Par ailleurs, il est primordial de remettre à l'échelle la valeur initiale $M_K(0)$ telle que $M_K(0) > 0$ quand $K \rightarrow \infty$. Dans la Figure 2.2, nous représentons quatre processus de naissance et de mort avec les mêmes taux de naissance et de mortalité et des valeurs différentes de K . Nous notons que nous nous rapprochons de la limite déterministe du processus lorsque la valeur de K augmente.

Nous présentons ci-dessous, une version non linéaire du processus de naissance et de mort, appelée *processus de naissance et de mort logistique*, permettant de modéliser la compétition qui peut exister entre les individus de la population afin d'accéder aux ressources souvent limitées dans l'environnement.

2.2.3 Processus de naissance et de mort logistique pour l'évolution d'une population sous compétition

Le processus de naissance et de mort logistique est un processus de naissance et de mort intégrant un terme de compétition [6, 20]. Lorsqu'il existe une ressource fixe pour tous les individus de la population (par exemple, la population de cellules cancéreuses face à la place limitée dans la souris), il existe généralement une compétition entre les individus pour accéder à cette ressource qui leur permet de survivre [20]. Le rôle de cette compétition est de réguler l'évolution de la population. Avec un processus de naissance et de mort logistique, les transitions possibles sont données, pour une seule cellule, par :

$$\begin{cases} \bullet \rightarrow \bullet \bullet & \text{avec un taux } b \\ \bullet \rightarrow \dagger & \text{avec un taux } d + cM(t) \end{cases}$$

Désormais, chaque individu peut avoir une mort "naturelle" ou une mort due à la compétition avec tous les autres individus de la population. Au niveau de la population, à l'instant t , nous

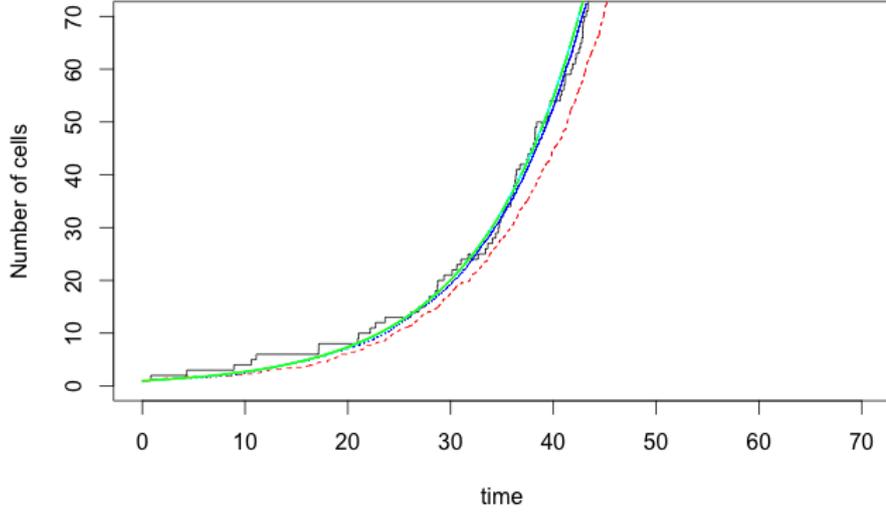


Figure 2.2 Simulation de processus de naissance et de mort redimensionnés par différentes valeurs de K : $K = 1$ (ligne solide en noir), $K = 10$ (ligne en tirets en rouge), $K = 100$ (ligne pointillée en bleu), $K = 1000$ (ligne pointillée et en tirets en cyan) and $K = \infty$ (ligne en longs tirets en vert). Taille initiale : $n_0 = M_K(0) = \frac{K}{K} = 1$, taux $b = 0.12 > d = 0.02$.

avons ces transitions possibles pour $M(t)$:

$$\begin{cases} M(t) \rightarrow M(t) + 1 & \text{avec un taux } bM(t) \\ M(t) \rightarrow M(t) - 1 & \text{avec un taux } (d + cM(t))M(t) \end{cases}$$

L'approximation en grande population donne :

$$\begin{cases} M_K(t) \rightarrow \frac{M(t)+1}{K} & \text{avec un taux } bM_K(t)K \\ M_K(t) \rightarrow \frac{M(t)-1}{K} & \text{avec un taux } (d + cKM_K(t))M_K(t)K \end{cases}$$

Nous avons le théorème suivant :

Théorème 2.2.4. [32] Nous supposons que : $\lim_{K \rightarrow \infty} M_K(0) \stackrel{d}{=} n_0$, où la limite n_0 constitue une limite en loi et est supposée déterministe. Nous supposons également que $0 < |c|, |d|, |b| < \infty$. Alors, sur tout intervalle de temps fini $[0, t_F]$, la suite des processus $\{M_K(t)\}$ associée au taux de compétition $c^K = \frac{c}{K}$ converge en loi :

$$\lim_{K \rightarrow \infty} (M_K(t))_{t \in [0, t_F]} \stackrel{d}{=} (n^*(t))_{t \in [0, t_F]}$$

avec n^* solution de $\dot{n}_M(t) = (b - d - cn_M(t))n_M(t)$ avec la condition initiale n_0 .

A noter que nous redimensionnons le taux de compétition c (associé au terme quadratique) en le divisant par K . Sans ce redimensionnement, le taux de mortalité sera si élevé que le système déterministe tendra systématiquement vers 0.

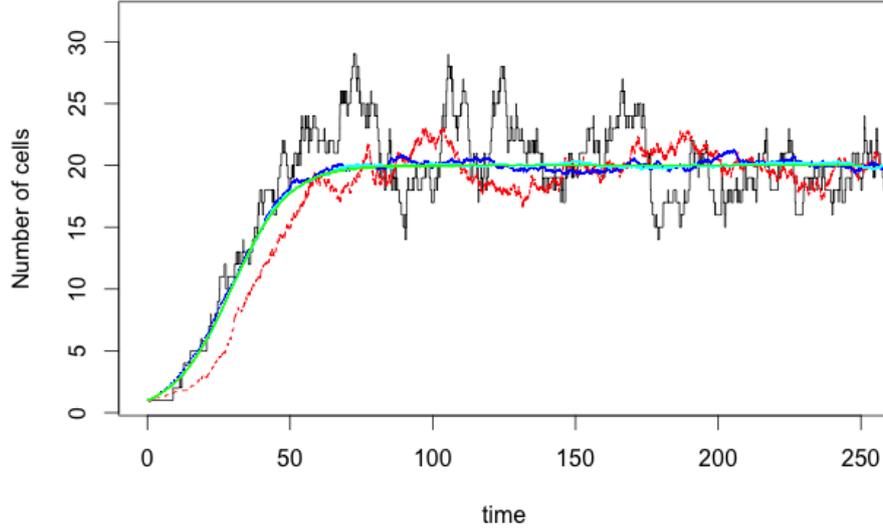


Figure 2.3 Simulation de processus de naissance et de mort logistiques redimensionnés par différentes valeurs de K : $K = 1$ (ligne solide en noir), $K = 10$ (ligne en tirets en rouge), $K = 100$ (ligne pointillée en bleu), $K = 1000$ (ligne pointillée et en tirets en cyan) and $K = \infty$ (ligne en longs tirets en vert). Taille initiale : $n_0 = M_K(0) = \frac{K}{K} = 1$, taux $b = 0.12$, $d = 0.02$, $c = 5.10^{-03} \Rightarrow \frac{b-d}{c} = 20$ (point fixe non trivial).

Les solutions de l'équation $\dot{n}_M = 0$ sont $n_M = 0$ (triviale) et $n_M = \frac{b-d}{c}$. Ces solutions représentent les points fixes [6]. Pour le point fixe non trivial, nous notons que (pour des taux de naissance et de mortalité b et d fixés), la valeur du point fixe est inversement proportionnelle à la valeur de c . Ainsi, pour les valeurs de c telles que $c \ll (b-d)$, la valeur du point fixe est très grande. Pour K fixé, le processus $\{M_K(t)\}$ est attiré vers la valeur $\frac{K(b-d)}{c}$ qui est d'ordre K et qui est interprétée comme la capacité de charge du milieu.

Pour simuler le processus de naissance et de mort logistique, nous considérons une loi exponentielle de paramètre $(b+d+cM)M$ pour générer aléatoirement un ensemble de points. Ensuite, indépendamment pour chaque évènement nous décrétons qu'il s'agit d'une naissance avec probabilité $\frac{b}{b+d+cM}$ et d'un décès avec probabilité $\frac{d+cM}{b+d+cM}$ (Théorème 2.2.2). La Figure 2.3 illustre l'évolution de processus de naissance et de mort logistiques redimensionnés par différentes valeurs de K pour montrer la convergence du processus stochastique vers sa limite déterministe (en partant de la valeur initiale $M_0 = 1$).

Comme le montre la Figure 2.4, nous pouvons initialiser le processus de naissance et de mort logistique avec une taille de population initiale $M_0 > 0$ supérieure ou inférieure au point fixe non trivial, la taille de la population se stabilisera toujours à ce point fixe. Nous disons que ce point fixe est attractif, et il s'avère que son domaine d'attraction est la droite réelle positive (sans compter le zéro).

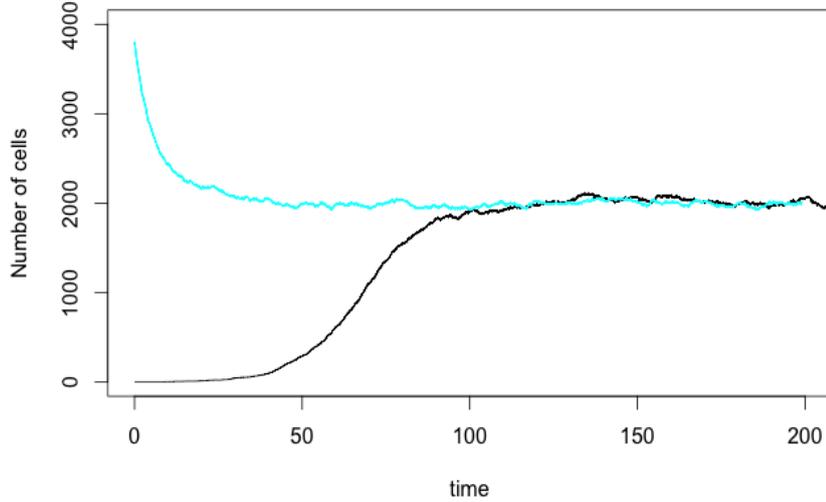


Figure 2.4 Processus de naissance et de mort logistique : convergence de la taille de la population vers le point fixe non trivial $\frac{b-d}{c} = 2000$ partant de $M_0 = 1$ (en noir) et $M_0 = 3800$ (en cyan), pour $b = 0.12$, $d = 0.02$, $c = 0.00005$.

Les processus stochastiques déjà présentés permettent de modéliser la dynamique du mélanome pendant sa phase de croissance (avant le début du traitement).

2.2.4 Modèle stochastique du mélanome pour les individus non traités.

L'évolution des populations de cellules de mélanome chez les souris contrôles (groupe CTRL) est modélisée par le processus stochastique bi-dimensionnel $X(t) = (M(t), D(t)) \in \mathbb{N}^2$, où les composantes $M(t)$ (la taille de la population des cellules de mélanome différenciées) et $D(t)$ (la taille de la population des cellules de mélanome dédifférenciées) dépendent mutuellement l'une de l'autre et sont modélisées chacune par la superposition de processus de naissance et de mort logistiques, avec des termes supplémentaires pour prendre en compte les changements de phénotype entre les deux types de cellule de mélanome.

Symbolisons par un point bleu \bullet une cellule de mélanome différenciée et par un point rouge \bullet une cellule de mélanome dédifférenciée. Les transitions possibles du modèle stochastique individu-centré des souris contrôles sont données, au niveau cellulaire, par :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \bullet \rightarrow \bullet \bullet & \text{avec un taux } b_M \\ \bullet \rightarrow \dagger & \text{avec un taux } d_M + c_{MM}M(t) + c_{MD}D(t) \\ \bullet \rightarrow \bullet \bullet & \text{avec un taux } b_D \\ \bullet \rightarrow \dagger & \text{avec un taux } d_D + c_{DD}D(t) + c_{DM}M(t) \\ \bullet \rightarrow \bullet & \text{avec un taux } s_{MD} \\ \bullet \rightarrow \bullet & \text{avec un taux } s_{DM} \end{array} \right.$$

où b_M et b_D sont respectivement les taux de division des cellules de mélanome différenciées et dédifférenciées, et d_M et d_D , respectivement leur taux de mort ; pour les termes logistiques, on a une compétition entre une cellule différenciée \bullet et toutes les autres cellules différenciées avec un taux $c_{MM}M(t)$, une compétition entre une cellule différenciée \bullet et toutes les cellules dédifférenciées avec un taux $c_{MD}D(t)$, une compétition entre une cellule dédifférenciée \bullet et toutes les autres cellules dédifférenciées avec un taux $c_{DD}D(t)$, et une compétition entre une cellule dédifférenciée \bullet et toutes les cellules différenciées avec un taux $c_{DM}M(t)$; le passage d'une cellule de mélanome différenciée à une cellule de mélanome dédifférenciée se fait avec un taux s_{MD} ; et le passage d'une cellule de mélanome dédifférenciée à une cellule de mélanome différenciée avec un taux s_{DM} . Ainsi, toutes les cellules interagissent avec toutes les autres indépendamment de la géométrie de la tumeur.

Au niveau de la population, les transitions du modèle stochastique de dynamique du mélanome chez les souris contrôles sont données à l'instant t par :

$$\left\{ \begin{array}{ll} M(t) \rightarrow M(t) + 1 & \text{avec un taux } b_M M(t) \\ M(t) \rightarrow M(t) - 1 & \text{avec un taux } (d_M + c_{MM}M(t) + c_{MD}D(t))M(t) \\ D(t) \rightarrow D(t) + 1 & \text{avec un taux } b_D D(t) \\ D(t) \rightarrow D(t) - 1 & \text{avec un taux } (d_D + c_{DD}D(t) + c_{DM}M(t))D(t) \\ (M(t), D(t)) \rightarrow (M(t) - 1, D(t) + 1) & \text{avec un taux } s_{MD}M(t) \\ (M(t), D(t)) \rightarrow (M(t) + 1, D(t) - 1) & \text{avec un taux } s_{DM}D(t) \end{array} \right.$$

Le théorème ci-dessous donne la limite en grande population.

Théorème 2.2.5. [32] Soient $M_K(t) = \frac{M(t)}{K}$ et $D_K(t) = \frac{D(t)}{K}$. Supposons que

$$\lim_{K \rightarrow \infty} (M_K(0), D_K(0)) \stackrel{d}{=} (n_{M_0}, n_{D_0})$$

où la limite (n_{M_0}, n_{D_0}) constitue une limite en loi et est supposée déterministe. Supposons également que

$$0 < |c_{MM}|, |c_{MD}|, |c_{DM}|, |c_{DD}|, |s_{MD}|, |s_{DM}|, |d_M|, |d_D|, |b_M|, |b_D| < \infty.$$

Alors, sur tout intervalle de temps fini $[0, t_F]$, la suite des processus $(M_K(t), D_K(t))$ associée aux taux de compétition $c_{MM}^K = \frac{c_{MM}}{K}$, $c_{MD}^K = \frac{c_{MD}}{K}$, $c_{DM}^K = \frac{c_{DM}}{K}$, $c_{DD}^K = \frac{c_{DD}}{K}$ converge en loi :

$$\lim_{K \rightarrow \infty} (M_K(t), D_K(t))_{t \in [0, t_F]} \stackrel{d}{=} (n_M^*(t), n_D^*(t))_{t \in [0, t_F]},$$

avec $(n_M^*(t), n_D^*(t))$ solution du système déterministe :

$$\begin{cases} \dot{n}_M(t) = (b_M - d_M - c_{MM}n_M(t) - c_{MD}n_D(t))n_M(t) - s_{MD}n_M(t) + s_{DM}n_D(t) \\ \dot{n}_D(t) = (b_D - d_D - c_{DD}n_D(t) - c_{DM}n_M(t))n_D(t) + s_{MD}n_M(t) - s_{DM}n_D(t), \end{cases} \quad (2.2)$$

avec la condition initiale (n_{M_0}, n_{D_0}) .

Afin d'étendre le modèle de dynamique de mélanome des souris contrôles aux souris traitées par la thérapie ACT [55], nous modélisons la phase de traitement (incluant les cellules T et les cytokines en plus des cellules cancéreuses) à l'aide d'un modèle proie-prédateur décrit ci-dessous.

2.2.5 Equations de Lotka-Volterra pour la modélisation de la thérapie ACT

Les équations de prédation de Lotka-Volterra, également connues sous le nom d'équations proie-prédateur [21, 23], sont des modèles mathématiques utilisés pour décrire l'évolution d'un système (biologique) dans lequel une population de proies (comme celle des cellules de mélanome différenciées) interagit avec une population de prédateurs (comme celle des cellules T cytotoxiques). Dans ces modèles, on suppose que : en l'absence de prédateurs, la population des proies augmente de façon exponentielle, et en l'absence de proies, la population des prédateurs décroît de manière exponentielle.

Afin de décrire les transitions d'un système proie-prédateur pour l'immunothérapie du mélanome, symbolisons par un point vert \bullet une cellule T cytotoxique et notons $X(t) = (M(t), T(t))$ le processus stochastique bi-dimensionnel décrivant l'évolution conjointe des populations des cellules de mélanome différenciées $M(t)$ et des cellules T cytotoxiques $T(t)$. Au niveau individuel, l'ensemble des transitions est donné par :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \bullet \rightarrow \bullet \bullet & \text{avec un taux } b_M \\ \bullet \rightarrow \dagger & \text{avec un taux } d_M + d_M^{[T]}T(t) \\ \bullet \rightarrow \bullet \bullet & \text{avec un taux } b_T^{[N]} + b_T M(t) \\ \bullet \rightarrow \dagger & \text{avec un taux } d_T \end{array} \right.$$

où b_M et d_M sont respectivement les taux de division et de mort naturelle des cellules de mélanome différenciées ; $d_M^{[T]}T(t)$ le taux de mort, induite par la thérapie ACT, des cellules de mélanome différenciées ; $b_T^{[N]}$ et d_T , respectivement les taux de division et de mort naturelle des cellules T ; et $b_T M(t)$ le taux de division, induite par la thérapie ACT, des cellules T. Les transitions possibles au niveau de la population sont données, à l'instant t , par :

$$\left\{ \begin{array}{ll} M(t) \rightarrow M(t) + 1 & \text{avec un taux } b_M M(t) \\ M(t) \rightarrow M(t) - 1 & \text{avec un taux } (d_M + d_M^{[T]}T(t))M(t) \\ T(t) \rightarrow T(t) + 1 & \text{avec un taux } (b_T^{[N]} + b_T M(t))T(t) \\ T(t) \rightarrow T(t) - 1 & \text{avec un taux } d_T T(t) \end{array} \right.$$

La limite en grande population du processus stochastique proie-prédateur $X(t) = (M(t), T(t))$ est solution du système déterministe donné par les équations

$$\begin{cases} \dot{n}_M(t) &= n_M(t) (b_M - d_M - d_M^{[T]}n_T(t)) \\ \dot{n}_T(t) &= n_T(t) (b_T^{[N]} + b_T n_M(t) - d_T) \end{cases}$$

avec la condition initiale (n_{M_0}, n_{T_0}) .

En combinant un système proie-prédateur (qui modélise la thérapie ACT du mélanome) avec des processus de naissance et de mort logistiques (modélisant la croissance tumorale), nous obtenons le modèle stochastique individu-centré de mélanome présenté ci-dessous.

2.2.6 Modèle stochastique du mélanome pour les individus traités par ACT

L'évolution des cellules tumorales sous traitement ACT est modélisée par le processus stochastique quadridimensionnel $X(t) = (M(t), D(t), T(t), A(t)) \in \mathbb{N}^4$ dans lequel interagissent les différentes populations de cellules impliquées dans la thérapie ACT (cellules cancéreuses, cellules T et cytokines). Ce processus stochastique est constitué de processus de naissance et de mort logistiques pour la modélisation de la croissance tumorale et de la compétition entre cellules cancéreuses pour accéder aux ressources (nutriments, oxygène, etc.) dans la souris. Ces processus de naissance et de mort sont combinés à un système proie-prédateur afin de modéliser la thérapie ACT, i.e., l'interaction entre la population des cellules de mélanome différenciées $M(t)$ et celle des cellules T cytotoxiques $T(t)$. La production de cytokines TNF_α , caractérisant l'inflammation causée par la thérapie ACT, est modélisée par deux transitions supplémentaires proportionnelles au produit des populations de cellules T et de mélanome différenciées. Leur mort est modélisée par un processus de mort. Le modèle complet, décrit ci-dessous, a été introduit dans Baar et al. [6]. Afin de décrire ses transitions possibles, symbolisons par un point noir \bullet une cytokine TNF_α (leur population à l'instant t étant notée $A(t)$). Au niveau individuel et au niveau de la population, ces transitions possibles sont les suivantes :

Croissance tumorale

Reproduction de cellules différenciées : $\bullet \rightarrow \bullet \bullet$ avec un taux b_M

$$(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t) + 1, D(t), T(t), A(t)), \text{ taux } b_M M(t)$$

Mort de cellules différenciées : $\bullet \rightarrow \dagger$ avec un taux $d_M + c_{MM}M(t) + c_{MD}D(t)$

$$(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t) - 1, D(t), T(t), A(t)), \text{ taux } (d_M + c_{MM}M(t) + c_{MD}D(t))M(t)$$

Reproduction de cellules dédifférenciées : $\bullet \rightarrow \bullet \bullet$ avec un taux b_D

$$(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t), D(t) + 1, T(t), A(t)), \text{ taux } b_D D(t)$$

Mort de cellules dédifférenciées : $\bullet \rightarrow \dagger$ avec un taux $d_D + c_{DD}D(t) + c_{DM}M(t)$

$$(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t), D(t) - 1, T(t), A(t)), \text{ taux } (d_D + c_{DD}D(t) + c_{DM}M(t))D(t)$$

Changement de phénotype : $\bullet \rightarrow \bullet$ avec un taux s_{MD}

$$(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t) - 1, D(t) + 1, T(t), A(t)), \text{ taux } s_{MD}M(t)$$

Changement de phénotype : $\bullet \rightarrow \bullet$ avec un taux s_{DM}

$$(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t) + 1, D(t) - 1, T(t), A(t)), \text{ taux } s_{DM}D(t)$$

Thérapie ACT

Reproduction de cellules T et production de cytokines : $\bullet \rightarrow \bullet \bullet \bullet$ avec un taux $l_A^{prod} b_T$
 $(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t), D(t), T(t) + 1, A(t)+1)$, taux $l_A^{prod} b_T M(t)T(t)$

Mort de cellules différenciées et production de cytokines TNF_α : $\bullet \bullet \rightarrow \bullet \bullet$ avec un taux $l_A^{kill} d_M^{[T]}$
 $(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t) - 1, D(t), T(t), A(t)+1)$, taux $l_A^{kill} d_M^{[T]} M(t)T(t)$

Mort (épuisement) de cellules T (actives) : $\bullet \rightarrow \dagger(E)$ avec un taux d_T
 $(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t), D(t), T(t) - 1, A(t))$, taux $d_T T(t)$

Changement de phénotype induit par la thérapie $\bullet \bullet \rightarrow \bullet \bullet$ avec un taux s_A
 $(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t) - 1, D(t) + 1, T(t), A(t))$, taux $s_A A(t)M(t)$

Mort de cytokines TNF_α : $\bullet \rightarrow \dagger$ avec un taux d_A
 $(M(t), D(t), T(t), A(t)) \rightarrow (M(t), D(t), T(t), A(t) - 1)$, taux $d_A A(t)$.

Le tableau 2.1 présente l'ensemble des paramètres (taux) du modèle stochastique individu-centré de mélanome.

La Figure 2.5 décrit la dynamique du modèle stochastique individu-centré à l'aide de paramètres calibrés dans l'article de Baar et al. [6] (non estimés à partir de données réelles). Elle met en évidence deux raisons de l'apparition d'une rechute pendant le traitement du mélanome par ACT. On note qu'au début de la thérapie, la quantité de cellules différenciées est la plus importante. Les cellules T commencent à se développer et commencent à tuer les cellules différenciées. Cela conduit à la production des cytokines $TNF-\alpha$ qui accentuent le passage des cellules différenciées vers les cellules dédifférenciées. Comme le montre la figure, nous avons deux situations possibles. Dans le premier cas, les lymphocytes T survivent mais, comme ils ne sont pas capables de tuer les cellules dédifférenciées, une rechute est observée [6]. Dans le second cas, les cellules T s'éteignent (se fatiguent) et les cellules différenciées se développent rapidement et conduisent à l'apparition d'une rechute (type de rechute traitée par une nouvelle stimulation qui retarde la rechute). Ainsi, le modèle stochastique individu-centré, avec les paramètres appropriés, peut simuler de façon satisfaisante, des phénomènes de grand intérêt qui se produisent pendant l'immunothérapie, comme l'épuisement des cellules T conduisant à une rechute. Cependant, les simulations de ce modèle stochastique nécessitent des temps de calcul très importants. De plus, du point de vue statistique, l'estimation directe des paramètres de ce modèle stochastique individu-centré est problématique en raison de sa fonction de vraisemblance qui est définie par une intégrale multiple sur un espace d'événements de grande dimension. A notre connaissance, il n'existe aucune méthode statistique pour estimer les paramètres de tels modèles. Comme alternative, nous considérons la limite déterministe.

2.2.7 Approximation déterministe du modèle stochastique d'ACT thérapie

Le modèle stochastique individu-centré de mélanome converge, dans la limite des grandes populations de cellules, vers la solution d'un système d'équations différentielles ordinaires

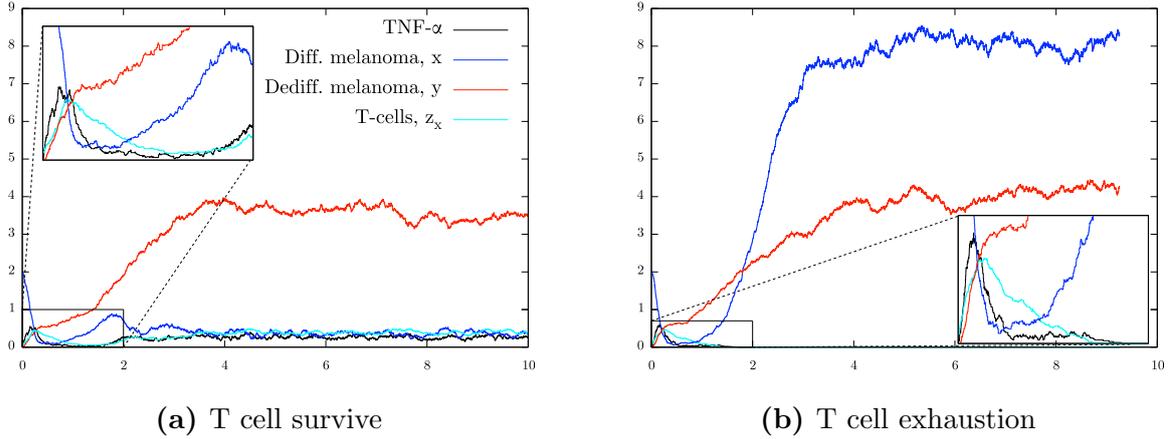


Figure 2.5 Simulations de la dynamique du mélanome sous thérapie par transfert adoptif de cellules T (taille des populations de cellules divisée par 200) : cellules de mélanome différenciées (en bleu), cellules de mélanome dédifférenciées (en rouge), cellules T (en cyan), cytokines TNF_α (en noir). Scénario (a) : les cellules T survivent, cependant, une rechute peut apparaître en raison de la présence de cellules dédifférenciées non tuées par les cellules T ; Scénario (b) : les cellules T s'éteignent (s'épuisent), les cellules différenciées se développent rapidement et entraînent une rechute (intensifiée par les cellules dédifférenciées). Ces figures proviennent de [6] et utilisent les paramètres (non estimés à partir de données) $b_M = 3$, $b_D = 3$, $b_T = 8$, $d_M = 1$, $d_D = 1$, $d_T = 3$, $d_A = 15$, $c_{MM} = 0.3$, $d_M^{[T]} = 28$, $l_A^{prod} = 0$, $l_A^{kill} = 1$, $c_{MD} = 0$, $c_{DM} = 0$, $c_{DD} = 0.3$, $s_A = 4$, $s_{MD} = 0.1$, $s_{DM} = 1$ et les conditions initiales $(M_0, D_0, T_0, A_0) = (2, 0, 0.05, 0)$.

Paramètre	Interprétation
b_M	Taux de division des cellules de mélanome différenciées
d_M	Taux de mort des cellules de mélanome différenciées
b_D	Taux de division des cellules de mélanome dédifférenciées
d_D	Taux de mort des cellules de mélanome dédifférenciées
s_{MD}	Taux de switch de cellules différenciées vers cellules dédifférenciées
s_{DM}	Taux de switch de cellules dédifférenciées vers cellules différenciées
c_{MM}	Taux de compétition au sein des cellules différenciées
c_{MD}	Taux de compétition entre cellules différenciées et dédifférenciées
c_{DM}	Taux de compétition entre cellules dédifférenciées et différenciées
c_{DD}	Taux de compétition au sein des cellules dédifférenciées
b_T	Taux de division des cellules T
d_T	Taux de mort (fatigue) des cellules T (actives)
$d_M^{[T]}$	Taux de mort des cellules différenciées induite par la thérapie ACT
s_A	Taux de switch de cellules différenciées vers cellules dédifférenciées induite par les cytokines TNF_α
d_A	Taux de mort des cytokines TNF_α
l_A^{kill}	Taux de reproduction des cytokines TNF_α induite par la mort des cellules différenciées (due à la thérapie ACT)
l_A^{prod}	Taux de reproduction des cytokines TNF_α induite par la reproduction des cellules T

Table 2.1 Tableau récapitulant l'ensemble des paramètres du modèle de mélanome.

(EDO) déterministe [6] donné par le théorème ci-dessous.

Théorème 2.2.6. [32] Soient $M_K(t) = \frac{M(t)}{K}$, $D_K(t) = \frac{D(t)}{K}$, $T_K(t) = \frac{T(t)}{K}$ et $A_K(t) = \frac{A(t)}{K}$. Supposons que :

$$\lim_{K \rightarrow \infty} (M_K(0), D_K(0), T_K(0), A_K(0)) \stackrel{d}{=} (n_{M_0}, n_{D_0}, n_{T_0}, n_{A_0})$$

où la limite $(n_{M_0}, n_{D_0}, n_{T_0}, n_{A_0})$ est une limite en loi et est supposée déterministe. Supposons également que :

$$0 < |c_{MM}|, |c_{MD}|, |c_{DM}|, |c_{DD}|, |s_{MD}|, |s_{DM}|, |d_M|, |d_D|, |d_T|, |d_A|, |b_M|, |b_D|, |b_T|, |d_M^{[T]}|, |l_A^{prod}|, |l_A^{kill}| |s_A| < \infty,$$

Alors, sur tout intervalle de temps fini $[0, t_F]$, la suite des processus $(M_K(t), D_K(t), T_K(t), A_K(t))$ associée au taux $c_{MM}^K = \frac{c_{MM}}{K}$, $c_{MD}^K = \frac{c_{MD}}{K}$, $c_{DM}^K = \frac{c_{DM}}{K}$, $c_{DD}^K = \frac{c_{DD}}{K}$, $[d_M^{[T]}]^K = \frac{d_M^{[T]}}{K}$, $s_A^K = \frac{s_A}{K}$, $b_T^K = \frac{b_T}{K}$ converge en loi :

$$\lim_{K \rightarrow \infty} (M_K(t), D_K(t), T_K(t), A_K(t))_{t \in [0, t_F]} \stackrel{d}{=} (n_M^*(t), n_D^*(t), n_T^*(t), n_A^*(t))_{t \in [0, t_F]}$$

avec $(n_M^*, n_D^*, n_T^*, n_A^*)$ solution du système déterministe :

$$\begin{cases} \dot{n}_M = (b_M - d_M - c_{MM}n_M - c_{MD}n_D - s_{MD} - s_A n_A - d_M^{[T]}n_T)n_M + s_{DM}n_D \\ \dot{n}_D = (b_D - d_D - c_{DD}n_D - c_{DM}n_M - s_{DM})n_D + s_{MD}n_M + s_A n_A n_M \\ \dot{n}_T = (b_T n_M - d_T)n_T \\ \dot{n}_A = -n_A d_A + (l_A^{kill} d_M^{[T]} + l_A^{prod} b_T)n_M n_T \end{cases} \quad (2.3)$$

avec la condition initiale $(n_{M_0}, n_{D_0}, n_{T_0}, n_{A_0})$.

A noter que les taux des termes quadratiques sont redimensionnés afin de réguler les comportements du système comme pour le terme de compétition du processus de naissance et de mort logistique.

Cette limite déterministe (EDO) du modèle stochastique individu-centré se simule facilement par une méthode numérique de résolution d'EDO [92], en un temps de calcul négligeable par rapport au modèle stochastique individu-centré. Elle permet de caractériser la dynamique moyenne des populations de cellules impliquées dans la thérapie ACT (cellules cancéreuses, cellules T et cytokines TNF_α). Par ailleurs, il existe des méthodes d'estimation et des algorithmes efficaces pour faire de l'inférence statistique à partir de ce modèle déterministe. Ainsi, dans le Chapitre 4, nous estimons à l'aide de l'algorithme SAEM, à partir des données biologiques de Landsberg et al. [55], les paramètres d'un modèle non linéaire à effets mixtes défini à partir de cette EDO.

Cependant, afin d'étudier les mécanismes de rechute de l'immunothérapie du mélanome chez la souris, notamment afin de simuler l'épuisement des cellules T et calculer la probabilité de cet épuisement, nous sommes contraints de revenir au modèle stochastique individu-centré

(avec les paramètres estimés à partir de sa limite déterministe) pour faire les simulations stochastiques nécessaires à ces études (Chapitre 4). En effet, étant donné la nature aléatoire de l'évènement d'épuisement des cellules T, il n'est pas possible de simuler directement cet évènement d'épuisement à l'aide du modèle déterministe dans lequel la taille de la population des cellules T n'atteindra jamais exactement zéro du moment que sa valeur initiale n'est pas nulle. De plus, la limite déterministe est une mauvaise approximation du processus lorsque les tailles de populations sont petites. Comme alternative permettant de garder de l'aléa dans la modélisation de la dynamique du mélanome tout en maintenant le coût de calcul raisonnable par rapport au modèle stochastique individu-centré, nous établissons dans cette thèse une approximation stochastique de diffusion [38, 87, 95].

2.2.8 Approximation stochastique du modèle d'ACT thérapie

Une approximation stochastique d'un processus markovien de saut (MJP) peut s'obtenir en approchant les moments de sa probabilité de transition [23, 38, 87, 95] comme nous le présentons dans cette section.

Considérons la notation $X_t = (X_t^{[1]}, X_t^{[2]}, X_t^{[3]}, X_t^{[4]}) \in \mathbb{N}^4$ pour représenter le processus stochastique individu-centré $X(t) = (M(t), D(t), T(t), A(t))$ afin de pouvoir faire plus facilement référence à ses différentes coordonnées en utilisant l'indice $l \in \{1, 2, 3, 4\}$. De manière similaire, nous représentons à l'instant t l'état du processus redimensionné par $X_K(t) = (X_K^{[1]}(t), X_K^{[2]}(t), X_K^{[3]}(t), X_K^{[4]}(t))^T = \frac{X_t}{K} \in \mathbb{Q}^4$, où la constante $K \in \mathbb{N}^*$ représente la capacité de charge du système [6, 95].

Il peut être plus commode de représenter l'ensemble des transitions possibles, partant de l'état N du processus stochastique à l'instant t , à l'aide d'une matrice de transition S appelée matrice stoechiométrique et d'une fonction de taux $g(N, \theta)$ dépendant de N et de l'ensemble des paramètres du modèle noté θ [23, 87, 95]. Les transitions du processus markovien de saut (MJP) $\{X_t\}$, partant de l'état N , s'écrivent

$$N \rightarrow N + S_r, \quad r \in \{1, \dots, R\}, \quad \text{avec le taux de transition } g_r(N, \theta),$$

où S_r et $g_r(N, \theta)$ correspondent respectivement à la r -ème colonne de la matrice S et au r

élément de la fonction de taux $g(N, \theta)$ [23, 87, 95] données par :

$$S = \begin{bmatrix} 1 & -1 & -1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & -1 & 1 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}, \quad g(N, \theta) = \begin{bmatrix} b_M N^{[1]} \\ d_M N^{[1]} \\ c_{MM} N^{[1]} N^{[1]} \\ c_{MD} N^{[1]} N^{[2]} \\ l_A^{\text{kill}} d_M^{[T]} N^{[1]} N^{[3]} \\ b_D N^{[2]} \\ d_D N^{[2]} \\ c_{DD} N^{[2]} N^{[2]} \\ c_{DM} N^{[2]} N^{[1]} \\ s_{MD} N^{[1]} \\ s_{DM} N^{[2]} \\ s_A N^{[1]} N^{[4]} \\ l_A^{\text{prod}} b_T N^{[1]} N^{[3]} \\ d_T N^{[3]} \\ d_A N^{[4]} \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

où $\theta = \{b_M, d_M, c_{MM}, c_{MD}, l_A^{\text{kill}}, d_M^{[T]}, b_D, d_D, c_{DD}, c_{DM}, s_{MD}, s_{DM}, s_A, b_T, d_T, l_A^{\text{prod}}, d_A\}$ désigne les paramètres du modèle et R , le nombre de paramètres.

La probabilité de transition $P(X_t = N | X_0 = N_0) = P(N, t | N_0)$ pour passer de l'état initial N_0 (supposé connu) à l'état N à l'instant t , caractérise le processus $\{X_t\}$ à tout moment. Il vérifie l'équation (2.5) connue sous le nom d'équation maîtresse (Master Equation) [4, 87, 95].

$$\frac{d}{dt} P(N, t | N_0) = \sum_{r=1}^R g_r(N - S_{.r}, \theta) P(N - S_{.r}, t | N_0) - \sum_{r=1}^R g_r(N, \theta) P(N, t | N_0). \quad (2.5)$$

La distribution de probabilité $P(N, t | N_0)$ elle-même est caractérisée par ses moments. Nous dérivons en Annexe (B.1) une équation d'évolution temporelle pour le moment $\mathbb{E}[X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} | N_0]$, $l, m \in \{1, 2, 3, 4\}$, en multipliant l'équation (2.5) par la statistique exhaustive¹ $X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]}$

1. statistique contenant toute l'information (pouvant être obtenue à partir d'un échantillon donné) sur les paramètres de la loi de probabilité de X_t , voir Annexe B.2

et en sommant sur toutes les tailles de population de cellules [88] pour obtenir :

$$\begin{aligned}
\partial_t \mathbb{E}[X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} | N_0] &= \sum_{r=1}^R \sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} (X_t^{[l]} + S_{lr}) \dots (X_t^{[m]} + S_{mr}) g_r(X_t, \theta) P(X_t, t | N_0) \\
&\quad - \sum_{r=1}^R \sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \times g_r(X_t, \theta) P(X_t, t | N_0) \\
&= \sum_{r=1}^R \mathbb{E}[(X_t^{[l]} + S_{lr}) \dots (X_t^{[m]} + S_{mr}) \times g_r(X_t, \theta)] - \sum_{r=1}^R \mathbb{E}[X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \times g_r(X_t, \theta)].
\end{aligned} \tag{2.6}$$

où S_{lr} représente l'élément à la l -ème ligne et r -ème colonne de la matrice stœchiométrique S [88]. Etant donné que tous les moments sont conditionnels à N_0 , nous simplifions les notations et n'indiquons pas toujours explicitement cette conditionnalité. Aussi, les indices l et m utilisés pour indiquer le type de cellule seront toujours supposés appartenir à l'ensemble $\{1, 2, 3, 4\}$. Les moments de premier et de second ordre (requis dans la plupart des cas) sont respectivement écrits comme suit :

$$\frac{d\mathbb{E}[X_t^{[l]}]}{dt} = \sum_{r=1}^R \mathbb{E}[(X_t^{[l]} + S_{lr}) \times g_r(X_t, \theta)] - \sum_{r=1}^R \mathbb{E}[X_t^{[l]} \times g_r(X_t, \theta)] = \sum_{r=1}^R S_{lr} \mathbb{E}[g_r(X_t, \theta)] \tag{2.7}$$

$$\frac{d\mathbb{E}[X_t^{[l]} X_t^{[m]}]}{dt} = \sum_{r=1}^R \left(S_{mr} \mathbb{E}[X_t^{[l]} \times g_r(X_t, \theta)] + S_{lr} \mathbb{E}[X_t^{[m]} \times g_r(X_t, \theta)] + S_{lr} S_{mr} \mathbb{E}[g_r(X_t, \theta)] \right). \tag{2.8}$$

A partir de ces équations, la valeur moyenne et la matrice de covariance du processus redimensionné $\{X_K(t)\}$ sont respectivement données par

$$\frac{\mathbb{E}[X_t^{[l]}]}{K} \quad \text{et} \quad \frac{\mathbb{E}[(X_t^{[l]} - \mathbb{E}[X_t^{[l]}])(X_t^{[m]} - \mathbb{E}[X_t^{[m]}])]}{K^2} \tag{2.9}$$

A noter cependant qu'il est difficile, voire impossible, de résoudre directement les équations (2.5), ..., (2.8) en raison du grand nombre d'états N possibles [38, 95]. De plus, comme souligné en Section 2.2.7, la simulation du processus $\{X_t\}$ qui permettrait d'estimer les moments de $P(N, t | N_0)$ nécessite des temps de calcul trop longs comme expérimenté lors du calcul de la probabilité d'épuisement des cellules T (Chapitre 4). Comme alternative, nous approchons le modèle stochastique individu-centré de mélanome par un processus stochastique de diffusion (défini par une EDS). Une telle approximation stochastique nous permet de simuler des évènements stochastiques (comme l'épuisement des cellules T) en des temps de calcul plus courts.

2.2.8.1 Approximation par un processus satisfaisant une équation différentielle stochastique

Une approche couramment utilisée pour obtenir une approximation stochastique (continue) d'un MJP consiste à approcher les variations dans la taille de ses populations par une équation différentielle stochastique connue sous le nom d'équation de Langevin [38, 87, 95]. Nous présentons ci-dessous, l'obtention d'une telle approximation.

Chacune des colonnes S_r , $r \in \{1, \dots, R\}$, de la matrice stoechiométrique (2.4) correspond à un type d'évènement biologique précis de l'immunothérapie du mélanome par transfert de cellules T. Par exemple, pour $r = 1$, l'évènement correspondant est la division cellulaire (naissance) dans la population des cellules de mélanome différenciées, et $r = 15$ (la dernière colonne de S), est associé à la mort de cytokines TNF_α . Notons par $\mathcal{H}_r(t)$ la variable aléatoire indiquant le nombre d'occurrences de l'évènement biologique de la r -ème colonne de S dans l'intervalle $[0, t]$, et par $h_r \in \mathbb{N}$, la valeur prise par $\mathcal{H}_r(t)$ à l'instant t . Dans le même intervalle de temps, l'évènement biologique r contribue à une modification de l'ordre de $h_r S_{lr}$ dans l'évolution globale du nombre de cellules $X_t^{[l]}$, $l \in \{1, 2, 3, 4\}$ [95]. En sommant les contributions de tous les évènements biologiques $r \in \{1, \dots, R\}$, le nombre de cellules de type l à l'instant t peut s'écrire

$$X_t^{[l]} = X_0^{[l]} + \sum_{r=1}^R \mathcal{H}_r(t) S_{lr}. \quad (2.10)$$

L'incrément $\Delta X^{[l]} = X_{t+\Delta t}^{[l]} - X_t^{[l]}$ dans le nombre de cellules de type l sur un court intervalle de temps $[t, t + \Delta t]$ s'écrit alors

$$\Delta X^{[l]} = \sum_{r=1}^R \Delta \mathcal{H}_r S_{lr}, \quad (2.11)$$

où $\Delta \mathcal{H}_r = \mathcal{H}_r(t + \Delta t) - \mathcal{H}_r(t)$. La loi de probabilité de l'incrément $\Delta \mathcal{H}_r$ est donnée par [38, 95] :

$$P(\Delta \mathcal{H}_r = h_r) = o(\Delta t) + \begin{cases} g_r(N, \theta) \Delta t & \text{si } h_r = 1, \\ 1 - g_r(N, \theta) \Delta t & \text{si } h_r = 0, \\ 0 & \text{si } h_r > 1, \end{cases} \quad (2.12)$$

où $o(\Delta t)$ est une quantité qui tend plus rapidement vers 0 que Δt . Pour un très petit Δt , la distribution ci-dessus se rapproche de la distribution de Poisson avec une moyenne et une variance égales à $g_r(N, \theta) \Delta t$ [95]. Si Δt est suffisamment petit pour que chaque taux $g_r(N, \theta)$ ne change pas "sensiblement" au cours de l'intervalle, alors $\Delta \mathcal{H}_r$ est approximativement de loi de Poisson de moyenne (pour l'évènement r) $E[\Delta \mathcal{H}_r] \approx g_r(N, \theta) \Delta t$ et de covariance (entre

les évènements r et r')

$$\text{Cov}(\Delta\mathcal{H}_r, \Delta\mathcal{H}_{r'}) \approx \begin{cases} g_r(N, \theta)\Delta t & \text{si } r = r', \\ 0 & \text{si } r \neq r'. \end{cases}$$

Si Δt est suffisamment grand pour que chaque incrément $\mathbb{E}[\Delta\mathcal{H}_r]$ ait une très grande valeur, $g_r(N, \theta)\Delta t \gg 1$, l'incrément poissonien $\Delta\mathcal{H}_r$ peut être approché par une variable aléatoire normale avec la même moyenne et la même variance $g_r(N, \theta)\Delta t$ pour chaque évènement r . Cette approximation gaussienne peut donc s'écrire comme :

$$\Delta\mathcal{H}_r \approx g_r(N, \theta)\Delta t + (g_r(N, \theta)\Delta t)^{\frac{1}{2}}\mathcal{N}_r, \quad (2.13)$$

où les $\{\mathcal{N}_r \sim \mathcal{N}(0, 1)\}$, $r \in \{1, \dots, R\}$, sont des variables normales indépendantes [95]. En insérant l'équation ci-dessus dans (2.11), nous obtenons

$$\Delta X^{[l]} \approx \sum_{r=1}^R S_{lr}g_r(N, \theta)\Delta t + \sum_{r=1}^R S_{lr}(g_r(N, \theta)\Delta t)^{\frac{1}{2}}\mathcal{N}_r. \quad (2.14)$$

Enfin, en remplaçant l'état supposé connu N par X_t dans l'équation ci-dessus, nous obtenons une forme de l'équation de Langevin approchant le MJP de départ [38, 87, 95]. Cette équation de Langevin peut s'écrire (à l'aide de quantificateurs infinitésimaux) sous la forme

$$dZ_t = a(Z_t, \theta)dt + b(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}}dW_t, \quad Z_0 = N_0 \quad (2.15)$$

où dW est un mouvement brownien multidimensionnel, $Z_t^{[l]} \in \mathbb{R}$, $l \in \{1, 2, 3, 4\}$, représente la variable continue correspondant à $X_t^{[l]} \in \mathbb{N}$; les termes $a(Z_t, \theta)$ et $b(Z_t, \theta)$ représentent respectivement le vecteur de dérive et la matrice de diffusion (semi-définie positive). Ils sont donnés par

$$\begin{aligned} a(Z_t, \theta) &= Sg(Z_t, \theta) \\ b(Z_t, \theta) &= S\text{diag}(g(Z_t, \theta))S^T \end{aligned} \quad (2.16)$$

où $\text{diag}(g(Z_t, \theta))$ est une matrice diagonale dont les valeurs propres sont données par le vecteur fonction des taux $g(Z_t, \theta)$ [23, 95]. Les éléments du vecteur $a(Z_t, \theta) \in \mathbb{R}^4$ s'écrivent

$$a_l(Z_t, \theta) = \sum_{r=1}^R S_{lr}g_r(Z_t, \theta), \quad (2.17)$$

et ceux de la matrice 4×4 symétrique semi-définie positive $b(Z_t, \theta)$ sont donnés par

$$b_{lm}(Z_t, \theta) = \sum_{r=1}^R S_{lr}S_{mr}g_r(Z_t, \theta), \quad (2.18)$$

conduisant à un $b(Z_t, \theta)$ ayant la forme

$$b(Z_t, \theta) = \begin{bmatrix} b_{11}(Z_t, \theta) & b_{12}(Z_t, \theta) & 0 & 0 \\ b_{21}(Z_t, \theta) & b_{22}(Z_t, \theta) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{33}(Z_t, \theta) & b_{34}(Z_t, \theta) \\ 0 & 0 & b_{43}(Z_t, \theta) & b_{44}(Z_t, \theta) \end{bmatrix}$$

Il existe différentes décompositions pour la matrice $b(Z_t, \theta)$ en $b(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}}(b(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}})^T$ pour différents choix de $b(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}}$ conduisant à autant de représentations différentes de l'équation (2.15). Une décomposition populaire [38, 87, 95] est donnée par la matrice $b(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}}$ avec des éléments de la forme

$$b_{lr}(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}} = S_{lr} \sqrt{g_r(Z_t, \theta)}, \quad (2.19)$$

où, $b(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}}$ est une matrice $4 \times R$, où 4 est la dimension de Z_t et R , celle de θ .

En plus de permettre une simulation plus rapide, cette approximation diffusion représente une autre alternative au problème d'inférence statistique dans le modèle stochastique individu-centré. Nous abordons le problème d'estimation de paramètres, à partir d'observations bruitées, de cette EDS dans les Chapitres 3.2 et 5, avec une méthode d'estimation basée sur l'approximation des messages de l'algorithme BP à l'aide de l'algorithme EP. Cette méthode exprime les messages de l'algorithme BP à l'aide des marginales $Z_t, t \in [0, t_F]$ du processus stochastique continu $\{Z_t\}$. Elle nécessite donc d'avoir accès à la solution de l'EDS du mélanome. Cependant, due à la non linéarité et à la grande dimension de cette EDS, nous ne savons pas calculer analytiquement sa solution. Comme alternative, nous choisissons d'approcher cette solution en ayant recours à une méthode d'Euler.

Approximation d'Euler de la solution de l'EDS du mélanome

Nous choisissons d'approcher numériquement la solution de l'EDS (2.15) en utilisant le schéma d'Euler-Maruyama [39, 49, 95] avec un pas de temps Δt , en considérant la décomposition (2.19) :

$$\begin{aligned} Z_{t+\Delta t}^{[l]} - Z_t^{[l]} &= \sum_{r=1}^R S_{lr} g_r(Z_t, \theta) \Delta t + \sum_{r=1}^R S_{lr} \sqrt{g_r(Z_t, \theta)} (W_r(t + \Delta t) - W_r(t)), \quad Z_0 = N_0 \\ &\stackrel{d}{=} \sum_{r=1}^R S_{lr} g_r(Z_t, \theta) \Delta t + \sum_{r=1}^R S_{lr} \sqrt{g_r(Z_t, \theta)} \mathcal{N}_r \sqrt{\Delta t} \end{aligned} \quad (2.20)$$

où \mathcal{N}_r suit la loi normale $\mathcal{N}(0, 1)$. L'équation (2.20) peut être réécrite pour le processus

stochastique redimensionné $\{x_t\} = \frac{\{Z_t\}}{K}$ (le pendant continu de $X_K(t)$) comme

$$x_{t_i}^{[l]} = x_{t_{i-1}}^{[l]} + \frac{1}{K} \sum_{r=1}^R S_{lr} g_r(Kx_{t_{i-1}}, \theta) \Delta_i + \frac{1}{K} \sum_{r=1}^R S_{lr} \sqrt{g_r(Kx_{t_{i-1}}, \theta)} \mathcal{N}_r \sqrt{\Delta_i}, \quad x_{t_0=0}^{[l]} = x_0^{[l]} \quad (2.21)$$

où $\Delta_i = t_i - t_{i-1}$, $i = 1, \dots, n$ et $x_0^{[l]} = Z_0^{[l]}/K$ est la valeur initiale de $x^{[l]}$ [95].

La méthode que nous proposons pour l'estimation de paramètres dans l'EDS du mélanome nécessite plus précisément, pour l'approximation des messages de BP par l'algorithme EP, les moments des marginales Z_{t_i} ou x_{t_i} , $i \in \{0, \dots, n\}$, aux instants discrets $t_i \in [0, t_F]$. Une méthode naïve pour calculer ces moments consiste à simuler des trajectoires de l'approximation diffusion (à l'aide de sa solution approchée par Euler) et à déduire de ces simulations une estimation de la trajectoire moyenne, de l'écart moyen à cette trajectoire, etc. Cependant, bien que la simulation du processus stochastique de diffusion du mélanome coûte relativement moins chère (en ressource et temps de calcul) comparé au modèle stochastique individu-centré, une bonne estimation de ses moments nécessite un nombre conséquent de simulations (selon la loi des grands nombres). Une alternative à cette approche naïve est l'utilisation d'une méthode d'approximation de moments [23, 54]. Nous présentons dans les deux prochaines sections une méthode (connue) qui permet d'obtenir une telle approximation des moments des marginales du processus stochastique de diffusion du mélanome.

2.2.8.2 Approximation des moments du processus de diffusion

Notons $P(Z_t, t)$ la fonction de densité de probabilité du processus de Markov continu Z_t (toujours avec l'état initial N_0). $P(Z_t, t)$ vérifie l'équation aux dérivées partielles (2.22) appelée équation de Fokker-Planck [38, 87, 95]

$$\partial_t P(Z_t, t) = \left[- \sum_{l=1}^{d=4} \partial_{Z_t^{[l]}} a_l(Z_t, \theta) + \frac{1}{2} \sum_{l,m=1}^{d=4} \partial_{Z_t^{[l]}} \partial_{Z_t^{[m]}} b_{lm}(Z_t, \theta) \right] P(Z_t, t). \quad (2.22)$$

En effet, $P(Z_t, t)$ correspond à une approximation de l'équation maîtresse (2.5) [23, 38, 87]. En considérant cette équation de Fokker-Planck, les approximations des moments du premier et second ordres sont obtenues en multipliant l'EDP (2.22) respectivement par les statistiques exhaustives $Z_t^{[l]}$ et $Z_t^{[l]} Z_t^{[m]}$ et en passant à l'espérance [88]

$$\begin{aligned} \partial_t \mathbb{E}[Z_t^{[l]}] &= \mathbb{E} \left[a_l(Z_t, \theta) \partial_{Z_t^{[l]}} (Z_t^{[l]}) \right] + \frac{1}{2} \mathbb{E} \left[b_{ll}(Z_t, \theta) \partial_{Z_t^{[l]}} \partial_{Z_t^{[l]}} (Z_t^{[l]}) \right] \\ &= \mathbb{E} \left[a_l(Z_t, \theta) \right] \end{aligned} \quad (2.23)$$

$$\begin{aligned}
\partial_t \mathbb{E}[Z_t^{[l]} Z_t^{[m]}] &= \mathbb{E}\left[a_l(Z_t, \theta) \times \partial_{Z_t^{[l]}}(Z_t^{[l]} Z_t^{[m]})\right] + \mathbb{E}\left[a_m(Z_t, \theta) \times \partial_{Z_t^{[m]}}(Z_t^{[l]} Z_t^{[m]})\right] \\
&\quad + \frac{1}{2} \mathbb{E}\left[b_{lm}(Z_t, \theta) \times \partial_{Z_t^{[l]}} \partial_{Z_t^{[m]}}(Z_t^{[l]} Z_t^{[m]})\right] + \frac{1}{2} \mathbb{E}\left[b_{ml}(Z_t, \theta) \times \partial_{Z_t^{[m]}} \partial_{Z_t^{[l]}}(Z_t^{[m]} Z_t^{[l]})\right] \\
&= \mathbb{E}\left[Z_t^{[m]} a_l(Z_t, \theta)\right] + \mathbb{E}\left[a_m(Z_t, \theta) Z_t^{[l]}\right] + \mathbb{E}\left[b_{lm}(Z_t, \theta)\right]
\end{aligned} \tag{2.24}$$

Ces deux équations (2.23) et (2.24) en Z_t , représentent respectivement une approximation des équations des moments de premier ordre (2.7) et de second ordre (2.8) du processus stochastique individu-centré $\{X_t\}$. A cause de la non linéarité et la grande dimension de $a(Z_t, \theta)$ et $b(Z_t, \theta)$, nous ne savons pas résoudre analytiquement ces équations de moments. Afin de contourner cette difficulté, nous proposons d'approcher la solution de ces équations en utilisant une méthode d'approximation par fermeture de moments [23, 54, 95].

Méthode d'approximation par fermeture de moment

Les méthodes d'approximation par fermeture de moment [23, 54] consistent à construire un ensemble fermé d'équations différentielles (généralement en utilisant un développement en série) pour les moments d'intérêt d'une distribution de probabilité donnée. Ensuite, ces équations sont résolues analytiquement ou numériquement [54] pour déduire les moments. Ces méthodes sont basées sur l'hypothèse que la variable d'intérêt (ici Z_t) suit une distribution connue qui est définie à travers certains moments.

La classe de méthodes d'approximation par fermeture de moment désignée par v -Moment Approximation (v MA) procède en supposant que les moments centrés (cumulants) d'ordre supérieur à v peuvent être ignorés (mis à zéro). Ainsi, en mettant tous les cumulants au-dessus de l'ordre v à zéro, on aboutit à des équations différentielles fermées pour les moments d'ordre $\leq v$ [23, 54]. Nous présentons ici la méthode d'approximation par fermeture de moment 2MA qui correspond dans les faits à une approximation gaussienne [23].

Afin d'obtenir une approximation de la moyenne $\mathbb{E}[Z_t^{[l]}]$ avec la méthode 2MA, nous procédons à un développement en série de Taylor de la fonction $a_l(Z_t, \theta)$ en $\mathbb{M}_t = \mathbb{E}[Z_t]$ en ignorant les termes au-delà du degré 2

$$a_l(Z_t, \theta) = a_l(\mathbb{M}_t, \theta) + \frac{\partial a_l}{\partial Z_t^T} (Z_t - \mathbb{M}_t) + \frac{1}{2} (Z_t - \mathbb{M}_t)^T \frac{\partial^2 a_l}{\partial Z_t \partial Z_t^T} (Z_t - \mathbb{M}_t) + o((Z_t - \mathbb{M}_t)^2) \tag{2.25}$$

où $o((Z_t - \mathbb{M}_t)^2)$ est un terme négligeable devant $(Z_t - \mathbb{M}_t)^2$. Ensuite, nous évaluons en $Z_t = \mathbb{M}_t$ toutes les dérivées partielles par rapport à Z_t dans (2.25) pour obtenir

$$\frac{d\mathbb{M}_t^{[l]}}{dt} = a_l(\mathbb{M}_t, \theta) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a_l}{\partial Z_t \partial Z_t^T} : \mathbb{V}_t, \quad \mathbb{M}_0^{[l]} = \mathbb{E}[Z_0^{[l]}] = N_0^{[l]} \tag{2.26}$$

où $\mathbf{M}_t^{[l]}$ représente l'approximation de la moyenne $\mathbb{E}[Z_t^{[l]}]$, $A : B$ représente le produit de Frobenius entre les matrices A et B (la somme des produits des éléments correspondants entre les deux matrices) et \mathbf{V}_t représente l'approximation de la matrice de covariance. Les éléments $\mathbf{V}_t^{[lm]}$ de cette matrice de covariance sont calculés en utilisant l'équation $\mathbf{V}^{[lm]} = \mathbb{E}[Z_t^{[l]} Z_t^{[m]}] - \mathbf{M}_t^{[l]} \mathbf{M}_t^{[m]}$ [88, 95]. Alors,

$$\frac{d\mathbf{V}_t^{[lm]}}{dt} = \mathbb{E}[(Z_t^{[m]} - \mathbf{M}_t^{[m]}) \times a_l(Z_t, \theta)] + \mathbb{E}[(Z_t^{[l]} - \mathbf{M}_t^{[l]}) \times a_m(Z_t, \theta)] + \mathbb{E}[b_{lm}(Z_t, \theta)],$$

Ensuite, comme pour (2.26), nous procédons à un développement en série de Taylor des fonctions $a_l(Z_t, \theta) \times (x_t^{[m]} - \mathbf{M}_t^{[m]})$, $a_m(Z_t, \theta) \times (Z_t^{[l]} - \mathbf{M}_t^{[l]})$ et $b_{lm}(Z_t, \theta)$ en la moyenne $\mathbf{M}_t = \mathbb{E}[Z_t]$ (toujours en ignorant les termes au-delà du degré 2) et évaluons en $Z_t = \mathbf{M}_t$ toutes les dérivées partielles par rapport à Z_t dans le développement de Taylor pour obtenir

$$\frac{d\mathbf{V}_t^{[lm]}}{dt} = \frac{\partial a_l}{\partial Z_t^T} \mathbf{V}_t^{[.m]} + \mathbf{V}_t^{[l.]} \frac{\partial a_m}{\partial Z_t} + \left[b_{lm}(\mathbf{M}_t, \theta) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 b_{lm}}{\partial Z_t \partial Z_t^T} : \mathbf{V}_t \right], \quad \mathbf{V}_0^{[lm]} = b_{lm}(N_0, \theta) \quad (2.27)$$

où $\mathbf{V}_t^{[.m]}$ et $\mathbf{V}_t^{[l.]}$ désignent respectivement la m -ème colonne et la l -ème ligne de \mathbf{V}_t [4, 95].

En notant $\mu_t = \mathbb{E}[x_t]$ la valeur moyenne à l'instant t du processus continu redimensionné $\{x_t\}$, et Σ_t sa matrice de covariance, nous obtenons les équations de moment

$$\frac{d\mu_t^{[l]}}{dt} = a_l^{[K]}(\mu_t, \theta) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a_l^{[K]}}{\partial x_t \partial x_t^T} : \Sigma_t, \quad \mu_0^{[l]} = \mathbb{E}[x_0^{[l]}], \quad (2.28)$$

$$\frac{d\Sigma_t^{[lm]}}{dt} = \frac{\partial a_l^{[K]}}{\partial x_t^T} \Sigma_t^{[.m]} + \Sigma_t^{[l.]} \frac{\partial a_m^{[K]}}{\partial x_t} + \frac{1}{\sqrt{K} \sqrt{K}} \left[b_{lm}^{[K]}(\mu_t, \theta) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 b_{lm}^{[K]}}{\partial x_t \partial x_t^T} : \Sigma_t \right], \quad \Sigma_0^{[lm]} = b_{lm}^{[K]}(x_0, \theta). \quad (2.29)$$

où $a_l^{[K]}(x_t, \theta) = \frac{1}{K} a_l(Kx_t, \theta)$ et $b_{lm}^{[K]}(x_t, \theta) = \frac{1}{\sqrt{K} \sqrt{K}} b_{lm}(Kx_t, \theta)$ [95].

Dû à la non linéarité et à la grande dimension de $a(\mu_t, \theta)$ et $b(\mu_t, \theta)$, les solutions de ces équations (2.28) et (2.29) ne sont pas calculables analytiquement. Comme alternative, nous les approchons numériquement avec un schéma d'Euler pour obtenir respectivement

$$\tilde{\mu}_i^{[l]} = \tilde{\mu}_{i-1}^{[l]} + \left(a_l^{[K]}(\tilde{\mu}_{i-1}, \theta) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a_l^{[K]}}{\partial x_t \partial x_t^T} : \tilde{\Sigma}_{i-1} \right) \Delta_i, \quad (2.30)$$

$$\tilde{\Sigma}_i^{[lm]} = \tilde{\Sigma}_{i-1}^{[lm]} + \left(\frac{\partial a_l^{[K]}}{\partial x_t^T} \tilde{\Sigma}_{i-1}^{[.m]} + \tilde{\Sigma}_{i-1}^{[l.]} \frac{\partial a_m^{[K]}}{\partial x_t} + \frac{1}{K} \left[b_{lm}^{[K]}(\tilde{\mu}_{i-1}, \theta) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 b_{lm}^{[K]}}{\partial x_t \partial x_t^T} : \tilde{\Sigma}_{i-1} \right] \right) \Delta_i, \quad (2.31)$$

où $\Delta_i = t_i - t_{i-1}$, $i = 1, \dots, n$, $\tilde{\mu}_i^{[l]} \approx \mathbb{E}[x_{t_i}^{[l]} | x_{t_{i-1}}]$ et $\tilde{\Sigma}_i^{[lm]} \approx \mathbb{E}[x_{t_i}^{[l]} x_{t_i}^{[m]} | x_{t_{i-1}}] - \tilde{\mu}_i^{[l]} \tilde{\mu}_i^{[m]}$ (en indiquant explicitement les conditionnalités due à la nature markovienne de $\{x_t\}$) sont res-

pectivement les approximations de la moyenne et la variance conditionnelles de la marginale $x_{t_i}^{[l]}$ du processus stochastique redimensionné $\{x_t\}$ [95]. Les conditions initiales sont données par $\tilde{\mu}_0^{[l]} = x_0^{[l]}$ et $\tilde{\Sigma}_0^{[lm]} = b_{lm}^{[K]}(x_0, \theta)$. On note $\tilde{\mu}_i = (\tilde{\mu}_i^{[1]}, \tilde{\mu}_i^{[2]}, \tilde{\mu}_i^{[3]}, \tilde{\mu}_i^{[4]})^T$ et $(\tilde{\Sigma}_i^{[lm]})$ respectivement la valeur moyenne approchée et la matrice de covariance approchée de x_{t_i} . Ces approximations des moments des marginales du processus stochastique $\{x_t\}$ sont utilisées dans la méthode d'approximation EP-BP comme décrits dans les Chapitres 3.2 et 5.

Chapitre 3

Outils d'Inférence Statistique pour le modèle d'immunothérapie du mélanome

L'estimation directe des paramètres dans le modèle stochastique individu-centré de mélanome est irréalisable car son espace d'événements est de très grande dimension. Nous proposons d'estimer les paramètres de son approximation déterministe qui est une EDO, en définissant un modèle statistique non linéaire à effets mixtes (composé de paramètres fixes et de paramètres aléatoires). Nous estimons les paramètres de ce modèle mixte à l'aide d'une extension connue de l'algorithme SAEM (une version stochastique de l'algorithme EM), et de données biologiques longitudinales (provenant du suivi temporel de plusieurs individus) incluant des données censurées (Chapitre 4).

Nous proposons également une nouvelle méthodologie pour l'estimation des paramètres de l'approximation stochastique de diffusion (EDS) du modèle individu-centré. Nous définissons pour cette EDS, un modèle statistique standard (i.e., composé uniquement de paramètres fixes). Nous estimons les paramètres de ce modèle statistique, à partir d'observations bruitées d'un seul individu et sans données censurées, et développons une nouvelle extension d'un algorithme d'approximation de vraisemblance basée sur les algorithmes Belief Propagation (BP) et Expectation Propagation (EP) applicable à ce type de modèles stochastiques (Chapitre 5).

Dans ce chapitre, nous présentons l'état de l'art de ces méthodes d'estimation.

Sommaire

3.1	Estimation pour le modèle déterministe du mélanome à partir d'un modèle mixte	46
3.1.1	Données longitudinales	46
3.1.2	Modèles à effets mixtes et modèle déterministe du mélanome	46
3.1.3	Algorithme EM	49

3.1.4	Algorithme SAEM pour modèles non-linéaires mixtes	52
3.1.5	Contributions de la thèse	59
3.2	Estimation pour le modèle stochastique du mélanome pour un seul individu	60
3.2.1	Modèle d'observation	60
3.2.2	Belief Propagation pour des modèles de Markov Cachés	61
3.2.3	Algorithme d'approximation Expectation Propagation (EP)	64
3.2.4	Contributions de la thèse	69

3.1 Estimation pour le modèle déterministe du mélanome à partir d'un modèle mixte

3.1.1 Données longitudinales

Les données réelles dont nous disposons sont des données *longitudinales* de taille tumorale provenant du suivi temporel des individus de l'étude de Landsberg et al [55]. Ainsi, nous disposons pour chaque individu, des données supposées corrélées dans le temps et indépendantes de celles des autres individus. La Figure 3.1 illustre la variation temporelle au sein des données individuelles des sujets contrôles, et les différences qui existent entre ces sujets dans l'expérience de la thérapie ACT du mélanome [6, 55].

L'analyse des données longitudinales nécessite des méthodes statistiques spécifiques. La difficulté majeure dans cette analyse réside dans la prise en compte de la corrélation qui existe entre les données temporelles d'un même individu. Les modèles à effets mixtes permettent de tenir compte de cette corrélation [72]. Ils divisent la variabilité globale des données selon différentes sources : une variabilité entre les individus (dite inter-individuelle), une variabilité des paramètres d'un même individu au cours du temps (dite intra-individuelle) et une variabilité dite résiduelle représentant l'écart par rapport au modèle mathématique utilisé. Cette dernière variabilité est en général confondue avec la variabilité intra-individuelle [72, 84].

3.1.2 Modèles à effets mixtes et modèle déterministe du mélanome

Les sujets de l'expérience d'immunothérapie [55] sont répartis en groupes de sujets non traités (groupe CTRL) et de sujets traités, eux mêmes divisés en sujets traités une seule fois (groupe ACT) et traités deux fois (groupe ACT+Re). Nous analysons ces trois groupes CTRL, ACT et ACT+Re simultanément et les indexerons par \mathcal{G} qui vaut respectivement 1, 2 et 3. Nous fixons le groupe ACT ($\mathcal{G} = 2$) comme groupe de référence.

Notons $y_i = (y_{i\mathcal{G}1}, \dots, y_{i\mathcal{G}n_i})$ le vecteur des données observées du sujet i appartenant au groupe $\mathcal{G} \in \{1, 2, 3\}$, où $y_{i\mathcal{G}j}$ représente la mesure bruitée du diamètre de la tumeur de l'individu i à l'instant t_{ij} , $i = 1, \dots, n$, $j = 1, \dots, n_i$. Nous notons $y = (y_1, \dots, y_n)$ le vecteur de l'ensemble des mesures. Le modèle statistique non-linéaire à effets mixtes du modèle

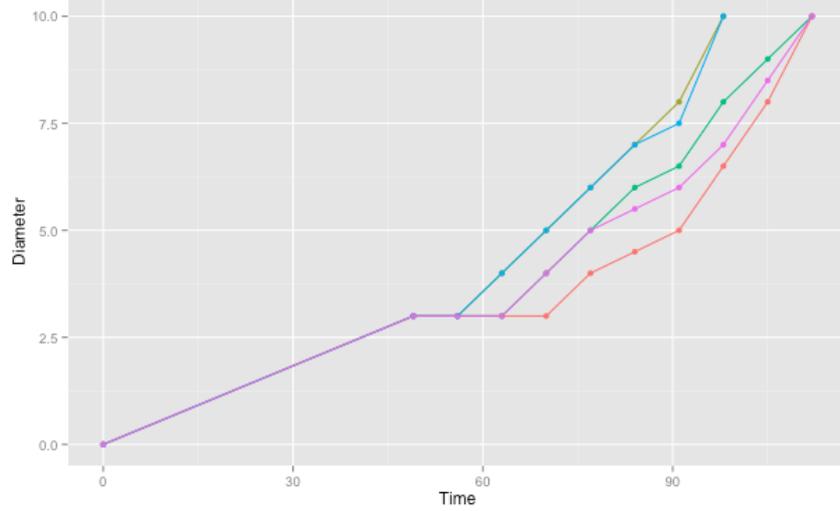


Figure 3.1 Evolution du diamètre de la tumeur (mm) au cours du temps (jour) pour cinq souris contrôles (une couleur par souris).

déterministe du mélanome s'écrit

$$\begin{aligned}
y_{i\mathcal{G}j} &= f(\zeta_{i\mathcal{G}}, t_{ij}) + \epsilon_{i\mathcal{G}j}, \\
\epsilon_{i\mathcal{G}} &= (\epsilon_{i\mathcal{G}1}, \dots, \epsilon_{i\mathcal{G}n_i}) \sim_{iid} \mathcal{N}(0, \sigma^2 I_{n_i}), \\
\log \zeta_{i\mathcal{G}} &= \log(\mu \odot \tau_i) + \eta_{i\mathcal{G}} \odot \tau_i, \quad \mu = \mu_0 + \mu_{\mathcal{G}}, \quad \eta_{i\mathcal{G}} \sim_{iid} \mathcal{N}(0, \Omega),
\end{aligned} \tag{3.1}$$

où $\zeta_{i\mathcal{G}}$ représente le vecteur (log-normal) des paramètres individuels; $\epsilon_{i\mathcal{G}} = (\epsilon_{i\mathcal{G}1}, \dots, \epsilon_{i\mathcal{G}n_i})$ le vecteur des erreurs résiduelles de l'individu i , supposées iid; σ^2 la variance résiduelle; I_{n_i} matrice identité $n_i \times n_i$; η_i le vecteur des effets aléatoires supposés également iid et indépendants de ϵ_i ; Ω la matrice de covariance des effets aléatoires; $\mu = \mu_0 + \mu_{\mathcal{G}}$ le vecteur des effets fixes (composé d'un effet commun μ_0 et de l'effet $\mu_{\mathcal{G}}$ de l'appartenance au groupe \mathcal{G}); τ_i un vecteur binaire permettant de distinguer les sujets traités des sujets non traités; \odot désigne une multiplication élément par élément; et $f(\zeta_i, t) = (n_M^*(\zeta_i, t) + n_D^*(\zeta_i, t))^{\frac{1}{3}}$ est la fonction non-linéaire quantifiant, à une constante multiplicative près, le diamètre de la tumeur (composée de cellules de mélanome différenciées et dédifférenciées), avec (n_M^*, n_D^*) solution du système d'EDOs du mélanome. Le vecteur de l'ensemble des paramètres du modèle statistique est noté $\theta = (\mu, \Omega, \sigma^2) \in \Theta$, où $\Theta \subset \mathbb{R}^p$. Le modèle à effets mixtes se compose ainsi d'une partie aléatoire, définie par des paramètres individuels propres à chacun des sujets et traduisant la variabilité liée à chaque individu ("effet aléatoire") et d'une partie fixe définie par des paramètres de population identiques pour chaque individu ("effet fixe"). On s'intéresse à l'estimation du paramètre θ .

Nous notons $\mathcal{L}(y; \theta) = \log p(y; \theta)$ la fonction de log-vraisemblance de la réponse y . Cette

fonction s'écrit

$$\mathcal{L}(y; \theta) = \sum_{i=1}^n \mathcal{L}(y_i; \theta) = \sum_{i=1}^n \log \left(\int p(y_i, \zeta_i; \theta) d\zeta_i \right) \quad (3.2)$$

où $p(y_i, \zeta_i; \theta)$ est la vraisemblance des *données complètes* (y_i, ζ_i) de l'individu i donnée par

$$p(y_i, \zeta_i; \theta) = \prod_{j=1}^{n_i} p(y_{ij} | \zeta_i; \theta) p(\zeta_i; \theta). \quad (3.3)$$

En général, $p(y_i, \zeta_i; \theta)$ a une expression analytique. Par contre, les effets aléatoires ζ_i n'étant pas observés et la fonction de régression $f(\cdot)$ non-linéaire, l'intégrale dans la vraisemblance des données observées (3.2) n'a pas d'expression analytique [85]. L'estimation de θ n'est alors pas directe.

Estimation des paramètres des modèles à effets mixtes

L'estimation des paramètres du modèle à effets mixtes est complexe notamment dû à la présence des variables latentes non observables ζ_i . En effet, si les paramètres individuels $\zeta = (\zeta_1, \dots, \zeta_n)$ étaient observés, nous pourrions estimer le paramètre θ par exemple en maximisant directement la distribution jointe $p(y, \zeta; \theta)$ par rapport à θ . Cependant, comme les ζ_i sont des *paramètres latents* non-observés dans les modèles à effets mixtes, ces calculs directs ne sont pas possibles.

Plusieurs méthodes ont été développées pour estimer les paramètres des modèles non linéaires mixtes [56, 85]. Parmi les plus classiques, nous pouvons citer des méthodes d'estimation basées sur la linéarisation du modèle, comme dans les algorithmes itératifs First Order (FO) et First Order Conditional Estimate (FOCE) [10, 59] implémentés dans le logiciel *NONMEM* et dans la fonction *nlme* du logiciel *R* [75, 91]. Cependant, ces méthodes approximatives souffrent de l'absence de preuves de consistance et de convergence vers un maximum de vraisemblance [85]. Comme alternative, des méthodes d'intégration numérique basées notamment sur des méthodes de quadrature de Gauss de la vraisemblance ont été proposées. Elles consistent à remplacer le calcul de l'intégrale dans la vraisemblance (3.2) par une somme pondérée prise en un certain nombre de points du domaine d'intégration [73] (par exemple, dans les procédures GLIMMIX et NLMIXED du logiciel SAS [103]). Cependant, ces méthodes nécessitent un nombre suffisamment grand de points de quadrature impliquant une convergence souvent lente. Une autre approche considérée dans des problèmes d'intégration numérique est l'échantillonnage préférentiel (importance sampling), qui est une méthode d'intégration stochastique. Cependant, afin d'obtenir une stabilité numérique satisfaisante, cette méthode peut nécessiter des calculs intensifs. Elle est donc numériquement moins efficace que de nombreuses autres méthodes paramétriques [36].

L'outil le plus couramment utilisé pour estimer les paramètres de modèles comportant des variables latentes est l'algorithme Expectation Maximization (EM) [26]. La grande po-

pularité de cet algorithme itératif est principalement due à sa monotonie (l'accroissement de la vraisemblance à chaque itération) [25, 26]. En raison de la non-linéarité du modèle non-linéaire à effets mixtes, des versions stochastiques de l'algorithme EM ont été proposées [29, 52, 84, 85]. Ces versions stochastiques utilisent pour la plupart des méthodes d'approximation héritées de la statistique bayésienne, notamment des méthodes de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) dont le principe sera détaillé plus loin. Ci dessous, nous faisons une revue de ces versions stochastiques d'EM, notamment celles qu'on utilise dans cette thèse pour l'estimation des paramètres du modèle de dynamique du mélanome dans le Chapitre 4. Juste avant, nous rappelons l'algorithme EM duquel sont héritées ces versions stochastiques.

3.1.3 Algorithme EM

L'algorithme EM (Expectation Maximization), proposé par Dempster et al [26] s'appuie sur la log-vraisemblance $\mathcal{L}(y, \zeta; \theta) = \log p(y, \zeta; \theta)$ des données complètes (considérée connue analytiquement) qui s'écrit

$$\mathcal{L}(y, \zeta; \theta) = \sum_{i=1}^n \log p(\zeta_i | y_i; \theta) + \underbrace{\sum_{i=1}^n \log p(y_i; \theta)}_{\mathcal{L}(y; \theta)}. \quad (3.4)$$

Ainsi, la log-vraisemblance $\mathcal{L}(y; \theta)$ des données observées y peut se réécrire

$$\mathcal{L}(y; \theta) = \mathcal{L}(y, \zeta; \theta) - \sum_{i=1}^n \log p(\zeta_i | y_i; \theta). \quad (3.5)$$

A l'itération k , en considérant l'espérance de (3.5) prise sur ζ conditionnellement aux données observées y et la valeur courante θ_k du paramètre θ , nous aboutissons à

$$\mathcal{L}(y; \theta) = \int \mathcal{L}(y, \zeta; \theta) p(\zeta | y; \theta_k) d\zeta - \int \sum_{i=1}^n \log p(\zeta_i | y_i; \theta) p(\zeta | y; \theta_k) d\zeta. \quad (3.6)$$

A partir de (3.6), nous notons $Q(\theta | \theta_k)$ l'espérance conditionnelle de la log-vraisemblance $\mathcal{L}(y, \zeta; \theta)$ des données complètes par rapport à y et θ_k

$$Q(\theta | \theta_k) = \int \mathcal{L}(y, \zeta; \theta) p(\zeta | y; \theta_k) d\zeta = \mathbb{E}[\mathcal{L}(y, \zeta; \theta) | y, \theta_k]. \quad (3.7)$$

Une propriété importante de l'algorithme EM nous assure que tout accroissement de Q engendre un accroissement de la vraisemblance des données observées $p(y; \cdot)$.

Proposition 1. *Pour tout $(\theta, \theta_k) \in \Theta^2$, si $Q(\theta | \theta_k) \geq Q(\theta_k | \theta_k)$, alors $\log p(y; \theta) \geq \log p(y; \theta_k)$ où $p(y; \cdot)$ est la vraisemblance des données observées y .*

Preuve : considérons la différence $\Delta(\theta, \theta_k) = \log p(y; \theta) - \log p(y; \theta_k) \geq 0$ pour laquelle nous recherchons une borne inférieure $\theta \mapsto \delta(\theta|\theta_k)$ (calculable analytiquement contrairement à $\Delta(\theta, \theta_k)$) et vérifiant les conditions : $\Delta(\theta, \theta_k) \geq \delta(\theta|\theta_k)$ et $\delta(\theta_k|\theta_k) \geq 0$.

En appliquant la formule $p(y; \theta) = \int p(y|\zeta; \theta)p(\zeta; \theta)d\zeta$, en considérant l'intégration de la densité conditionnelle des données non-observées à 1 ($\int p(\zeta|y; \theta_k)d\zeta = 1$) et en utilisant une inégalité de Jensen appliquée à la fonction log, nous aboutissons à l'inégalité :

$$\begin{aligned} \Delta(\theta, \theta_k) &= \log p(y; \theta) - \log p(y; \theta_k) \\ &\geq \int p(\zeta|y; \theta_k)d\zeta \log \frac{p(y, \zeta; \theta)}{p(\zeta, y; \theta_k)} = Q(\theta|\theta_k) - Q(\theta_k|\theta_k) = \delta(\theta|\theta_k) \end{aligned} \quad (3.8)$$

Nous obtenons donc $\Delta(\theta, \theta_k) \geq \delta(\theta|\theta_k)$ et $\delta(\theta_k|\theta_k) = 0$ (car $\log \frac{p(y, \zeta; \theta_k)}{p(\zeta, y; \theta_k)} = 0$). En notant $\theta_{k+1} = \arg \max_{\theta} \delta(\theta|\theta_k)$, on a que la valeur θ_{k+1} est plus vraisemblable que θ_k parce que $\log p(y; \theta_{k+1}) - \log p(y; \theta_k) = \Delta(\theta_{k+1}; \theta_k) \geq \delta(\theta_{k+1}|\theta_k) \geq \delta(\theta_k|\theta_k) \geq 0$ [86]. \square

Ainsi, une alternative à la maximisation directe de $p(y, \cdot)$ (problème très difficile), est de procéder plutôt par des maximisations successives de Q (problèmes plus simples) nous garantissant de faire croître la vraisemblance à chaque fois et de converger, idéalement, vers un maximum local de $p(y, \cdot)$. L'algorithme itératif EM repose sur ce principe. Partant d'une valeur initiale θ_0 , l'algorithme EM passe du paramètre θ_k au paramètre θ_{k+1} à l'itération k avec les deux étapes suivantes :

- Etape E : calcul de l'espérance conditionnelle de la log-vraisemblance complète

$$Q_k(\theta|\theta_k) = \mathbb{E}[\log p(y, \zeta; \theta)|y, \theta_k]$$

- Etape M : maximisation de $Q_k(\theta|\theta_k)$ en θ

$$\theta_{k+1} = \arg \max_{\theta \in \Theta} Q_k(\theta|\theta_k)$$

La convergence de la suite $(\mathcal{L}(y; \theta_k))$ vers un point stationnaire de la vraisemblance des données observées a été démontrée par plusieurs auteurs [25, 26]. Nous présentons ci-dessous le théorème de convergence proposé par Delyon et al. [25] pour des modèles dont la vraisemblance complète $\mathcal{L}(y, \zeta; \theta)$ appartient à la famille exponentielle des distributions (Annexe B.2). Les hypothèses pour ce résultat de convergence sont :

(M1) L'espace des paramètres Θ est un ouvert de \mathbb{R}^p . La vraisemblance des données complètes $\mathcal{L}(y, \zeta; \theta)$ appartient à la famille des modèles exponentiels

$$\mathcal{L}(y, \zeta; \theta) = -\Phi(\theta) + \langle \phi(y, \zeta), \xi(\theta) \rangle,$$

où $\Phi(\cdot)$ et $\xi(\cdot)$ sont des fonctions de θ , les $\phi(y, \zeta)$ sont des statistiques exhaustives du modèle des données complètes, prenant leur valeur dans un sous-ensemble ouvert $\mathcal{S} \subset \mathbb{R}^m$ et $\langle \cdot, \cdot \rangle$ est le produit scalaire sur \mathbb{R}^m . Pour tout $\theta \in \Theta$, $\int |\phi(y, \zeta)| p(\zeta|y; \theta) d\zeta < \infty$.

(M2) Soit la fonction $L : \mathcal{S} \times \Theta \rightarrow \mathbb{R}$ définie par $L(s; \theta) = -\Phi(\theta) + \langle s, \xi(\theta) \rangle$. Les fonctions $\Phi(\cdot)$ et $\xi(\cdot)$ sont deux fois continûment différentiables sur Θ .

(M3) La fonction $\bar{s} : \Theta \rightarrow \mathcal{S}$ définie par $\int \phi(y, \zeta) p(\zeta|y; \theta) d\zeta$ est continûment différentiable sur Θ .

(M4) La fonction $l : \Theta \rightarrow \mathbb{R}$ de log-vraisemblance des données observées, définie par

$$l(\theta) = \log \int p(y, \zeta; \theta) d\zeta$$

est continûment différentiable et $\partial_\theta \int p(y, \zeta; \theta) d\zeta = \int \partial_\theta p(y, \zeta; \theta) d\zeta$.

(M5) Il existe une fonction $\hat{\theta} : \mathcal{S} \rightarrow \Theta$ (continûment différentiable sur \mathcal{S}) telle que $\forall \theta \in \Theta, \forall s \in \mathcal{S}, L(s, \hat{\theta}(s)) \geq L(s, \theta)$.

Théorème 3.1.7. [25] Soit Θ_s l'ensemble des points stationnaires de la fonction de log-vraisemblance des données observées $\log p(y; \theta) : \Theta_s = \{\theta \in \Theta; \partial_\theta \log p(y; \theta) = 0\}$. Sous les hypothèses (M1)-(M5), et en supposant que pour tout $\theta \in \Theta$, l'adhérence de Θ_s est un sous-ensemble compact de Θ , pour tout point initial $\theta_0 = \theta$, la suite $(\log p(y; \theta_{k \geq 1}))$ est croissante et $\lim_{k \rightarrow \infty} d(\theta_k, \Theta_s(\theta)) = 0$.

En fonction de la valeur initiale θ_0 , la suite $(\hat{\theta}_{k \geq 1})$ fournie par l'algorithme EM converge donc vers un point stationnaire de $\log p(y; \theta)$, mais pas nécessairement vers l'estimateur du maximum de vraisemblance ou même vers un maximum local. Par ailleurs, la quantité $Q(\theta|\theta_k)$ n'a pas toujours une expression analytique rendant sa maximisation directe délicate. Aussi, la convergence de l'algorithme peut être relativement lente. Comme alternative, plusieurs versions stochastiques de l'algorithme EM, basées sur la simulation des données non-observées, ont été proposées pour faire face aux problèmes de calcul de $Q(\theta|\theta_k)$ et améliorer la vitesse de convergence de l'algorithme.

L'algorithme MCEM (Monte Carlo EM), proposé par [101], est l'une des versions stochastiques de l'algorithme EM dans laquelle, à l'itération k , l'intégrale $Q(\theta|\theta_k)$ de l'étape E est approchée par une méthode de Monte Carlo basée sur la simulation d'un grand nombre N_T de variables aléatoires $(\zeta^{(k,u)})_{1 \leq u \leq N_T}$ sous la loi a posteriori $p(\zeta|y; \theta_k)$. La fonction $Q(\theta|\theta_k)$ est ainsi approchée par la moyenne empirique

$$Q(\theta|\theta_k) \approx \frac{1}{N_T} \sum_{u=1}^{N_T} \log p(y, \zeta^{(k,u)}; \theta). \quad (3.9)$$

A noter cependant que la convergence de l'algorithme requiert une suite $(N_T(k))_k$ croissante

avec l'itération k rendant l'exécution de l'algorithme très lente [34]. Par ailleurs, la simulation des variables $(\zeta^{(k,u)})$ sous la loi a posteriori $p(\zeta|y; \theta_k)$ reste particulièrement délicate quand la fonction de régression $f(\cdot)$ est non-linéaire (modèles non-linéaires à effets mixtes). Une alternative à la fois au problème de convergence et au problème de calcul, notamment dans les modèles non-linéaires à effets mixtes, est l'algorithme SAEM.

3.1.4 Algorithme SAEM pour modèles non-linéaires mixtes

3.1.4.1 SAEM

L'algorithme SAEM (Stochastic Approximation Expectation Maximization) est une version stochastique de l'algorithme EM, proposée par Delyon et al. [25] et Kuhn et Lavielle [52]. L'algorithme SAEM consiste à remplacer l'étape E de l'algorithme EM par une procédure de simulation stochastique suivie d'une procédure d'approximation stochastique.

Etant donnée une valeur initiale θ_0 du paramètre θ , l'itération k de l'algorithme SAEM met à jour la valeur θ_{k-1} en θ_k avec les étapes suivantes :

- Etape de Simulation : pour $i = 1, \dots, n$, générer $\zeta_i^{(k)}$ à partir de la distribution conditionnelle

$$p(\zeta_i|y_i, \theta_{k-1}) \quad (3.10)$$

- Etape d'Approximation Stochastique : mettre à jour $Q_k(\theta)$ suivant l'équation

$$Q_k(\theta) = Q_{k-1}(\theta) + \gamma_k(\log p(y, \zeta^{(k)}; \theta) - Q_{k-1}(\theta)) \quad (3.11)$$

où (γ_k) est une suite décroissante de pas positifs.

- Etape de Maximisation : mettre à jour θ_{k-1} suivant l'équation

$$\theta_k = \arg \max_{\theta \in \Theta} Q_k(\theta) \quad (3.12)$$

L'implémentation de l'algorithme SAEM est simplifiée lorsque la vraisemblance des données complètes $p(y, \zeta; \theta)$ appartient à la famille exponentielle (hypothèse **(M1)**). La convergence de l'algorithme a été démontrée par Delyon et al. [25] en utilisant les hypothèses **(M1)**-**(M5)** et des hypothèses supplémentaires sur la simulation des données non-observées et la suite (γ_k) .

Théorème 3.1.8. [25] *Sous les hypothèses **(M1)**-**(M5)**, plus des hypothèses supplémentaires de continuité et de différentiabilité sur la vraisemblance et la statistique exhaustive du modèle des données complètes $p(y, \zeta; \theta)$, et des hypothèses supplémentaires sur la simulation des données non-observées, avec (γ_k) une suite décroissante de nombres positifs tels que $\gamma_k \in [0, 1]$ pour tout k , $\sum_{k=1}^{\infty} \gamma_k = \infty$ et $\sum_{k=1}^{\infty} \gamma_k^2 < \infty$, si la suite de statistiques exhaustives $(s_k)_{k \geq 0}$ prend ses valeurs dans un sous-ensemble compact de \mathcal{S} , la suite $(\theta_k)_{k \geq 0}$ générée*

par l'algorithme SAEM converge vers un point stationnaire de la vraisemblance des données observées $p(y; \cdot)$.

L'algorithme SAEM nécessite donc la simulation d'une seule réalisation des données non-observées ζ à chaque itération. Cela lui permet de beaucoup réduire le temps de calcul comparé aux algorithmes MCEM. L'implémentation de cet algorithme nécessite donc de savoir simuler des réalisations de variables aléatoires suivant la loi a posteriori $p(\zeta|y; \cdot)$. Cela n'est pas toujours possible, notamment pour les modèles non-linéaires mixtes. Kuhn et Lavielle [52] ont proposé de combiner l'algorithme SAEM avec une méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov comme alternative à ce problème.

3.1.4.2 SAEM-MCMC : SAEM combiné avec une procédure MCMC

L'algorithme SAEM-MCMC est une extension de l'algorithme SAEM qui combine ce dernier avec une méthode MCMC (Markov Chain Monte Carlo) utilisée à l'étape de simulation de l'algorithme SAEM [52]. Avant d'aller plus loin dans la présentation de cet algorithme SAEM, d'abord nous rappelons brièvement le principe des méthodes de simulation de variables aléatoires avec les principaux algorithmes MCMC.

Méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC)

Les méthodes de simulation de variables aléatoires ou méthodes d'échantillonnage produisent des échantillons d'une variable aléatoire x suivant une loi cible $\pi(x) : x \sim \pi(x)$.

Les méthodes de Monte Carlo par Chaînes de Markov sont des méthodes de Monte-Carlo basées sur la production de chaînes de Markov ayant pour loi stationnaire la distribution $\pi(\cdot)$.

Chaînes de Markov. Une chaîne de Markov est un processus stochastique à espace d'états discret possédant la propriété de Markov

$$p(x^{(u)}|x_0, \dots, x^{(u-1)}) = p(x^{(u)}|x^{(u-1)}).$$

Elle est caractérisée par une distribution initiale $p(x_0)$ et un noyau de transition $\Pi(x, \tilde{x}) = p(x^{(u)} = \tilde{x}|x^{(u-1)} = x)$ [15, 56].

Les deux algorithmes MCMC les plus répandus sont l'algorithme de Metropolis-Hastings et l'échantillonneur de Gibbs. Cependant des versions hybrides combinant ces deux algorithmes ou leurs généralisations existent également [56, 76].

Algorithme de Metropolis-Hastings

L'algorithme de Metropolis-Hastings se base sur une loi $q(x, \tilde{x}) = q(\tilde{x}|x)$ (appelée loi instrumentale ou loi candidate) choisie à partir de la densité cible $\pi(\cdot)$. A l'itération u , un candidat

\tilde{x} est généré par la loi $q(x^{(u-1)}, \cdot)$ à partir de la valeur $x^{(u-1)}$ de la chaîne obtenue à l'itération $u - 1$. On choisit ensuite $x^{(u)} = \tilde{x}$ avec la probabilité

$$\varphi(x^{(u-1)}, \tilde{x}) = \min\left(1, \frac{\pi(\tilde{x})}{\pi(x^{(u-1)})} \frac{q(x^{(u-1)}|\tilde{x})}{q(\tilde{x}|x^{(u-1)})}\right)$$

et $x^{(u)} = x^{(u-1)}$ avec la probabilité $1 - \varphi(x^{(u-1)}, \tilde{x})$ [56, 76]. La probabilité de transition de l'algorithme de Metropolis-Hastings est donc donnée par

$$\Pi(x, \tilde{x}) = q(x, \tilde{x})\varphi(x, \tilde{x}).$$

La probabilité d'acceptation $\varphi(x^{(u-1)}, \tilde{x})$ ne dépend que du rapport des distributions $\frac{\pi(\tilde{x})}{\pi(x^{(u-1)})}$. Cela permet de s'affranchir du calcul de la constante de normalisation souvent difficile [56, 76].

En théorie, la loi instrumentale $q(\cdot, \cdot)$ peut être quelconque dès que son support coïncide avec celui de $\pi(\cdot)$. Dans ce sens, l'algorithme de Metropolis-Hastings est la plus générale des méthodes MCMC. Cependant, dans la pratique $q(\cdot, \cdot)$ doit être choisie avec soin afin d'assurer l'efficacité de l'algorithme. Tout d'abord, $q(\cdot, \cdot)$ doit être une bonne approximation de $\pi(\cdot)$. De plus, on peut choisir une loi $q(\cdot, \cdot)$ ayant des propriétés particulières. Ainsi, quand $q(x, \tilde{x}) = q(\tilde{x})$ (algorithme de Metropolis-Hastings indépendant), cela peut accélérer la convergence de l'algorithme lorsque $q(\cdot, \cdot)$ est proche de $\pi(\cdot)$. Quand $q(x, \tilde{x}) = q(\tilde{x}, x)$ (algorithme de Metropolis-Hastings à marche aléatoire), cela permet d'avoir des propriétés importantes pour la chaîne de Markov générée notamment quand $\pi(\cdot)$ appartient à la famille exponentielle [84, 85].

Echantillonneur de Gibbs

L'échantillonneur de Gibbs est principalement dédié à la simulation de variables aléatoires multidimensionnelles de dimension d . Il utilise les lois instrumentales conditionnelles

$$q_u(x^{(u)}|x^{(v)}, v \neq u) = \pi(x^{(u)}|x^{(v)}, v \neq u), \quad u, v \in \{1, \dots, d\}.$$

Etant donné $x^{(k-1)} = (x^{(k-1,1)}, \dots, x^{(k-1,d)})$ la valeur obtenue à l'itération $k - 1$ de l'algorithme, on génère la nouvelle valeur $x^{(k)} = (x^{(k,1)}, \dots, x^{(k,d)})$ à l'itération k après d étapes de simulation à l'aide des lois instrumentales q_u :

1. $x^{(k,1)} \sim q_1(\cdot|x^{(k-1,2)}, \dots, x^{(k-1,d)})$,
2. $x^{(k,u \in \{2, \dots, d-1\})} \sim q_u(\cdot|x^{(k,1)}, \dots, x^{(k,u-1)}, x^{(k-1,u+1)}, \dots, x^{(k-1,d)})$,
3. $x^{(k,d)} \sim q_d(\cdot|x^{(k,1)}, \dots, x^{(k,d-1)})$.

On note que tous les échantillons simulés par l'échantillonneur de Gibbs sont acceptés (taux

d'acceptation de 1). Sa probabilité de transition est

$$\Pi(x, \tilde{x}) = \prod_{u=1}^d q_u(\tilde{x}^{(u)} | \tilde{x}^{(1)}, \dots, \tilde{x}^{(u-1)}, x^{(u+1)}, \dots, x^{(d)}).$$

La convergence de cet algorithme et l'ergodicité de la chaîne simulée sont assurées sous certaines conditions présentées dans [76, 94]. Dans la pratique, il est nécessaire de connaître analytiquement ou au moins de savoir simuler chacune des densités conditionnelles q_u pour implémenter l'algorithme d'échantillonnage de Gibbs. Cela constitue l'une des principales limites de cet algorithme. Cependant, il est possible d'avoir recours à l'algorithme de Metropolis-Hastings pour pallier cette difficulté [37, 76, 85].

Algorithme SAEM-MCMC

Dans l'algorithme SAEM-MCMC, seule l'étape de simulation de variables aléatoires est modifiée par rapport à l'algorithme SAEM précédemment présenté. Ainsi, à l'itération k , sous les précédentes hypothèses d'appartenance à la famille exponentielle, les étapes suivantes sont réalisées :

- Etape de Simulation : simulation de $\zeta^{(k)}$ à l'aide d'un algorithme de Metropolis-Hastings de densité stationnaire $p(\zeta | y, \theta_k)$ (avec une probabilité de transition Π_{θ_k})
- Etape d'Approximation Stochastique : approximation stochastique des statistiques exhaustives du modèle

$$s_{k+1} = s_k + \gamma_k(\phi(y, \zeta^{(k)}) - s_k)$$

où (γ_k) est une suite décroissante de pas positifs vérifiant **(SAEM1)**.

- Maximisation de la vraisemblance complète

$$\theta_{k+1} = \arg \max_{\theta \in \Theta} \{-\Phi(\theta) + \langle s_{k+1}, \xi(\theta) \rangle\}$$

Kuhn et Lavielle [52] ont montré pour cet algorithme SAEM-MCMC un résultat de convergence correspondant à une extension du Théorème 3.1.8 de Delyon et al [25] en considérant, notamment des hypothèses supplémentaires sur les chaînes de Markov dans l'algorithme MCMC.

Théorème 3.1.9. [51] *Sous les hypothèses (M1)-(M5) et des hypothèses de continuité et de différentiabilité sur la vraisemblance et la statistique exhaustive du modèle des données complètes $p(y, \zeta; \theta)$, avec (γ_k) une suite décroissante de nombres positifs tels que $\gamma_k \in [0, 1]$ pour tout k , $\sum_{k=1}^{\infty} \gamma_k = \infty$ et $\sum_{k=1}^{\infty} \gamma_k^2 < \infty$, et avec des hypothèses supplémentaires, notamment sur l'ergodicité des chaînes de Markov de l'algorithme MCMC, si la suite de statistiques exhaustives $(s_k)_{k \geq 0}$ prend ses valeurs dans un sous-ensemble compact de \mathcal{S} , alors avec probabilité 1, la suite $(\theta_k)_{k \geq 0}$ générée par l'algorithme SAEM-MCMC converge vers un*

maximum (local) de la vraisemblance des données observées $p(y; \cdot)$.

La suite $(\theta_{k \geq 1})$ fournie par l'algorithme SAEM-MCMC, converge donc (sous les hypothèses précédentes) vers un maximum de $\log p(y; \theta)$ qui n'est pas nécessairement le maximum global.

L'algorithme SAEM-MCMC possédant de bonnes propriétés théoriques et numériques lui permettant de prendre en compte les modèles à effets mixtes les plus complexes, nous nous en servons dans cette thèse pour estimer les paramètres de notre modèle déterministe.

3.1.4.3 Extensions de SAEM

L'approximation déterministe du modèle stochastique individu-centré de mélanome est définie par un système d'équations différentielles ordinaires, et les données longitudinales dont nous disposons comportent des données censurées. Nous utilisons une version de l'algorithme SAEM-MCMC adaptée à ce contexte afin d'estimer les paramètres du modèle de cancer.

Prise en compte des données censurées

Du fait de contraintes expérimentales, l'observation disponible n'est pas la variable y_{ij} mais la variable y_{ij}^{obs} donnée par :

$$y_{ij}^{obs} = \begin{cases} y_{ij} & \text{si } y_{ij} \in]3 \text{ mm}, 10 \text{ mm}[\\ 1.99 \text{ mm} & \text{si } y_{ij} \in [0 \text{ mm}, 1.99 \text{ mm}] \\ 3 \text{ mm} & \text{si } y_{ij} \in [2 \text{ mm}, 3 \text{ mm}] \\ 10 \text{ mm} & \text{si } y_{ij} \geq 10 \text{ mm} \end{cases} \quad (3.13)$$

Nous devons donc réécrire la vraisemblance du modèle en tenant compte de la présence de ces données censurées.

Tout d'abord, considérons le cas de la censure à gauche ($y_{ij}^{obs} = 1.99 \text{ mm}$ si $y_{ij} \in [0 \text{ mm}, 1.99 \text{ mm}]$) et notons $LOQ = 1.99 \text{ mm}$ la limite de quantification de cette censure. Introduisons la variable binaire d'indicatrice de censure

$$\delta_{ij} = \mathbb{1}_{y_{ij} \geq LOQ}$$

Ainsi, la variable y_{ij}^{obs} s'écrit pour cette censure à gauche

$$y_{ij}^{obs} = \begin{cases} y_{ij} & \text{si } \delta_{ij} = 1 \\ LOQ & \text{si } \delta_{ij} = 0 \end{cases}$$

Nous introduisons les variables censurées $y_{ij}^{cens} = y_{ij}$ pour tout (i, j) tel que $\delta_{ij} = 0$. On note y_i^{cens} le vecteur des données censurées de l'individu i . Si l'individu n'a pas de données censurées, $y_i^{cens} = \emptyset$ (convention). On note $\delta_i = (\delta_{ij})_{1 \leq j \leq n_i}$ l'ensemble des variables d'indicatrice de censure de l'individu i et $\delta = (\delta_1, \dots, \delta_n)$ l'ensembles des variables d'indicatrice de

tous les individus. La vraisemblance du modèle est alors définie par

$$L(y^{obs}, \delta, \theta) = \prod_{i=1}^n \int L(y_i^{obs}, \delta_i, y_i^{cens}, \zeta_i, \theta) d\zeta_i dy_i^{cens} \quad (3.14)$$

où $L(y_i^{obs}, \delta_i, y_i^{cens}, \zeta_i, \theta)$ est la vraisemblance complète, y_i^{cens} et ζ_i étant les données non-observées. On note que ces deux variables ne sont pas indépendantes mais que les variables y_i^{cens} sont indépendantes entre elles conditionnellement aux variables ζ_i [84].

Nous supposons que conditionnellement aux paramètres individuels ζ_i , les données censurées non-observées y_i^{cens} et les données observées y_i^{obs} telles que $\delta_{ij} = 1$, sont indépendantes [84]. Il en résulte que la vraisemblance complète est égale à

$$L(y_i^{obs}, \delta_i, y_i^{cens}, \zeta_i, \theta) = \prod_{(i,j)|\delta_{ij}=1} p(y_i^{obs}|\zeta_i, \theta) \prod_{(i,j)|\delta_{ij}=0} p(y_i^{cens}|\zeta_i, \theta)p(\zeta_i, \theta) \quad (3.15)$$

où les distributions $p(y_i^{obs}|\zeta_i, \theta)$ et $p(y_i^{cens}|\zeta_i, \theta)$ sont normales [84].

Nous procédons de façon similaire avec les deux autres cas de censure. Pour le cas $y_{ij}^{obs} = 3$ mm, nous considérons la variable d'indicatrice de censure $\delta_{ij} = \mathbb{1}_{y_{ij} \in [2 \text{ mm}, 3 \text{ mm}]}$ et pour le cas $y_{ij}^{obs} = 10$ mm, nous considérons $\delta_{ij} = \mathbb{1}_{y_{ij} \leq 10}$.

Sous l'hypothèse que la vraisemblance complète $L(y_i^{obs}, \delta_i, y_i^{cens}, \zeta_i, \theta)$ satisfait **(M1)**, Samson et al. [84] ont proposé l'algorithme SAEM-MCMC suivant :

Etant donnée une condition initiale θ_0 , l'itération k de cet algorithme SAEM-MCMC met à jour θ_k en θ_{k+1} avec les étapes habituelles, seule l'étape de simulation est changée en :

- **Etape de Simulation** : on génère $(y^{cens(k)}, \zeta_i^{(k)})$ à travers la simulation d'une chaîne de Markov ayant pour distribution stationnaire $p(y^{cens}, \zeta_i|y, \theta_k)$ en utilisant l'algorithme de Gibbs :
 1. Simulation de $\zeta_i^{(k)}$ à l'aide d'un algorithme de Metropolis-Hastings (classique) ayant pour loi stationnaire $p(\zeta_i|y^{obs}, y^{cens(k-1)}, \theta_k)$
 2. Simulation, pour tout $i = 1, \dots, n$, tout $j = 1, \dots, n_i$ tel que $\delta_{ij} = 0$, de $y_{ij}^{cens(k)}$ avec la loi normale tronquée $p(y_i^{cens}|y_i^{obs}, \zeta_i^{(k)}, \theta_k)$ d'espérance $f(\zeta_i^{(k)}, t_{ij})$, de variance σ^{2k} et tronquée à droite par la valeur *LOQ* (dans le cas de la censure à gauche).

Samson et al. [84] indiquent que les hypothèses de convergence de cet algorithme SAEM-MCMC (notamment celles relatives à la chaîne de Markov générée à l'étape de simulation par l'algorithme de Gibbs) restent identiques aux hypothèses déjà présentées.

SAEM-MCMC pour Equations Différentielles Ordinaires

La fonction non-linéaire de régression $f(\zeta_i, t)$ quantifiant le diamètre de la tumeur du mélanome est solution du système d'équations différentielles ordinaires modélisant la dynamique du mélanome. Etant donné que ce système n'a pas de solution analytique, l'évaluation de la fonction de régression f se fait par une méthode d'intégration numérique à chaque fois que

l’algorithme SAEM-MCMC le nécessite, à savoir à chaque itération de l’algorithme MCMC dans l’étape de simulation de chaque itération de l’algorithme SAEM [29].

En notant f_h l’approximation de la solution de l’EDO, où h représente le pas de temps maximal dans le schéma numérique de résolution de l’EDO, l’approximation de f par f_h conduit à une pseudo-vraisemblance $L_h(y; \theta)$. Ainsi, dans l’étape de simulation de l’algorithme SAEM-MCMC, la procédure MCMC a pour loi stationnaire cible la loi approchée $p_h(\zeta_i|y; \theta)$. Samson et al. [29] ont étudié l’erreur induite par cette approximations et montrent, avec des hypothèses de régularité sur l’EDO, que la distance entre la vraie loi conditionnelle $p(\zeta_i|y; \theta)$ et la loi approchée $p_h(\zeta_i|y; \theta)$ et celle entre la vraie vraisemblance $L(y; \theta)$ et la pseudo-vraisemblance $L_h(y; \theta)$ décroissent avec le pas h . Partant de là, elles montrent que la suite $(\theta_k)_{k \geq 1}$ d’estimateurs fournie par l’algorithme SAEM-MCMC sur le modèle approché converge vers $\hat{\theta}_h$ maximisant la pseudo-vraisemblance $L_h(y; \theta)$, et que l’erreur quadratique moyenne entre $\hat{\theta}_h$ et $\hat{\theta}$, maximisant la vraie vraisemblance $L(y; \theta)$, est toujours majorée [84].

L’algorithme SAEM-MCMC permet ainsi d’estimer les paramètres de modèles non-linéaires mixtes dans des systèmes complexes où les autres méthodes d’estimation présentes rapidement des limites. Dans la pratique, cet algorithme SAEM-MCMC requiert une bonne implémentation afin de fournir un bon compromis entre la stabilité des méthodes numériques, la précision et le temps de calcul. Par ailleurs, l’estimation des paramètres d’un modèle mixte complexe (beaucoup de paramètres, modèle de régression défini par une EDO sans solution analytique, etc.) à partir de données réelles peut soulever beaucoup d’autres difficultés dans la pratique. Cela inclut : des problèmes d’initialisation des paramètres, la sélection de modèles, le temps de calcul, l’évaluation de la qualité des estimations (notamment le calcul de la matrice d’information de Fisher (FIM)) et leur validation (à partir de l’analyse de la convergence de l’algorithme, des distributions des paramètres aléatoires, de la confrontation des observations avec les prédictions du modèle, etc.), ... Le travail d’estimation des paramètres du modèle de mélanome présenté dans le Chapitre 4 permet de rendre compte de certaines de ces difficultés.

3.1.4.4 Implémentation de l’algorithme SAEM-MCMC dans Monolix

Monolix ou MOdèles NON LInéaires à effets miXtes est l’un des logiciels de référence implémentant l’algorithme SAEM [63]. C’est une plate-forme principalement dédiée aux modèles basés sur le développement de médicaments, notamment les modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD). Monolix intègre plusieurs algorithmes performants sur l’algorithme SAEM (incluant ceux qu’on a présentés) et propose beaucoup d’options. Il est d’une grande facilité d’utilisation grâce à son interface graphique assez élaborée.

Nous utilisons cette implémentation de l’algorithme SAEM-MCMC dans Monolix pour estimer les paramètres de notre modèle de dynamique du mélanome à partir de données réelles comportant des mesures censurées (Chapitre 4).

3.1.5 Contributions de la thèse

A l'aide de l'extension de l'algorithme SAEM dédiée aux équations différentielles ordinaires et aux données censurées [29, 84] présentée précédemment, nous estimons dans le Chapitre 4, à partir des données biologiques réelles de taille tumorale, les paramètres du modèle non linéaire à effets mixtes défini par l'approximation déterministe (EDO) du modèle stochastique individu-centré de mélanome, après un travail préliminaire visant à rendre le modèle identifiable. Dans ce travail, nous faisons le choix d'une part, de regrouper certains paramètres qui, individuellement, ne peuvent pas être estimés correctement (comme les taux de division et de mort des cellules cancéreuses). D'autre part, nous décidons de négliger des paramètres (comme les paramètres de compétition) qui sont supposés avoir peu d'impact au moment où les événements qui nous intéressent, comme la rechute, ont lieu. Ces paramètres ne peuvent pas être estimés à partir des données de Landsberg et al. [55].

Avec le modèle mixte défini à partir de la version simplifiée de l'EDO du mélanome, nous procédons à l'estimation des paramètres et à la sélection de modèles (à travers des tests de ratios de vraisemblances réalisés par l'algorithme SAEM). Nous obtenons une estimation des paramètres du modèle de mélanome qui s'ajuste bien aux données biologiques (des bons fits). Nous jugeons cette estimation de bonne qualité au vu des éléments de validation fournis par l'algorithme SAEM (erreurs standards, convergence de l'algorithme, confrontation des prédictions du modèle aux observations, etc.) et au vu des difficultés numériques qu'implique cette analyse statistique.

Cette étape d'estimation de paramètres nous permet ainsi de confirmer des hypothèses biologiques [1] sur la dynamique du mélanome traité par immunothérapie et en particulier, sur les mécanismes de rechute. Ces paramètres estimés nous permettent d'évaluer (à partir de simulations numériques réalisées avec le modèle stochastique individu-centré) la probabilité d'épuisement des cellules T pendant l'immunothérapie, conduisant à une rechute du mélanome. Sur la base de cette évaluation de la probabilité de rechute et l'étude de la dynamique des cellules T dans le modèle déterministe, nous proposons une optimisation du protocole de traitement (doses et moment de l'administration du traitement) pour différentes valeurs de paramètres du modèle prises dans leur intervalle d'estimation.

3.2 Estimation pour le modèle stochastique du mélanome pour un seul individu

3.2.1 Modèle d'observation

Dans cette partie, nous considérons le problème d'estimation, à partir d'observations bruitées y , de la dynamique tumorale pour un seul individu d'un processus stochastique markovien latent $x \equiv \{x_t : \mathbb{R}_+\}$ décrit par une équation différentielle stochastique de la forme

$$dx_t = a_\theta(x_t)dt + b_\theta(x_t)^{\frac{1}{2}}dW_t, \quad (3.16)$$

où $\{x_t : t \in \mathbb{R}_+\}$ est un processus de Markov de dimension d , $a_\theta(x_t)$ la dérive (de dimension d), $b_\theta(x_t)$ la matrice de diffusion (de dimension $d \times d$), W_t le processus de Wiener de dimension d et $\theta \in \mathbb{R}^p$ le vecteur des paramètres du processus $\{x_t\}$. Nous supposons qu'une fonction $H(\cdot)$ du processus $\{x_t\}$ peut être observée avec du bruit à des instants discrets t_i , $i = 1, \dots, n$. On note ces observations $y \equiv y_{1:n} = (y_1, \dots, y_n)$ où l'observation y_i est donnée par

$$y_i = H(x_i) + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \zeta^2), \quad (3.17)$$

où ϵ_i représente l'erreur résiduelle, ζ^2 la variance résiduelle, $H(x_i)$ une fonction du processus $\{x_t\}$ observée à l'instant discret t_i , $i = 1, \dots, n$. Afin de simplifier les notations, on considère que la variance ζ^2 est incluse dans θ qui représentera désormais l'ensemble des paramètres du modèle statistique et $x \equiv x_{1:n} = (x_1, \dots, x_n)$ le vecteur des variables x_i .

La vraisemblance du modèle s'écrit sous la forme

$$p(y|\theta) = \int p(x, y|\theta)dx = \int p(y|x, \theta)p(x|\theta)dx = \int \prod_i \left\{ p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta)dx_i \right\}. \quad (3.18)$$

Puis, l'estimateur du maximum de vraisemblance est défini par

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta} p(y|\theta) \quad (3.19)$$

Comme discuté dans la Section 3.1, la vraisemblance $p(y|\theta)$ n'a généralement pas d'expression analytique à cause de la variable latente x (processus stochastique de grande dimension d pouvant être non-linéaire). Ainsi, les méthodes d'intégration numérique comme la quadrature de Gauss [73], l'approximation de Laplace [22] ou encore des méthodes de calcul par échantillonnage préférentiel [36], présentent généralement des limites théoriques et/ou numériques considérables [85].

Dans ce contexte, on envisage généralement l'utilisation de méthodes d'intégration basées sur des algorithmes de Monte Carlo par Chaîne de Markov (MCMC) [37, 42, 76, 85, 94] qui s'appliquent (relativement) facilement à beaucoup de problèmes de calcul complexes (Section 3.1). Des méthodes basées sur des algorithmes de filtrage de type forward-backward

[30, 67, 105] (Section 3.2.2) peuvent être combinés à des algorithmes MCMC afin d’approcher des intégrales rencontrés dans des problèmes d’approximation pour processus de Markov cachés (HMM). Cependant, l’implémentation d’algorithmes MCMC pour approcher $p(y|\theta)$ peut s’avérer délicat, notamment à cause de la grande taille du processus latent $\{x_t\}$ qui peut conduire à une explosion du temps de calcul. Comme alternative, nous choisissons dans cette thèse d’approcher la vraisemblance $p(y|\theta)$ en développant une méthodologie qui utilise un algorithme de passage de message connu sous le nom d’algorithme de propagation des convictions ou Belief Propagation (BP), présenté comme un algorithme progressif-rétrogressif (forward-backward) [44, 67, 105]. Nous approchons les messages de cet algorithme BP, qui ne sont pas calculables analytiquement pour l’EDS du mélanome dû à sa grande dimension et sa non linéarité, à l’aide de l’algorithme Expectation Propagation [23, 44, 62, 90].

Nous présentons d’abord l’algorithme BP puis EP.

3.2.2 Belief Propagation pour des modèles de Markov Cachés

Soit $\{x_t\}$ un processus stochastique markovien. Supposons que la distribution jointe $p(x, y|\theta)$ de $x = (x_1, \dots, x_n)$ et de ses observations $y = (y_1, \dots, y_n)$ aux instants discrets t_1, \dots, t_n , peuvent se factoriser sous la forme

$$p(x, y|\theta) = \prod_{i=1}^n \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta), \quad (3.20)$$

où les fonctions (souvent appelées *potentiels*) $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ sont définies par

$$\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = p(x_i, y_i|x_{i-1}, \theta) = p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta) \quad (3.21)$$

et avec la convention $\psi_1(x_0, x_1, y_1, \theta) = \psi_1(x_1, y_1, \theta)$, i.e., $p(x_1|x_0, \theta) = p(x_1|\theta) = p(x_1)$. Les Figures 3.2 et 3.3 représentent respectivement la dynamique du HMM (ou réseau bayésien) et la définition des potentiels $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ [44]. Ensuite en utilisant (3.20), la vraisemblance $p(y|\theta)$ est écrite comme

$$\begin{aligned} p(y|\theta) &= \int \prod_{i=1}^n \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_1 \dots dx_n \\ &= \int p(y_1|x_1, \theta)p(x_1) \prod_{i=2}^n p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta) dx_1 \dots dx_n. \end{aligned} \quad (3.22)$$

Les *messages forward* et *backward* [7, 44, 67, 105] sont définis respectivement, pour $i = 1, \dots, n$, par les fonctions de probabilité

$$\begin{aligned} \alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta) &= p(x_i, y_{1:i}|\theta) \\ \beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) &= p(y_{i+1:n}|x_i, \theta) \end{aligned} \quad (3.23)$$

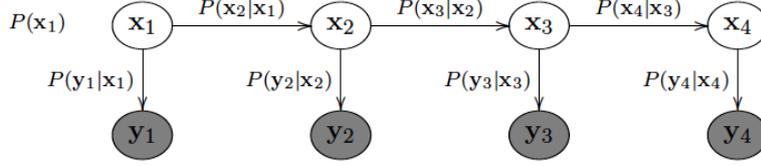


Figure 3.2 Représentation graphique d'un réseau bayésien dynamique [44].

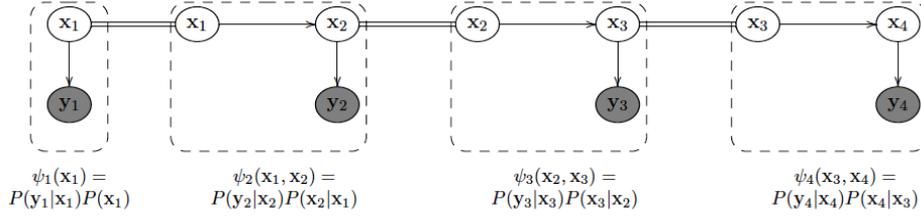


Figure 3.3 Définition des potentiels ($\psi_i(x_{i-1}, x_i) \equiv \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$) [44].

où $x_{i:i'} = (x_i, x_{i+1}, x_{i+2}, \dots, x_{i'})$ et $y_{i:i'} = (y_i, y_{i+1}, y_{i+2}, \dots, y_{i'})$. La quantité $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$ est le message allant du noeud de la fonction locale ψ_i au noeud de la variable x_i , et la quantité $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$, le message retournant du noeud de la fonction locale ψ_{i+1} au noeud de la variable x_i (Figure 3.4) [50].

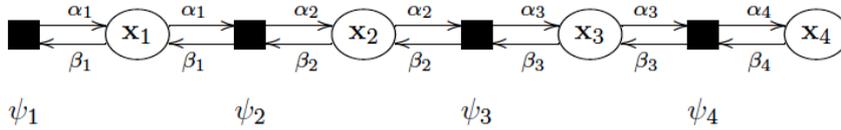


Figure 3.4 Factorisation de la vraisemblance complète (3.20) [44].

A l'aide des messages forward et backward, nous définissons pour tout $i = 1, \dots, n$, les probabilités jointes

$$\begin{aligned} p(x_i, y|\theta) &= p(x_i, y_{1:i}|\theta)p(y_{i+1:n}|x_i, y_{1:i}, \theta) = p(x_i, y_{1:i}|\theta)p(y_{i+1:n}|x_i, \theta) \\ &= \alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) \end{aligned} \quad (3.24)$$

et

$$\begin{aligned} p(x_{i-1}, x_i, y|\theta) &= p(x_{i-1}, y_{1:i-1}|\theta)p(x_i, y_i|x_{i-1}, \theta)p(y_{i+1:n}|x_i, \theta) \\ &= \alpha_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:i-1}, \theta)\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta). \end{aligned} \quad (3.25)$$

Ensuite, en utilisant la probabilité jointe (3.24) et la propriété markovienne de $\{x_t\}$, le message forward peut récursivement se calculer, partant de $\alpha_1(x_1, \theta) = p(y_1|x_1)$, pour tout

$i = 2, \dots, n$, par

$$\begin{aligned}\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta) &= \int p(x_{i-1}, x_i, y_{1:i} | \theta) dx_{i-1} = \int p(x_{i-1}, y_{1:i-1} | \theta) p(x_i, y_i | x_{i-1}, \theta) dx_{i-1} \\ &= \int \alpha_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:i-1}, \theta) \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_{i-1}.\end{aligned}\quad (3.26)$$

Similairement, le message backward peut récursivement se calculer partant de $\beta_n(x_n, \theta) = 1$, pour tout $i = n, \dots, 2$:

$$\beta_{i-1}(x_{i-1}, y_{i:n}, \theta) = \int p(x_i, y_{i:n} | x_{i-1}, \theta) dx_i = \int \psi_i(x_{i-1}, x_i) \beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) dx_i \quad (3.27)$$

L'équation (3.26) peut se récrire, pour $i = 2, \dots, n$

$$\begin{aligned}\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta) &= \int \alpha_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:i-1}, \theta) \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) \frac{1}{\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)} dx_{i-1} \\ &= \frac{1}{\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)} \int p(x_{i-1}, x_i, y | \theta) dx_{i-1}\end{aligned}\quad (3.28)$$

Similairement, (3.27) se réécrit, pour $i = n, \dots, 2$

$$\beta_{i-1}(x_{i-1}, y_{i:n}, \theta) = \int \psi_i(x_{i-1}, x_i) \beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) dx_i = \frac{1}{\alpha_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:i-1}, \theta)} \int p(x_{i-1}, x_i, y | \theta) dx_i \quad (3.29)$$

On note que les fonctions $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$ et $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$, $i = 1, \dots, n$, peuvent être calculées parallèlement. A noter également que les probabilités jointes $p(x_{i-1}, x_i, y | \theta)$ découlent de l'équation (3.25) une fois que tous les $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$, $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$ sont calculés [44].

Calcul de la vraisemblance $p(y|\theta)$ avec la méthode BP exacte

La vraisemblance $p(y|\theta)$ peut se calculer (dans la direction forward) comme

$$p(y|\theta) = \int \alpha_n(x_n, y_{1:n}, \theta) dx_n \quad (3.30)$$

en calculant les messages forward $\alpha_n(x_n, y_{1:n}, \theta)$ à l'aide de l'équation récursive (3.26). Dans la direction backward, $p(y|\theta)$ peut se calculer comme

$$p(y|\theta) = \int \beta_1(x_1, y_{2:n}, \theta) p(y_1 | x_1, \theta) p(x_1) dx_1 \quad (3.31)$$

en calculant les messages backward $\beta_1(x_1, y_{2:n}, \theta)$ en utilisant l'équation récursive correspondante (3.27). On peut aussi calculer $p(y|\theta)$ à l'aide, à la fois, des messages forward et

backward :

$$p(y|\theta) = \int \alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta) \beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) dx_i, \quad \text{for } i \in \{1, \dots, n\} \quad (3.32)$$

Obstacle au calcul exact de la vraisemblance avec la méthode BP

Une fois que tous les messages $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$ et/ou $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$ sont calculés, la vraisemblance $p(y|\theta)$ peut être déduite à partir de l'une des équations (3.30)-(3.32). Cependant, il peut encore exister un obstacle au calcul exact. En effet, les intégrales dans les équations des messages (3.28) et (3.29) (ou (3.26) et (3.27)) sont généralement incalculables pour les mêmes raisons que l'intégrale (3.22), à savoir : non-linéarité, grande dimension de x , etc. Afin de contourner ce problème, on utilise l'algorithme Expectation Propagation (EP) [44] pour approcher les messages forward et backward, pour ensuite approcher la vraisemblance $p(y|\theta)$ à l'aide de ces messages approchés.

3.2.3 Algorithme d'approximation Expectation Propagation (EP)

3.2.3.1 Principe général d'EP

Nous présentons ici le principe général de l'algorithme d'approximation Expectation Propagation [62]. Nous notons $p(x)$ la distribution d'intérêt, où x est une variable quelconque dans cette section n'ayant pas de lien avec la solution de (3.16). Dans la suite de ce chapitre (à partir de la Section 3.2.3.2), nous utiliserons l'algorithme EP pour l'approximation de la distribution cible $p(x|y, \theta)$, pour x solution de (3.16).

Nous supposons que $p(x)$ se factorise sous la forme

$$p(x) = \prod_i \psi_i(x). \quad (3.33)$$

L'objectif d'EP est d'approcher $p(x)$ par une distribution d'approximation factorisable $q(x)$ appartenant à une classe de distributions possédant une expression analytique

$$q(x) = \prod_i \tilde{\psi}_i(x), \quad (3.34)$$

en minimisant itérativement la divergence de Kullback-Leibler

$$\text{KL}[p(x)||q(x)] = \int p(x) \log \frac{p(x)}{q(x)} dx, \quad (3.35)$$

jusqu'à la convergence [9, 23, 44, 62, 69, 80, 90].

Notre choix de la méthode EP est principalement motivé par sa réputation à offrir un bon compromis entre précision et coût de calcul [9, 13, 62, 80]. Minka [62] montre sur un problème de calcul de vraisemblance dans un modèle de mélange gaussien, une meilleure performance

d'EP par rapport à d'autres algorithmes d'inférence approximative comme la méthode de Laplace ou la méthode variationnelle Bayes. À noter que cette dernière se distingue d'EP notamment par le fait qu'elle minimise plutôt la divergence de Kullback-Leibler $\text{KL}(q||p)$ (dans laquelle l'ordre des distributions p et q est inversé par rapport à la méthode EP). Bishop [13] et Barthelmé et Chopin [9] discutent plus en détails les différences entre ces deux divergences.

Quand la distribution d'approximation q appartient à la famille exponentielle, chaque itération de l'algorithme EP est réalisable [62, 89, 90, 104]. En effet, en écrivant la distribution q sous la forme exponentielle

$$q(x) \equiv q(x, \xi) = \exp \left\{ \xi^T \phi(x) - \Phi(\xi) \right\}, \quad \Phi(\xi) = \log \int \exp \left\{ \xi^T \phi(x) \right\} dx \quad (3.36)$$

où ξ est le paramètre naturel ou paramètre canonique associé à la statistique exhaustive $\phi(x)$ et $\Phi(\xi)$ le logarithme de la fonction de partition ; la divergence de Kullback-Leibler $\text{KL}(p||q)$ peut s'écrire sous la forme

$$\text{KL}[p(x)||q(x)] = - \int p(x) \log \left\{ \frac{q(x)}{p(x)} \right\} dx = \Phi(\xi) - \xi^T \mathbb{E}_p[\phi(x)] + \int p(x) \log \{p(x)\} dx. \quad (3.37)$$

Partant de cette équation (3.37), on minimise la divergence $\text{KL}[p(x)||q(x)]$ par rapport au paramètre naturel ξ de la distribution d'approximation q , en faisant le calcul :

$$\frac{\partial \text{KL}[p(x)||q(x)]}{\partial \xi} = 0 \Leftrightarrow \frac{\partial \Phi(\xi)}{\partial \xi} = \mathbb{E}_p[\phi(x)]. \quad (3.38)$$

Par ailleurs, de simples calculs conduisent à l'équation

$$\frac{\partial \Phi(\xi)}{\partial \xi} = \mathbb{E}_q[\phi(x)]. \quad (3.39)$$

Ainsi, la divergence $\text{KL}[p(x)||q(x)]$ est minimisée en prenant les moments de la statistique exhaustive $\phi(x)$ sous la distribution q égaux aux moments de $\phi(x)$ sous la distribution p

$$\mathbb{E}_q[\phi(x)] = \mathbb{E}_p[\phi(x)]. \quad (3.40)$$

Cette relation, appelée correspondance des moments (moment-matching) entre p et q , est systématiquement exploitée dans les méthodes EP [9, 24, 62, 90].

Très généralement, on présente les méthodes EP comme un algorithme qui calcule itérativement une approximation $\tilde{\psi}_i(x)$ de chaque terme $\psi_i(x)$ de la factorisation (3.33) de $p(x)$, et qui combine ensuite ces approximations $\tilde{\psi}_i(x)$ pour obtenir une approximation finale $q(x)$ [62]. Elles utilisent ainsi une propriété importante de la famille exponentielle : quand les termes $\tilde{\psi}_i(x)$ appartiennent à la famille exponentielle, leur produit $q(x)$ est un membre non normalisé de cette même famille exponentielle [90]. Sous cet angle, la correspondance des moments

peut être réalisée, pour chaque terme $\psi_i(x)$, entre une distribution hybride $h(x)$ (souvent appelée distribution pseudo-a-posteriori [9]) et la distribution $q(x) : \text{KL}(h(x)||q(x))$. Le choix de cette distribution h est dicté par la factorisation choisie pour p et q . En effet, on prend généralement $h(x)$ comme le produit d'un terme $\psi_i(x)$ et de la distribution $q_{-\tilde{\psi}_i}(x) \propto \frac{q(x)}{\psi_i(x)}$ (appelée distribution de cavité [9]) où le terme $\tilde{\psi}_i(x)$ est l'approximation de $\psi_i(x)$ [90] :

$$h(x) \propto \psi_i(x)q_{-\tilde{\psi}_i}(x). \quad (3.41)$$

Sous l'hypothèse que la distribution d'approximation $q(x)$ appartient à la famille exponentielle, Minka montre dans [62] que l'algorithme EP a toujours un ou plusieurs points fixes qui assurent l'existence de points stationnaires. Il y discute plus en détails les stratégies à adopter pour assurer et/ou améliorer la convergence de l'algorithme EP, notamment, la combinaison d'EP avec un algorithme de descente de gradient, la nécessité d'initialiser $q(x)$ pas trop loin d'un point fixe ou encore la reconsidération du choix de $q(x)$ dans la famille exponentielle pour résoudre certains problèmes de convergence. En effet, la stabilité numérique, les propriétés de convergence et la précision des approximations d'EP dépendent toutes de la précision de la correspondance des moments [90].

Nous présentons maintenant la combinaison de BP et EP.

3.2.3.2 Approximation de Belief Propagation par Expectation Propagation

Considérons pour distribution cible de la méthode EP, la distribution conditionnelle $p(x|y, \theta)$ du processus latent $\{x_t\}$ solution de (3.16), qui se factorise comme :

$$p(x|y, \theta) = \frac{p(x, y|\theta)}{p(y|\theta)} \propto \prod_{i=1}^n \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta), \quad (3.42)$$

où les observations y_i sont fixées et le paramètre θ supposé connu, i.e., $p(x|y, \theta)$ est une fonction de x . Nous choisissons la distribution d'approximation $q(x) \equiv q(x, y, \theta)$ (de $p(x|y, \theta)$) factorisée sous la forme

$$q(x) = \prod_{i=1}^n q_i(x_i, y, \theta). \quad (3.43)$$

Cette factorisation de $q(x)$ implique, d'une part, une forme factorisée pour l'approximation $\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i) \equiv \tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i, y, \theta)$ du potentiel $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$:

$$\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\beta}_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:n}, \theta) \tilde{\alpha}_i(x_i, y_{1:i}, \theta), \quad (3.44)$$

et d'autre part, une forme factorisée pour chaque terme $q_i(x_i) \equiv q_i(x_i, y, \theta)$:

$$q_i(x_i) \propto \tilde{\alpha}_i(x_i, y_{1:i}, \theta) \tilde{\beta}_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta), \quad (3.45)$$

où $\tilde{\alpha}_i(x_i) \equiv \tilde{\alpha}_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$ et $\tilde{\beta}_i(x_i) \equiv \tilde{\beta}_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$, pour $i = 1, \dots, n$, sont des distribu-

tions (non normalisées) approchant respectivement les messages forward et backward exacts $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$ et $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$ dans (3.23) [44, 62]. L'approximation $q_i(x_i)$ est désignée comme l'état de conviction du noeud x_i et approche la marginale $p(x_i|y, \theta) \propto p(x_i, y|\theta)$, $i = 1, \dots, n$ (voir l'équation (3.24)) [44].

Nous considérons dans la suite que la distribution d'approximation q appartient à la famille exponentielle (3.36). Ainsi, les termes $q_i(x_i)$ peuvent s'écrire sous la forme :

$$q_i(x_i) = \exp \left\{ (\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i)^T \phi_i(x_i) - \Phi_i(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i) \right\}, \quad (3.46)$$

où $\hat{\alpha}_i$ et $\hat{\beta}_i$ sont respectivement les paramètres canoniques des approximations $\tilde{\alpha}_i(x_i)$ et $\tilde{\beta}_i(x_i)$; $\phi_i(x_i)$ et $\Phi_i(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i)$ sont respectivement les statistiques exhaustives et le logarithme de la fonction de partition, $i = 1, \dots, n$. Ainsi, quand $q(x)$ est prise comme une distribution gaussienne par exemple, on peut prendre $\phi_i(x_i) = (x_i, -x_i^2/2)^T$ comme statistiques exhaustives (voir Annexe B.2 pour plus de détails sur la forme exponentielle de la loi gaussienne et d'autres calculs associés).

A chaque itération de l'algorithme EP, l'approximation est ajustée en cherchant

$$q^{\text{new}}(x) = \arg \min_{q(x)} \text{KL} \left(h(x) \parallel q(x) \right) \quad (3.47)$$

où

$$\begin{aligned} h(x) &\propto \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \overbrace{\prod_{j < i-1} q_j(x_j) \left[\exp \left\{ \hat{\alpha}_{i-1}^T \phi_{i-1}(x_{i-1}) + \hat{\beta}_i^T \phi_i(x_i) \right\} \right]}^{q_{-\tilde{\psi}_i}(x)} \prod_{j > i} q_j(x_j) \quad (3.48) \\ &= \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) q_{-\tilde{\psi}_i}(x) \end{aligned}$$

avec $h(x)$ la distribution hybride (3.41) et $q_{-\tilde{\psi}_i}(x)$, la distribution de cavité [9, 44]. $q(x)$ appartenant à la famille exponentielle, la solution de l'équation (3.47) est donnée par correspondance des moments entre $q(x)$ et $h(x)$ (3.40) :

$$\mathbb{E}_q[\phi(x)] = \mathbb{E}_h[\phi(x)] = \mathcal{M}(\xi^{\text{new}}), \quad (3.49)$$

où $\mathcal{M}(\xi^{\text{new}})$ désigne la représentation *sous forme de moment* du paramètre canonique ξ^{new} de $q^{\text{new}}(x)$ [89, 104]. Par exemple, dans le cas gaussien, la correspondance des moments entre q et h s'écrit

$$\mathbb{E}_q[x] = \mathbb{E}_h[x] \quad \text{et} \quad \mathbb{E}_q[x^T x] = \mathbb{E}_h[x^T x]. \quad (3.50)$$

Le passage de la représentation sous forme de moment à la représentation sous forme canonique (et vice versa) est fréquemment réalisé dans EP. Nous décrivons ces transformations pour la distribution gaussienne uni- et multidimensionnelle dans l'Annexe B.2.

Dans la pratique, l'algorithme EP-BP calcule itérativement l'approximation $\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i)$ de chaque terme $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ de la distribution cible d'EP jusqu'à la convergence [44, 62]. Ces approximations sont ensuite combinées pour obtenir une approximation globale de la distribution cible. $\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i)$ ne dépendant que de x_{i-1} et x_i , seulement les termes $q_{i-1}(x_{i-1})$ et $q_i(x_i)$ de l'approximation globale $q(x)$ sont affectés par la mise à jour de $\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i)$. Ainsi, le calcul de la distribution de cavité

$$q_{-\tilde{\psi}_i}(x) \propto \prod_{j < i-1} q_j(x_j) \left[\exp \left\{ \hat{\alpha}_{i-1} \phi_{i-1}(x_{i-1}) + \hat{\beta}_i \phi_i(x_i) \right\} \right] \prod_{j > i} q_j(x_j), \quad (3.51)$$

correspondant au retrait de $\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\beta}_{i-1}(x_{i-1}) \tilde{\alpha}_i(x_i)$ de l'actuelle approximation $q(x)$, donne comme terme restant concerné par la mise à jour EP :

$$\tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1}) \tilde{\beta}_i(x_i) = \exp \left\{ \hat{\alpha}_{i-1} \phi_{i-1}(x_{i-1}) + \hat{\beta}_i \phi_i(x_i) \right\}. \quad (3.52)$$

Cela donne la distribution hybride (ne dépendant également que de x_{i-1} et x_i) :

$$h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = \tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1}) \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \tilde{\beta}_i(x_i), \quad (3.53)$$

qui est une estimation de la distribution jointe $p(x_{i-1}, x_i, y|\theta)$ (3.25). La distribution d'approximation correspondante est donnée par :

$$q_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1}) \tilde{\beta}_{i-1}(x_{i-1}) \tilde{\alpha}_i(x_i) \tilde{\beta}_i(x_i). \quad (3.54)$$

La correspondance des moments entre $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ et $q_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)$ s'écrit :

$$\mathbb{E}_{q_{\{i-1, i\}}}[\varphi_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)] = \mathbb{E}_h[\varphi_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)], \quad (3.55)$$

où $\varphi_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)$ est une statistique exhaustive de (x_{i-1}, x_i) . Les nouvelles approximations $q_{i-1}^{\text{new}}(x_{i-1})$ et $q_i^{\text{new}}(x_i)$ conduisant à la nouvelle approximation $\tilde{\psi}_i^{\text{new}}(x_{i-1}, x_i)$, sont obtenues en *projetant* $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ sur la distribution choisie dans la famille exponentielle comme décrit dans l'algorithme EP-BP ci-dessous :

Input : $\psi_1(x_0, x_1, y_1, \theta), \dots, \psi_n(x_{n-1}, x_n, y_n, \theta)$

Initialisation : $\hat{\alpha}_1 = \hat{\alpha}_{\text{initial}}$ (paramètre canonique de $p(y_1|x_1, \theta)$), $\hat{\beta}_1 = 0$, et $\hat{\alpha}_i = \hat{\beta}_i = 0$ pour $i = 2, \dots, n$;

$$q_i(x_i) = \exp \left\{ (\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i)^T \phi_i(x_i) - \Phi_i(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i) \right\} \quad \text{et} \quad q(x) = \prod_{i=1}^n q_i(x_i)$$

Répéter jusqu'à la convergence

— **Choix :** choisir un terme $\tilde{\psi}_i^{(k)}(x_{i-1}, x_i)$ à mettre à jour à l'itération k (passage de

$$\tilde{\psi}_i^{(k)}(x_{i-1}, x_i) \rightarrow \tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i).$$

— **Calcul de la distribution de cavité :** (3.52)

$$\tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1})\tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i) = \exp \left\{ \{\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)}\}^T \phi_{i-1}(x_{i-1}) + \{\hat{\beta}_i^{(k)}\}^T \phi_i(x_i) \right\}$$

— **Inclusion :**

$$h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \propto \exp\{\xi_{\{i-1,i\}}^T \varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i)\}, \quad (3.56)$$

où $\xi_{\{i-1,i\}}$ est le paramètre canonique associé aux statistiques exhaustives $\varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i)$.

$$q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1}) \propto \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_i \propto \exp\{\xi_{i-1}^{(k+1)T} \phi(x_{i-1})\} \quad (3.57)$$

$$q_i^{(k+1)}(x_i) \propto \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_{i-1} \propto \exp\{\xi_i^{(k+1)T} \phi_i(x_i)\} \quad (3.58)$$

où $\xi_{i-1}^{(k+1)}$ et $\xi_i^{(k+1)}$ sont respectivement les paramètres canoniques de $q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})$ et $q_i^{(k+1)}(x_i)$.

— **Mise à jour :**

$$\tilde{\beta}_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1}) \propto \frac{q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})}{\tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1})}, \quad \tilde{\alpha}_i^{(k+1)}(x_i) \propto \frac{q_i^{(k+1)}(x_i)}{\tilde{\beta}_i(x_i)}, \quad (3.59)$$

$$\tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\beta}_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})\tilde{\alpha}_i^{(k+1)}(x_i)$$

En notant que les intégrales dans (3.57) et (3.58) correspondent à des approximations des intégrales dans les équations des messages (3.28) et (3.29), les mises à jour des approximations $\tilde{\beta}_{i-1}(x_{i-1})$ et $\tilde{\alpha}_i(x_i)$ ($\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i)$) sont déduites dans (3.59) en considérant l'équation (3.45). La projection dans (3.56) et le calcul des intégrales dans (3.57) et (3.58) sont détaillés pour différents processus stochastiques de Markov cachés dans le Chapitre 5.

3.2.4 Contributions de la thèse

3.2.4.1 Approximation de la vraisemblance avec les messages calculés par EP

Nous approchons la vraisemblance du HMM, à partir des approximations des messages de l'algorithme BP fournies par EP [44], en nous inspirant de la procédure d'approximation de la vraisemblance de Seeger [90] pour l'algorithme EP classique [62, 90]. Cette procédure nécessite d'explicitier les constantes de normalisation à chaque itération de l'algorithme EP. Ainsi, $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ est approché par $C_i(x_{i-1}, x_i, y, \theta)\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i)$, où $C_i \equiv C_i(x_{i-1}, x_i, y, \theta)$ est une constante de normalisation. Nous notons $\mathcal{Z}_i \equiv \mathcal{Z}_i(y, \theta)$ la constante de normalisation de la distribution hybride $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1})\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)\tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$. Elle est donnée

à la fin de l'itération k par :

$$\mathcal{Z}_i^{(k+1)} = \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_{i-1} dx_i = \int \exp\{\xi_{\{i-1, i\}}^T \varphi_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)\} dx_{i-1} dx_i = \exp(\Phi(\xi_{\{i-1, i\}})).$$

Nous définissons également $\tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)} \equiv \tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)}(y, \theta)$ la constante de normalisation de $q_{\{i-1, i\}}^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$ donnée par :

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)} &= \int \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i) dx_{i-1} dx_i \\ &= \exp \left\{ \left(\Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)} + \hat{\beta}_{i-1}^{(k+1)}) + \Phi(\hat{\alpha}_i^{(k+1)} + \hat{\beta}_i^{(k)}) \right) - \left(\Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)}) + \Phi(\hat{\beta}_i^{(k)}) \right) \right\}. \end{aligned}$$

Ensuite, similairement à la correspondance des moments (3.55), nous égalisons les constantes de normalisation de $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ et de $C_i^{(k+1)} \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$ (correspondant aux moments d'ordre zero de $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ et $q_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)$ respectivement [9]) comme dans Seeger [90] pour l'algorithme EP classique :

$$\mathcal{Z}_i^{(k+1)} = C_i^{(k+1)} \tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)}. \quad (3.60)$$

Ainsi, à partir de (3.60), nous calculons :

$$\log C_i^{(k+1)} = \Phi(\xi_{\{i-1, i\}}) - \Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)} + \hat{\beta}_{i-1}^{(k+1)}) - \Phi(\hat{\alpha}_i^{(k+1)} + \hat{\beta}_i^{(k)}) + \Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)}) + \Phi(\hat{\beta}_i^{(k)}). \quad (3.61)$$

Une fois que tous les messages et toutes les constantes de normalisation C_i sont calculés (après toutes les itérations de l'algorithme EP), nous proposons d'approcher la log-vraisemblance $\log p(y|\theta)$ par $\tilde{L}(\theta)$ obtenue en remplaçant les $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ par leur approximation $C_i \tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i, y, \theta)$ dans l'équation (3.22) (comme dans Seeger [90]) :

$$\begin{aligned} \tilde{L}(\theta) &= \log \int \prod_{i=2}^n C_i \tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i) dx_1 \dots dx_n \\ &= \log \int \prod_{i=2}^n C_i \exp \left\{ \hat{\beta}_{i-1}^T \phi(x_{i-1}) + \hat{\alpha}_i^T \phi(x_i) \right\} dx_1 \dots dx_n \\ &= \sum_{i=2}^n \log C_i + \sum_{i=2}^n \Phi(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i) - \Phi(\hat{\alpha}_1). \end{aligned} \quad (3.62)$$

3.2.4.2 Estimation du paramètre θ à partir de la vraisemblance approchée

Comme décrit dans (3.19), le paramètre θ peut être estimé en maximisant la vraisemblance $\tilde{L}(\theta)$. A noter que \tilde{L} dépend de θ à travers les paramètres $\hat{\alpha}_i$ et $\hat{\beta}_i$ des messages qui sont actualisés à travers $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$. Ainsi, l'optimisation de la vraisemblance est réalisée en

calculant analytiquement [90] ou numériquement le gradient de \tilde{L} par rapport à θ

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta} \tilde{L}(\theta). \quad (3.63)$$

3.2.4.3 *Extension de l'algorithme EP-BP aux HMMs non linéaires multidimensionnels définis par une EDS*

Comme indiqué plus haut, la correspondance des moments dans l'algorithme EP-BP nécessite les moments des marginales du terme $p(x|\theta)$, plus précisément, les moments de la distribution hybride $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1})\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)\tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$, à l'itération k de l'algorithme, avec $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta)$. Quand le processus stochastique caché markovien est défini par l'EDS (3.16) et que cette dernière n'a pas de solution analytique (comme l'EDS du mélanome au Chapitre 2), il est toujours possible d'approcher la solution de l'EDS à l'aide d'un algorithme d'Euler-Maruyama [39, 49, 87, 95] (en supposant les instants d'observation discrets suffisamment proches les uns des autres). Cette alternative, en plus de permettre la simulation de trajectoires stochastiques du processus latent, permet l'écriture de la loi $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ dans l'expression du potentiel $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$. Cependant, le recours à une telle alternative nécessite au préalable d'évaluer l'impact de l'approximation d'Euler sur la qualité des résultats d'EP. Cela peut se faire en comparant les approximations EP dans un modèle où l'EDS définissant le processus latent possède une solution analytique. Nous proposons dans le Chapitre 5 une évaluation de l'impact d'une telle approximation d'Euler sur le processus d'Ornstein Uhlenbeck.

Par ailleurs, la mise à jour des états de convictions $q_{i-1}^{(k)}(x_{i-1})$, $q_i^{(k)}(x_i)$ et par la suite, des messages $\tilde{\beta}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1})$, $\tilde{\alpha}_i^{(k)}(x_i)$, dépendent, à l'itération k de l'algorithme EP-BP, de la projection de la distribution hybride $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ sur la distribution choisie dans la famille exponentielle. $p(y_i|x_i, \theta)$ étant supposée gaussienne de moyenne $H(x_i)$ et de variance ζ^2 , ces calculs sont relativement simples quand le processus stochastique caché est simple, i.e., quand les moments du terme $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ sont immédiatement disponibles ou disposent d'expressions analytiques facilement calculables. Cela est notamment le cas pour le processus auto-régressif d'ordre 1 (AR(1)) utilisé en exemple dans le Chapitre 5 pour illustrer l'implémentation de l'algorithme EP-BP. Cependant, en raison de la non linéarité, de la grande dimension et des interactions d'ordre élevé entre les composantes du processus stochastique de diffusion pour notre modèle de mélanome, les équations de moment des marginales de $p(x|\theta)$ ne sont pas fermées, i.e., les moments d'ordre $v \in \mathbb{N}$ dépendent des moments d'ordre supérieur à v [23, 54]. Comme alternative, nous choisissons dans cette thèse d'approcher ces moments à l'aide d'une méthode d'approximation par fermeture de moments : l'algorithme 2MA présenté dans le Chapitre 2. Cette stratégie s'appuie notamment sur Cseke et al. [23] qui utilisent la méthode 2MA pour approcher les moments des marginales du processus latent

de leur algorithme EP. Le calcul des moments par l'algorithme 2MA affecte les calculs des étapes de projection et de mise à jour des messages de l'algorithme EP-BP. Ces calculs se font différemment de ceux effectués pour des processus latents plus simples comme les processus AR(1) et d'Ornstein Uhlenbeck. Nous présentons ces différences lors de l'application de l'algorithme EP-BP à l'approximation diffusion du modèle de mélanome dans le Chapitre 5.

Deuxième partie

Travaux et Résultats

Chapitre 4

Parameter estimation and treatment optimization in a stochastic model for immunotherapy of cancer

Abstract. Adoptive Cell Transfer therapy of cancer is currently in full development and mathematical modeling is playing a critical role in this area. We study a stochastic model developed by Baar et al., 2015 for modeling immunotherapy against melanoma skin cancer.

In the first part, we estimate the parameters of the deterministic limit of the model based on biological data of tumor growth in mice. A Nonlinear Mixed Effects Model is estimated by the Stochastic Approximation Expectation Maximization algorithm. With the estimated parameters, we head back to the stochastic model and calculate the probability that the T cells all get exhausted during the treatment. We show that for some relevant parameter values, an early relapse is due to stochastic fluctuations (complete T cells exhaustion) with a non negligible probability.

In the second part, focusing on the relapse related to the T cell exhaustion, we propose to optimize the treatment plan (treatment doses and restimulation times) by minimizing the T cell exhaustion probability in the parameter estimation ranges.

Keywords— Immunotherapy, T cell exhaustion, Stochastic modeling, Mixed Effects Models, Treatment Optimization

Ce chapitre est issu d'un article de recherche, actuellement en révision dans *Journal of Theoretical Biology* (JTB).

Sommaire

4.1	Introduction	76
4.2	Experimental data on Adoptive Cell Transfer therapy	79
4.3	Modeling tumor growth under treatment	80
4.3.1	A stochastic model with four cell types	80
4.3.2	Deterministic limit of the stochastic model	83
4.4	Estimation of the division-, death- and switch-rates based on the experimental data	83
4.4.1	Mixed Effects Model for tumor growth under treatment	83
4.4.2	Parameter estimation using SAEM algorithm	84
4.4.3	The three mice groups are well fitted with the model	85
4.4.4	Biological relevance of the switching rate parameter	86
4.5	Relapse due to T cell exhaustion	86
4.5.1	Very small T cell exhaustion probability for population parameters	87
4.5.2	Evolution of T cell exhaustion probability with respect to therapy parameters	88
4.6	Treatment optimization to minimize the probability of relapse due to T cell exhaustion	91
4.6.1	Criteria to optimize treatment doses and restimulation times	91
4.6.2	Computation of the optimal values	92
4.6.3	Discussion on optimized doses and restimulation times	96
4.7	Conclusion	97

4.1 Introduction

Cancer is a group of more than 100 different diseases causing a large number of deaths a year worldwide [33]. It begins when cells start to grow uncontrollably due to genetic changes which impair their normal evolution. It can develop almost anywhere in the body. Cancer is a complex disease, difficult to study biologically (expensive and time consuming to experiment with animals and humans). In this context, mathematical modeling can be an excellent tool for emitting or confirming biological assumptions with less expensive experiments.

When it is diagnosed quickly, cancer can be treated by chemotherapy, surgery, radiotherapy or by immunotherapy [3, 43, 58, 81]. Immunotherapy is a recent treatment that activates the immune system to kill cancer cells. In this paper we are interested by the Adoptive Cell Transfer (ACT) therapy to treat melanoma in mice with cytotoxic T cells, as experimented by Landsberg et al., 2012. This immunotherapeutic approach involves the stimulation of T

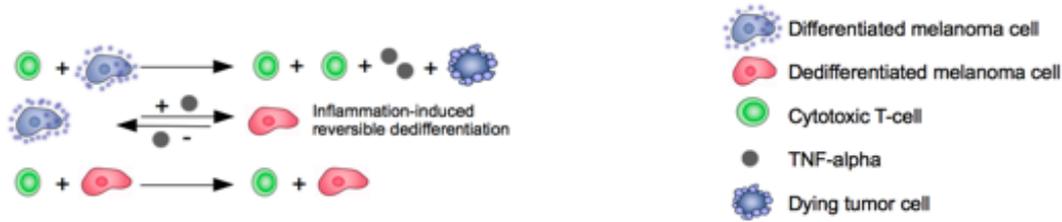


Figure 4.1 Main cell interactions in ACT Therapy: The killing of a differentiated melanoma cell by a T cell produces more T cells and cytokines TNF_α (first line); the switch between differentiated and dedifferentiated melanoma cells is reversible (second line); a T cell cannot kill a dedifferentiated melanoma cell (third line) [6, 55].

cells which recognize one specific type of melanoma tumor cells (differentiated melanoma cells) through special markers on their surface. The stimulated T cells are then able to kill these differentiated melanoma cells. The authors of [55] showed that during the inflammation induced by the therapy, pro-inflammatory cytokines called TNF_α (Tumor Necrosis Factor) which are released in the body enhance a cell-type switch: the markers on the differentiated cancer cells disappear. They become dedifferentiated, and cannot get killed by T cells anymore. The resulting tumor tissue consists of both differentiated and dedifferentiated melanoma cells. Note that the switch is reversible (i.e, the melanoma cells can recover their initial type) and it does not require cell division or mutation. Figure 4.1 illustrates the described interactions between cells during the treatment: the production of more T cells (plus the production of cytokines TNF_α) when a T cell kills a differentiated melanoma cell; the cell-type switch between differentiated and dedifferentiated melanoma cells; and the fact that a T cell cannot kill a dedifferentiated melanoma cell.

In immunotherapy (as in other treatments against cancer) the relapse is one of the main problems to manage. The authors of [6, 55] describe two kinds of relapse in the ACT therapy. First, T cells only recognize the differentiated cancer cells through special markers and not the dedifferentiated cancer cells that do not possess these markers on their surface. Thus, T cells are not capable of killing these dedifferentiated cells, which growth implies a relapse as shown on Figure 4.2. Second, T cells can become exhausted (their quantity falls down below a certain threshold) and they no longer kill differentiated cancer cells thus causing a relapse. This problem was addressed in [55] by T cells restimulation, which only lead to a delay in the occurrence of the relapse.

In these recent years, a lot of potentials have been seen in immunotherapy treatments, including the possibility of higher effectiveness [82] with lower side effects. However, it should be noted that, the long-term effects of these promising new treatments still need to be understood, studied in clinical trials. An alternative to long clinical trials which are costly is to study long term effects (treatment failure and relapse) through the development of math-

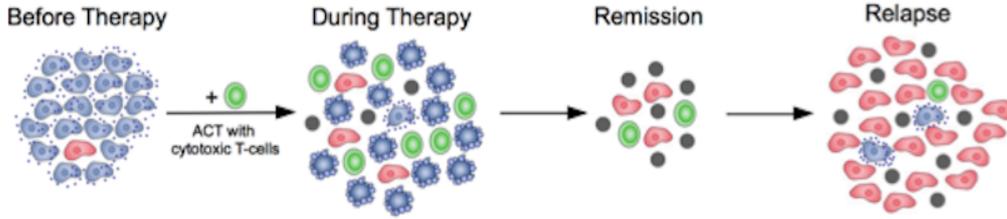


Figure 4.2 Relapse with dedifferentiated melanoma cells (in red) not killed by T cells [55]. The ACT therapy induces an inflammation and the melanoma cells react to this environmental change by switching their type (special markers on the differentiated melanoma cell surface disappear). The T cells are not capable of killing switched differentiated melanoma cells, and a relapse is observed: the tumor grows again. The switch thus allows tumors to be resistant to the therapy.

ematical models. Numerous mathematical models have been proposed for the cancer study: deterministic models mainly based on partial differential equations or ordinary differential equations [8, 66, 93, 100], stochastic models like individual-based models or diffusion models [6, 17, 68] and often a combination of both [5, 74].

The purpose of the present paper is to study the relapse and failure of skin cancer immunotherapy in mice using mathematical models and real biological data. First, we estimate the parameters of the mathematical model developed by Baal et al. [6] which is adapted to the problem. Then, with the estimated parameters, we study the treatment relapse and failure focusing on T cell exhaustion and propose to optimize the treatment plan.

The stochastic individual-based model recently proposed by [6] aims to describe the ACT therapy presented in the article [55]. Its main features are: modeling the reproduction and the death of cancer cells and active T cells with birth and death processes [48] (the stimulation of T cells is modeled as birth of active T cells and their exhaustion as death of active T cells); modeling the switch between the two types of melanoma cancer cells; taking into account the interactions between cancer cells and T cells in a predator-prey framework [11, 21]. The different events (reproduction, death and switch events) occur at exponential random times in the model calibrated by rate parameters. The large population limit (large number of cells) of the stochastic model is a deterministic differential system [6].

The authors of [6] have provided a set of biologically relevant parameters for which the stochastic system exhibits exhaustion of the T cells with high probability. However, these parameters have been calibrated numerically [6] but not estimated from real data. Our first objective is thus to estimate these parameters from the biological data given in [55]. The direct estimation of parameters in the stochastic model is problematic due to its likelihood function defined as a multiple integral over a high dimension event space. To the best of our knowledge, there exists no statistical method to estimate the parameters of such models. As an approximation, we consider the likelihood of the deterministic differential system. We therefore estimate the parameters of the model through its deterministic limit using experi-

mental data of tumor growth in mice provided by [55]. The database is composed of tumor size measurements along time in three groups of mice: a control group showing the tumor growth in absence of treatment, a group treated with ACT therapy and a group treated with ACT therapy and restimulation, i.e. reinjection of T cells. This last group allows to study the effect of the restimulation on the relapse. We analyze these longitudinal data simultaneously with a Nonlinear Mixed Effects Model (NLMEM) [72] that takes into account the variability between the mice (population and individual parameters are estimated). Indeed, longitudinal data are very common in cancer studies. Mixed effects models [72] are well adapted to such data and are often involved in parameter estimation in cancer models [14, 27, 45]. The Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM) algorithm [25] is used to estimate the parameters of the NLMEM.

Once the parameters have been estimated, T cell exhaustion is studied by heading back to the stochastic model. Indeed, complete exhaustion is a purely stochastic phenomenon which is not modeled by the deterministic system. As T cell exhaustion can be a rare event, we estimate it using a splitting Monte Carlo method adapted to rare event probability estimation [46, 64]. We observe that, in the range of parameters estimated from real data, the exhaustion probability can be non negligible, which confirms a conjecture in [6].

As this kind of relapse can be delayed by restimulation of T cells, our second objective is to optimize the ACT protocol in this sense. We propose a treatment optimization plan based on the computation of optimal treatment doses and restimulation times by minimizing the T cell exhaustion probability at different stages of the disease evolution.

The paper is organized as follows. In Section 2 we present the experimental data used for parameter estimation. In Section 3, the stochastic model and its deterministic limit are described. In Section 4, we first present the statistical tools involved in the parameter estimation of the deterministic system, as well as the estimated parameter values. Second, we describe the T cell exhaustion probability estimation procedure and estimate the exhaustion probability as a function of the T cells death rate. In Section 5, we perform the ACT treatment optimization and present the related results.

4.2 Experimental data on Adoptive Cell Transfer therapy

We first describe the experimental setup of [55], from which we use the data. Initially, a small quantity M_0 of melanoma cells (around 10^4) is placed inside each mouse of the experiment. Thus, the initial size of the tumor is very small. Mice are then split into 3 groups: untreated mice playing the role of a control group (denoted CTRL) and treated mice composed of two subgroups: mice treated once with ACT therapy (denoted ACT) and mice treated twice with ACT therapy (denoted ACT+Re). After 70 days (at time $t_a = 70$), mice of ACT and ACT+Re groups receive a dose d_{70} of a T cell stimulant activating 2000 T cells and conferring them the ability to kill differentiated melanoma cells. Mice in ACT+Re group receive an

additional dose d_{Re} of the T-cell stimulant at restimulation time $t_{\text{Re}} = 160$ activating again 2000 T cells.

During the experiment, the tumor development is measured by palpation when the tumor is small and digital photography when the tumor is larger. The tumor size is measured weekly using a vernier caliper and recorded as mean diameter [55]. Longitudinal data for 19 mice are composed of 5 mice of CTRL group (with an average number of 10 observations per mouse); 7 mice of ACT group (with an average number of 26 observations); and 7 mice of ACT+Re group (with an average number of 33 observations).

The measure of tumor size, if it is smaller than 2 mm, is very inaccurate due to the difficulties of palpation. Thus, these values are left censored. For tumor size between 2 mm and 3 mm, the inaccuracy is still important on the measures, about 1 mm. These values are interval censored in [2, 3]. Mice with tumor size exceeding 10 mm or showing signs of illness are killed. Thus measurements exceeding 10 mm are considered as right censored. The other tumor sizes between 3 mm and 10 mm are considered as measured correctly with a measurement accuracy around 0.5 mm.

Figure 4.3 represents the evolution of the tumor diameter along time for all the mice. The three censorships are illustrated by aligned horizontal points. Excluding the observations at $t_0 = 0$, mice in CTRL group are not concerned by left-censorship. Observe that the three groups of mice are distinguished by the rapidity in the evolution of their tumor size: tumor size of CTRL group (in blue) reaches quickly 10 mm around the 100th day, tumor size of ACT group (in red) reaches 10 mm between the 240 and 300 days and finally tumor size of ACT+Re group (in green) reaches 10 mm beyond the 300th day. Treatment and retreatment times are indicated by (black) vertical dotted lines. We distinguish two phases in the ACT therapy (for treated mice): the growth phase (before $t_a = 70$) and the treatment phase (after $t_a = 70$). Note that the mice in CTRL group have only the tumor growth phase.

4.3 Modeling tumor growth under treatment

4.3.1 A stochastic model with four cell types

The stochastic model proposed in [6] for tumor growth under ACT therapy consists in a four-dimensional continuous time Markov process

$$X(t) = (M(t), D(t), T(t), A(t)) \in \mathbb{N}^4$$

with $M(t)$ the population of differentiated melanoma cells, $D(t)$ the population of dedifferentiated melanoma cells, $T(t)$ the population of active T cells, and $A(t)$ the population of cytokines TNF_α at time t .

The growth phase of the disease ($t < 70$) is characterized by the reproduction and death of melanoma cancer cells plus the natural switch between these two cancer cell populations.

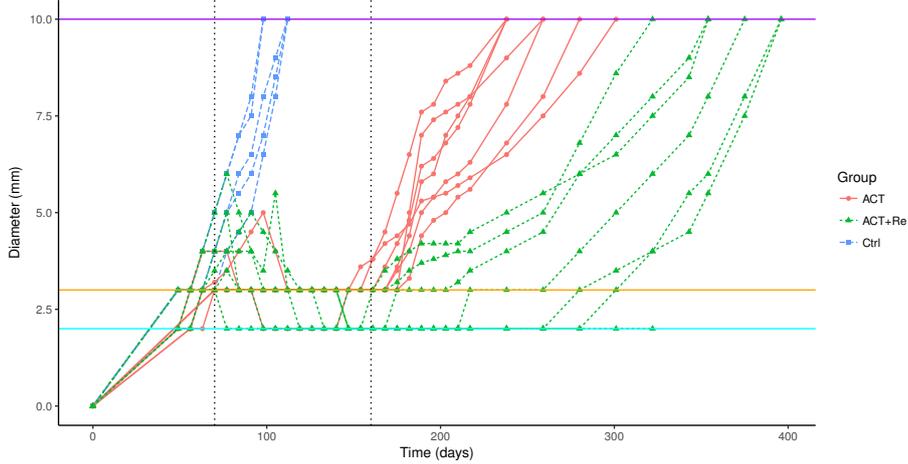


Figure 4.3 Tumor diameter (mm) along time (days) in the groups CTRL (dashed line in blue), ACT (solid line in red), ACT+Re (dotted line in green). The three types of censorship are indicated by the horizontal lines at diameter = 1.99 mm, 3 mm and 10 mm. The treatment at the 70th day and the re-treatment at the 160th day (for ACT+Re mice) are indicated by the vertical dotted lines.

At this stage, there are no active T cells nor cytokines TNF_α ($T(t), A(t) = (0, 0)$). The evolution of $M(t)$ and $D(t)$ is modeled by birth and death processes [48] including additional terms modeling the switches between the two cancer cell populations. Initial conditions are $(M(0), D(0)) = (M_0, 0)$. The control mice are uniquely modeled by this dynamics.

At time $t = 70$ (beginning of treatment), a dose d_{70} of T cell stimulant is injected in the system activating 2000 T cells ($T(70) = 2000$). Then, all cell populations and cytokines ($M(t), D(t), T(t), A(t)$) evolve starting with initial conditions $(M(70), D(70), 2000, 0)$. The system models the evolution of differentiated melanoma cells $M(t)$ (preys) in the presence of active T cells $T(t)$ (predators) as a predator-prey framework. An additional natural exhaustion of active T cells is modeled by a simple death process. A deterministic production of cytokines $A(t)$ occurs at each T cell reproduction event while the death of cytokines is modeled by a death process. An additional switch from differentiated to dedifferentiated melanoma cell due to the presence of cytokines is also modeled. The ACT group is modeled by the growth phase and this first treatment phase.

At time $t = 160$, an additional dose d_{Re} of T-cell stimulant is injected for mice in ACT+Re group activating again 2000 T cells. New initial conditions are $(M(160), D(160), T(160) + 2000, A(160))$.

Figure 4.4 summarizes the dynamics of the process during the treatment phase (see Section 2.2 of [6] for more details).

All the events in the stochastic model (birth, death and switch) occur after exponential waiting times regulated by rate parameters. The parameters b_M and b_D [Figure 4.4] represent thus birth rates of differentiated (respectively dedifferentiated) melanoma cells and

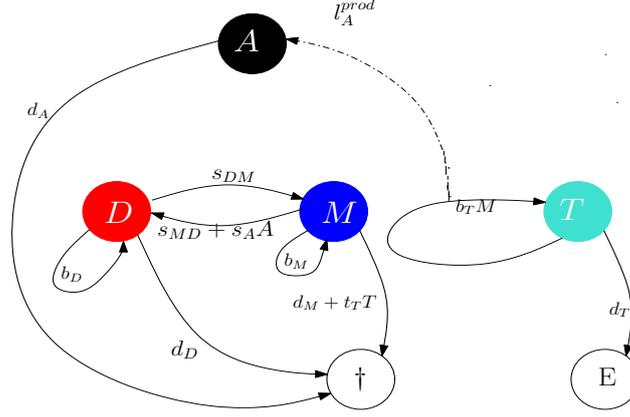


Figure 4.4 Dynamics of the stochastic process: natural and therapy induced birth/death of cells, T cell exhaustion, switches between the two types of melanoma cells and rates associated to these events. M for differentiated melanoma cells; D for dedifferentiated melanoma cells; T for T cells; A for cytokines TNF_α . \dagger symbolizes the death of cancer cells and cytokines; E symbolizes the exhaustion of T cells. The orientation of the arrow indicates the sense of the evolution of the population (an arrow with the initial and end points on the same population indicates a reproduction in this population). The values above the arrows represent the rates [6].

correspond to the inverse of the average waiting time before observing the birth of a new differentiated (respectively dedifferentiated) melanoma cell. Similarly, d_M and d_D correspond to natural death rates of differentiated (respectively dedifferentiated) melanoma cells while s_{MD} and s_{DM} represent respectively the switching rates from differentiated melanoma cells to dedifferentiated one and the converse. Parameters b_T and d_T are respectively the birth and exhaustion rates of active T cells. To a certain extent, b_T can be seen as an effective parameter corresponding to $b_T = b_T^0 - d_T^0$ with b_T^0 and d_T^0 respectively the therapy induced birth and exhaustion rates of active T cells. Indeed, differentiated melanoma cells secrete a substance that exhausts active T cells with a rate d_T^0 in addition to their natural exhaustion rate d_T . The therapy induced death of differentiated melanoma cells is regulated by rate parameter $d_M^{[T]}$ while d_A corresponds to the natural death rate of cytokines TNF_α . The product $l_A^{\text{prod}} \times b_T$ represents the production rate of cytokines induced by the therapy and s_A is associated to the additional switching from differentiated to dedifferentiated melanoma cells induced by cytokines.

We estimate the above described parameters as well as the initial quantity M_0 of differentiated melanoma cells which value is not fixed from one mouse to another.

4.3.2 Deterministic limit of the stochastic model

The stochastic model converges in the limit of large population of cells to the solution of the following deterministic differential system:

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{n}}_M = (b_M - d_M)\mathbf{n}_M - s_{MD}\mathbf{n}_M + s_{DM}\mathbf{n}_D - s_A\mathbf{n}_A\mathbf{n}_M - d_M^{[T]}\mathbf{n}_T\mathbf{n}_M \\ \dot{\mathbf{n}}_D = (b_D - d_D)\mathbf{n}_D + s_{MD}\mathbf{n}_M - s_{DM}\mathbf{n}_D + s_A\mathbf{n}_A\mathbf{n}_M \\ \dot{\mathbf{n}}_T = -d_T\mathbf{n}_T + b_T\mathbf{n}_M\mathbf{n}_T \\ \dot{\mathbf{n}}_A = -d_A\mathbf{n}_A + l_A^{\text{prod}}b_T\mathbf{n}_M\mathbf{n}_T \end{cases} \quad (4.1)$$

with initial condition $(n_{M_0}, n_{D_0}, n_{T_0}, n_{A_0})$. A precise statement of this fact is given in [6]. Quantity $\mathbf{n}_X(t) \in \mathbb{R}$ (with $X = M, D, T$ or A) represents the quantity of X at time t and $\dot{\mathbf{n}}_X$ represents the variation of this quantity along time. Note that we work in this paper on a simplified version of the initial model [6]. Some competition terms were removed as they cannot be estimated from the data. Indeed, mice are killed before the tumor size (number of cancer cells) reaches the (non trivial) fixed point regulated by the competition terms. To avoid the problem of identifiability, new parameters are introduced: $r_M = b_M - d_M$ and $r_D = b_D - d_D$. To ease the notations, we set $d_M = d_D = 0$ ($r_M = b_M$ and $r_D = b_D$), keeping in mind that only the difference between birth and death rates of melanoma cells can be estimated from the data.

The different phases of the therapy are similar to the ones of the stochastic model. During the growth phase ($t < 70$), only populations of cancer cells $n_M(t)$ and $n_D(t)$ evolve ($n_T(t), n_A(t) = (0, 0)$). All parameters associated with the treatment are then equal to zero. At time $t = 70$, the quantity of active T cells is set as $n_T(70) = d_{70}$. The four populations of cells ($n_M(t), n_D(t), n_T(t), n_A(t)$) evolve. The model (4.1) corresponds to the dynamics of the ACT group. For ACT+Re group, an additional quantity of active T cells is added in the system at time $t_{\text{Re}} = 160$ ($n_T(160) = n_T(t) + d_{\text{Re}}$).

4.4 Estimation of the division-, death- and switch-rates based on the experimental data

4.4.1 Mixed Effects Model for tumor growth under treatment

The parameters are estimated by analyzing the three groups simultaneously. We use a Nonlinear Mixed Effects regression Model (NLMEM) to take into account the inter-mice variability [72]. Parameter estimation with NLMEMs is difficult since the likelihood function does not have an explicit form. When the regression function of the NLMEM is the stochastic model, the high dimension of the event space prevents to compute the likelihood. Thus, we choose to perform the parameter estimation based on the maximization of the likelihood function of the deterministic model (4.1).

Let us define $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})$ where y_{ij} is the (noisy) measurement of the tumor

diameter value for mouse i at time t_{ij} , $i = 1, \dots, N$, $j = 1, \dots, n_i$, and set $y = (y_1, \dots, y_N)$. The NLMEM is defined by:

$$\begin{aligned} y_{ij} &= f(\zeta_i, t_{ij}) + \epsilon_{ij}, \\ \zeta_i &= \mu \odot \tau_i \exp\{\eta_i \odot \tau_i\}, \end{aligned} \quad (4.2)$$

where \odot denotes component-wise multiplication and

$$\begin{aligned} \mu &= (r_M, r_D, s_{MD}, s_{DM}, n_{M_0}, b_T, d_T, d_M^{[T]}, s_A, d_A, l_A^{\text{prod}}) \text{ is a vector of fixed effects;} \\ \tau_i &= (1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \text{ when } i \text{ is a control individual;} \\ \tau_i &= (1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1) \text{ when } i \text{ is a treated individual;} \\ \epsilon_i &= (\epsilon_{i1}, \dots, \epsilon_{in_i}) \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 I_{n_i}) \text{ represents the residual error} \\ \eta_i &= (\eta_{r_M}^i, \eta_{r_D}^i, \eta_{s_{MD}}^i, \eta_{s_{DM}}^i, \eta_{n_{M_0}}^i, \eta_{b_T}^i, \eta_{d_T}^i, \eta_{d_M^{[T]}}^i, \eta_{s_A}^i, \eta_{d_A}^i, \eta_{l_A}^i) \sim \mathcal{N}(0, \Omega) \end{aligned}$$

η_i is a vector of random effects independent of ϵ_i ; ζ_i represents the vector of individual regression parameters;

$$f(\zeta_i, t) = (n_M(\zeta_i, t) + n_D(\zeta_i, t))^{\frac{1}{3}}$$

is describing the tumor diameter (up to some constant), with n_M and n_D being solution of the nonlinear system (4.1); σ^2 is the residual variance; I_{n_i} the identity matrix of size n_i ; Ω the variance matrix of the random effects quantifying variability between mice. We note $\theta = (\mu, \Omega, \sigma^2)$ the parameters to be estimated.

A biological constraint states that the natural switch rate from a dedifferentiated melanoma cell to a differentiated melanoma cell (s_{DM}) is greater than the rate in the other direction (s_{MD}) [55]. This constraint is taken into account by estimating s_{DM_p} such that $s_{DM} = s_{DM_p} + s_{MD}$ with $s_{DM_p} > 0$.

4.4.2 Parameter estimation using SAEM algorithm

The SAEM-MCMC algorithm which combines the Stochastic Approximation Expectation Maximization algorithm [25] with a Markov chain Monte Carlo procedure adapted to censored data [51, 84], implemented under the software MONOLIX [63], is used to estimate the model parameters.

We first proceed to model selection through likelihood ratio tests. We start with the model having random effects on all parameters. Likelihood ratio tests lead to the model given by $\{\eta_{r_M}^i \neq 0, \eta_{r_D}^i \neq 0, \eta_{l_A}^i \neq 0, \eta_{d_M^{[T]}}^i \neq 0, \eta_{d_T}^i \neq 0, \eta_{d_A}^i \neq 0, \eta_{n_{M_0}}^i \neq 0\}$. The tests results are provided in Appendix A in Tables A.1 -A.5. Then, effect of the categorical covariate group denoted by \mathcal{G} is tested on the fixed effects $\rho \in \{r_M, r_D, s_{MD}, s_{DM_p}, n_{M_0}, b_T, d_T, d_M^{[T]}, s_A, d_A, l_A^{\text{prod}}\}$. ACT group is taken as reference group, $\mathcal{G} = \{\text{ACT}, \text{ACT+Re}, \text{CTRL}\}$. Tests results (Table A.6) showed that none of the parameters is function of the covariate group \mathcal{G} , i.e., the

	μ estimation (r.s.e (%))	Ω estimation (r.s.e (%))
r_M	0.09 (4)	0.10 (34)
r_D	0.05 (10)	0.35 (20)
s_{MD}	< 0.01 (118)	0 (-)
s_{DM_p}	< 0.01 (-)	0 (-)
n_{M_0}	0.08 (28)	0.58 (29)
b_T	< 0.01 (16)	0 (-)
d_T	0.02 (34)	1.07 (27)
$d_M^{[T]}$	1.33 (55)	1.03 (48)
s_A	77 (37)	0 (-)
d_A	0.03 (-)	0.09 (181)
l_A^{prod}	0.19 (93)	3.23 (25)
σ	0.44 (6)	

Table 4.1 Estimated parameters for the **final model**: estimated population means given by the column of μ , and estimated inter-mice standard deviations given by the column of Ω ; r.s.e = $\frac{\text{standard error}}{\text{estimation}} \times 100$ (in brackets). The standard deviation is 0 for parameters without random effect, and (-) means that the standard error is not estimated (the parameter is fixed).

model captures the differences between groups well enough without the help of an additional covariate. Thus, we take as final model the one after likelihood ratio tests. We estimate the Fisher Information Matrix (F.I.M.) and the associated standard errors for this model. In order to simplify the estimation of the F.I.M (very difficult numerically here), we fix the mean of population parameters d_A and s_{DM_p} to their estimated values. Table 4.1 contains the estimates and the associated standard errors of the final model, Figure 4.5 (and Figures A.1, A.2 in Appendix) show its individual fits and Figures A.3, A.4, A.5 in Appendix are used for evaluating the model performance.

4.4.3 The three mice groups are well fitted with the model

Data are well fitted, growth and treatment phases are well enough captured despite the presence of censored data (Figures 4.5, A.1, A.2). Indeed, the tumor growth phase is well fitted for CTRL mice as well as for treated mice (before the beginning of therapy). Treatment effect in tumor size dynamics from the 70th day is also well highlighted in both ACT and ACT+Re groups. Furthermore, the restimulation effect is well marked in the tumor size dynamics for ACT+Re mice. Another positive point of the model is that no additional covariate was needed to distinguish the mice groups. Note that due to numerical difficulties, the calculation of the effect of covariate \mathcal{G} on parameters $d_M^{[T]}$ and s_{MD} could not be completed. We decided to keep the current model since, with fewer parameters, it leads to satisfactory results.

Overall, the standard errors are satisfactory as well as the other validation elements in the Appendix like Figure A.3 (observations versus predictions), Figure A.5 (SAEM convergence)

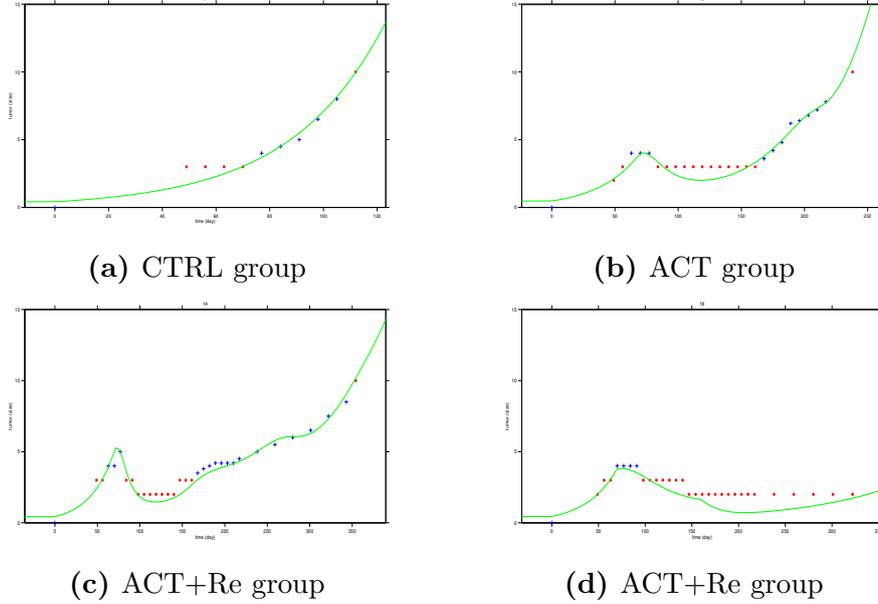


Figure 4.5 Individual fits for some mice from the different groups. The blue + marks represent no censored observations, the red asterisk symbols the censored observations, the green line the fitted tumor size dynamics

or Figure A.4 (Visual Predictions Check (VPC)).

4.4.4 Biological relevance of the switching rate parameter

From a biological point of view, an important fact is that the switching rate from differentiated melanoma cells to dedifferentiated ones s_A is expected to be higher than the killing rate of differentiated cells by T cells $d_M^{[T]}$ [1]. This is corroborated by the estimated parameters ($s_A > d_M^{[T]}$, see Tables 4.1). Note that the calibration of model parameters in [6] led to $d_M^{[T]}$ much greater than s_A . Thus, by confirming this relation expected by biologists, the parameters estimated in this paper lead us in a more realistic model.

4.5 Relapse due to T cell exhaustion

T cell exhaustion is a cause of relapse due which was highlighted in [6]. It is defined by the stochastic event $\{T(t) \leq S, t \leq t_F\}$ where S is the exhaustion threshold and $t \leq t_F$ a condition for exhaustion to occur in a finite time. The complete T cell exhaustion ($S = 0$) is a phenomenon which can only occur in the stochastic system: when the T cell population is low enough, the stochastic fluctuations can drive it to extinction, whereas the T cell population can never vanish in the deterministic limiting system. This follows from the analyticity of the solutions to (4.1), given that $T(70) > 0$.

4.5.1 Very small T cell exhaustion probability for population parameters

We want to estimate the exhaustion probability $p = \mathbb{P}(T(t) \leq S, t \leq t_F)$. Let $u = \mathbb{1}_{T(t) \leq S}$. Using the intuitive Monte Carlo method, T cell exhaustion probability is estimated by $\hat{p} = \sum_{k=1}^{N_T} u_k / N_T$ with N_T the total number of simulations. However, depending on the values of the model parameters, the exhaustion threshold S may be difficult to reach leading sometimes to very small probabilities. Monte Carlo method thus requires a large number N_T of simulations when the probability p is very small. This method is therefore not suitable for estimating the probability of T cell exhaustion because the variance will diverge when the probability tends to zero for a reasonable value of N_T [64]. To reduce the variance for very small probabilities estimation, an alternative is the Importance Splitting (IS) algorithm designed for rare event probability estimation [19, 46, 64]. Indeed, IS gradually calculates the probability of reaching the threshold S (the rare event) through the calculation of the probability of reaching intermediate thresholds easier to reach than S . Thus, the probability $\mathbb{P}(T(t) \leq S, t \leq t_F)$ is calculated according to the splitting principle by

$$\mathbb{P}(T(t) \leq S, t \leq t_F) = \prod_{k=1}^m p_k \quad (4.3)$$

with $p_1 = \mathbb{P}(T_t \leq S_1, t \leq t_F)$ and $p_k = \mathbb{P}(T_t \leq S_k \mid T_s \leq S_{k-1}, s \leq t \leq t_F)$ for $k = 2, \dots, m$. The S_k ($k < m$) are the intermediate thresholds and $S_m = S$ the exhaustion threshold.

The IS algorithm consists at each iteration k in the simulation of N_T trajectories of the process T_t and the estimation (by Monte Carlo) of the intermediate probability p_k by considering the number N_{S_k} of trajectories which reach the intermediate threshold S_k before time t_F : $\hat{p}_k = \frac{N_{S_k}}{N_T}$. To pass from iteration k to iteration $k + 1$, N_T trajectories are sampled from the N_{S_k} trajectories having reached the threshold S_k (by allowing replacement in the sampling) and run the N_T new trajectories in order to reach the next threshold S_{k+1} . In our setting, we consider that there is T cell exhaustion at time t when the quantity of T cells at t reaches $S_5 = 0$. Then, we define four other intermediate thresholds $S_1 = 7 \times 10^{-5}$ (or 0.35% of the initial quantity of active T cells), $S_2 = 5 \times 10^{-5}$ (0.25% of $T(70)$), $S_3 = 3 \times 10^{-5}$ (0.15% of $T(70)$), and $S_4 = 2 \times 10^{-5}$ (0.1% of $T(70)$). We set N_T to 1000.

First of all, the T cell exhaustion probability estimated by the IS algorithm is "zero" (very close to absolute zero) for both individual and population parameters in both ACT and ACT+Re groups. Figure 4.6 shows the dynamics of cancer cells, T cells, and cytokines for population parameters in the ACT group. For these sets of parameter values, T cells thus survive and continue to kill differentiated cells (whose number does not explode). However, the therapy enhanced the production of dedifferentiated melanoma cells (not killed by T cells) leading to a large increase in their number. Furthermore, since the tumor is formed by the sum of differentiated and dedifferentiated melanoma cells, we observe a regrowth in tumor size (relapse). Thus, we highlight the existence of sets of biological parameters (estimated

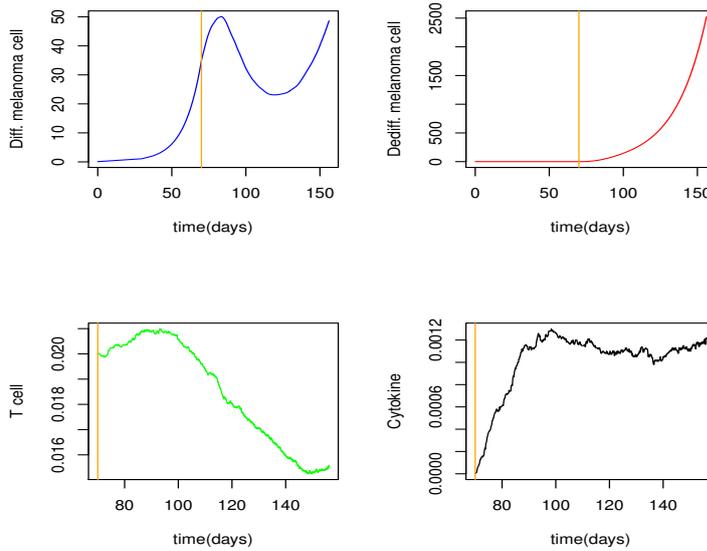


Figure 4.6 Number of cells (rescaled by $K = 10^5$) along time (days) using population parameters of ACT mice. Topleft: differentiated melanoma cell (in blue), Topright: dedifferentiated melanoma cell (in red), Bottomleft: T cell (in green) and Bottomright: cytokine TNF_α (in black). Maximum number of stochastic events (natural or therapy induced birth, death, switches): 300 millions. Beginning of the treatment is indicated by a vertical orange line at the 70th day. Scenario: T cell survive.

from biological data) for which a relapse due to the dedifferentiated melanoma cells occurred.

4.5.2 Evolution of T cell exhaustion probability with respect to therapy parameters

Some of the estimated parameters have a random effect. We study the T cell exhaustion by naturally taking into account their distribution. We start with the death rate of T cells d_T which is one of the parameters which is the most relevant for the therapy. We thus estimate the T cell exhaustion probability as a function of d_T in its estimation range ($d_T \in d_T^{\text{pop}} \exp\{\eta_{d_T}^i\}$, $\eta_{d_T}^i \sim \mathcal{N}(0, \omega_{d_T}^2)$) when the other parameters are fixed to their estimated population values (still in ACT group). The T cell exhaustion probability increases with d_T , and even reaches non negligible values (Figure 4.7). Furthermore, when the T cell exhaustion occurred, we observe an explosion of the number of differentiated melanoma cells (for a relatively small dedifferentiated cell population) leading to a relapse. This corroborates the hypothesis in [6] which asserts that there exist biological parameters for which the probability of disease relapse due to T cell exhaustion is non negligible.

Note that the computation of T cell exhaustion probability (for one given set of parameter values) requires $N_T = 1000$ simulations of the stochastic model for each of the $m = 5$ thresholds of IS algorithm. Furthermore, each trajectory (among the four composing one simulation) can contain up to 100 millions of stochastic events. This stochastic approach is

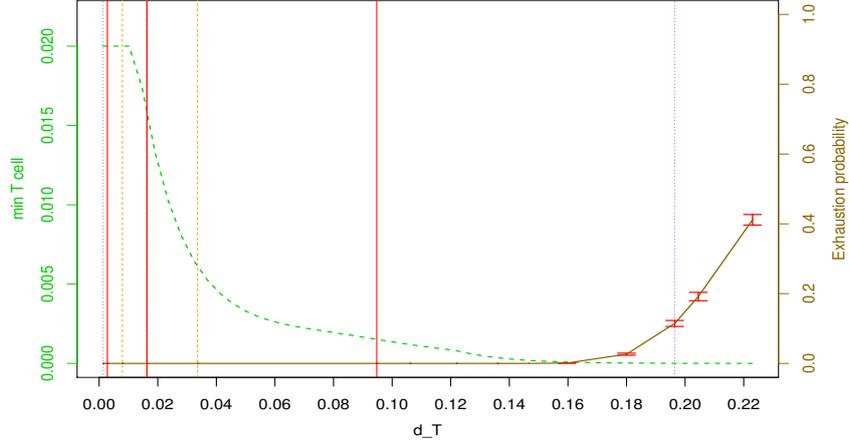


Figure 4.7 Evolution of T cell exhaustion probability (solid line in brown) and deterministic global minimum of T cells (dashed line in green) according to the death rate of T cells (d_T) in the ACT group (the other parameters are fixed to their estimated population mean). For each value of d_T , the T cell exhaustion probability is computed 5 times and the mean is represented with an error bar (corresponding to mean \pm standard deviation). The solid vertical lines in red indicate respectively (from left to right) the quantiles of order 5%, 50%, 95%; the dashed vertical lines in orange represent the quartiles and the dotted vertical lines in purple represent respectively the quantiles of order 1%, 50%, 99%.

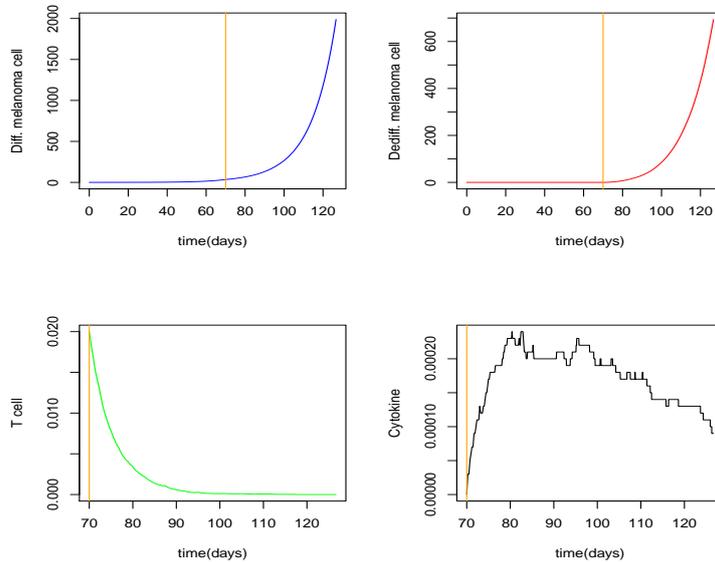


Figure 4.8 Number of cells (rescaled by $K = 10^5$) along time (days) using population parameters of ACT mice and $d_T =$ quantile of order 99% of d_{T_i} . Topleft: differentiated melanoma cell (in blue), Topright: dedifferentiated melanoma cell (in red), Bottomleft: T cell (in green) and Bottomright: cytokine TNF_α (in black). Maximum number of stochastic events (natural or therapy induced birth, death, switches): 300 millions. The beginning of the treatment is indicated by a vertical orange line at the 70th day. Scenario: T cell exhaustion.

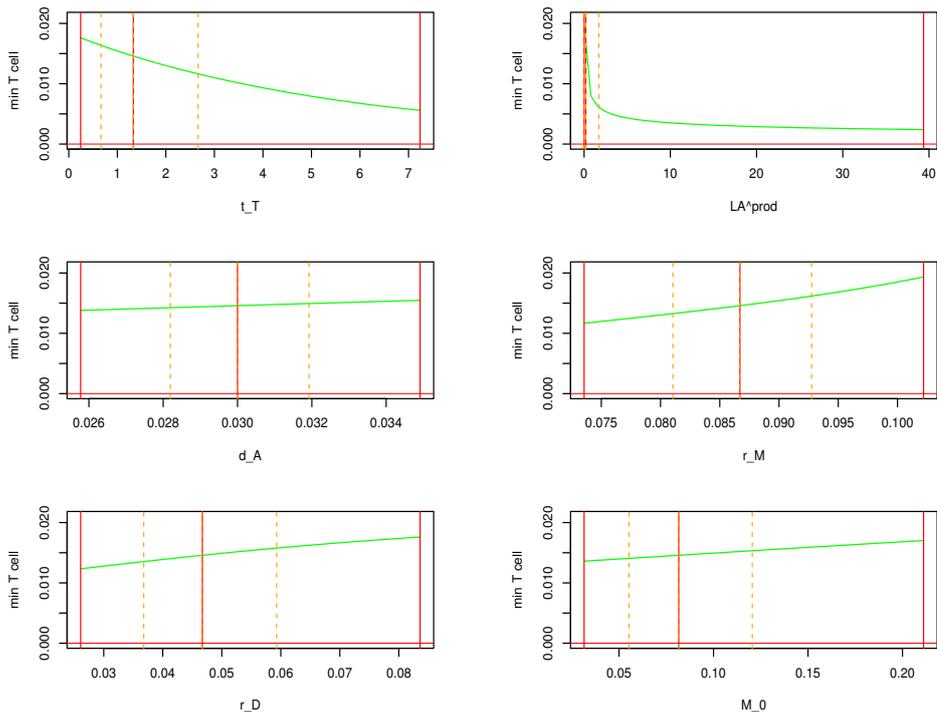


Figure 4.9 Evolution of the deterministic global minimum of T cells (solid line in green) according to the parameters having a random effect in Table 4.1 (in ACT group). For each subfigure, the other parameters are fixed to their estimated population values. Top-left: $d_M^{[T]}$, Top-right: l_A^{prod} , Middle-left: d_A , Middle-right: r_M , Bottom-left: r_D , Bottom-right: n_{M_0} . The solid vertical lines in red indicates respectively (from left to right) the quantiles of order 5%, 50%, 95% and the dashed vertical lines in orange represents the quartiles.

therefore very expensive in computing time. For example, the average time to calculate the exhaustion probability for $d_T = 0.1964$ (quantile of order 99%) is approximately 100 hours (using 3 cores, with 7GB of memory per core). However, this stochastic approach allows us to highlight a link between the probability of T cell exhaustion and the depth of the corresponding T cell deterministic minimum (Figure 4.7). Indeed, we note that the lower the deterministic minimum the greater the probability of T cell exhaustion. We thus exploit this relation to cheaper study the effect of the other parameters having a random effect on the T cell exhaustion phenomenon. Thus, Figure 4.9 shows the evolution of the depth of the T cell deterministic minimum according to these parameters.

Figures 4.7 and 4.9 allow us to get a first idea of how the evolution of the deterministic minimum (indirectly the probability of T cell exhaustion) is affected by a parameter with random effect (the others parameters being fixed to their population mean). We observe that the minimum becomes deeper and deeper when the parameters like d_T , $d_M^{[T]}$ and l_A^{prod} , which are strongly related to therapy, evolve. On the other hand, the minimum seems to increase when disease parameters like r_M , r_D and n_{M_0} increase. We observe similar dynamics with d_A . Given these observations, we can expect that the joint variation of these parameters will lead us to interesting therapeutic scenarios.

4.6 Treatment optimization to minimize the probability of relapse due to T cell exhaustion

4.6.1 Criteria to optimize treatment doses and restimulation times

The kind of relapse we can act on without changing the medical setup is the relapse due to T cell exhaustion. We thus want to minimize the probability of T cell exhaustion, i.e. to keep the minimum of T cell trajectory as high as possible in order to avoid the stochastic fluctuations cross the exhaustion threshold $S = 0$. Treatment parameters to be optimized are the treatment dose d_{70} , the retreatment time t_{Re} and dose d_{Re} . Optimization is done with the deterministic model by exploiting the link between the exhaustion probability and the depth of the T cell deterministic minimum (Figure 4.7). Cost function (to be maximized) is defined by

$$g = \min\{n_T(t), t \leq t_F\} \quad (4.4)$$

with $n_T(t)$ solution of deterministic system (4.1) and t_F a fixed finite time. Note that g depends on all the model parameters through $n_T(t)$. In the following, we will optimize the therapy by maximizing g over different subsets of treatment parameters.

To take into account random effects in the optimization, we consider some specific quantiles of their distribution. To reduce the size of the problem, we focus on the T-cell related parameters d_T (natural death rate of T cells), $d_M^{[T]}$ (therapy induced death rate of the differentiated melanoma cells) and l_A^{prod} (which, multiplied by b_T , leads to the therapy induced production rate of the cytokines). We then set the value of the natural death rate d_A of cytokines to its population value since it is less related to T cells compared to the three previous treatment parameters and seems to have less effect on the minimum (Figure 4.9). We also set the value of the disease parameters r_M and r_D to their population mean assuming that these are disease-specific parameters that are less under our control. However, we consider different quantiles of the distribution of n_{M_0} , a disease-related parameter. Indeed, n_{M_0} allows to characterize the stage of the disease and is therefore a relevant variable to present our results. In summary, we set r_M , r_D and d_A to their population values and consider specific quantiles for d_T , $d_M^{[T]}$, l_A^{prod} and n_{M_0} .

We consider two optimization procedures: the first is performed on ACT group and leads in the optimal treatment dose $d_{70}^{\text{opt}*}$. Here we consider the dependence of function g on the treatment dose d_{70} ($g = g(d_{70})$). The treatment is optimized by the following criteria:

$$d_{70}^{\text{opt}*} = \arg \max_{d_{70} \in [d_{\min}, d_{\max}]} g(d_{70}). \quad (4.5)$$

The second optimization procedure is performed on ACT+Re group (for $g = g(d_{70}, d_{\text{Re}}, t_{\text{Re}})$) and provides the optimal treatment dose $d_{70}^{\text{opt}**}$, the optimal retreatment dose $d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$ and the

ρ	Quantiles				
	q ₅	q ₂₅	q ₅₀	q ₇₅	q ₉₅
d_T	< 0.01	0.01	0.02	0.03	0.09
$d_M^{[T]}$	0.24	0.66	1.33	2.66	7.24
l_A^{prod}	< 0.01	0.02	0.19	1.71	39.37
n_{M_0}	0.03	0.05	0.08	0.12	0.21

Table 4.2 Quantile values for parameters having random effects considered in treatment optimization. q_α represents the quantile of order $\alpha\%$.

optimal retreatment time $t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$

$$[d_{70}^{\text{opt**}}, d_{\text{Re}}^{\text{opt}}, t_{\text{Re}}^{\text{opt}}] = \arg \max_{(d_{70}, d_{\text{Re}}, t_{\text{Re}}) \in \mathcal{D}} g(d_{70}, d_{\text{Re}}, t_{\text{Re}}), \quad (4.6)$$

where $\mathcal{D} = [d_{\min}, d_{\max}] \times [d_{\min}^{\text{Re}}, d_{\max}^{\text{Re}}] \times [t_{\min}^{\text{Re}}, t_{\max}^{\text{Re}}]$.

4.6.2 Computation of the optimal values

4.6.2.1 Methodology

We take into account in optimization procedure the distribution of random effects $\eta_\rho^i \sim \mathcal{N}(0, \omega_\rho)$, for $\rho \in \{d_T, d_M^{[T]}, l_A^{\text{prod}}, n_{M_0}\}$, by considering respectively the quartiles and the quantiles of order 5%, 50%, 95% of $\rho_i = \rho^{\text{pop}} \exp\{\eta_\rho^i\}$. These quantile values are given in Table 4.2. The other parameters are set at their population mean.

Furthermore, we consider the following initial values: $t_0 = 0$ representing the initial time; $n_{M_0} \in \{\text{quantiles of } n_{M_0_i}\}$ indicating different initial values of differentiated melanoma cells (or different stages of the disease); $D_0 = 0$ the initial quantity of dedifferentiated melanoma cells; $A_0 = 0$ the initial quantity of TNF_α ; $d_{70}^{\text{initial}} = 0.02$ the initial stimulation dose, $d_{\text{Re}}^{\text{initial}} = 0.02$ the initial restimulation dose and $t_{\text{Re}}^{\text{initial}} = 160$ the initial restimulation time.

Treatment dose optimization interval $[d_{\min}, d_{\max}]$ is set at $[0.005, 0.04]$ for both ACT and ACT+Re groups and retreatment dose optimization interval $[d_{\min}^{\text{Re}}, d_{\max}^{\text{Re}}]$ at $[0, 0.04]$ for ACT+Re group (such that $d_{\text{Re}}^{\text{opt}} = 0$ when $d_{70}^{\text{opt**}}$ is enough to avoid T cell exhaustion to occur before time $t \leq t_F$). Indeed, from an experimental point of view, the initial dose $d^{\text{initial}} = 0.02$ is well chosen for good tumor control [1]. This leads us to set d_{\min} , d_{\max} , d_{\min}^{Re} and d_{\max}^{Re} not too far from d^{initial} . Similar considerations lead us to set the retreatment time optimization interval as $[t_{\min}^{\text{Re}}, t_{\max}^{\text{Re}}] = [130, 190]$. Time t_F is set as $t_F = 300$ in ACT group and as $t_F = 400$ in ACT+Re group (based on experimental data of Figure 4.3).

Optimal values are computed from the plots of g as a function of treatment parameters for a fixed set $\{d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}, n_{M_0}\}$ of parameter values (Figure 4.10).

4.6.2.2 Optimal treatment values using quartiles of $d_M^{[T]}$, d_T , l_A^{prod} , n_{M_0}

We consider the $3^4 = 81$ sets of parameter values corresponding to the three quartiles

for each of the four parameters $d_M^{[T]}$, d_T , l_A^{prod} , and n_{M_0} . Among these sets of parameter values, none actually presents an increased risk of T cell exhaustion. Indeed, the smaller deterministic minimum observed among these 81 sets is around 1.4×10^{-3} in both ACT and ACT+Re groups. This value of the deterministic minimum corresponds to a T cell exhaustion probability of zero by referring to Figure 4.7. However, optimizing the treatment to keep the T cell minimum as high as possible is still beneficial since it allows to further delay the possible relapse due to T cell exhaustion. Table 4.3 presents in its column ACT the optimization results for criterion (4.5) (for seven sets of parameter values among the 81), and in column ACT+Re the corresponding optimal parameter values for criterion (4.6).

$d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}, n_{M_0}$	par.	ACT	$g_{\text{ACT}}^{\text{opt}}$	ACT+Re	$g_{\text{ACT+Re}}^{\text{opt}}$
Q ₂₅ , Q ₂₅ , Q ₂₅ , Q ₂₅	d_{70}^{opt}	0.04	4.00×10^{-2}	0.04	4.00×10^{-2}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		0.00	
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		130	
Q ₂₅ , Q ₇₅ , Q ₅₀ , Q ₂₅	d_{70}^{opt}	0.012	6.76×10^{-3}	0.04	1.0×10^{-2}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		0.012	
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		130	
Q ₇₅ , Q ₂₅ , Q ₂₅ , Q ₂₅	d_{70}^{opt}	0.033	2.87×10^{-2}	0.04	3.35×10^{-2}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		0.019	
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		130	
Q ₇₅ , Q ₅₀ , Q ₂₅ , Q ₇₅	d_{70}^{opt}	0.026	2.60×10^{-2}	0.033	2.78×10^{-2}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		0.019	
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		130	
Q ₇₅ , Q ₅₀ , Q ₇₅ , Q ₂₅	d_{70}^{opt}	0.04	7.61×10^{-3}	0.04	1.62×10^{-2}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		0.033	
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		130	
Q ₇₅ , Q ₇₅ , Q ₂₅ , Q ₅₀	d_{70}^{opt}	0.026	1.70×10^{-2}	0.026	1.70×10^{-2}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		0.00	
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		130	
Q ₇₅ , Q ₇₅ , Q ₇₅ , Q ₂₅	d_{70}^{opt}	0.04	1.59×10^{-3}	0.033	4.57×10^{-3}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		0.04	
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-		130	

Table 4.3 Summary table of optimization results using quartiles of $d_M^{[T]}$, d_T , l_A^{prod} and n_{M_0} in both ACT and ACT+Re groups. Column $g_{\text{ACT}}^{\text{opt}}$ corresponds to $g(d_{70}^{\text{opt}*})$ and $g_{\text{ACT+Re}}^{\text{opt}}$ to $g(d_{70}^{\text{opt**}}, d_{\text{Re}}^{\text{opt}}, t_{\text{Re}}^{\text{opt}})$. We consider six discrete values with a regular discretization for each treatment parameter: $d_{70}, d_{\text{Re}} \in \{0.005, 0.012, 0.019, 0.026, 0.033, 0.040\}$, $t_{\text{Re}} \in \{130, 142, 154, 166, 178, 190\}$ (with an additional value of 0 for d_{Re} to take into account the cases where $d_{\text{Re}} = 0$).

4.6.2.3 Optimal treatment values using quantiles of order 5%, 50%, 95% of $d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}, n_{M_0}$

Using the quantiles of order 5%, 50%, 95% of $d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}$ and n_{M_0} , we identify among the 81 sets of parameter values 9 combinations of $d_T, d_M^{[T]}, l_A^{\text{prod}}$ and n_{M_0} leading to an increased

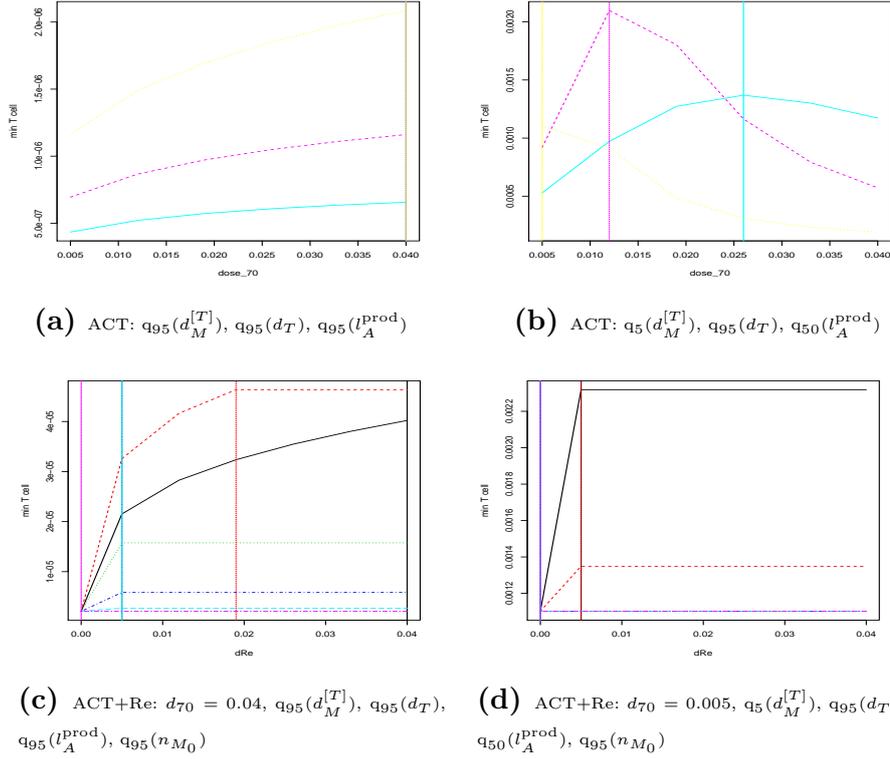


Figure 4.10 T cell minimum according to treatment parameters using quantiles $q_\alpha(\rho)$, $\alpha \in \{5, 50, 95\}$, $\rho \in \{d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}, n_{M_0}\}$. Values of $\{d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}\}$ are given in captions of sub-figures. In ACT group (Figures 4.10a, 4.10b): solid curve in cyan ($q_5(n_{M_0})$), dashed curve in purple ($q_{50}(n_{M_0})$), dotted curve in yellow ($q_{95}(n_{M_0})$). Vertical lines indicate the optimal doses $d_{70}^{\text{opt}*}$ for the corresponding n_{M_0} . In ACT+Re group (Figures 4.10c, 4.10d): one curve for one discrete retreatment time $t_{\text{Re}} \in \{(130, \text{solid in black}), (142, \text{dashed in red}), (154, \text{dotted in green}), (166, \text{dotdashed in blue}), (178, \text{longdashed in cyan}), (190, \text{twodashed in purple})\}$. Vertical lines indicate the optimal $d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$ for the corresponding values of t_{Re} . Here, Figures 4.10c and 4.10d are for the optimal $d_{70}^{\text{opt}*}$ ($d_{70} \in \{0.005, 0.012, 0.019, 0.026, 0.033, 0.040\}$) Figures 4.10a and 4.10c present an exhaustion risk, Figures 4.10b and 4.10d are without exhaustion risk (for a risk threshold at S_1).

risk of T cell exhaustion (the same sets of parameters for both ACT and ACT+Re mice). For that purpose, we set the threshold of T cell exhaustion risk at $S_1 = 7 \times 10^{-5}$, i.e., the first intermediate threshold of our IS algorithm. S_1 represents a value beyond which we can start to worry that stochastic fluctuations lead to the T cell exhaustion.

Figures 4.10a and 4.10b show optimal treatment parameters corresponding to two sets of parameter values for optimization criterion (4.5) (Figure 4.10a presents a risk of T cell exhaustion, Figure 4.10b is without an exhaustion risk). Figures 4.10c and 4.10d show the optimization results for the same two sets of parameters for criterion (4.6). Table 4.4 presents the optimization results for the nine sets of parameter values presenting an increased risk of exhaustion. The column ACT corresponds to optimization criterion (4.5) and column ACT+Re to criterion (4.6).

Note that parameter values leading to an increased risk of T cell exhaustion mainly correspond to high values of parameters d_T and l_A^{prod} as shown for their quantile of order

$d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}, n_{M_0}$	par.	ACT	$g_{\text{ACT}}^{\text{opt}}$	$g_{\text{ACT}}^{\text{initial}}$	ACT+Re	$g_{\text{ACT+Re}}^{\text{opt}}$	$g_{\text{ACT+Re}}^{\text{initial}}$
Q_5, Q_{95}, Q_{95}, Q_5	d_{70}^{opt}	0.04	8.29×10^{-7}	6.77×10^{-7}	0.019	1.92×10^{-5}	4.45×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.04		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_5, Q_{95}, Q_{95}, Q_{50}$	d_{70}^{opt}	0.04	1.36×10^{-6}	1.10×10^{-6}	0.033	3.49×10^{-5}	4.73×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.04		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_5, Q_{95}, Q_{95}, Q_{95}$	d_{70}^{opt}	0.04	2.33×10^{-6}	1.86×10^{-6}	0.04	4.66×10^{-5}	5.22×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.012		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_{50}, Q_{95}, Q_{95}, Q_5$	d_{70}^{opt}	0.04	7.99×10^{-7}	6.61×10^{-7}	0.019	1.87×10^{-5}	4.44×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.04		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_{50}, Q_{95}, Q_{95}, Q_{50}$	d_{70}^{opt}	0.04	1.33×10^{-6}	1.08×10^{-6}	0.033	3.40×10^{-5}	4.72×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.04		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_{50}, Q_{95}, Q_{95}, Q_{95}$	d_{70}^{opt}	0.04	2.29×10^{-6}	1.83×10^{-6}	0.04	4.66×10^{-5}	5.20×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.019		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_{95}, Q_{95}, Q_{95}, Q_5$	d_{70}^{opt}	0.04	6.56×10^{-7}	5.78×10^{-7}	0.019	1.64×10^{-5}	4.38×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.04		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_{95}, Q_{95}, Q_{95}, Q_{50}$	d_{70}^{opt}	0.04	1.16×10^{-6}	9.84×10^{-7}	0.033	2.99×10^{-5}	4.65×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.04		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		
$Q_{95}, Q_{95}, Q_{95}, Q_{95}$	d_{70}^{opt}	0.04	2.09×10^{-6}	1.72×10^{-6}	0.04	4.63×10^{-5}	5.13×10^{-6}
	$d_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			0.019		
	$t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$	-			142		

Table 4.4 Summary table of optimization results using quantiles $q_\alpha(\rho)$, $\alpha \in \{5, 50, 95\}$, $\rho \in \{d_M^{[T]}, d_T, l_A^{\text{prod}}, n_{M_0}\}$ in both ACT and ACT+Re groups (for parameters leading to $g^{\text{initial}} \leq S_1$). Column $g_{\text{ACT}}^{\text{opt}}$ corresponds to $g(d_{70}^{\text{opt}*})$, column $g_{\text{ACT}}^{\text{initial}}$ to $g(d^{\text{initial}})$ while column $g_{\text{ACT+Re}}^{\text{opt}}$ corresponds to $g(d_{70}^{\text{opt**}}, d_{\text{Re}}^{\text{opt}}, t_{\text{Re}}^{\text{opt}})$ and $g_{\text{ACT+Re}}^{\text{initial}}$ to $g(d^{\text{initial}}, d_{\text{Re}}^{\text{initial}}, t_{\text{Re}}^{\text{initial}})$. We consider six discrete values with a regular discretization for each treatment parameter: $d_{70}, d_{\text{Re}} \in \{0.005, 0.012, 0.019, 0.026, 0.033, 0.040\}$, $t_{\text{Re}} \in \{130, 142, 154, 166, 178, 190\}$ (with an additional value of 0 for d_{Re} to take into account the cases where $d_{\text{Re}} = 0$).

95% in Figure 4.10. The risk of T cell exhaustion persists for values of d_T and l_A^{prod} smaller than their quantile of order 95% (for the same threshold S_1). For example, for the quantile of order 90% of d_T and l_A^{prod} (and $d_M^{[T]}$), the value of $g(d_{70}^{\text{initial}})$ is equal to 3.45×10^{-5} , 4.20×10^{-5} and 5.74×10^{-5} respectively for n_{M_0} equal to its quantiles of order 20%, 50% and 90%.

4.6.3 Discussion on optimized doses and restimulation times

4.6.3.1 Higher treatment doses and earlier restimulation times are not always optimal parameters

With both the quartiles and the quantiles of order 5%, 50%, 95% of $d_M^{[T]}$, d_T , l_A^{prod} , and n_{M_0} , we observe different therapeutic scenarios. First of all, we note that for most of the sets of parameter values, the optimal doses are the maximal ones: d_{70}^{opt} , $d_{\text{Re}}^{\text{opt}} = d_{\text{max}}$ (see Figure 4.10a or Figures A.6, A.7, A.9 in Appendix) and the optimal retreatment time is the minimal one $t_{\text{Re}}^{\text{opt}} = t_{\text{min}}^{\text{Re}}$ (See $t_{\text{Re}}^{\text{opt}}$ values in Table 4.3). Thus, we can expect that higher treatment dose values would further delay the T cell exhaustion or that an earlier restimulation would reduce the risk of an early exhaustion. However, the treatment parameters are optimized over optimization intervals which take into account biological considerations as explained in Section 4.6.2.1. It may thus be experimentally non trivial to go beyond those intervals.

Observe that, for most rate parameters (like in Figure A.17 in Appendix), the larger dose, the deeper the T cell global minimum, therefore the higher the probability of T cell exhaustion.

We also observe for some parameter values (Figure A.9 or sixth lines in Table 4.3) that the optimal restimulation dose is zero: $d_{\text{Re}}^{\text{opt}} = 0$. In this cases, the treatment dose d_{70} is sufficient to keep the minimum high enough.

Finally, for an important number of sets of parameter values (like in Figures 4.10b and 4.10c or in Figures A.8, A.13, A.14, A.15 in Appendix) we find optimal parameters well located inside the optimization interval ($d_{\text{min}} < d_{70}^{\text{opt}}, d_{\text{Re}}^{\text{opt}} < d_{\text{max}}, t_{\text{min}}^{\text{Re}} < t_{\text{Re}}^{\text{opt}} < t_{\text{max}}^{\text{Re}}$). In these cases our results provide treatment doses and restimulation times which differ from the already tested experimental ones and which lead to a more efficient therapy.

4.6.3.2 Treatment optimization is more efficient on ACT+Re mice

Optimization benefits can be evaluated by calculating the probability of T cell exhaustion using the IS algorithm. As the function g (denoting the value of the deterministic minimum of the T cell population) is related to the exhaustion probability, we compare the values of g before and after optimization.

Let $\text{Imp}_{\text{ACT+Re}} = (g_{\text{ACT+Re}}^{\text{opt}} - g_{\text{ACT+Re}}^{\text{initial}})/g_{\text{ACT+Re}}^{\text{opt}}$ denote the improvement in ACT+Re group after treatment optimization and $\text{Imp}_{\text{ACT}} = (g_{\text{ACT}}^{\text{opt}} - g_{\text{ACT}}^{\text{initial}})/g_{\text{ACT}}^{\text{opt}}$ the improvement in ACT group (for the parameters used to compute $\text{Imp}_{\text{ACT+Re}}$). For all the optimized treatment parameters, the two improvements are positive ($\text{Imp}_{\text{ACT+Re}} \geq 0$, $\text{Imp}_{\text{ACT}} \geq 0$). Moreover, the difference $\text{Imp}_{\text{ACT+Re}} - \text{Imp}_{\text{ACT}}$ is always positive with a mean value equal to $65.7 \pm 4.8\%$ for the nine sets of rate parameters presenting an increased risk of T cell exhaustion (Table 4.4). Thus, the best improvements are noted in ACT+Re mice compared to ACT mice. This remark makes sense since ACT+Re mice have benefited from restimulation, which boosts the effects of optimization.

Note however that the treatment optimization only minimizes the risk of T cell exhaustion for these nine sets of parameter values. Indeed, the risk does not vanish completely (for the threshold S_1) as it can be seen in Table 4.4 (g^{opt} is still smaller than S_1). Considering wider optimization intervals could improve the results provided that the new limits remain biologically reasonable.

4.6.3.3 *The larger n_{M_0} , the faster the tumor growth even for higher treatment doses*

It has been biologically observed [1] that when the tumor size exceeds a certain threshold at the beginning of the treatment ($t = 70$), the tumor control is less efficient even if more T cells are stimulated. Figure A.16 (in Appendix) representing the tumor size dynamics for different values of n_{M_0} supports this observation: the larger n_{M_0} , the larger tumor size at $t = 70$, the faster the tumor growth (even for $d_{70} = d_{70}^{\text{opt}*} = d_{\text{max}}$). Large treatment doses d_{70} do not slow down much the evolution of the tumor size for large initial value of differentiated melanoma cells.

4.7 Conclusion

In cancer treatment, resistance to therapy is a major problem. Understanding the mechanism of this resistance is then crucial. The parameter estimation for the mathematical model of [6] for melanoma cancer immunotherapy using biological data from [55] was essential in achieving this goal. Indeed, the estimated parameters lead to an accurate model which is necessary for further quantitative studies. We use these parameters to simulate realistic stochastic phenomena arising in the therapy and to highlight the existence of sets of biological parameters leading to each of the types of relapses identified by the authors of [6]. Moreover, we were able to quantitatively estimate the probability of relapse due to the T cell exhaustion which allows to evaluate the quality of the treatment.

In addition, we confirmed two important conjectures from the authors of [55]. First, the experimental data [55] suggest that the switch rate s_A induced by cytokines should be higher than the rate $d_M^{[T]}$ at which T cells kill differentiated melanoma cells. Our estimated parameters support this conjecture, while calibrated parameters in [6] led to $s_A < d_M^{[T]}$. We thus provide a more realistic version of the model.

Second, biological observations [1] show that when the tumor size exceeds a certain threshold at the beginning of the treatment ($t = 70$), the tumor control is less efficient even if more T cells are stimulated. We indeed highlight the low effect of high treatment doses d_{70} when the tumor size reaches a certain level at the beginning of the treatment.

With the estimated parameters, we optimize the treatment protocol using the deterministic system due to the high computational cost in the stochastic setting. We perform the optimization by plotting the value of the minimum of the T cell population as a function of treatment parameters (by considering some reasonable discretization of the parameter

space). By linking the value of the minimum to the exhaustion probability of T cells, we provide optimal treatment doses and (re)stimulation time(s) which minimize the probability of relapse due to T cell exhaustion.

An alternative to the use of deterministic system would be the use of a diffusion approximation of the stochastic model. Thus, a stochastic aspect would be included in the problem while remaining reasonable in computational costs. An interesting statistical challenge, which is a work in progress, is the parameter estimation in this stochastic diffusion approximation. The difficulties are mainly due to the predator-prey part and high dimension.

In this paper, we focused on the relapse due to T cell exhaustion. However, the second source of relapse due to dedifferentiated melanoma cells must also be resolved. There are prospects to handle this problem also with modifications of the treatment protocol. One solution may be to introduce another type of T cell that can kill the dedifferentiated melanoma (see [6] for a theoretical study for a model for such a treatment protocol). Another solution is to find a way to control the switching rate s_A of differentiated melanoma to dedifferentiated melanoma cells [40]. Indeed, if s_A is well controlled in the therapy (and if the number of dedifferentiated cells is finally zero or low enough to cause a relapse), then the problem of complete healing of mice will come down to the control of T-cell exhaustion. Thus, our work is a useful tool for new protocols of tumor treatment.

Chapitre 5

Belief Propagation and Expectation Propagation for likelihood approximation in Hidden Markov Models : Application to stochastic diffusion model for melanoma immunotherapy

Abstract. The likelihood calculation can be challenging when working with particular latent stochastic models because of nonlinearity, high dimension, and high computational cost. The Belief Propagation algorithm, through its so-called forward and backward messages, [67] can be used to factorize and calculate the likelihood of Hidden Markov Models with noisy observations in a single individual, but requires explicit calculus of the joint distribution. This is not available for the four-dimensional and nonlinear diffusion approximation (stochastic differential equation) of the stochastic individual-based model of melanoma immunotherapy [6, 28], observed with gaussian noise at discrete time points. We propose in this chapter to approximate these messages in Belief Propagation by the Expectation-Propagation algorithm [62] through an algorithm referred as Expectation-Propagation for Belief Propagation approximation (EP-BP). Since the melanoma's stochastic differential equation has no analytical solution, we approximate its solution by using an Euler method in our EP-BP algorithm (after testing the Euler method on the Ornstein Uhlenbeck diffusion process). Moreover, we use a moment approximation method to manage the multidimensionality and the nonlinearity of the melanoma's diffusion process whose moments are required by the EP-BP algorithm. With the approximated likelihood provided by EP-BP, we tackle the problem of

parameter estimation in Hidden Markov Models.

Keywords— Expectation Propagation, Belief Propagation, Likelihood maximization, Moment Approximation, Moment closure, Parameter estimation, Stochastic modeling, Diffusion Approximation, Markov Jump Process, Immunotherapy, Melanoma, Cancer.

Ce chapitre est issu d'un travail en cours.

Sommaire

5.1	Introduction	100
5.2	EP-BP algorithm for likelihood approximation in HMMs	104
5.2.1	Belief propagation (BP): Forward and Backward messages	104
5.2.2	Approximation of Belief Propagation using Expectation Propagation	106
5.3	EP-BP algorithm built from scratch for the simple AR(1) latent process .	110
5.3.1	Key steps of EP-BP algorithm through likelihood approximation in AR(1) latent model	110
5.3.2	Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (AR(1) process)	114
5.4	Ornstein Uhlenbeck latent model to assess the impact of the Euler approximation on the EP-BP approximation results	116
5.4.1	EP-BP algorithm using the exact solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE	116
5.4.2	EP-BP algorithm using the Euler solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE	119
5.4.3	Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (Ornstein Uhlenbeck's SDE)	121
5.5	EP-BP approximations in melanoma latent diffusion process	123
5.5.1	The diffusion approximation of the melanoma Markov Jump Process	123
5.5.2	EP-BP algorithm for likelihood approximation in SDE of the melanoma	125
5.5.3	Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (Melanoma's SDE)	129
5.6	Discussion and Perspectives	130

5.1 Introduction

The stochastic model for melanoma immunotherapy is a four-dimensional Markov Jump Process (MJP) that models the evolution of cancer cell populations under an immunotherapy treatment (Adoptive Cell Transfer therapy) using cytotoxic T cells [6, 28, 55]. This stochastic model, with appropriate parameters, can simulate realistically biological phenomena of great

interest that occur during the immunotherapy (for example, the T cell exhaustion leading to relapse) [28]. However, simulations using this stochastic model requires too large computing times [28]. Moreover, on statistical point of view, the direct estimation of parameters in this stochastic model, from noisy observations of a single individual, is problematic due to its likelihood function defined as a multiple integral over a high dimension event space. To the best of our knowledge, there exists no statistical method to estimate the parameters of such models. As an alternative, we consider the diffusion approximation of this stochastic model defined by a stochastic differential equation of the form:

$$dx_t = a_\theta(x_t)dt + b_\theta(x_t)^{\frac{1}{2}}dW_t, \quad (5.1)$$

where $\{x_t : t \in \mathbb{R}_+\}$ is a d -dimensional Markov process, $a_\theta(x_t)$ and $b_\theta(x_t)$ are respectively the drift (d -dimensional vector) and ($d \times d$ -matrix) diffusion functions, W_t the d -dimensional standard Wiener process and θ a vector of parameters of the process $\{x_t\}$. Moreover, we assume that a function of the process $\{x_t\}$ can be (noisily) observed at discrete times t_i , $i = 1, \dots, n$. These observations denoted by $y \equiv y_{1:n} = (y_1, \dots, y_n)$ are given by

$$y_i = H(x_i) + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \zeta^2), \quad (5.2)$$

where ϵ_i represents the residual error; ζ^2 the residual variance; $H(x_i)$ a function of the process $\{x_t\}$ observed at discrete time t_i , $i = 1, \dots, n$. To simplify the notation, we include ζ^2 in the set of parameters of the model, denoted by θ , and we denote the vector of the variables x_i , $i = 1, \dots, n$, by $x \equiv x_{1:n} = (x_1, \dots, x_n)$. The final objective is to compute an estimation $\hat{\theta}$ of θ by maximizing the likelihood.

The model above can be viewed as a Hidden Markov Model, the unobserved discrete process x being markovian. The likelihood function $p(y|\theta)$ is thus simply written as

$$p(y|\theta) = \int p(x, y|\theta)dx = \int p(y|x, \theta)p(x|\theta)dx. \quad (5.3)$$

and the model parameter θ is estimated by maximizing this likelihood in θ as

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta} p(y|\theta). \quad (5.4)$$

However, the integral in (5.3) is generally intractable (no analytical solution) due to the nonlinear dynamics in the latent process $\{x_t\}$ and/or its high dimension. Numerical integration methods such as Gauss quadrature method [73], Laplace approximation [22] or integration methods based on importance sampling [36] generally present considerable theoretical and/or numerical limitations [85]. Another way to tackle the integration problem in (5.3) consists in combining the MCMC based integration procedure [37, 42, 76, 85, 94]

with filtering methodologies [30, 67, 105]. However, the MCMC algorithms (for high dimensional latent stochastic processes) generally require extensive amount of computation time to provide small errors. As an alternative, we choose to calculate the likelihood $p(y|\theta)$ by using the Belief Propagation (BP) algorithm which is a message passing method [67, 105]. Indeed, BP can be used to factorize and calculate the joint distribution $p(x, y|\theta)$ (the integrand in (5.3)) through the so-called forward and backward messages (defined by integrals) which are calculated analytically and recursively [67]. The likelihood calculation is then provided by a simpler integration of these (calculated) messages. However, the BP messages, defined by nonlinear and high dimensional integrals in complex HMMs (like the latent SDE of melanoma) are intractable. As an alternative, we choose to approximate these messages by the Expectation Propagation (EP) algorithm having as targeted distribution the conditional density $p(x|y, \theta)$ [9, 44, 62, 90].

The EP algorithm, originally described by Thomas Minka [62], is an approximate inference method which consists in approximating a factorizable intractable distribution like $p(x|y, \theta)$ by a factorizable approximate distribution $q(x)$ belonging to a tractable class of distribution, by minimizing iteratively the Kullback-Leibler divergence $KL(p||q)$ until convergence [9, 23, 44, 62, 69, 80, 90]. For an approximate distribution q chosen in the exponential family of distributions [104], each iteration of EP is computationally feasible. Moreover, the divergence $KL(p||q)$ is minimized in this case by taking the moments of q to be equal to those of p . This relation, called moment-matching, is systematically exploited in EP methods [9, 62, 90].

Our choice of the EP algorithm to approximate the Belief Propagation (EP-BP), inspired by Heskes et al. [44], is mainly motivated by the reputation of EP to offer a good compromise between accuracy and computational cost as supported by Minka [62]. He compared EP to other approximation methods like the Laplace method, the importance sampling, the Gibbs sampling or the variational Bayes method. Note that EP is usually compared to variational Bayes methods in which the order of p and q in Kullback-Leibler divergence is reversed (i.e., $KL(q||p)$ for variational Bayes instead of $KL(p||q)$ as in EP). The authors of [9] summarize the main differences between the two classes of methods and the authors of [13] provide further discussion about the merits of each divergence. Furthermore, the computation (integration) of the likelihood, using the BP messages approximated by EP, is tractable and exact due to the nice properties of the approximate distribution chosen in the exponential family.

This work is also partially inspired by a recent development of an EP method by Cseke et al. [23]. They extend the EP algorithm for the computation of the likelihood $p(y|\theta)$ in latent Markov Jump Processes approximated by the solution of a stochastic differential equation, observed with noise. Their EP method, developed in a bayesian context, is mainly focused on the intractability of the term $p(y|x, \theta)$ (in (5.3)) that they approximate with a distribution in the exponential family. Indeed, they assume that the (moments of the) term $p(x|\theta)$ can be approximated by a moment approximation algorithm like the 2MA method [23]. However, our

EP-BP algorithm, that we develop for Maximum Likelihood Estimation, consists in directly approximating the integrand $p(x, y|\theta) = p(y|x, \theta)p(x|\theta)$ with a distribution in the exponential family [44, 62].

When the hidden Markov process is defined by the SDE (5.1) with an intractable analytical solution (as the SDE of the melanoma), we propose to approximate the forward and backward messages of BP by resorting to an Euler-Maruyama algorithm [39, 49, 87, 95]. We first present this new algorithm. Then, as an evaluation of the impact of such an Euler discretization, we compare the EP-BP approximation results obtained by considering the analytical solution and the Euler discretization of the SDE of the Ornstein Uhlenbeck process.

For complex stochastic latent processes with nonlinear and high dimension dynamics (like the SDE of the melanoma), we address the intractability of the term $p(x|\theta)$ in our EP-BP algorithm by resorting to a moment approximation method like in [23].

Once all the forward and backward messages are approximated, an approximation to the likelihood $p(y|\theta)$ as well as that to the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ can be deduced. Moreover, an estimation of the parameter θ can be computed by maximizing the approximated likelihood with respect to θ .

The quantities of interest in this chapter are then the likelihood $p(y|\theta)$, the joint distribution $p(x, y|\theta)$ and the conditional distribution $p(x|y, \theta)$. The EP-BP algorithm provides an approximation of all these quantities (when we have $p(x, y|\theta)$, we have the other two). We propose an evaluation of these approximations. Ideally, an optimization algorithm, connected to the approximated likelihood function, provides a maximum likelihood estimation $\hat{\theta}$ of θ . This is the case in simple HMMs (like the one-dimensional AR(1) process or the Ornstein Uhlenbeck diffusion process), but not for the melanoma diffusion process. One could also develop maximization algorithms based on the approximation of the joint distribution $p(x, y|\theta)$, but beyond the scope of this chapter (see perspectives of the thesis).

This chapter is organized as follows. We first present the EP-BP algorithm in the Second section. Then, we apply, this algorithm to different latent stochastic processes observed at discrete times with gaussian noise. First, we consider, in the third Section, the one dimensional AR(1) latent process. Through this toy example, we provide calculation details allowing to build the EP-BP algorithm from scratch. Furthermore, we present some approximation results about the moments (mean and variance) of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$. We also present some statistics on the estimated parameter $\hat{\theta}$ given by maximizing the EP approximation to the likelihood $p(y|\theta)$. Then, we consider as latent processes, in the fourth Section, both the analytical solution and the Euler approximation to the SDE of Ornstein Uhlenbeck in order to assess the impact of the Euler discretization on the EP approximation results. We compare both the moments of their conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$, and their estimated parameter $\hat{\theta}$. Finally, we consider, in the fifth Section, the SDE of the melanoma as latent process. After presenting this SDE, we apply the EP-BP algorithm to this latent

diffusion process by providing further details on some key steps of the approximation algorithm. Then, we present the approximation results about the moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$. In the last section, we conclude by discussing the EP-BP approximation method and results in general, and we present some perspectives for this project, including the short term perspective about the parameter estimation from the approximated likelihood of the SDE of the melanoma .

5.2 EP-BP algorithm for likelihood approximation in HMMs

The main point to calculate $p(y|\theta)$ using (5.3) is to calculate the integrand $p(x, y|\theta)$. That is the purpose of EP-BP. The key in EP-BP is to write the joint distribution $p(x, y|\theta)$ of the markovian process $x = (x_1, \dots, x_n)$ and its observation $y = (y_1, \dots, y_n)$ as a product of distributions

$$p(x, y|\theta) = \prod_{i=1}^n \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \quad (5.5)$$

where the functions or potentials $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ are defined by

$$\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = p(x_i, y_i|x_{i-1}, \theta) = p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta) \quad (5.6)$$

and with the convention $\psi_1(x_0, x_1, y_1, \theta) = \psi_1(x_1, y_1, \theta)$, i.e., $p(x_1|x_0, \theta) = p(x_1|\theta) = p(x_1)$ [44]. Then, using (5.5), the likelihood $p(y|\theta)$ is written as

$$\begin{aligned} p(y|\theta) &= \int \prod_{i=1}^n \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_1 \dots dx_n \\ &= \int p(y_1|x_1, \theta)p(x_1) \prod_{i=2}^n p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta) dx_1 \dots dx_n. \end{aligned} \quad (5.7)$$

We present below, the factorization of the joint distribution (5.5) by the Belief propagation (BP) method, and its approximation by the Expectation Propagation algorithm.

5.2.1 Belief propagation (BP): Forward and Backward messages

The BP's forward and backward messages [7, 67] are respectively defined, for $i = 1, \dots, n$, by the probability functions

$$\begin{aligned} \alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta) &= p(x_i, y_{1:i}|\theta) \\ \beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) &= p(y_{i+1:n}|x_i, \theta) \end{aligned} \quad (5.8)$$

where $x_{i:i} = (x_i, x_{i+1}, x_{i+2}, \dots, x_i)$ and $y_{i:i} = (y_i, y_{i+1}, y_{i+2}, \dots, y_i)$. Using these messages, we define for all $i = 1, \dots, n$, the joint probabilities

$$\begin{aligned} p(x_i, y|\theta) &= p(x_i, y_{1:i}|\theta)p(y_{i+1:n}|x_i, y_{1:i}, \theta) = p(x_i, y_{1:i}|\theta)p(y_{i+1:n}|x_i, \theta) \\ &= \alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) \end{aligned} \quad (5.9)$$

and

$$\begin{aligned} p(x_{i-1}, x_i, y|\theta) &= p(x_{i-1}, y_{1:i-1}|\theta)p(x_i, y_i|x_{i-1}, \theta)p(y_{i+1:n}|x_i, \theta) \\ &= \alpha_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:i-1}, \theta)\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta). \end{aligned} \quad (5.10)$$

By considering the joint probability (5.9) and the Markovian property of x , the forward messages can be recursively computed, from $\alpha_1(x_1, \theta) = p(y_1|x_1)$, for all $i = 2, \dots, n$, as

$$\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta) = \frac{1}{\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)} \int p(x_{i-1}, x_i, y|\theta) dx_{i-1} \quad (5.11)$$

Similarly, the backward messages can be recursively computed, from $\beta_n(x_n, \theta) = 1$, for $i = n, \dots, 2$ as

$$\beta_{i-1}(x_{i-1}, y_{i:n}, \theta) = \frac{1}{\alpha_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:i-1}, \theta)} \int p(x_{i-1}, x_i, y|\theta) dx_i \quad (5.12)$$

Note that the functions $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$, $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$, $i = 1, \dots, n$, can be computed in parallel. Note also that the joint probabilities $p(x_{i-1}, x_i, y|\theta)$ follow from (5.10) after all $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$, $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$ have been calculated [44].

Barrier to exact inference

After all the messages $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$, $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$ have been calculated, the likelihood $p(y|\theta)$ can be calculated, in forward direction, as

$$p(y|\theta) = \int \alpha_n(x_n, y_{1:n}, \theta) dx_n, \quad (5.13)$$

by computing the forward message $\alpha_n(x_n, y_{1:n}, \theta)$ by using the recursive equation (5.11). In the backward direction, $p(y|\theta)$ can be computed as

$$p(y|\theta) = \int \beta_1(x_1, y_{2:n}, \theta)p(y_1|x_1, \theta)p(x_1) dx_1, \quad (5.14)$$

by computing the backward message $\beta_1(x_1, y_{2:n}, \theta)$ by using the recursive equation (5.12). $p(y|\theta)$ can also be calculated by combining forward and backward messages:

$$p(y|\theta) = \int \alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta) dx_i, \quad \text{for } i \in \{1, \dots, n\}. \quad (5.15)$$

However, there may still exist a barrier to exact inference. Indeed, the integrals in the message equations (5.11) and (5.12) are generally intractable due to non linear integrals and high dimension of x . The alternative considered here is to use the Expectation Propagation (EP) algorithm [44, 62, 67] to approximate the forward and backward messages in the exponential family. Since we are in the exponential family, the integration in the likelihood computation, from these approximated messages, is exact.

5.2.2 Approximation of Belief Propagation using Expectation Propagation

We first consider as targeted distribution p to be approximated, the posterior distribution of x given by the factorization:

$$p(x|y, \theta) = \frac{p(x, y|\theta)}{p(y|\theta)} \propto \prod_{i=1}^n \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta), \quad (5.16)$$

where the observations y_i are fixed and the parameter θ is supposed known. To derive an EP algorithm approximating the Belief Propagation forward and backward messages, we choose an approximate distribution q which is fully factorized as

$$q(x) = \prod_{i=1}^n q_i(x_i). \quad (5.17)$$

Since the distribution $q(x)$ is used to approximate $p(x|y, \theta)$ proportional to the product of the potentials $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$, it implies a factorized form for the approximations $\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i) \equiv \tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i, y, \theta)$ to the functions $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$:

$$\tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\beta}_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:n}, \theta) \tilde{\alpha}_i(x_i, y_{1:i}, \theta), \quad (5.18)$$

and, equivalently, it also implies a factorized form for each of the terms $q_i(x_i)$:

$$q_i(x_i) \propto \tilde{\alpha}_i(x_i, y_{1:i}, \theta) \tilde{\beta}_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta), \quad (5.19)$$

where $\tilde{\alpha}_i(x_i) \equiv \tilde{\alpha}_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$ and $\tilde{\beta}_i(x_i) \equiv \tilde{\beta}_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$, for $i = 1, \dots, n$, are (unnormalized) distributions approximating respectively the exact forward and backward messages $\alpha_i(x_i, y_{1:i}, \theta)$ and $\beta_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta)$ in (5.8) [44, 62]. The approximation $q_i(x_i)$ is referred as the belief state of node x_i and approximates the marginal $p(x_i|y, \theta) \propto p(x_i, y|\theta)$, $i = 1, \dots, n$ (see equation(5.9)) [44].

We consider in the following that the approximate distribution q belongs to the exponential family and that it can be written in the exponential form

$$q(x) \equiv q(x, \xi) = \exp \left\{ \xi^T \phi(x) - \Phi(\xi) \right\}, \quad \Phi(\xi) = \log \int \exp \left\{ \xi^T \phi(x) \right\} dx, \quad (5.20)$$

where ξ represents the natural or canonical parameter, $\phi(x)$ the sufficient statistics and $\Phi(\xi)$ the log-partition function [9, 89, 104]. Then, we take the $q_i(x_i)$ to have the exponential form given by:

$$q_i(x_i) = \exp \left\{ (\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i)^T \phi_i(x_i) - \Phi_i(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i) \right\}, \quad (5.21)$$

where $\hat{\alpha}_i$ and $\hat{\beta}_i$ represent respectively the canonical parameters of $\tilde{\alpha}_i(x_i)$ and $\tilde{\beta}_i(x_i)$; $\phi_i(x_i)$ and $\Phi_i(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i)$ are respectively the corresponding sufficient statistics and log-partition function, $i = 1, \dots, n$. For example, when $q(x)$ is taken to be a Gaussian distribution, we can take $\phi_i(x_i) = (x_i, -x_i^2/2)^T$ as sufficient statistics (see Appendix B.2 for more details about exponential form of Gaussian distribution).

(Description of) EP-BP algorithm:

The EP-BP algorithm proceeds as follows:

Input: $\psi_1(x_0, x_1, y_1, \theta), \dots, \psi_n(x_{n-1}, x_n, y_n, \theta)$

Initialization: $\hat{\alpha}_1 = \alpha_{\text{initial}}$ (natural parameter of $p(y_1|x_1, \theta)$), $\hat{\beta}_1 = 0$, and $\hat{\alpha}_i = \hat{\beta}_i = 0$ for $i = 2, \dots, n$; $q_i(x_i) = \exp \left\{ (\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i)^T \phi_i(x_i) - \Phi_i(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i) \right\}$ and $q(x) = \prod_{i=1}^n q_i(x_i)$

Repeat until convergence

- **Choice:** choose one $\tilde{\psi}_i^{(k)}(x_{i-1}, x_i)$ to update at iteration k of the EP algorithm. Only $q_{i-1}^{(k)}(x_{i-1})$ and $q_i^{(k)}(x_i)$ are affected by the current EP-BP update.
- **Deletion:** compute the cavity distribution

$$q_{-\psi_i}^{(k)}(x) \propto \prod_{j < i-1} q_j^{(k)}(x_j) \left[\exp \left\{ \{ \hat{\alpha}_{i-1}^{(k)} \}^T \phi_{i-1}(x_{i-1}) + \{ \hat{\beta}_i^{(k)} \}^T \phi_i(x_i) \right\} \right] \prod_{j > i} q_j^{(k)}(x_j)$$

The remaining term concerned by the current EP-BP update, in $q_{-\psi_i}^{(k)}(x)$, is given by $\tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i) = \exp \left\{ \{ \hat{\alpha}_{i-1}^{(k)} \}^T \phi_{i-1}(x_{i-1}) + \{ \hat{\beta}_i^{(k)} \}^T \phi_i(x_i) \right\}$.

- **Inclusion:** For $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$, (an estimation of $p(x_{i-1}, x_i, y|\theta)$), and $q_{i-1,i}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\beta}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\alpha}_i^{(k)}(x_i) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$, we proceed to the following moment matching:

$$\mathbb{E}_{q_{i-1,i}}[\varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i)] = \mathbb{E}_h[\varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i)], \quad (5.22)$$

requiring the computation of the moments of the sufficient statistics $\varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i)$. We calculated these moments, for the hybrid distribution $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$, by projecting $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ onto the chosen exponential family as:

$$h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \propto \exp \{ \xi_{i-1,i}^T \varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i) \}, \quad (5.23)$$

where $\xi_{i-1,i}$ represents the canonical parameters associated with $\varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i)$. Then, we determine the new belief states $q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})$ and $q_i^{(k+1)}(x_i)$, through the following projections,

$$q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1}) \propto \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_i \propto \exp\{\xi_{i-1}^{(k+1)T} \phi(x_{i-1})\} \quad (5.24)$$

$$q_i^{(k+1)}(x_i) \propto \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_{i-1} \propto \exp\{\xi_i^{(k+1)T} \phi_i(x_i)\} \quad (5.25)$$

where $\xi_{i-1}^{(k+1)}$ and $\xi_i^{(k+1)}$ represent respectively the canonical parameters of $q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})$ and $q_i^{(k+1)}(x_i)$. The projection in (5.23) and the calculation of integrals in (5.24) and (5.25) are further detailed through the application of the algorithm to different HMMs.

- **Update:** The message approximations $\tilde{\beta}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1})$ and $\tilde{\alpha}_i^{(k)}(x_i)$, and therefore, the potential approximation $\tilde{\psi}_i^{(k)}(x_{i-1}, x_i)$, are updated (by considering (5.19)) as :

$$\tilde{\beta}_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1}) \propto \frac{q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})}{\tilde{\alpha}_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})}, \quad \tilde{\alpha}_i^{(k+1)}(x_i) \propto \frac{q_i^{(k+1)}(x_i)}{\tilde{\beta}_i^{(k+1)}(x_i)}, \quad (5.26)$$

$$\tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\beta}_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1}) \tilde{\alpha}_i^{(k+1)}(x_i),$$

since the integrals (5.24) and (5.25) correspond to approximations of the integrals in the message equations (5.11) and (5.12).

Output: The EP-BP output after its final iteration \mathcal{K} are

- The approximated messages $\tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i)$ and $\tilde{\beta}_i^{(\mathcal{K})}(x_i)$ (through their canonical parameters $\hat{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}, \hat{\beta}_i^{(\mathcal{K})}$), $i = 1, \dots, n$.

The EP-BP output are used to calculate analytically : the approximated potential functions $\tilde{\psi}_i^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}, x_i)$ given by $\tilde{\beta}_{i-1}^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}) \tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i)$; an approximation of the joint distribution $p(x, y|\theta)$ given by the product of the $\tilde{\psi}_i^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}, x_i)$; the approximated moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ provided by the canonical parameters of $q_i^{(\mathcal{K})}(x_i) \propto \tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i) \tilde{\beta}_i^{(\mathcal{K})}(x_i)$; and an approximation of the likelihood $p(y|\theta)$ (explained below) which requires the computation of the normalization constants of $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ in the factorization (5.16).

Likelihood approximation

We propose a new method for likelihood calculation using the EP-BP approximated messages, by adapting the likelihood calculation method proposed by Seeger [90] for standard EP algorithm. This approach consists in making explicit the normalizations in the above EP-BP algorithm. Thus, $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ is approximated by $C_i(x_{i-1}, x_i, y, \theta) \tilde{\psi}_i(x_{i-1}, x_i)$, where $C_i \equiv C_i(x_{i-1}, x_i, y, \theta)$ represent a normalization constant. We note $\mathcal{Z}_i^{(k)} \equiv \mathcal{Z}_i^{(k)}(y, \theta)$ the normalization constant of the function $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$

given by:

$$\mathcal{Z}_i^{(k)} = \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_{i-1} dx_i = \int \exp\{\{\xi_{i-1,i}^{(k)}\}^T \varphi_{\{i-1,i\}}(x_{i-1}, x_i)\} dx_{i-1} dx_i = \exp(\Phi(\xi_{i-1,i}^{(k)})).$$

We also define $\tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)} \equiv \tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)}(y, \theta)$, the normalization constant of

$q_{\{i-1,i\}}^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$ given by:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)} &= \int \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i) dx_{i-1} dx_i \\ &= \exp \left\{ \left(\Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)} + \hat{\beta}_{i-1}^{(k+1)}) + \Phi(\hat{\alpha}_i^{(k+1)} + \hat{\beta}_i^{(k)}) \right) - \left(\Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)}) + \Phi(\hat{\beta}_i^{(k)}) \right) \right\}. \end{aligned}$$

Then similarly to moments in (5.22), we require the normalization constant of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ to be equal to the normalization constant of $C_i^{(k+1)} \tilde{\alpha}_{i-1}^{(k)}(x_{i-1}) \tilde{\psi}_i^{(k+1)}(x_{i-1}, x_i) \tilde{\beta}_i^{(k)}(x_i)$ [90]:

$$\mathcal{Z}_i^{(k+1)} = C_i^{(k+1)} \tilde{\mathcal{Z}}_i^{(k+1)}. \quad (5.27)$$

Then, we compute, from (5.27), an update for $C_i^{(k)}$ [90]:

$$\log C_i^{(k+1)} = \Phi(\xi_{\{i-1,i\}}^{(k+1)}) - \Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)} + \hat{\beta}_{i-1}^{(k+1)}) - \Phi(\hat{\alpha}_i^{(k+1)} + \hat{\beta}_i^{(k)}) + \Phi(\hat{\alpha}_{i-1}^{(k)}) + \Phi(\hat{\beta}_i^{(k)}). \quad (5.28)$$

Finally, the approximation $\tilde{L}(\theta)$ to the log-likelihood $\log p(y|\theta)$ is obtained by replacing $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ by its approximation $C_i^{(\mathcal{K})} \tilde{\psi}_i^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}, x_i)$ in equation (5.7) [90]:

$$\begin{aligned} \tilde{L}(\theta) &= \log \int \prod_{i=2}^n C_i^{(\mathcal{K})} \tilde{\psi}_i^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}, x_i) dx_1 \dots dx_n \\ &= \log \int \prod_{i=2}^n C_i^{(\mathcal{K})} \exp \left\{ \{\hat{\beta}_{i-1}^T\}^{(\mathcal{K})} \phi(x_{i-1}) + \{\hat{\alpha}_i^T\}^{(\mathcal{K})} \phi_i(x_i) \right\} dx_1 \dots dx_n \\ &= \sum_{i=2}^n \log C_i^{(\mathcal{K})} + \sum_{i=2}^n \Phi(\hat{\alpha}_i^{(\mathcal{K})} + \hat{\beta}_i^{(\mathcal{K})}) - \Phi(\alpha_1). \end{aligned} \quad (5.29)$$

Parameter estimation

The parameter θ is estimated by maximizing $\tilde{L}(\theta)$ with respect to θ , since \tilde{L} depends on θ through the message parameters $\hat{\alpha}_i$ and $\hat{\beta}_i$ (which are updated through $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$).

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta} \tilde{L}(\theta). \quad (5.30)$$

The optimization is done by calculating analytically [90] or numerically the gradient of \tilde{L} w.r.t. θ .

In the following, we use the EP-BP algorithm for likelihood approximation in, respectively,

the AR(1) latent process, the Ornstein Uhlenbeck latent process and the melanoma diffusion approximation latent process. The simple AR(1) process is used to present the building of the EP-BP algorithm from scratch, while the Ornstein Uhlenbeck process (that we can solve the SDE both numerically and analytically) is used to assess the impact of the Euler discretization on the EP-BP approximations. The function $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ and the integrals (5.24) and (5.25) are described in detail through these applications.

5.3 EP-BP algorithm built from scratch for the simple AR(1) latent process

Let us start with the simple one dimensional AR(1) process ($d = 1$)

$$x_1 = x_{\text{initial}}, \quad x_i = \theta_1 x_{i-1} + b_i, \quad i = 2, \dots, n \quad (5.31)$$

where θ_1 is a real parameter and $b_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$, $i = 2, \dots, n$. The process (5.31) is noisily observed and the observations $y = (y_1, \dots, y_n)$ are given by

$$y_i = x_i + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \varsigma^2), \quad (5.32)$$

where ϵ_i represents the residual error and ς^2 the residual variance. We note $\theta = (\theta_1, \sigma, \varsigma)$ the set of the model parameters. Figure 5.1 shows the simulation of one trajectory of the latent process $\{x_t\}$ and the associated observations y .

We present below, the approximation of the likelihood $p(y|\theta)$ by the EP-BP algorithm, and the maximization of this approximated likelihood in order to get an estimation of θ .

5.3.1 Key steps of EP-BP algorithm through likelihood approximation in AR(1) latent model

The approximate distribution $q(x)$ is chosen as the normal distribution. Thus, the ψ_i can be written

$$\begin{aligned} \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) &= p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta) \\ &= \mathcal{N}(y_i; H(x_i), \varsigma^2)\mathcal{N}(x_i; \theta_1 x_{i-1}, \sigma^2), \quad i = 2, \dots, n \end{aligned} \quad (5.33)$$

The approximate forward and backward messages are taken to be univariate unnormalized Gaussian written in canonical form as

$$\begin{aligned} \tilde{\alpha}_1(x_1) &= \hat{\alpha}_{\text{initial}}(x_1) \quad \text{and} \quad \tilde{\alpha}_i(x_i) = \exp\left\{-\frac{1}{2}\hat{\alpha}_\Lambda x_i^2 + \hat{\alpha}_\nu x_i\right\} \quad \text{for } i = 2, \dots, n, \\ \tilde{\beta}_i(x_i) &= \exp\left\{-\frac{1}{2}\hat{\beta}_\Lambda x_i^2 + \hat{\beta}_\nu x_i\right\} \quad \text{for } i = 1, \dots, n-1 \quad \text{and} \quad \tilde{\beta}_n(x_n) = 1 \end{aligned} \quad (5.34)$$

where $\hat{\alpha}_i = (\hat{\alpha}_\nu, \hat{\alpha}_\Lambda)^T$, $\hat{\beta}_i = (\hat{\beta}_\nu, \hat{\beta}_\Lambda)^T$ represent respectively the canonical parameters of $\tilde{\alpha}_i(x_i)$ and $\tilde{\beta}_i(x_i)$ and are initialized to 0, $\phi(x_i) = (x_i, -x_i^2/2)$ is the sufficient statistics. Thus,

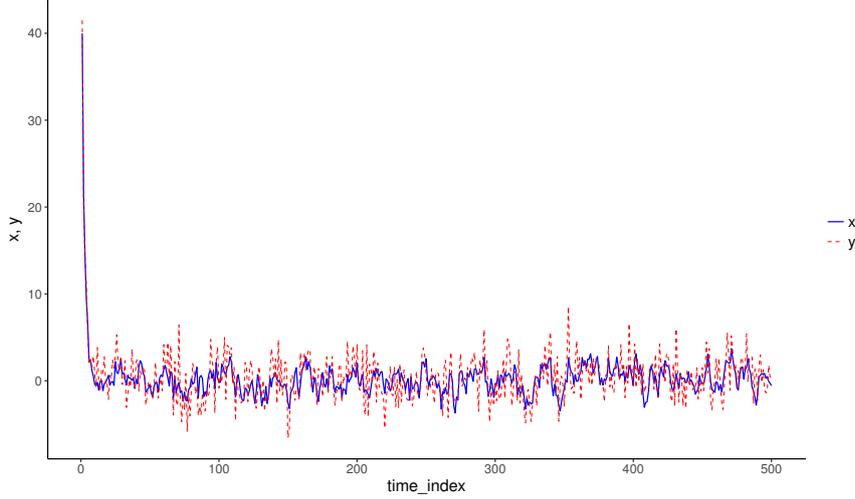


Figure 5.1 Simulation of AR(1) process for $\theta_1 = 0.6$, $\sigma = 1$, $n = 500$, $x_1 = 40$ (solid line in blue) and the corresponding noisy observations y for $\zeta = 2$ (dashed line in red).

$q_i(x_i)$ and $q(x)$ are initialized as

$$q_i(x_i) \propto \tilde{\alpha}_i(x_i)\tilde{\beta}_i(x_i) = \exp\left\{-\frac{1}{2}\Lambda_i x_i^2 + \nu_i x_i\right\}, \quad q(x) = \prod_{i=1}^n q_i(x_i) \quad (5.35)$$

We note $(\nu_i, \Lambda_i)^T = (\hat{\alpha}_{\nu_i} + \hat{\beta}_{\nu_i}, \hat{\alpha}_{\Lambda_i} + \hat{\beta}_{\Lambda_i})^T$ the canonical parameter of $q_i(x_i)$. Let k be the iteration index in EP-BP algorithm. We focus below on the computation of the new parameters $(\nu_i^{(k+1)}, \Lambda_i^{(k+1)})^T$ and $(\nu_{i-1}^{(k+1)}, \Lambda_{i-1}^{(k+1)})^T$ from $(\nu_i^{(k)}, \Lambda_i^{(k)})^T$ and $(\nu_{i-1}^{(k)}, \Lambda_{i-1}^{(k)})^T$.

Projection: $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ in exponential form

Let us denote by $\hat{\alpha}_i^{(k)} = (\hat{\alpha}_{\nu_i}^{(k)}, \hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(k)})^T$ and $\hat{\beta}_i^{(k)} = (\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)}, \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)})^T$ respectively the canonical parameters of the current approximations of the i -th forward and backward messages (for $i = 1, \dots, n$). $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ is written in exponential form as:

$$\begin{aligned}
h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) &= \tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1})\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)\tilde{\beta}_i(x_i) \\
&= \exp\left\{\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}x_{i-1} - \frac{1}{2}\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)}x_{i-1}^2\right\}\mathcal{N}(y_i; x_i, \varsigma^2)\mathcal{N}(x_i; \theta_1x_{i-1}, \sigma^2)\exp\left\{\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)}x_i - \frac{1}{2}\hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)}x_i^2\right\} \\
&= \exp\left\{\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}x_{i-1} - \frac{1}{2}\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)}x_{i-1}^2\right\}\times\frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{x_i^2}{\varsigma^2}\right\}}{\sqrt{(2\pi)}\varsigma}\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{y_i^2}{\varsigma^2} + \frac{y_i}{\varsigma^2}x_i\right\} \\
&\quad\times\frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{(\theta_1x_{i-1})^2}{\sigma^2}\right\}}{\sqrt{(2\pi)}\sigma}\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{x_i^2}{\sigma^2} + \frac{\theta_1x_{i-1}}{\sigma^2}x_i\right\}\times\exp\left\{\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)}x_i - \frac{1}{2}\hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)}x_i^2\right\} \\
&\propto\exp\left\{x_{i-1}(\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}) - \frac{1}{2}x_{i-1}^2(\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1^2}{\sigma^2})\right\}\quad(\text{depending on } x_{i-1}) \\
&\quad\times\exp\left\{x_i(\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \frac{y_i}{\varsigma^2}) - \frac{1}{2}x_i^2(\hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \frac{1}{\varsigma^2} + \frac{1}{\sigma^2})\right\}\quad(\text{depending on } x_i) \\
&\quad\times\exp\left\{x_{i-1}x_i\frac{\theta_1}{\sigma^2}\right\}\quad(\text{covariance term}) \\
&= \exp\left\{-\frac{1}{2}(x_{i-1}, x_i)\Lambda_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)^T + (x_{i-1}, x_i)\nu_{\{i-1, i\}}^T\right\}
\end{aligned} \tag{5.36}$$

where the canonical parameters $(\nu_{\{i-1, i\}}, \Lambda_{\{i-1, i\}})^T$ are given by

$$\nu_{\{i-1, i\}} = \begin{pmatrix} \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} \\ \hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \frac{y_i}{\varsigma^2} \end{pmatrix}, \quad \Lambda_{\{i-1, i\}} = \begin{pmatrix} \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1^2}{\sigma^2} & \frac{1}{2}\frac{\theta_1}{\sigma^2} \\ \frac{1}{2}\frac{\theta_1}{\sigma^2} & \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \frac{1}{\varsigma^2} + \frac{1}{\sigma^2} \end{pmatrix}, \quad \mathcal{Z}_i = \exp\left\{\Phi(\nu_{\{i-1, i\}}, \Lambda_{\{i-1, i\}})\right\} \tag{5.37}$$

$$\Phi(\nu_{\{i-1, i\}}, \Lambda_{\{i-1, i\}}) = -\frac{1}{2}\log\left(\frac{|\Lambda_{\{i-1, i\}}|}{2\pi}\right) + \frac{1}{2}\nu_{\{i-1, i\}}^T\Lambda_{\{i-1, i\}}^{-1}\nu_{\{i-1, i\}}$$

Updates

The new $q_i(x_i)$ is calculated by integrating $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ out x_{i-1} :

$$\begin{aligned}
q_i(x_i) &\propto \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)dx_{i-1} \\
&= \exp\left\{x_i\left(\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \frac{y_i}{\varsigma^2}\right) - \frac{1}{2}x_i^2\left(\hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \frac{1}{\varsigma^2} + \frac{1}{\sigma^2}\right)\right\} \\
&\quad\times \int \exp\left\{x_{i-1}\left(\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1x_i}{\sigma^2}\right) - \frac{1}{2}x_{i-1}^2\left(\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1^2}{\sigma^2}\right)\right\}dx_{i-1}.
\end{aligned} \tag{5.38}$$

By noting that the integral in (5.38) is a Gaussian integral of the form $\int e^{\{c+bx_{i-1}-ax_{i-1}^2\}}dx_{i-1}$,

for $a = \frac{1}{2}(\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1^2}{\sigma^2})$, $b = \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1 x_i}{\sigma^2}$, $c = 0$, we obtain

$$\begin{aligned} & \int \exp \left\{ x_{i-1} \left(\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1 x_i}{\sigma^2} \right) - \frac{1}{2} x_{i-1}^2 \left(\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1^2}{\sigma^2} \right) \right\} dx_{i-1} \\ & \propto \exp \left\{ \frac{\theta_1 \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}}{\sigma^2 \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \theta_1^2} x_i + \frac{1}{2} \left(\frac{\theta_1^2}{\sigma^2 (\sigma^2 \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \theta_1^2)} \right) x_i^2 \right\} \end{aligned} \quad (5.39)$$

by applying the formula

$$\int \exp \left\{ c + b x_{i-1} - a x_{i-1}^2 \right\} dx_{i-1} = \sqrt{\frac{\pi}{a}} \exp \left\{ \frac{b^2}{4a} + c \right\}. \quad (5.40)$$

[50, 65]. The new belief state $q_i(x_i)$ is given by

$$\begin{aligned} q_i(x_i) & \propto \exp \left\{ x_i \left(\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \frac{y_i}{\zeta^2} + \frac{\theta_1 \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}}{\sigma^2 \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \theta_1^2} \right) - \frac{1}{2} x_i^2 \left(\hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \frac{1}{\zeta^2} + \frac{1}{\sigma^2} - \frac{\theta_1^2}{\sigma^2 (\sigma^2 \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \theta_1^2)} \right) \right\} \\ & = \exp \left\{ \nu_i^{(k+1)} x_i - \frac{1}{2} x_i^2 \Lambda_i^{(k+1)} \right\} \end{aligned} \quad (5.41)$$

where the canonical parameters $\nu_i^{(k+1)}$ and $\Lambda_i^{(k+1)}$ are given by

$$\Lambda_i^{(k+1)} = \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \frac{1}{\zeta^2} + \frac{1}{\sigma^2} - \frac{\theta_1^2}{\sigma^2 (\sigma^2 \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \theta_1^2)} \quad \text{and} \quad \nu_i^{(k+1)} = \hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \frac{y_i}{\zeta^2} + \frac{\theta_1 \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}}{\sigma^2 \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \theta_1^2} \quad (5.42)$$

Thus, the canonical parameters of the new forward message $\tilde{\alpha}_i^{(k+1)}(x_i)$ are given by

$$(\hat{\alpha}_{\nu_i}^{(k+1)}, \hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(k+1)})^T = (\nu_i^{(k+1)}, \Lambda_i^{(k+1)})^T - (\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)}, \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)})^T \quad (5.43)$$

Then, similarly to $q_i(x_i)$, we calculate $q_{i-1}(x_{i-1})$ by integrating $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ out x_i and find

$$q_{i-1}(x_{i-1}) \propto \exp \left\{ -\frac{1}{2} x_{i-1}^2 \Lambda_{i-1}^{(k+1)} + \nu_{i-1}^{(k+1)} x_{i-1} \right\} \quad (5.44)$$

where

$$\Lambda_{i-1}^{(k+1)} = \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1^2}{\sigma^2} - \frac{\zeta^2 \theta_1^2}{\sigma^2 (\zeta^2 \sigma^2 \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \sigma^2 + \zeta^2)} \quad \text{and} \quad \nu_{i-1}^{(k+1)} = \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} + \frac{\theta_1 y_i \hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)}}{\zeta^2 \sigma^2 \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \sigma^2 + \zeta^2} \quad (5.45)$$

The canonical parameters of the new backward message $\tilde{\beta}_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})$ are given by

$$(\hat{\beta}_{\nu_{i-1}}^{(k+1)}, \hat{\beta}_{\Lambda_{i-1}}^{(k+1)})^T = (\nu_{i-1}^{(k+1)}, \Lambda_{i-1}^{(k+1)})^T - (\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}, \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)})^T \quad (5.46)$$

At final iteration \mathcal{K} , the messages and potential functions are respectively approximated as $\tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i) = \exp\{-\frac{1}{2}\hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})}x_i^2 + \hat{\alpha}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})}x_i\}$, $\tilde{\beta}_i^{(\mathcal{K})}(x_i) = \exp\{-\frac{1}{2}\hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})}x_i^2 + \hat{\beta}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})}x_i\}$, $\tilde{\psi}_i^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}, x_i) =$

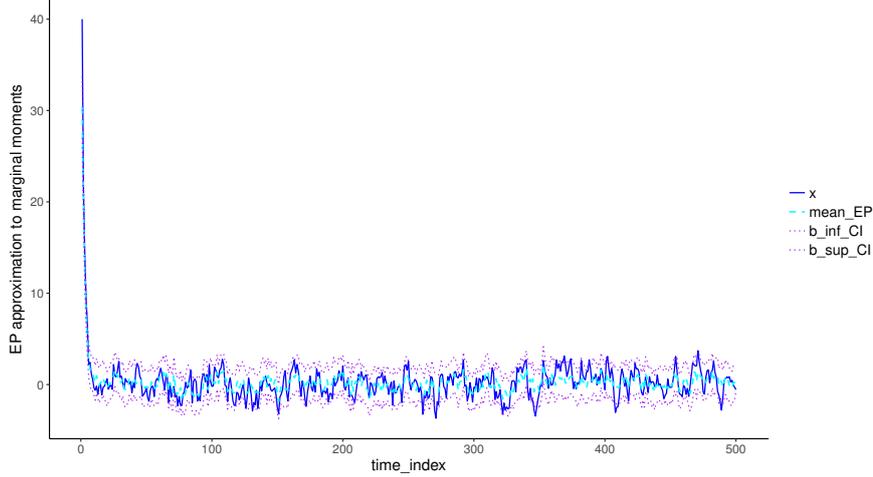


Figure 5.2 EP-BP approximation to the marginal moments of the latent AR(1) process for $x_1 = 40$, $\theta_1 = 0.6$, $\sigma = 1$, $\varsigma = 2$ and $n = 500$. True $\{x_t\}$: solid line in blue; EP-BP approximated mean: dashed line in cyan; EP-BP approximated 95%-confidence interval: dotted line in purple.

$$\tilde{\beta}_{i-1}^{(\mathcal{K})}(x_{i-1})\tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i), \text{ for } i = 2, \dots, n.$$

Posterior marginal moments

Using transformations from canonical to moment form, the EP-BP approximation to the mean and variance of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ are given by

$$\begin{aligned} \text{variance}_i^{(\mathcal{K})} &= \frac{1}{\Lambda_i^{(\mathcal{K})}} \\ \text{mean}_i^{(\mathcal{K})} &= \frac{\nu_i^{(\mathcal{K})}}{\Lambda_i^{(\mathcal{K})}} \end{aligned} \tag{5.47}$$

Figure 5.2 shows the EP-BP approximation to the moments of marginals $p(x_i|y, \theta)$ using the noisy observations plotted in Figure 5.1.

5.3.2 Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (AR(1) process)

Beyond the approximation of the likelihood $p(y|x)$ and the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$, we perform, for this AR(1) model, the parameter estimation, and we evaluate the algorithm on the estimates $\hat{\theta}$.

For $n = 500$, we compute the optimal parameter value $\hat{\theta}$ for 100 different pairs (x, y) and initial values $\theta^{\text{initial}} = (\theta_1^{\text{initial}}, \sigma^{\text{initial}}, \varsigma^{\text{initial}})$, by maximizing each time the approximated log-likelihood function provided by the approximated messages. Figure 5.3 shows density estimation about these estimations. The optimization is performed by using Software R function *optim* [75].

Comments: From Figure 5.2, we find that the approximations to the mean and variance of

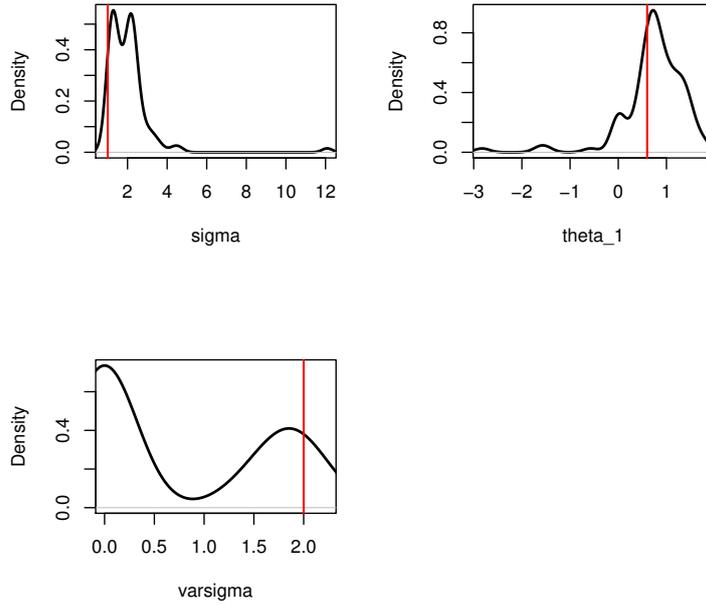


Figure 5.3 Density estimation on parameter estimation for AR(1) process (5.31). On x-axis: 100 parameter estimations using 100 pairs (x, y) , with $x_1 = 40$ and $n = 500$. The vertical lines in red represent the true values of parameters: $\theta_1 = 0.6$, $\sigma = 1$ and $\zeta = 2$; and the black curve, an estimation of the density of the estimated parameters.

the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ are good enough for this simple AR(1) latent model. About parameter estimation, we note for each of the three parameters θ_1 , σ and ζ that the estimated values are distributed differently around the actual value of the parameter, which is indicated in red in Figure 5.3. Looking closer, we note, for the parameters θ_1 and σ , that the actual parameter value is close to the mode of the estimated distribution, although some estimates are quite far from this true value. These bad estimates are mainly due to the optimization algorithm that sometimes converges to local maxima. Note that the parameter initial values during this optimization phase are randomly sampled around the true value of the parameters (using normal distributions $\rho^{\text{initial}} \sim \mathcal{N}(\rho_{\text{ref}}, (1\% \rho_{\text{ref}})^2)$ with $\theta_{1\text{ref}} = 0.6$, $\sigma_{\text{ref}} = 1$ and $\zeta_{\text{ref}} = 2$) for each of the pairs (x, y) . The convergence problems seem more accentuated for the parameter ζ for which the mode of the estimated distribution is almost outside its non-negative support, therefore very far from its true value. In those cases, this parameter is not well estimated at all (although we take, for the AR(1) process, an initial value different from its stationary distribution in order to reduce identifiability problems). Thus, a good initialization of the latent model's parameters during the optimization phase and the analysis of the problem of identifiability are essential in order to get good estimates.

5.4 Ornstein Uhlenbeck latent model to assess the impact of the Euler approximation on the EP-BP approximation results

When the latent process $\{x_t\}$ is defined by a SDE (as in (5.1)) which does not have an analytical solution, we are quickly tempted to approach the solution of this SDE with an Euler-Maruyama algorithm [39, 49, 87, 95]. This alternative makes it possible to simulate stochastic trajectories of the latent process $\{x_t\}$, and especially to write the law of $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ (in the expression of the potential $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$) needed in the approximation of BP messages by EP (Section 5.2). However, the use of such an alternative impacts the quality of approximations provided by the EP-BP algorithm. Thus, we propose in this section to evaluate the impact of the Euler approximation. For this, we consider a hidden Markov model whose latent process possesses a tractable analytical solution: the Ornstein Uhlenbeck process.

Let us consider the one-dimensional Ornstein Uhlenbeck process $\{x_t\}$ (stationary Gauss-Markov process) defined through its Stochastic Differential Equation

$$x_{t=0} = x_{\text{initial}}, \quad dx_t = \lambda(\mu - x_t)dt + \sigma dW_t, \quad (5.48)$$

where λ , μ and σ are deterministic parameters and W_t the one-dimensional standard Wiener process. We consider observations given by $y_i = x_i + \epsilon_i$, $\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \varsigma^2)$, with $x_i = x(t_i)$, $i = 1, \dots, n$. In the following, we note $\theta = (\lambda, \mu, \sigma, \varsigma)$. Figure 5.4 shows a simulation of the latent process $\{x_t\}$ and the associated observations y .

In the following, we first calculate analytically the exact solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE (5.48) and apply the EP-BP method by considering this analytical solution. Then, we approximate the solution of this SDE (5.48) by using an Euler scheme and apply the EP-BP algorithm by considering this approximated solution. Finally, we evaluate the impact of the Euler's approximation on the EP-BP results by comparing these EP-BP approximations obtained by using the analytical and the approximated solutions of the SDE (5.48). Such results can be used to better appreciate EP-BP approximations in complex models where the latent process $\{x_t\}$ does not possess analytical solution (as the melanoma diffusion approximation (5.5.1)).

5.4.1 EP-BP algorithm using the exact solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE

The exact solution to the Ornstein Uhlenbeck stochastic differential equation (5.48) is written (for the transition x_{t_i} to $x_{t_{i+1}}$) as

$$x_{t_{i+1}} = x_{t_i} e^{-\lambda \Delta_i} + \mu(1 - e^{-\lambda \Delta_i}) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda(s-t_{i+1})} dW_s. \quad (5.49)$$

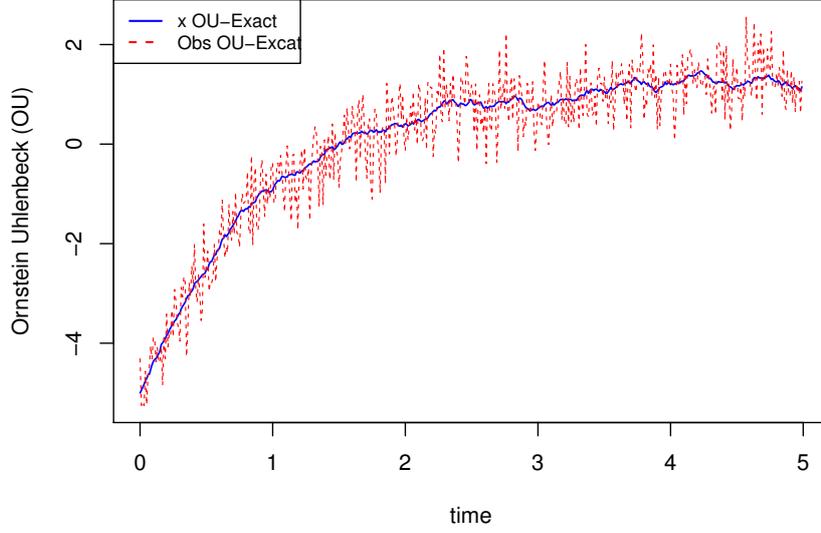


Figure 5.4 Simulation of one trajectory of the Ornstein Uhlenbeck process $\{x_t\}$ (5.48) for $x_1 = -5$, $\lambda = 1$, $\mu = 1.2$, $\sigma = 0.3$, $\varsigma = 0.5$, $n = 500$, $\Delta_i = 10^{-2}$. Exact solution $\{x_t\}$ (solid line in blue) and corresponding observations y (dashed line in red).

Thus, the (conditional) expectation of $x_{t_{i+1}}$ is given by

$$\mathbb{E}[x_{t_{i+1}}|x_{t_i}] = x_{t_i}e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)} + \mu(1 - e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)}) \quad (5.50)$$

and its variance is calculated by using Itô isometry

$$V[x_{t_{i+1}}|x_{t_i}] = \frac{\sigma^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\lambda\Delta_i}\right), \quad (5.51)$$

(see equations (B.13), ..., (B.17) in Appendix B.3.1). By considering the exact solution of the Ornstein Uhlenbeck process, we write the potential function as

$$\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = \mathcal{N}(y_i; x_i, \varsigma^2) \mathcal{N}\left(x_i; \mu \left(1 - e^{-\lambda\Delta_i}\right) + x_{i-1}e^{-\lambda\Delta_i}, \frac{\sigma^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\lambda\Delta_i}\right)\right) \quad (5.52)$$

Calculation of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$

After calculations (see equation (B.18) in Appendix B.3.1), $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ is written as

$$h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \propto \exp\left\{-\frac{1}{2}(x_{i-1}, x_i)\Lambda_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)^T + (x_{i-1}, x_i)\nu_{\{i-1, i\}}^T\right\} \quad (5.53)$$

where the canonical parameters $(\nu_{\{i-1,i\}}, \Lambda_{\{i-1,i\}})^T$ are given by

$$\nu_{\{i-1,i\}} = \begin{pmatrix} \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}} - \frac{\mu(1-e^{-\Delta_i\lambda})e^{-\Delta_i\lambda}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} \\ \hat{\beta}_{\nu_i} + \frac{\mu(1-e^{-\Delta_i\lambda})}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} + \frac{y_i}{\zeta^2} \end{pmatrix}, \quad \Lambda_{\{i-1,i\}} = \begin{pmatrix} \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} + \frac{e^{-2\Delta_i\lambda}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} & \frac{1}{2} \frac{e^{-\Delta_i\lambda}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} \\ \frac{1}{2} \frac{e^{-\Delta_i\lambda}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} & \hat{\beta}_{\Lambda_i} + \frac{1}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} + \frac{1}{\zeta^2} \end{pmatrix}, \quad (5.54)$$

Updates

We deduce the new belief states given by

$$q_i(x_i) \propto \exp \left\{ \nu_i^{(k+1)} x_i - \frac{1}{2} x_i^2 \Lambda_i^{(k+1)} \right\} \quad (5.55)$$

where the canonical parameters $\nu_i^{(k+1)}$ and $\Lambda_i^{(k+1)}$ are given by

$$\begin{aligned} \nu_i^{(k+1)} &= \hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \frac{\mu(1-e^{-\Delta_i\lambda})}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} + \frac{y_i}{\zeta^2} \\ &\quad + \frac{(\sigma^2(1-\exp\{-2\Delta_i\lambda\})\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}} - 2\lambda\mu(1-\exp\{-\Delta_i\lambda\})\exp\{-\Delta_i\lambda\})2\lambda\exp\{-\Delta_i\lambda\}}{\sigma^2(1-\exp\{-2\Delta_i\lambda\})(\sigma^2(1-\exp\{-2\Delta_i\lambda\})\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} + \exp\{-2\Delta_i\lambda\}2\lambda)} \\ \Lambda_i^{(k+1)} &= \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \frac{1}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\Delta_i\lambda})} + \frac{1}{\zeta^2} \\ &\quad - 4 \frac{\lambda^2 \exp\{-2\Delta_i\lambda\}}{\sigma^2(1-\exp\{-2\Delta_i\lambda\})(\sigma^2(1-\exp\{-2\Delta_i\lambda\})\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} + \exp\{-2\Delta_i\lambda\}2\lambda)}, \end{aligned} \quad (5.56)$$

and

$$q_{i-1}(x_{i-1}) \propto \exp \left\{ \nu_{i-1}^{(k+1)} x_{i-1} - \frac{1}{2} x_{i-1}^2 \Lambda_{i-1}^{(k+1)} \right\} \quad (5.57)$$

where the canonical parameters $\nu_{i-1}^{(k+1)}$ and $\Lambda_{i-1}^{(k+1)}$ are given by

$$\begin{aligned} \nu_{i-1}^{(k+1)} &= \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} - \frac{\mu \left(1 - e^{-\Delta_i \lambda}\right) e^{-\Delta_i \lambda}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\Delta_i \lambda}\right)} \\ &+ \frac{(\sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\})\zeta^2 \hat{\beta}_{\nu_i} + 2\lambda\mu(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\})\zeta^2 + \sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\})y_i)2\lambda \exp\{-\Delta_i \lambda\}}{\sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\})(\zeta^2 \sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\})\hat{\beta}_{\Lambda_i} + 2\zeta^2 \lambda + \sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\}))} \\ \Lambda_{i-1}^{(k+1)} &= \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{e^{-2\Delta_i \lambda}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\lambda \Delta_i}\right)} \\ &- 4 \frac{\zeta^2 \lambda^2 \exp\{-2\Delta_i \lambda\}}{\sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\})(\zeta^2 \sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\})\hat{\beta}_{\Lambda_i} + 2\zeta^2 \lambda + \sigma^2(1 - \exp\{-2\Delta_i \lambda\}))} \end{aligned} \quad (5.58)$$

At final iteration \mathcal{K} , the messages and potential functions are respectively approximated as $\tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i) = \exp\{-\frac{1}{2}\hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})}x_i^2 + \hat{\alpha}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})}x_i\}$, $\tilde{\beta}_i^{(\mathcal{K})}(x_i) = \exp\{-\frac{1}{2}\hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})}x_i^2 + \hat{\beta}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})}x_i\}$, $\tilde{\psi}_i^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\beta}_{i-1}^{(\mathcal{K})}(x_{i-1})\tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i)$, for $i = 2, \dots, n$, where $(\hat{\alpha}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})}, \hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})})^T = (\nu_i^{(\mathcal{K})}, \Lambda_i^{(\mathcal{K})})^T - (\hat{\beta}_{\nu_i}^{(\mathcal{K}-1)}, \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K}-1)})^T$, $(\hat{\beta}_{\nu_{i-1}}^{(\mathcal{K})}, \hat{\beta}_{\Lambda_{i-1}}^{(\mathcal{K})})^T = (\nu_{i-1}^{(\mathcal{K})}, \Lambda_{i-1}^{(\mathcal{K})})^T - (\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(\mathcal{K}-1)}, \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(\mathcal{K}-1)})^T$. These message approximations are used to calculate the likelihood, and the moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$. Figure 5.5 shows the EP-BP approximation to marginal moments for the exact solution of the latent Ornstein Uhlenbeck process.

5.4.2 EP-BP algorithm using the Euler solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE

The Ornstein Uhlenbeck process can be approximated using the Euler-Maruyama scheme [49] as

$$x_{t=0} = x_{\text{initial}}, \quad x_i = x_{i-1} + \lambda(\mu - x_{i-1})\Delta_i + \sigma\sqrt{\Delta_i}\mathcal{N}, \quad i = 2, \dots, n \quad (5.59)$$

where $\Delta_i = t_i - t_{i-1}$ is the time step and \mathcal{N} is normally distributed with mean 0 and variance 1. This Euler discretization of the Ornstein Uhlenbeck process leads to the potential function written as

$$\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = \mathcal{N}(y_i; x_i, \zeta^2)\mathcal{N}\left(x_i; x_{i-1} + \lambda(\mu - x_{i-1})\Delta_i, \sigma^2\Delta_i\right) \quad (5.60)$$

Calculation of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$

After calculations (see equation (B.19) in Appendix B.3.1), $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ is written as

$$h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \propto \exp\left\{-\frac{1}{2}(x_{i-1}, x_i)\Lambda_{\{i-1, i\}}(x_{i-1}, x_i)^T + (x_{i-1}, x_i)\nu_{\{i-1, i\}}^T\right\} \quad (5.61)$$

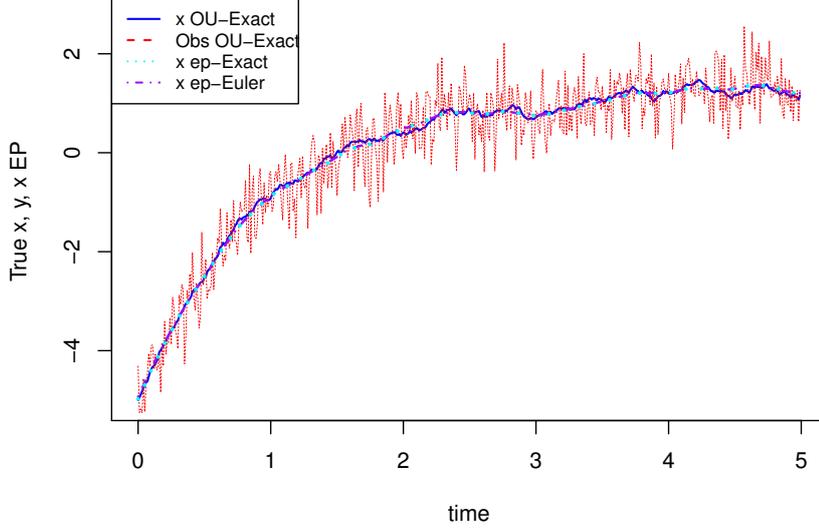


Figure 5.5 EP-BP approximation to the marginal moments of the latent Ornstein Uhlenbeck process for $x_1 = -5$, $\lambda = 1$, $\mu = 1.2$, $\sigma = 0.3$, $\varsigma = 0.5$, $n = 500$, $\Delta_i = 10^{-2}$. Latent process $\{x_t\}$: solid line in blue; noisy observations y : dashed line in red; EP-BP marginal approximated mean using the exact solution of the SDE: dotted line in cyan; EP-BP approximated mean using the Euler discretization of the SDE: dot-dashed line in purple.

where the canonical parameters $(\nu_{\{i-1,i\}}, \Lambda_{\{i-1,i\}})^T$ are given by

$$\nu_{\{i-1,i\}} = \begin{pmatrix} \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}} - \frac{\mu\lambda\Delta_i(1-\lambda\Delta_i)}{\sigma^2\Delta_i} \\ \hat{\beta}_{\nu_i} + \frac{\mu\lambda\Delta_i}{\sigma^2\Delta_i} + \frac{y_i}{\varsigma^2} \end{pmatrix}, \quad \Lambda_{\{i-1,i\}} = \begin{pmatrix} \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} + \frac{(1-\lambda\Delta_i)^2}{\sigma^2\Delta_i} & \frac{1}{2} \frac{(1-\lambda\Delta_i)}{\sigma^2\Delta_i} \\ \frac{1}{2} \frac{(1-\lambda\Delta_i)}{\sigma^2\Delta_i} & \hat{\beta}_{\Lambda_i} + \frac{1}{\varsigma^2} + \frac{1}{\sigma^2\Delta_i} \end{pmatrix}, \quad (5.62)$$

Updates

The new belief states are given by

$$q_i(x_i) \propto \exp \left\{ \nu_i^{(k+1)} x_i - \frac{1}{2} x_i^2 \Lambda_i^{(k+1)} \right\} \quad (5.63)$$

where the canonical parameters $\nu_i^{(k+1)}$ and $\Lambda_i^{(k+1)}$ are given by

$$\begin{aligned} \nu_i^{(k+1)} &= \hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \frac{\mu\lambda\Delta_i}{\sigma^2\Delta_i} + \frac{y_i}{\varsigma^2} + \frac{(\sigma^2\Delta_i\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}} - \mu\Delta_i\lambda(1-\Delta_i\lambda))(1-\Delta_i\lambda)}{\sigma^2\Delta_i(\sigma^2\Delta_i\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} + (1-\Delta_i\lambda)^2)} \\ \Lambda_i^{(k+1)} &= \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \frac{1}{\varsigma^2} + \frac{1}{\sigma^2\Delta_i} - \frac{(1-\Delta_i\lambda)^2}{\sigma^2\Delta_i(\sigma^2\Delta_i\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} + (1-\Delta_i\lambda)^2)}, \end{aligned} \quad (5.64)$$

ρ	Exact (ω_ρ)	Euler (ω_ρ)
λ	1.087 (0.1025)	1.100 (0.1283)
μ	1.287 (0.1004)	1.301 (0.1235)
σ	0.306 (0.1103)	0.330 (0.1001)
ς	0.334 (0.2131)	0.285 (0.2288)

Table 5.1 Parameter estimation in Ornstein Uhlenbeck latent model using EP-BP algorithm for both exact solution and Euler approximation to the Ornstein Uhlenbeck SDE. Mean and standard deviation ω_ρ (in brackets) for parameter $\rho \in \{\lambda, \mu, \sigma, \varsigma\}$ computed for 100 pairs (x, y) , $x_1 = -5$, $n = 500$, and initial values $\rho^{\text{initial}} \sim \mathcal{N}(\rho_{\text{ref}}, (1\% \rho_{\text{ref}})^2)$ with $\lambda_{\text{ref}} = 1$, $\mu_{\text{ref}} = 1.2$, $\sigma_{\text{ref}} = 0.3$ and $\varsigma_{\text{ref}} = 0.5$.

and

$$q_{i-1}(x_{i-1}) \propto \exp \left\{ \nu_{i-1}^{(k+1)} x_{i-1} - \frac{1}{2} x_{i-1}^2 \Lambda_{i-1}^{(k+1)} \right\} \quad (5.65)$$

where the canonical parameters $\nu_{i-1}^{(k+1)}$ and $\Lambda_{i-1}^{(k+1)}$ are given by

$$\begin{aligned} \nu_{i-1}^{(k+1)} &= \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} - \frac{\mu \lambda \Delta_i (1 - \lambda \Delta_i)}{\sigma^2 \Delta_i} + \frac{(\varsigma^2 \sigma^2 \Delta_i \hat{\beta}_{\nu_i} + \varsigma^2 \mu \lambda \Delta_i + \sigma^2 \Delta_i y_i)(1 - \Delta_i \lambda)}{\sigma^2 \Delta_i (\varsigma^2 \sigma^2 \Delta_i \hat{\beta}_{\Lambda_i} + \sigma^2 \Delta_i + \varsigma^2)} \\ \Lambda_{i-1}^{(k+1)} &= \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} + \frac{(1 - \lambda \Delta_i)^2}{\sigma^2 \Delta_i} - \frac{\varsigma^2 (1 - \Delta_i \lambda)^2}{\sigma^2 \Delta_i (\varsigma^2 \sigma^2 \Delta_i \hat{\beta}_{\Lambda_i} + \sigma^2 \Delta_i + \varsigma^2)} \end{aligned} \quad (5.66)$$

At final iteration \mathcal{K} , the messages and potential functions are respectively approximated as $\tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i) = \exp\{-\frac{1}{2} \hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})} x_i^2 + \hat{\alpha}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})} x_i\}$, $\tilde{\beta}_i^{(\mathcal{K})}(x_i) = \exp\{-\frac{1}{2} \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})} x_i^2 + \hat{\beta}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})} x_i\}$, $\tilde{\psi}_i^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}, x_i) = \tilde{\beta}_{i-1}^{(\mathcal{K})}(x_{i-1}) \tilde{\alpha}_i^{(\mathcal{K})}(x_i)$, for $i = 2, \dots, n$, where $(\hat{\alpha}_{\nu_i}^{(\mathcal{K})}, \hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K})})^T = (\nu_i^{(\mathcal{K})}, \Lambda_i^{(\mathcal{K})})^T - (\hat{\beta}_{\nu_i}^{(\mathcal{K}-1)}, \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(\mathcal{K}-1)})^T$, $(\hat{\beta}_{\nu_{i-1}}^{(\mathcal{K})}, \hat{\beta}_{\Lambda_{i-1}}^{(\mathcal{K})})^T = (\nu_{i-1}^{(\mathcal{K})}, \Lambda_{i-1}^{(\mathcal{K})})^T - (\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(\mathcal{K}-1)}, \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(\mathcal{K}-1)})^T$. These message approximations are used to calculate the likelihood, and the moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$. Figure 5.5 shows (compares) the EP-BP approximation to the latent Ornstein Uhlenbeck marginals $p(x_i|y, \theta)$ by using both the exact solution and the Euler discretization of its SDE.

5.4.3 Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (Ornstein Uhlenbeck's SDE)

As done for the AR(1) model, in addition to the likelihood approximation for both the exact and Euler approximated solutions of the Ornstein Uhlenbeck's SDE, we perform the parameter estimation and evaluate the algorithm on the estimates $\hat{\theta}$. Thus, for both the exact solution and the Euler approximation of the SDE, we compute, for $n = 500$, the optimal parameter value $\hat{\theta}$ for 100 pairs (x, y) and initial values $\theta^{\text{initial}} = (\lambda^{\text{initial}}, \mu^{\text{initial}}, \sigma^{\text{initial}}, \varsigma^{\text{initial}})$. Figure 5.6 shows the density estimation about these estimations, and Table 5.1 presents (compares) the mean and the standard deviation of the estimated parameters.

Comments: With this example using the Ornstein Uhlenbeck process, we are in a better context to evaluate the quality of the EP-BP approximations since the dynamics of the latent

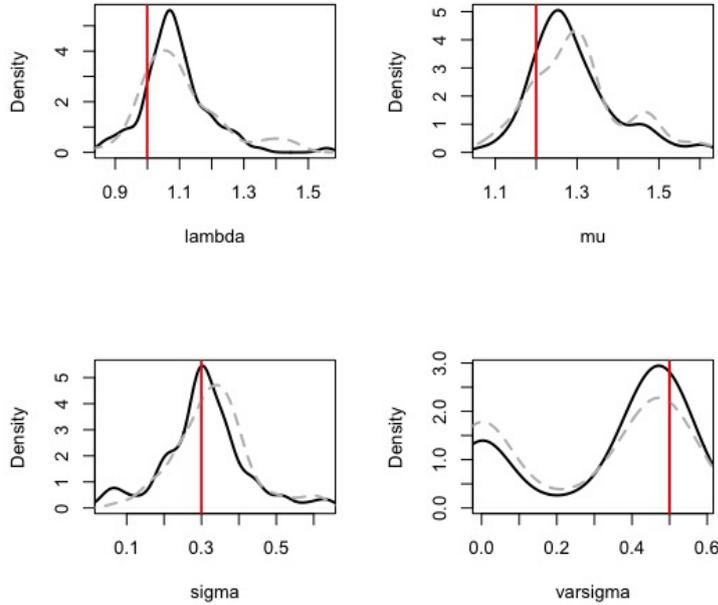


Figure 5.6 Density estimation on parameter estimation for Ornstein Uhlenbeck process: Exact solution (solid line in black) and Euler approximation (dashed line in gray). On x-axis: 100 parameter estimations using 100 pairs (x, y) , with $x_1 = -5$ and $n = 500$. The vertical lines in red represent the true values of parameters: $\lambda = 1$, $\mu = 1.2$, $\sigma = 0.3$ and $\varsigma = 0.5$.

process is less trivial than with the AR(1) process. The initial value of the latent process is still taken to be far from the stationary distribution (for the same reasons as for AR (1) process). First of all, from Figure 5.5, we note that the EP-BP algorithm, using both the Euler's discretization and the exact solution of the SDE of Ornstein Uhlenbeck, leads to good approximations to the mean and variance of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ (in less than 10 iterations of the algorithm). The two EP-BP approximations overlap. Furthermore, the two solutions (exact and Euler) of the SDE lead to roughly the same results in parameter estimation as shown in Table 5.1 and Figure 5.6. Similarly to the AR(1) process, the estimated values are distributed differently around the actual parameter values which are indicated in red in the Figure. We note for the parameters σ , λ and μ that the distribution is concentrated in the neighborhood of the true value. However, we still find some estimates quite far from these true values. This fact is still much more accentuated for the parameter ς which is still not well estimated. The ideas mentioned in order to improve the estimations in the case of the AR(1) process apply for this Ornstein Uhlenbeck process.

5.5 EP-BP approximations in melanoma latent diffusion process

5.5.1 The diffusion approximation of the melanoma Markov Jump Process

The diffusion approximation of the melanoma Markov Jump Process is given by the SDE

$$dZ_t = a(Z_t, \theta)dt + b(Z_t, \theta)^{\frac{1}{2}}dW_t, \quad Z_0 = N_0 \quad (5.67)$$

where dW is a four-dimensional brownian motion, $Z_t^{[l]} \in \mathbb{R}$ represents the continuous variable corresponding to $X_t^{[l]} \in \mathbb{N}$ (Chapitre 2) [38, 95]. The elements of the vector $a(Z_t, \theta) \in \mathbb{R}^4$ are written as

$$a_l(Z_t, \theta) = \sum_{r=1}^R S_{lr} g_r(Z_t, \theta), \quad (5.68)$$

leading to

$$\begin{aligned} a_1(Z_t, \theta) &= r_M Z_t^{[1]} - s_{MD} Z_t^{[1]} + s_{DM} Z_t^{[2]} - s_A Z_t^{[4]} Z_t^{[1]} - d_M^{[T]} Z_t^{[3]} Z_t^{[1]}, \\ a_2(Z_t, \theta) &= r_D Z_t^{[2]} + s_{MD} Z_t^{[1]} - s_{DM} Z_t^{[2]} + s_A Z_t^{[4]} Z_t^{[1]}, \\ a_3(Z_t, \theta) &= -d_T Z_t^{[3]} + b_T x_M Z_t^{[3]}, \quad a_4(Z_t, \theta) = -d_A Z_t^{[4]} + l_A^{\text{prod}} b_T x_M Z_t^{[3]}, \end{aligned}$$

and, the elements of the 4×4 symmetric positive semi-definite matrix $b(Z_t, \theta)$ are written as

$$b_{lm}(Z_t, \theta) = \sum_{r=1}^R S_{lr} S_{mr} g_r(Z_t, \theta), \quad (5.69)$$

leading to a $b(Z_t, \theta)$ having the form

$$b(Z_t, \theta) = \begin{bmatrix} b_{11}(Z_t, \theta) & b_{12}(Z_t, \theta) & 0 & 0 \\ b_{21}(Z_t, \theta) & b_{22}(Z_t, \theta) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{33}(Z_t, \theta) & b_{34}(Z_t, \theta) \\ 0 & 0 & b_{43}(Z_t, \theta) & b_{44}(Z_t, \theta) \end{bmatrix}$$

where

$$\begin{aligned} b_{11}(Z_t, \theta) &= (r_M Z_t^{[1]} + s_A Z_t^{[1]} Z_t^{[4]} + s_{DM} Z_t^{[2]} + s_{MD} Z_t^{[1]} + d_M^{[T]} Z_t^{[1]} Z_t^{[3]}), \\ b_{12}(Z_t, \theta) &= b_{21}(Z_t, \theta) = (-s_A Z_t^{[1]} Z_t^{[4]} - s_{DM} Z_t^{[2]} - s_{MD} Z_t^{[1]}), \\ b_{22}(Z_t, \theta) &= (r_D Z_t^{[2]} + s_A Z_t^{[1]} Z_t^{[4]} + s_{DM} Z_t^{[2]} + s_{MD} Z_t^{[1]}), \quad b_{33}(Z_t, \theta) = (b_T Z_t^{[1]} Z_t^{[3]} + d_T Z_t^{[3]}), \\ b_{34}(Z_t, \theta) &= (b_{43}(Z_t, \theta) = b_T l_A Z_t^{[1]} Z_t^{[3]}), \quad b_{44}(Z_t, \theta) = (b_T l_A^2 Z_t^{[1]} Z_t^{[3]} + d_A Z_t^{[4]}), \end{aligned}$$

where $r_M = b_M - d_M$ is the difference between the birth rate b_M and death rate d_M of differentiated melanoma cells (Figure 4.4) and $r_D = b_D - d_D$, the difference between the birth rate b_D and death rate d_D of differentiated melanoma cells in order to avoid identifiability

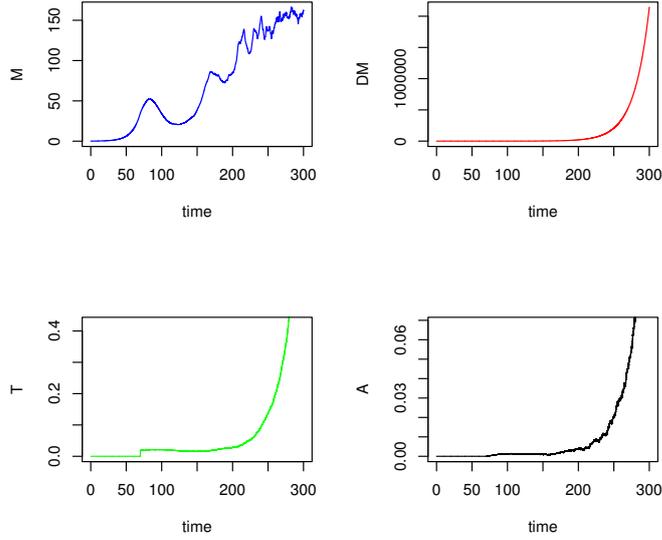


Figure 5.7 Simulation of the SDE (5.71) showing cell population sizes (rescaled by $K = 10^5$) along time (days): differentiated cells topleft (in blue), dedifferentiated cells topright (in red), T cells bottomleft (in green) and TNF_α bottomright (black). Simulation shows the T cell survival for parameter θ taken from Table 4.1 (population parameter values). Initial conditions: $x_0^{[1]} = 0.0816$, $x_0^{[2]} = 0$, $x_0^{[3]} = 0$ ($x_{70}^{[3]} = 0.02$), $x_0^{[4]} = 0$. $t \in [0, 300]$, $\Delta_i = 0.01$.

problems during statistical inference (chapter 4).

The Euler's discretization of the SDE of the melanoma

The Euler's approximation of the SDE (5.67) over a short time of length Δt , is given by

$$Z_{t+\Delta t}^{[l]} - Z_t^{[l]} \stackrel{d}{=} \sum_{r=1}^R S_{lr} g_r(Z_t, \theta) \Delta t + \sum_{r=1}^R S_{lr} \sqrt{g_r(Z_t, \theta)} \mathcal{N}_r \sqrt{\Delta t}, \quad Z_0 = N_0 \quad (5.70)$$

where \mathcal{N}_r has the normal distribution $\mathcal{N}(0, 1)$. It is written for the continuous rescaled process $\{x_t\} = \frac{\{Z_t\}}{K}$ (the continuous pendant to $\{X_K(t)\}$) as

$$x_{t_i}^{[l]} = x_{t_{i-1}}^{[l]} + \sum_{r=1}^R S_{lr} g_r(x_{t_{i-1}}, \theta) \Delta_i + \frac{1}{K} \sum_{r=1}^R S_{lr} \sqrt{g_r(x_{t_{i-1}}, \theta)} \mathcal{N}_r \sqrt{\Delta_i}, \quad x_{t_0=0}^{[l]} = x_0^{[l]} \quad (5.71)$$

where $\Delta_i = t_i - t_{i-1}$, $i = 1, \dots, n$ and $x_0^{[l]} = Z_0^{[l]}/K$ is the initial value of $x^{[l]}$ [95]. Figure 5.7 shows a simulation of the continuous rescaled process $\{x_t\}$ by using parameter θ values provided by the authors of [28]. These parameters are estimated from the deterministic limit (when $K \rightarrow +\infty$) of the rescaled process $\{X_K(t)\}$ by using biological longitudinal data of tumor growth in mice provided in Landsberg et al., 2012 [55].

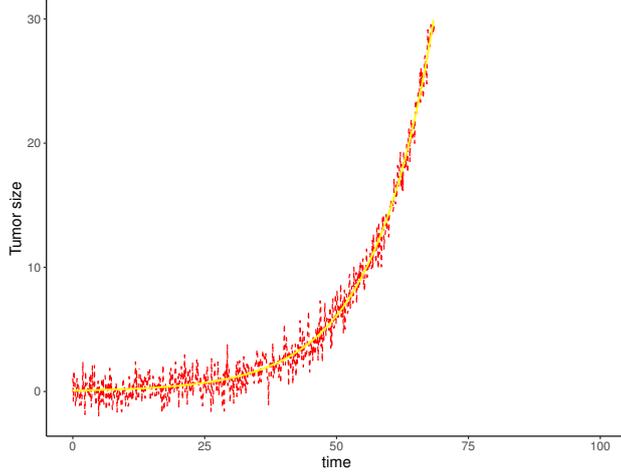


Figure 5.8 True simulated tumor size $(x^{[1]} + x^{[2]})$ (solid line in yellow) and noisy observations given by $(x_i^{[1]} + x_i^{[2]}) + \epsilon_i$, $\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \varsigma = 1)$ (dashed line in red). Initial value $x_0 = (x_{M_0}^{\text{pop}}, 0, 0, 0)^T$. Simulation of $\{x_t\}$ using θ taken from Table 4.1 (population parameter values). Initial conditions: $x_0^{[1]} = 0.0816$, $x_0^{[2]} = 0$, $x_0^{[3]} = 0$ ($x_{70}^{[3]} = 0.02$), $x_0^{[4]} = 0$, $t \in [70, t_F = 300]$, $\Delta_i = 0.1$, $n = 2301$.

5.5.2 EP-BP algorithm for likelihood approximation in SDE of the melanoma

For this last application, we consider as latent process the rescaled diffusion approximation $\{x_t\}$ defined in Section 5.5.1 for the melanoma immunotherapy. Using the noisy observations of this latent process, we approximate the likelihood $p(y|\theta)$ and the marginal moments of the posterior $p(x|y, \theta)$ for a fixed θ by using the EP-BP method.

We consider here that the noisy observations $y = (y_1, \dots, y_n)$ in equation (5.2) are given by the tumor size measurement $H(x_{t_i}) = (x_{t_i}^{[1]} + x_{t_i}^{[2]})$ noisily observed at discrete times t_i , $i = 1, \dots, n$. In the following, we note $x_i \equiv x_{t_i}$.

Calculation of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$

From (5.2), we note that the likelihood part $p(y_i|x_i, \theta)$ of the potential $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ is given by a gaussian of mean $H(x_i)$ and variance ς^2 . We suppose that the prior part $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ also belongs to the exponential family and thus, can be expressed through moments and sufficient statistics. Without loss of generality, let us consider that it belongs to the Gaussian distribution like the likelihood part and let us note its mean vector and covariance matrix respectively as $m_a \equiv m_a(x_{i-1}, \theta) = \mathbb{E}[x_i|x_{i-1}]$ and $\Sigma_b \equiv \Sigma_b(x_{i-1}, \theta) = \text{Cov}(x_i|x_{i-1})$. Furthermore, we take respectively the approximate forward and backward messages to be 4-variate unnormalized Gaussian written in canonical form as

$$\tilde{\alpha}_i(x_i) = \exp \left\{ -\frac{1}{2} x_i^T \hat{\alpha}_{\Lambda_i} x_i + \hat{\alpha}_{\nu_i}^T x_i \right\} \quad \text{and} \quad \tilde{\beta}_i(x_i) = \exp \left\{ -\frac{1}{2} x_i^T \hat{\beta}_{\Lambda_i} x_i + \hat{\beta}_{\nu_i}^T x_i \right\} \quad (5.72)$$

where $\hat{\alpha}_{\nu_i}$ is a four-dimensional vector and $\hat{\alpha}_{\Lambda_i}$, a 4×4 positive semi-definite matrix. They rep-

represent the canonical parameter of $\tilde{\alpha}_i(x_i)$ (noted in vector form as $\hat{\alpha}_i = (\hat{\alpha}_{\nu_i}, \hat{\alpha}_{\Lambda_i})^T$). Similarly $\hat{\beta}_i = (\hat{\beta}_{\nu_i}, \hat{\beta}_{\Lambda_i})^T$ represents the canonical parameter of $\tilde{\beta}_i(x_i)$.

The transformation from moment to exponential form is written for $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ as

$$\begin{aligned}
h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) &\propto \tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1})\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)\tilde{\beta}_i(x_i) \\
&= \exp\left\{\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^T x_{i-1} - \frac{1}{2}x_{i-1}^T \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} x_{i-1}\right\} \times \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{H(x_i)^2}{\varsigma^2}\right\}}{\sqrt{(2\pi)} \varsigma} \exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{y_i^2}{\varsigma^2} + y_i \frac{H(x_i)}{\varsigma^2}\right\} \\
&\quad \times \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}m_a^T \Sigma_b^{-1} m_a\right\}}{(2\pi)^{d/2} \sqrt{|\det(\Sigma_b)|}} \exp\left\{-\frac{1}{2}x_i^T \Sigma_b^{-1} x_i + x_i^T \Sigma_b^{-1} m_a\right\} \times \exp\left\{\hat{\beta}_{\nu_i}^T x_i - \frac{1}{2}x_i^T \hat{\beta}_{\Lambda_i} x_i\right\}
\end{aligned} \tag{5.73}$$

where $\det(\Sigma_b)$ represents the determinant of Σ_b .

If we consider $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ as a normal distribution having mean $m_a(x_{i-1}, \theta) = x_{i-1} + a(x_{i-1}, \theta)\Delta_i$ and covariance matrix $\Sigma_b(x_{i-1}, \theta) = b(x_{i-1}, \theta)\Delta_i$ (as we did previously with the Euler approximation of the Ornstein Uhlenbeck SDE), we end up, after calculus, on $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ given in equation (B.20) (Appendix B.3.2). However, unlike to how we proceed with AR(1) and Ornstein Uhlenbeck processes, we note from (B.20) that it is not possible (due to the high dimension and the nonlinear diffusion term of the melanoma latent process $\{x_t\}$) to directly express $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ as a Gaussian distribution in the exponential form in terms of canonical parameters and sufficient statistics of the form $(x_{i'}^{[l]}, x_{i''}^{[l]} x_{i'''}^{[m]})^T$, with $l, m \in \{1, 2, 3, 4\}$ and $i', i'' \in \{i-1, i\}$. Indeed, $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ in (B.20), especially its terms associated with $\mathcal{N}(x_i; m_a, \Sigma_b)$, involves polynomials and rational functions in 8 variables $(x_{i-1}^{[1]}, x_{i-1}^{[2]}, x_{i-1}^{[3]}, x_{i-1}^{[4]}, x_i^{[1]}, x_i^{[2]}, x_i^{[3]}, x_i^{[4]})$ of degree strictly higher than 2. Furthermore, the integration of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ out x_i and x_{i-1} to get respectively $q_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})$ and $q_i^{(k+1)}(x_i)$ becomes much more problematic. Indeed, the integrals of the form

$$\int \exp\{-Q(x^{[1]}, \dots, x^{[d]})\} dx^{[1]} \dots dx^{[d]} \tag{5.74}$$

are referred as Gaussian integrals when the function Q is a second degree polynomial. In this case, they are computed by doing straightforward calculus as with the one-dimensional AR(1) and Ornstein Uhlenbeck processes in the previous sections [50, 65]. But, when it comes about forms Q with cubic or higher degree, the previous method does not work anymore and it is necessary to resort to theories on integral discriminants about forms Q in several variables (containing some rational functions in our case) with polynomials of degree $v > 2$. Similar problems are considered as *terra incognita* by the authors of [65]. An alternative to this situation is the approximation of the moments of the diffusion process $\{x_t\} = \{(x_t^{[1]}, x_t^{[2]}, x_t^{[3]}, x_t^{[4]})\}$ by using a moment closure techniques [54].

Since we are using the Gaussian distribution as approximate distribution, we consider

our approximated moments obtained by using the 2MA method in chapter 2. We then calculate $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ by replacing the previous distribution $\mathcal{N}(x_i; m_a, \Sigma_b)$ by $\mathcal{N}(x_i; \tilde{\mu}_i, \tilde{\Sigma}_i)$, where the mean $\tilde{\mu}_i$ and the covariance matrix $\tilde{\Sigma}_i$ are provided by the 2MA method. Thus, $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ is computed as

$$\begin{aligned}
h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) &\propto \tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1})\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)\tilde{\beta}_i(x_i), \quad i = 1 : n \\
&\approx \exp\left\{\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^T x_{i-1} - \frac{1}{2}x_{i-1}^T \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} x_{i-1}\right\} \mathcal{N}(y_i; H(x_i), \varsigma^2) \mathcal{N}(x_i; \tilde{\mu}_i, \tilde{\Sigma}_i) \times \exp\left\{\hat{\beta}_{\nu_i}^T x_i - \frac{1}{2}x_i^T \hat{\beta}_{\Lambda_i} x_i\right\} \\
&= \exp\left\{\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^T x_{i-1} - \frac{1}{2}x_{i-1}^T \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}} x_{i-1}\right\} \times \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{H(x_i)^2}{\varsigma^2}\right\}}{\sqrt{(2\pi)\varsigma}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{y_i^2}{\varsigma^2} + y_i \frac{H(x_i)}{\varsigma^2}\right\} \\
&\quad \times \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}\tilde{\mu}_i^T \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} \tilde{\mu}_i\right\}}{(2\pi)^{d/2} \sqrt{|\det(\tilde{\Sigma}_i)|}} \exp\left\{-\frac{1}{2}x_i^T \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} x_i + x_i^T \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} \tilde{\mu}_i\right\} \\
&\propto \exp\left\{x_{i-1}^T (\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}) - \frac{1}{2}x_{i-1}^T (\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}) x_{i-1}\right\} \quad (\text{depending on } x_{i-1}) \\
&\quad \times \exp\left\{x_i^T (\hat{\beta}_{\nu_i} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} \tilde{\mu}_i + \frac{y_i}{\varsigma^2} V_c) - \frac{1}{2}x_i^T (\hat{\beta}_{\Lambda_i} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} + \frac{M_c}{\varsigma^2}) x_i\right\} \quad (\text{depending on } x_i) \\
&= \exp\left\{-\frac{1}{2}(x_{i-1}, x_i) \Lambda_{\{i-1, i\}} (x_{i-1}, x_i)^T + (x_{i-1}, x_i) \nu_{\{i-1, i\}}^T\right\} = h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)
\end{aligned} \tag{5.75}$$

where $(x_{i-1}, x_i) = (x_{i-1}^{[1]}, x_{i-1}^{[2]}, x_{i-1}^{[3]}, x_{i-1}^{[4]}, x_i^{[1]}, x_i^{[2]}, x_i^{[3]}, x_i^{[4]})^T$, V_c and M_c are given by

$$V_c = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad M_c = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \tag{5.76}$$

The canonical parameters $\nu_{\{i-1, i\}}$ and $\Lambda_{\{i-1, i\}}$ are respectively a vector of \mathbb{R}^8 and a positive semi-definite matrix of $\mathbb{R}^8 \times \mathbb{R}^8$.

Computation of update for the forward and backward message approximations

We compute the new belief state $q_i(x_i)$ needed in the forward message update by integrating $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ out x_{i-1} using Gaussian integral formula:

$$\begin{aligned}
q_i(x_i) &\propto \int h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) dx_{i-1} \\
&= \exp\left\{x_i^T \left(\hat{\beta}_{\nu_i} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} \tilde{\mu}_i + \frac{y_i}{\varsigma^2} V_c\right) - \frac{1}{2}x_i^T \left(\hat{\beta}_{\Lambda_i} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} + \frac{M_c}{\varsigma^2}\right) x_i\right\} \\
&\quad \times \int \exp\left\{x_{i-1}^T (\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}) - \frac{1}{2}x_{i-1}^T (\hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}) x_{i-1}\right\} dx_{i-1}
\end{aligned} \tag{5.77}$$

Note that the part to integrate out x_{i-1} in (5.77) does not depend on x_i . Thus, $q_i(x_i)$ is directly given (in its canonical form) by

$$\begin{aligned} q_i(x_i) &\propto \exp \left\{ x_i^T \left(\hat{\beta}_{\nu_i} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} \tilde{\mu}_i + \frac{y_i}{\zeta^2} V_c \right) - \frac{1}{2} x_i^T \left(\hat{\beta}_{\Lambda_i} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} + \frac{M_c}{\zeta^2} \right) x_i \right\} \\ &= \exp \left\{ \nu_i^{(k+1)} x_i - \frac{1}{2} x_i^2 \Lambda_i^{(k+1)} \right\} \end{aligned} \quad (5.78)$$

where the canonical parameters $\nu_i^{(k+1)}$ and $\Lambda_i^{(k+1)}$ are given by

$$\Lambda_i^{(k+1)} = \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} + \frac{M_c}{\zeta^2} \quad \text{and} \quad \nu_i^{(k+1)} = \hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)} + \{\tilde{\Sigma}_i\}^{-1} \tilde{\mu}_i + \frac{y_i}{\zeta^2} V_c \quad (5.79)$$

We deduce the canonical parameters of the new forward message $\tilde{\alpha}_i^{(k+1)}(x_i)$ given by

$$(\hat{\alpha}_{\nu_i}^{(k+1)}, \hat{\alpha}_{\Lambda_i}^{(k+1)})^T = (\nu_i^{(k+1)}, \Lambda_i^{(k+1)})^T - (\hat{\beta}_{\nu_i}^{(k)}, \hat{\beta}_{\Lambda_i}^{(k)})^T. \quad (5.80)$$

Similarly to $q_i(x_i)$, we compute the new belief state $q_{i-1}(x_{i-1})$ needed in the backward message update by integrating $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ out x_i and find

$$q_{i-1}(x_{i-1}) \propto \exp \left\{ -\frac{1}{2} x_{i-1}^2 \Lambda_{i-1}^{(k+1)} + \nu_{i-1}^{(k+1)} x_{i-1} \right\} \quad (5.81)$$

where

$$\Lambda_{i-1}^{(k+1)} = \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)} \quad \text{and} \quad \nu_{i-1}^{(k+1)} = \hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)} \quad (5.82)$$

The canonical parameters of the new backward message $\tilde{\beta}_{i-1}^{(k+1)}(x_{i-1})$ are given by

$$(\hat{\beta}_{\nu_{i-1}}^{(k+1)}, \hat{\beta}_{\Lambda_{i-1}}^{(k+1)})^T = (\nu_{i-1}^{(k+1)}, \Lambda_{i-1}^{(k+1)})^T - (\hat{\alpha}_{\nu_{i-1}}^{(k)}, \hat{\alpha}_{\Lambda_{i-1}}^{(k)})^T = 0, \quad (5.83)$$

implying that there is no smoothing (backward pass) after filtering (forward pass) with forward messages [30, 44].

Using transformations from canonical to moment form, the EP-BP approximation to the mean and variance of the marginals $p(x_i|y, \theta)$ are given by

$$\text{variance}_i^{(\mathcal{K})} = \frac{1}{\Lambda_i^{(\mathcal{K})}}, \quad \text{mean}_i^{(\mathcal{K})} = \frac{\nu_i^{(\mathcal{K})}}{\Lambda_i^{(\mathcal{K})}} \quad (5.84)$$

By using these approximated messages, an approximation to the likelihood $p(y|\theta)$ is deduced by considering the approximation procedure described in Section 3.2.4.1.

5.5.3 Evaluation by simulations using the EP-BP approximations (Melanoma's SDE)

Unlike the two previous simpler HMMs (AR(1) and Ornstein Uhlenbeck), we only present the approximation of the likelihood and moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ (Figure 5.9) for this HMM of melanoma. The likelihood maximization in parameter estimation does not work for now as commented below.

Comments: The approximations of the moments (mean and variance) of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ (Figure 5.9) are computed on treatment phase ($t \in [70, t_F = 300]$), for $\Delta_i = 0.1$ ($n = 2301$). The latent process $\{x_t\}$ is simulated using θ taken from Table 4.1 (population parameter values) with initial conditions: $x_0^{[1]} = 0.0816$, $x_0^{[2]} = 0$, $x_0^{[3]} = 0$, $x_0^{[4]} = 0.02$, $x_0^{[4]} = 0$. Its marginal ($p(x_i|x_{i-1}, \theta)$) moments are provided by the 2MA algorithm presented in Chapter 2. The noisy observations y are given by $(x_i^{[1]} + x_i^{[2]}) + \epsilon_i$, $\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \varsigma = 1)$, $i = 1, \dots, n$ (Figure 5.8).

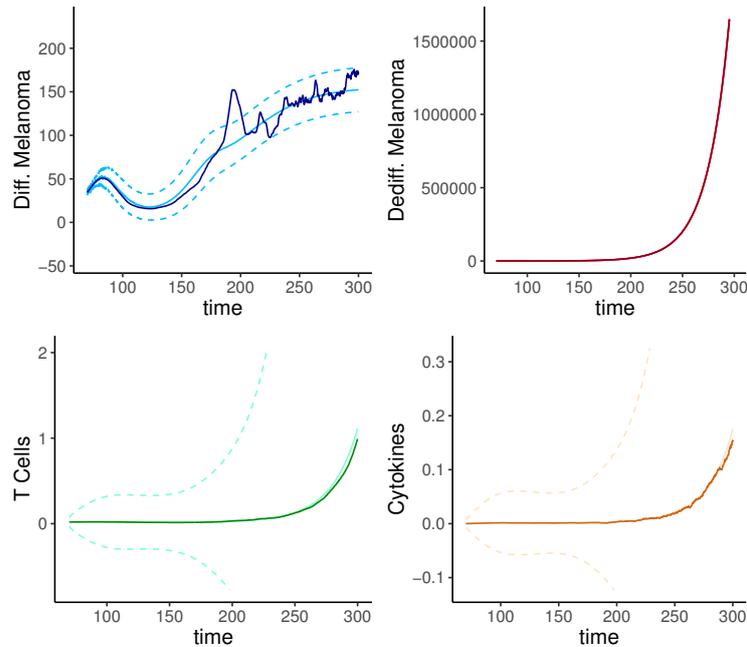


Figure 5.9 EP-BP approximation to the mean and variance of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ (during treatment phase). Differentiated cells (topleft): EP-BP approximated mean (solid line in sky blue), 95% Confidence Interval (CI) for EP-BP mean (dashed line in sky blue), simulated stochastic process $x^{[1]}$ (dotted line in darkblue); Dedifferentiated cells (topright): EP-BP mean (solid line in deep pink), 95% CI (dashed line in deep pink), simulated process $x^{[2]}$ (dotted line in darkred); T cells (bottomleft): EP-BP mean (solid line in aquamarine), 95% CI (dashed line in aquamarine), simulated process $x^{[3]}$ (dotted line in darkgreen); and TNF_α (bottomright): EP-BP mean (solid line in bisque), 95% CI (dashed line in bisque), simulated process $x^{[4]}$ (dotted line in chocolate). $\tilde{\mu}_0 = (x_{M_0}^{pop}, 0, 0, 0)^T$, $\tilde{\mu}_{70}^{[3]} = d_{70}$ (ACT therapy using $d_{70} = 0.02$); $(\tilde{\Sigma}_0^{[lm]}) = (b_{lm}(x_0))$, $l, m \in \{1, 2, 3, 4\}$. Simulation of $\{x_t\}$ using θ taken from Table 4.1 (population parameter values). Initial conditions: $x_0^{[1]} = 0.0816$, $x_0^{[2]} = 0$, $x_0^{[3]} = 0$ ($x_{70}^{[3]} = 0.02$), $x_0^{[4]} = 0$. $t \in [70, t_F = 300]$, $\Delta_i = 0.1$, $n = 2301$.

We note that the approximated moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ (given by the messages approximated by EP-BP) follow the general trends of the cell populations involved in ACT therapy, and highlight a symmetric approximation distribution (gaussian) with a large variance, mainly for the T cells and cytokines TNF_α (which dynamics start with the treatment at $t = 70$). About estimation, we are facing numerical problems that hinder the parameter estimation (in progress). As with the two previous HMMs, this estimation is also based on the maximization (through a gradient descent algorithm) of the EP-BP approximated log-likelihood of this melanoma model. We further discuss these problems and the possible solutions in the next section.

5.6 Discussion and Perspectives

In summary, we propose in this Chapter 5 a methodology, based on the Expectation Propagation and the Belief Propagation algorithms, for approximating, from noisy observations of a single individual, the likelihood $p(y|\theta)$ of different Hidden Markov Models. We especially focus on the diffusion model of melanoma, defined by a nonlinear and high dimensional stochastic differential equation. We provide for such HMMs, an alternative to the intractability of the moments of the latent process, that consists in approximating these moments by the 2MA method. Furthermore, for the AR(1) and the Ornstein Uhlenbeck latent models, we propose an estimation of the parameters of the model. This estimation method is a hybrid approach in which the approximation of the likelihood $p(y|\theta)$ is computed by the EP-BP algorithm, then an estimation of the parameter θ is computed by maximizing the approximated likelihood through a gradient descent algorithm (maximum likelihood estimation). The application of this estimation strategy to the SDE of the melanoma is a job in process.

AR(1) process

In order to better specify the key steps of the EP-BP algorithm, we first apply it to a simple latent model having as stochastic latent process the one-dimensional auto-regressive AR(1) process. This first application allows us to appreciate the (satisfactory) quality of the approximations of the moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ after only a few iterations of the EP algorithm (about 5). Note that these conditional distributions are proportional to the product of the forward and backward messages which approximations serve to approximate the likelihood $p(y|\theta)$.

Furthermore, from 100 datasets made from 100 different realizations of the hidden process, we estimate the parameter $\theta = (\theta_1, \sigma, \varsigma)$ of the AR(1) latent model. Overall, the modes of the estimates are close to the true values of the parameters, except for ς , the variance of noisy observations, due to an identifiability problem. Without much focus on this point, we consider that the initialization of the latent AR(1) process far from its stationary density, can positively impact the identification of this parameter ς , and lead to an overall improvement in

the estimation results. These points can be further elaborated in the short term perspectives of the thesis.

Ornstein Uhlenbeck process

Since the melanoma stochastic differential equation has no analytical solution (Section 5.5.1), we consider as an alternative its approximated solution with an Euler-Maruyama scheme. In order to evaluate the impact of such an Euler approximation on the EP-BP approximation results, we decide to first test this alternative on the Ornstein Uhlenbeck process defined by a SDE with known analytical solution. Thus, we compare the results provided by EP-BP method in two HMMs having as latent stochastic processes, respectively the analytical solution and the Euler approximated solution of the SDE of the Ornstein Uhlenbeck process.

We find that the approximations of the moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$, from the analytical solution and the Euler approximated solution of the SDE, overlap. We made a similar observation for parameter estimation: the estimates on 100 datasets with the exact solution are very similar to those provided by the Euler approximated solution. However, we note that similarly to the latent AR(1) process, the variance of noisy observations ς is still not well estimated for any of the analytical or Euler approximated solution of the SDE. The possible reasons and solutions to these problems remain mainly the same as those mentioned above for the AR(1) process. Further exploration of these points is therefore also part of the short term perspectives of the thesis.

Melanoma Stochastic Differential equation

In the case of the latent melanoma SDE, we focus on the treatment phase ($t \in [70, t_F = 300]$) where all the cell populations evolve. The approximations of the moments of the conditional distributions $p(x_i|y, \theta)$ are given by the approximated messages provided by EP-BP as for the two previous HMMs. These moments (mean and variance) follow the general trends of the cell populations involved in ACT therapy, and highlight the use of the gaussian density as the EP approximate distribution with a large variance for the T cells and cytokines TNF_α which dynamics start with the beginning of the immunotherapy treatment at $t = 70$. The parameter estimation, based on the maximization of the approximated likelihood (given by approximated messages), is hampered by numerical problems occurring in the gradient descent algorithm used for the optimization. First of all, we note in the message approximation by EP-BP the use of the 2MA algorithm for moment approximation, beyond the calculations performed for the AR(1) and the Ornstein Uhlenbeck processes. It should be noted that these additional calculations increase the complexity of the estimation algorithm (EP-BP + maximum likelihood estimation) and accentuate the numerical problems hindering the correct execution of the algorithm.

The main numerical problem encountered in the parameter estimation in the SDE of the melanoma is the impossibility of the optimization algorithm to progress during the likelihood

maximization. Indeed, after a few iterations of the gradient descent algorithm (starting from the values of the population parameters provided in Table 4.1, $\theta \in \mathbb{R}^{12}$), we encounter a matrix singularity problem. This problem leads, in the EP-BP algorithm, to the calculation phase of the canonical parameters of the hybrid distribution $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$. These canonical parameters require the moments of the marginals $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ that we approximate by the 2MA algorithm (Chapter 2). The matrix inversions performed at this step (to pass from the moment form of the approximate distribution to the corresponding canonical form) lead, after iterations of the optimization algorithm, to the aforementioned numerical problems. This happens when the matrix to be inverted contains values of very different sizes. In order to solve these problems, we first focus on the moment approximation algorithm 2MA.

Choice of the normal distribution as approximation distribution.

We note that the choice to approach the moment of marginals $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ in $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ by a Gaussian distribution through the 2MA algorithm, results in backward message's parameters $\hat{\beta}_i = 0$ (equation (5.83)). This leads to the numerical convergence of the EP-BP algorithm in one iteration during the likelihood approximation, meaning that the EP-BP has no smoothing pass after the filtering pass performed by the non-zero approximated forward messages ($\hat{\alpha}_i \geq 0$) [44]. Indeed, the 2MA method implicitly keeps in the forward messages all the information that should be contained in the backward messages (through the moment approximation equations (2.30) and (2.31)). That is highlighted by the integration of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ to deduce the new belief states $q_{i-1}(x_{i-1})$ and $q_i(x_i)$. Unlike the AR(1) and Ornstein Uhlenbeck processes, we no longer find in $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ terms in $x_{i-1}x_i$ that would have led (after a non-trivial integration) to $\hat{\alpha}_i \geq$ and $\hat{\beta}_i \geq 0$. Indeed, the 2MA method implicitly includes these terms (in $x_{i-1}x_i$) in the forward messages. Thus, we focus on the motivation of the choice of the 2MA algorithm (a gaussian approximation method) for the moment approximation in the EP-BP algorithm since this method clearly changes the moment-matching step.

As already explained in Section 5.5.2, given the large dimension and the nonlinearity of the drift and diffusion terms of SDE of the melanoma, the moments of the marginals $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ have no closed equations which can be solved analytically. It was therefore impossible for us to project/express $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ in terms of canonical parameters and sufficient statistics of a given distribution in the exponential family as we did for the Ornstein Uhlenbeck and AR(1) processes. We therefore decide to use a moment approximation method. Since the conditional observations $p(y_i|x_i, \theta)$ is already gaussian, we opt for a normal distribution in order to approximate the full potentials $\psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) = p(y_i|x_i, \theta)p(x_i|x_{i-1}, \theta)$. However, we note that in the modeling of melanoma immunotherapy, the values $x_i^{[l]}$ of the rescaled process $\{x_t\}$, for all $i \geq 0$ and $l \in \{1, 2, 3, 4\}$ are positive ($x_i^{[l]} \geq 0$). It is therefore not natural to choose the normal distribution as the approximation distribution since the normal distribution also covers negative values. Another distribution (from the exponential

family) defined on a positive support should therefore be considered. In our case, the log-normal distribution appears to be a good candidate compared to other distributions in the exponential family with a positive support. For example, the Gamma distribution can be used in the modeling of the dynamics of cell population, but it is generally discarded in the multidimensional analyzes since it poorly models the interactions between components. However, the choice of the log-normal distribution as approximation distribution for the marginals $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ in the EP-BP algorithm leads to an unknown conditional distribution $p(y|x, \theta)$ which does not belong at all to the exponential family. Indeed, the conditional law of y is given in this case by a sum of log-normal distributions. For this reason, we decide to keep the Gaussian distribution as the approximation distribution and look at it on the positive part of its support.

We have considered other solutions in order to improve the approximation of the marginal moments of $p(x_i|x_{i-1}, \theta)$ and thus, to improve the approximated likelihood used in the gradient descent algorithm. Thus, we have considered the alternative of setting, for each term $x_i^{[l]}$, $l \in \{1, 2, 3, 4\}$, the other terms $x_i^{[m]}$, $m \neq l$ at their mean $\mu_i^{[m]}$ (provided by the 2MA method). However, some straightforward calculations make it possible to show that beyond the large dimensionality problem treated in some way by this approach, the problem of nonlinearity of the diffusion term of SDE of the melanoma remains the other main obstacle. Another possibility was to consider a more accessible covariance term (in terms of calculation in the EP algorithm) than the current nonlinear term, for example, constant diffusion coefficients. However, even if this simplified framework may eventually lead to a better understanding of the numerical problems currently encountered, a constant diffusion term is poorly suited for modeling biological systems as complex as the dynamics of melanoma under immunotherapy.

In addition to the previous points, the improvement of the initialization of the EP-BP estimation algorithm (initialization of $\theta \in \mathbb{R}^{12}$ in the gradient descent algorithm) must be further explored in order to fix the current numerical problems in this ongoing project. Indeed, similar problems (matrix singularity) had been encountered when estimating the parameters of the melanoma's ODE with the SAEM algorithm Chapter 4. These problems were mainly solved by working on the parameter initialization. Furthermore, another interesting perspective for estimating parameters could be to develop maximization algorithms based on the approximation of the joint distribution $p(x, y|\theta)$ rather than directly on that of the likelihood $p(y|\theta)$, in the spirit of the EM algorithm which maximizes an auxiliary quantity ensuring the growth of the likelihood at each iteration.

Continuous solution of an SDE estimated from discrete time observations.

Beyond the resolution of the numerical problems, another perspective for this second project of the thesis may be the extension of the EP-BP method in order to better adapt it to the continuous latent process $\{x_t\}$ defined by a SDE. Indeed, we currently assume that the discrete time observations of the latent process $\{x_t\}$ "are sufficiently close to each other".

However, it is very difficult at the moment to have in the experience of the melanoma's ACT therapy, discrete observations at a frequency above a given threshold (currently two days). As an alternative, it may still be possible to consider, in future works, additional artificial discrete times in order to better satisfy the hypothesis of closeness, and to adapt the inference method accordingly. Furthermore, it can still be methodologically interesting to extend our EP-BP method by assuming observations on continuous time intervals (in addition to the discrete time observations) and consequently, by defining a negative log-likelihood function for these observations as in Cseke et al. [23].

General view on our EP-BP algorithm for likelihood approximation in complex Hidden Markov Models

Through the calculations done for, respectively the AR(1), the Ornstein Uhlenbeck and the melanoma diffusion latent models, we are able to note that the implementation of the EP-BP algorithm may require long theoretical calculations which are specific to each problem. For complex HMMs with high dimensional and nonlinear latent processes, our EP-BP algorithm requires a moment approximation method which increases the complexity of our algorithm. Thus, although the EP algorithm is reputed to be a powerful algorithm which provides a good compromise between speed and accuracy, it can be interesting for such complex HMMs to compare our EP-BP algorithm to MCMC integration-based algorithms reputed to be expensive in computing time. Indeed, as already reported for other EP algorithms, the long time required for the different calculations of our EP-BP algorithm, plus its relatively short execution time, may be longer than the relatively short time needed to build, for the same problem, a MCMC-based algorithm, plus the relatively long execution time of this MCMC algorithm to provide small errors.

Chapitre 6

Conclusion Générale

6.1 Conclusion

La résistance au traitement est un problème majeur dans l'immunothérapie du cancer (et dans les autres formes de traitement de ces maladies). Une bonne compréhension des mécanismes de cette résistance est alors cruciale pour l'amélioration des soins contre ce fléau. L'estimation des paramètres du modèle stochastique d'immunothérapie du mélanome introduit par Baar et al. [6], à partir des données biologiques réelles de Landsberg et al. [55] s'inscrit dans cet objectif. En effet, les paramètres estimés à partir des données réelles de taille tumorale dans le Chapitre 4 conduisent à un modèle mathématique de dynamique du mélanome qui nous permet d'envisager d'autres études quantitatives plus poussées. Il est ainsi possible de simuler des phénomènes stochastiques réalistes survenant au cours du traitement du mélanome par transfert adoptif de cellules (comme l'épuisement des cellules T), et de mettre en évidence l'existence d'ensembles de paramètres biologiques conduisant à chacun des types de rechutes identifiés par les auteurs de [6]. Nous avons également estimé quantitativement la probabilité de rechute du cancer due à l'épuisement des cellules T, ce qui est un moyen d'évaluer la qualité du traitement. De plus, les paramètres estimés à partir de données biologiques nous ont permis de confirmer des conjectures importantes (présentées dans le Chapitre 4) formulées par les biologistes. Premièrement, la conjecture de Landsberg et al. [55] portant sur la relation de supériorité du taux de switch s_A induit par les cytokines par rapport au taux $d_M^{[T]}$ de mort (due à la thérapie ACT) des cellules de mélanome différenciées ; deuxièmement, celle de Rogava [1] sur le faible bénéfice de l'augmentation de la dose de traitement lorsque la taille de la tumeur dépasse un certain seuil au début du traitement. Toujours avec les paramètres estimés dans le Chapitre 4, nous avons proposé un plan d'optimisation du protocole de traitement ACT. Cela nous a permis de fournir des doses de traitement optimales et un temps de retraitement minimisant la probabilité de rechute due à l'épuisement des cellules T (pour différentes combinaisons de valeurs des quantiles des paramètres estimés).

Le temps de calcul trop élevé requis par le modèle stochastique individu-centré et les limites de son approximation déterministe dans la modélisation d'évènements aléatoires im-

portants de l’immunothérapie du mélanome ont motivé l’établissement d’une approximation stochastique de diffusion pour ce modèle. Cette approximation diffusion a motivé le développement d’une méthodologie d’estimation de paramètres pour des modèles de Markov cachés dans le Chapitre 5. Nous avons ainsi proposé, pour les processus markoviens observés avec du bruit gaussien, une méthode basée sur l’approximation de la vraisemblance du modèle à l’aide d’une variante de l’algorithme Expectation Propagation approchant un algorithme Belief Propagation (servant à factoriser la vraisemblance). La maximisation de cette approximation de la vraisemblance à l’aide d’un algorithme de descente de gradient nous fournit un estimateur par maximum de vraisemblance. L’application de cette méthodologie à l’exemple simple du processus AR(1) latent a permis de décrire plus facilement les étapes clés de la méthode proposée dans un cadre pratique. L’application sur le processus d’Ornstein Uhlenbeck a permis de comparer et de valider l’approximation d’Euler de la solution de l’EDS du processus latent comme alternative à la solution analytique de l’EDS qui n’est pas toujours accessible (comme dans le cas de l’approximation diffusion du modèle de mélanome). Ainsi, la combinaison que nous avons faite de la méthode EP-BP (inspirée de Heskes et al. [44]) avec un algorithme d’approximation de moment (comme dans Cseke et al. [23]), une procédure d’approximation de la vraisemblance (basée sur Seeger [90]) et un algorithme de descente de gradient, a constitué une nouvelle méthodologie pour aborder le problème d’estimation des paramètres de modèles de Markov cachés complexes. En outre, cette thèse donne lieu à des discussions et différentes perspectives pour chacun des deux principaux projets composant la thèse.

6.2 Perspectives

Après l’estimation des paramètres dans la limite déterministe du modèle de mélanome, et l’optimisation du traitement à partir de ce modèle, des perspectives ont été évoquées pour la suite de la thèse à la fin du Chapitre 4.

Perspectives concernant le modèle mathématique et l’estimation dans l’approximation déterministe (Chapitre 4)

L’une des principales perspectives évoquées porte sur la prise en compte des rechutes dues aux cellules de mélanome dédifférenciées (non tuées par les cellules T). Cela passe principalement par des modifications du protocole expérimental/médical donnant lieu à des modifications correspondantes dans le modèle mathématique. Il s’agit notamment de l’introduction d’un autre type de cellules T pouvant cibler et détruire les cellules de mélanome dédifférenciées. Ou encore, du contrôle (la minimisation), à travers le protocole médical, des changements de phénotype des cellules de mélanome (différenciées vers dédifférenciées) dûs à l’inflammation causée par la thérapie ACT. Cela permettrait de réduire au maximum (voire annuler) le taux s_A dans le modèle mathématique de mélanome correspondant. En effet, si le taux s_A est bien contrôlé dans la thérapie (conduisant à un nombre de cellules dédifférenciées finalement

égal à zéro ou suffisamment bas), alors le problème de la guérison complète dans la thérapie ACT se résumera au contrôle de l'épuisement des cellules T comme nous le faisons dans cette thèse. Ainsi, notre travail de contrôle de l'épuisement des cellules T représente un outil potentiellement utile dans la modélisation mathématique de nouveaux protocoles de traitement du cancer par ACT thérapie.

Perspectives sur l'estimation dans l'approximation stochastique (Chapitre 5)

Une autre importante perspective évoquée à la fin du Chapitre 4 portait sur la recherche d'une alternative (au modèle déterministe) pour la simulation directe d'évènements stochastiques en un temps de calcul beaucoup plus raisonnable que pour un modèle individu centré. Cette perspective a conduit à l'algorithme d'estimation pour des modèles de Markov cachés, basé sur les algorithmes Expectation Propagation et Belief Propagation. Ce second projet, bien avancé et qui a encore des points à améliorer, ouvre beaucoup de perspectives à explorer et des points à approfondir au delà de cette thèse.

Le premier point à explorer est sans doute d'arriver à une application numérique effective de l'algorithme d'estimation EP-BP dans le cas du modèle stochastique de diffusion du mélanome (multidimensionnel avec des termes de dérive et de diffusion non linéaires). En effet, nous rencontrons des problèmes numériques (singularité matricielle) dans la phase de la maximisation de la vraisemblance approchée par l'algorithme EP-BP. Cela constitue un obstacle à l'obtention d'une estimation des paramètres du modèle. Les pistes envisagées pour résoudre ces problèmes consistent principalement à améliorer l'initialisation de l'algorithme d'optimisation, au delà des réflexions menées sur le choix de la distribution d'approximation dans EP-BP. En effet, des problèmes numériques similaires (singularité matricielle) avaient été rencontrés lors de l'estimation des paramètres de l'approximation déterministe du modèle de mélanome avec l'algorithme SAEM implémenté dans le logiciel *MONOLIX*. Ces problèmes avaient été principalement résolus en travaillant sur l'initialisation des paramètres du modèle. Une autre perspective intéressante pour l'estimation des paramètres pourrait consister à développer des algorithmes de maximisation basés sur l'approximation de la distribution jointe $p(x, y|\theta)$ (plutôt que directement sur celle de la vraisemblance $p(y|\theta)$), dans le même état d'esprit que l'algorithme EM qui maximise une quantité auxiliaire assurant la croissance de la vraisemblance à chaque itération.

Une autre perspective importante pour ce second projet porte sur l'extension des calculs de la méthode EP et de l'estimation des paramètres aux modèles stochastiques latents définis par équation différentielle stochastique avec des paramètres aléatoires. Cela permettrait d'estimer les paramètres de l'approximation diffusion du modèle de mélanome, notamment à partir des données longitudinales de taille tumorale de Landsberg et al. [55], et éventuellement, de comparer ces estimations aux paramètres estimés dans l'approximation déterministe du modèle de mélanome à partir des mêmes données longitudinales. On note ainsi qu'une fois les paramètres estimés dans l'approximation diffusion du modèle de mélanome à l'aide

de l'algorithme EP, ils peuvent mener aux mêmes analyses quantitatives que celles réalisées avec les paramètres estimés à partir de l'approximation déterministe du modèle de mélanome. Ils auront cependant le mérite de provenir d'une approximation stochastique (incluant un aspect aléatoire). De plus, les simulations de l'épuisement des cellules T et l'optimisation des paramètres du modèle peuvent directement se faire depuis l'approximation diffusion en offrant un coût de calcul plus supportable que le modèle stochastique individu-centré. La comparaison des trois approches est une perspective intéressante.

Comme déjà évoqué dans les Chapitres 3 et 5, nous supposons dans cette thèse que les processus latents définis par équation différentielle stochastique sont observés à des instants discrets. Bien que cette hypothèse soit plus réaliste dans la plupart des systèmes physiques comparée à l'hypothèse d'observations sur intervalles de temps continus, ces observations à des instants discrets doivent être suffisamment rapprochés dans le temps pour que les calculs effectués soient précis. Au delà de l'alternative consistant à considérer des instants d'observation artificiels supplémentaires (voir fin du Chapitre 5), une perspective intéressante sur le plan méthodologique peut consister à étendre notre méthode d'approximation pour EDS latents, aux observations sur intervalles de temps continus. Cela nécessiterait, notamment de définir une fonction de log-vraisemblance négative pour ces observations comme dans Cseke et al. [23].

A la fin du Chapitre 5, nous indiquons que, malgré sa réputation d'être rapide et précis, le développement méthodologique et algorithmique d'un algorithme EP peut demander beaucoup de temps en plus du temps de calcul requis par l'algorithme (qui peut être non négligeable en fonction de la complexité du problème traité). Ainsi, il peut être intéressant de comparer ces temps à l'ensemble du temps de développement et de calcul requis par un algorithme MCMC (pouvant fournir une très bonne précision moyennant un coup de calcul plus élevé). Une telle comparaison sur l'approximation diffusion du modèle de mélanome constitue une autre perspective pour la thèse.

Ainsi, cette thèse ouvre différentes pistes de recherche que nous estimons intéressantes et exploitables dans le cadre d'autres projets de recherche.

Bibliographie

- [1] Private communication with Meri Rogava, Harvard Medical School.
- [2] N. Ahmed, V. S. Brawley, M. Hegde, C. Robertson, A. Ghazi, C. Gerken, E. Liu, O. Dakhova, A. Ashoori, A. Corder, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (her2)-specific chimeric antigen receptor-modified t cells for the immunotherapy of her2-positive sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(15) :1688, 2015.
- [3] R. Airley. *Cancer chemotherapy : basic science to the clinic*. John Wiley and Sons, 2009.
- [4] A. Ale, P. Kirk, and M. P. Stumpf. A general moment expansion method for stochastic kinetic models. *The Journal of chemical physics*, 138(17) :174101, 2013.
- [5] A. R. Anderson and M. Chaplain. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 60(5) :857–899, 1998.
- [6] M. Baar, L. Coquille, H. Mayer, M. Hölzel, M. Rogava, T. Tüting, and A. Bovier. A stochastic individual-based model for immunotherapy of cancer. *Scientific Reports*, 2015.
- [7] L. Bahl, J. Cocke, F. Jelinek, and J. Raviv. Optimal decoding of linear codes for minimizing symbol error rate (corresp.). *IEEE Transactions on information theory*, 20(2) :284–287, 1974.
- [8] D. Barbolosi, A. Benabdallah, F. Hubert, and F. Verga. Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors. *Mathematical biosciences*, 218(1) :1–14, 2009.
- [9] S. Barthelmé and N. Chopin. Expectation propagation for likelihood-free inference. *Journal of the American Statistical Association*, 109(505) :315–333, 2014.
- [10] S. L. Beal and L. B. Sheiner. Estimating population kinetics. *Critical reviews in biomedical engineering*, 8(3) :195–222, 1982.

- [11] A. A. Berryman. The origins and evolution of predator-prey theory. *Ecology*, 73(5) :1530–1535, 1992.
- [12] J. A. Berzofsky, M. Terabe, S. Oh, I. M. Belyakov, J. D. Ahlers, J. E. Janik, and J. C. Morris. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. *The Journal of clinical investigation*, 113(11) :1515–1525, 2004.
- [13] C. M. Bishop. *Pattern recognition and machine learning*. springer, 2006.
- [14] L. J. Brant, S. L. Sheng, C. H. Morrell, G. N. Verbeke, E. Lesaffre, and H. B. Carter. Screening for prostate cancer by using random-effects models. *Journal of the Royal Statistical Society : Series A (Statistics in Society)*, 166(1) :51–62, 2003.
- [15] S. Bruno. *Chaînes de Markov : théorie, algorithmes et applications*. Lavoisier, 2013.
- [16] Cancer.Net. Cancer Basics. <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics>, 2019. Accessed : 15-07-2019.
- [17] P. Cattiaux, C. Christophe, S. Gadat, et al. A stochastic model for cytotoxic t. lymphocyte interaction with tumor nodules. *Journal of Mathematical Biology, in Revision*, 2(5), 2016.
- [18] P. Cattiaux and S. Méléard. Competitive or weak cooperative stochastic lotka–volterra systems conditioned on non-extinction. *Journal of mathematical biology*, 60(6) :797–829, 2010.
- [19] F. Cérou and A. Guyader. Adaptive multilevel splitting for rare event analysis. *Stochastic Analysis and Applications*, 25(2) :417–443, 2007.
- [20] N. Champagnat, R. Ferrière, and S. Méléard. From individual stochastic processes to macroscopic models in adaptive evolution. *Stochastic Models*, 24(S1) :2–44, 2008.
- [21] M. Costa, C. Hauzy, N. Loeuille, and S. Méléard. Stochastic eco-evolutionary model of a prey-predator community. *Journal of mathematical biology*, 72(3) :573–622, 2016.
- [22] B. Cseke and T. Heskes. Approximate marginals in latent gaussian models. *Journal of Machine Learning Research*, 12(Feb) :417–454, 2011.
- [23] B. Cseke, D. Schnoerr, M. Opper, and G. Sanguinetti. Expectation propagation for continuous time stochastic processes. *Journal of Physics A : Mathematical and Theoretical*, 49(49) :494002, 2016.
- [24] J. P. Cunningham, P. Hennig, and S. Lacoste-Julien. Gaussian probabilities and expectation propagation. *arXiv preprint arXiv :1111.6832*, 2011.

- [25] B. Delyon, M. Lavielle, and E. Moulines. Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Annals of statistics*, pages 94–128, 1999.
- [26] A. P. Dempster, N. M. Laird, and D. B. Rubin. Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Methodological)*, 39(1) :1–22, 1977.
- [27] S. Desmée, F. Mentré, C. Veyrat-Follet, and J. Guedj. Nonlinear mixed-effect models for prostate-specific antigen kinetics and link with survival in the context of metastatic prostate cancer : a comparison by simulation of two-stage and joint approaches. *The AAPS journal*, 17(3) :691–699, 2015.
- [28] M. Diabaté, L. Coquille, and A. Samson. Parameter estimation and treatment optimization in a stochastic model for immunotherapy of cancer. *arXiv*, 2019.
- [29] S. Donnet and A. Samson. Estimation of parameters in incomplete data models defined by dynamical systems. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 137(9) :2815–2831, 2007.
- [30] S. Donnet and A. Samson. A review on estimation of stochastic differential equations for pharmacokinetic/pharmacodynamic models. *Advanced drug delivery reviews*, 65(7) :929–939, 2013.
- [31] D. Eddelbuettel, R. François, J. Allaire, K. Ushey, Q. Kou, N. Russel, J. Chambers, and D. Bates. Rcpp : Seamless r and c++ integration. *Journal of Statistical Software*, 40(8) :1–18, 2011.
- [32] S. N. Ethier and T. G. Kurtz. *Markov processes : characterization and convergence*, volume 282. John Wiley and Sons, 2009.
- [33] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, and F. Bray. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in globocan 2012. *International journal of cancer*, 136(5), 2015.
- [34] G. Fort, E. Moulines, et al. Convergence of the monte carlo expectation maximization for curved exponential families. *The Annals of Statistics*, 31(4) :1220–1259, 2003.
- [35] C. F. Garland, F. C. Garland, and E. D. Gorham. Rising trends in melanoma an hypothesis concerning sunscreen effectiveness. *Annals of epidemiology*, 3(1) :103–110, 1993.
- [36] Z. Ge, P. J. Bickel, and J. A. Rice. An approximate likelihood approach to nonli-

- near mixed effects models via spline approximation. *Computational statistics and data analysis*, 46(4) :747–776, 2004.
- [37] W. R. Gilks, S. Richardson, and D. Spiegelhalter. *Markov chain Monte Carlo in practice*. Chapman and Hall/CRC, 1995.
- [38] D. T. Gillespie. The chemical langevin equation. *The Journal of Chemical Physics*, 113(1) :297–306, 2000.
- [39] P. Glasserman. *Monte Carlo methods in financial engineering*, volume 53. Springer Science and Business Media, 2013.
- [40] N. Glodde, A. Kraut, M. Hölzel, A. Bovier, et al. Control of the switching rate of differentiated melanoma to dedifferentiated melanoma cells in ACT therapy (work in progress).
- [41] D. Hanahan and R. A. Weinberg. The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1) :57–70, 2000.
- [42] W. K. Hastings. Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications. 1970.
- [43] L. Hawley. Principles of radiotherapy. *British Journal of Hospital Medicine*, 74(Sup11) :C166–C169, 2013.
- [44] T. Heskes and O. Zoeter. Expectation propagation for approximate inference in dynamic bayesian networks. In *Proceedings of the Eighteenth conference on Uncertainty in artificial intelligence*, pages 216–223. Morgan Kaufmann Publishers Inc., 2002.
- [45] K. R. Honerlaw, M. E. Rumble, S. L. Rose, C. L. Coe, and E. S. Costanzo. Biopsychosocial predictors of pain among women recovering from surgery for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 140(2) :301–306, 2016.
- [46] D. Jacquemart-Tomi, J. Morio, and F. L. Gland. A combined importance splitting and sampling algorithm for rare event estimation. *Proceedings of the 2013 Winter Simulation Conference, Washington 2013, Dec 2013, WASHINGTON, United States.*, 2013.
- [47] M. Joshi, S. K. Pal, and J. J. Drabick. Novel approaches in cancer immunotherapy? a light at the end of the tunnel. *Discovery medicine*, 21(118) :479–487, 2016.
- [48] D. G. Kendall. On the generalized” birth-and-death” process. *The annals of mathematical statistics*, pages 1–15, 1948.
- [49] P. E. Kloeden and E. Platen. Stochastic differential equations. In *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations*, pages 103–160. Springer, 1992.

- [50] F. R. Kschischang, B. J. Frey, and H.-A. Loeliger. Factor graphs and the sum-product algorithm. *IEEE Transactions on information theory*, 47(2) :498–519, 2001.
- [51] E. Kuhn and M. Lavielle. Coupling a stochastic approximation version of EM with an MCMC procedure. *ESAIM : Probability and Statistics*, 8 :115–131, 2004.
- [52] E. Kuhn and M. Lavielle. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics and Data Analysis*, 49(4) :1020–1038, 2005.
- [53] J.-B. Lagaert. *Modélisation de la croissance tumorale : estimation de paramètres d’un modèle de croissance et introduction d’un modèle spécifique aux gliomes de tout grade*. PhD thesis, 2011.
- [54] E. Lakatos, A. Ale, P. D. Kirk, and M. P. Stumpf. Multivariate moment closure techniques for stochastic kinetic models. *The Journal of chemical physics*, 143(9) :094107, 2015.
- [55] J. Landsberg, J. Kohlmeyer, M. Renn, T. Bald, M. Rogava, M. Cron, M. Fatho, V. Lennerz, T. Wölfel, M. Hölzel, et al. Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation. *Nature*, 490(7420) :412–416, 2012.
- [56] A. Leclercq-Samson. *Estimation dans les modèles non-linéaires à effets mixtes : extensions de l’algorithme SAEM pour l’analyse de la dynamique virale sous traitement anti-VIH*. PhD thesis, Paris 6, 2006.
- [57] H. Ledford. Promising cancer drugs may speed tumours in some patients. *Nature News*, 544(7648) :13, 2017.
- [58] B. D. Liebelt, G. Finocchiaro, and A. Heimberger. Principles of immunotherapy. *Handbook of clinical neurology*, 134 :163–181, 2016.
- [59] M. J. Lindstrom and D. M. Bates. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. *Biometrics*, pages 673–687, 1990.
- [60] J. Marcotte and R. Ouimet. *Le cancer*. Lettres en main, Montréal, 2002.
- [61] R. Marks. An overview of skin cancers. *Cancer*, 75(S2) :607–612, 1995.
- [62] T. P. Minka. Expectation propagation for approximate bayesian inference. In *Proceedings of the Seventeenth conference on Uncertainty in artificial intelligence*, pages 362–369. Morgan Kaufmann Publishers Inc., 2001.
- [63] Monolix. Monolix Users Guide Version 4.3.3, A software for the analysis of nonlinear mixed effects models, 2014.

- [64] J. Morio, R. Pastel, and F. L. Gland. An overview of importance splitting for rare event simulation. *European Journal of Physics*, 2010.
- [65] A. Morozov and S. Shakirov. Introduction to integral discriminants. *Journal of High Energy Physics*, 2009(12) :002, 2009.
- [66] A. S. Novozhilov, F. S. Berezovskaya, E. V. Koonin, and G. P. Karev. Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses : regimes with complete tumor elimination within the framework of deterministic models. *Biology direct*, 1(1) :6, 2006.
- [67] G. Nuel. Tutorial on exact belief propagation in bayesian networks : from messages to algorithms. *arXiv preprint arXiv :1201.4724*, 2012.
- [68] A. Ochab-Marcinek. Pattern formation in a stochastic model of cancer growth. *arXiv :q-bio/0501007v2 [q-bio.CB]*, 2005.
- [69] M. Opper and O. Winther. Expectation consistent free energies for approximate inference. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, pages 1001–1008, 2005.
- [70] J. Patel, M. Didolkar, J. Pickren, and R. Moore. Metastatic pattern of malignant melanoma : a study of 216 autopsy cases. *The American Journal of Surgery*, 135(6) :807–810, 1978.
- [71] K. S. Peggs, S. A. Quezada, A. J. Korman, and J. P. Allison. Principles and use of anti-ctla4 antibody in human cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology*, 18(2) :206–213, 2006.
- [72] J. Pinheiro and D. Bates. *Mixed-effects models in S and S-PLUS (statistics and computing)*. Springer, New York, 2000.
- [73] J. C. Pinheiro and D. M. Bates. Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed-effects model. *Journal of computational and Graphical Statistics*, 4(1) :12–35, 1995.
- [74] V. Quaranta, A. M. Weaver, P. T. Cummings, and A. R. Anderson. Mathematical modeling of cancer : the future of prognosis and treatment. *Clinica Chimica Acta*, 357(2) :173–179, 2005.
- [75] R Core Team. *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014.
- [76] C. Robert and G. Casella. *Monte Carlo statistical methods*. Springer Science and Business Media, 2013.

- [77] S. A. Rosenberg and N. P. Restifo. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 348(6230) :62–68, 2015.
- [78] S. A. Rosenberg, N. P. Restifo, J. C. Yang, R. A. Morgan, and M. E. Dudley. Adoptive cell transfer : a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 8(4) :299, 2008.
- [79] S. A. Rosenberg, J. C. Yang, R. M. Sherry, U. S. Kammula, M. S. Hughes, G. Q. Phan, D. E. Citrin, N. P. Restifo, P. F. Robbins, J. R. Wunderlich, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using t-cell transfer immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 17(13) :4550–4557, 2011.
- [80] H. Rue, S. Martino, and N. Chopin. Approximate bayesian inference for latent gaussian models by using integrated nested laplace approximations. *Journal of the royal statistical society : Series b (statistical methodology)*, 71(2) :319–392, 2009.
- [81] M. S. Sabel, K. M. Diehl, and A. E. Chang. Principles of surgical therapy in oncology. *Oncology*, pages 58–72, 2006.
- [82] I. Sagiv-Barfi, D. K. Czerwinski, S. Levy, I. S. Alam, A. T. Mayer, S. S. Gambhir, and R. Levy. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy. *Science translational medicine*, 10(426) :eaan4488, 2018.
- [83] Z. Saidak, A.-S. Giacobbi, M. C. Morisse, Y. Mammeri, and A. Galmiche. La modélisation mathématique, un outil essentiel pour l’étude du ciblage thérapeutique des tumeurs solides. *médecine/sciences*, 33(12) :1055–1062, 2017.
- [84] A. Samson, M. Lavielle, and F. Mentré. Extension of the SAEM algorithm to left-censored data in nonlinear mixed-effects model : Application to HIV dynamics model. *Computational Statistics and Data Analysis*, 51(3) :1562–1574, 2006.
- [85] A. Samson, M. Lavielle, and F. Mentré. The SAEM algorithm for group comparison tests in longitudinal data analysis based on non-linear mixed-effects model. *Statistics in Medicine*, 26(27) :4860–4875, 2007.
- [86] F. Santos. L’algorithme em : une courte présentation. *CNRS, UMR*, 5199, 2015.
- [87] D. Schnoerr, G. Sanguinetti, and R. Grima. The complex chemical langevin equation. *The Journal of chemical physics*, 141(2) :07B606_1, 2014.
- [88] D. Schnoerr, G. Sanguinetti, and R. Grima. Validity conditions for moment closure approximations in stochastic chemical kinetics. *The Journal of chemical physics*, 141(8) :08B616_1, 2014.

- [89] T. B. Schön and F. Lindsten. Manipulating the multivariate gaussian density. *Division of Automatic Control, Linköping University, Sweden, Tech. Rep*, 2011.
- [90] M. Seeger. Expectation propagation for exponential families. Technical report, 2005.
- [91] L. Sheiner and J.-L. Steimer. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 40(1) :67–95, 2000.
- [92] K. E. Soetaert, T. Petzoldt, and R. W. Setzer. Solving differential equations in r : package desolve. *Journal of statistical software*, 33, 2010.
- [93] S. Sun, M. F. Wheeler, M. Obeyesekere, and C. W. Patrick. A deterministic model of growth factor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 67(2) :313, 2005.
- [94] L. Tierney. Markov chains for exploring posterior distributions. *the Annals of Statistics*, pages 1701–1728, 1994.
- [95] M. Ullah and O. Wolkenhauer. Investigating the two-moment characterisation of sub-cellular biochemical networks. *Journal of theoretical biology*, 260(3) :340–352, 2009.
- [96] M. Vanneman and G. Dranoff. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nature reviews cancer*, 12(4) :237, 2012.
- [97] Y. Velenik. Probabilités et statistique. <http://www.unige.ch/math/folks/velenik/Cours/2014-2015/ProbaStat/probastat.pdf>, 2016. Lecture.
- [98] V. Vignard, B. Lemercier, A. Lim, M.-C. Pandolfino, Y. Guilloux, A. Khammari, C. Rabu, K. Echasserieau, F. Lang, M.-L. Gougeon, et al. Adoptive transfer of tumor-reactive melan-a-specific CTL clones in melanoma patients is followed by increased frequencies of additional melan-a-specific T cells. *The Journal of Immunology*, 175(7) :4797–4805, 2005.
- [99] S. Q. Wang, R. Setlow, M. Berwick, D. Polsky, A. A. Marghoob, A. W. Kopf, and R. S. Bart. Ultraviolet a and melanoma : a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(5) :837–846, 2001.
- [100] Y. Watanabe, E. L. Dahlman, K. Z. Leder, and S. K. Hui. A mathematical model of tumor growth and its response to single irradiation. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 13(1) :6, 2016.
- [101] G. C. Wei and M. A. Tanner. Calculating the content and boundary of the highest posterior density region via data augmentation. *Biometrika*, 77(3) :649–652, 1990.
- [102] O. Wilkins, A. M. Keeler, and T. R. Flotte. Car t-cell therapy : progress and prospects. *Human gene therapy methods*, 28(2) :61–66, 2017.

- [103] R. Wolfinger. Laplace's approximation for nonlinear mixed models. *Biometrika*, 80(4) :791–795, 1993.
- [104] J. Wu. Some properties of the gaussian distribution. *Atlanta, GA : Georgia Institute of Technology*, 2004.
- [105] J. S. Yedidia, W. T. Freeman, and Y. Weiss. Understanding belief propagation and its generalizations. *Exploring artificial intelligence in the new millennium*, 8 :236–239, 2003.

Productions scientifiques et communications sur la thèse

Articles

Article en révision : Parameter estimation and treatment optimization in a stochastic model for immunotherapy of cancer, *Journal of Theoretical Biology*

Article en préparation : Expectation Propagation for Hidden Markov Models : Application to stochastic diffusion model for melanoma immunotherapy

Communications orales

2019 : Ecole de printemps de la Chaire MMB de l'école polytechnique, Aussois

2018 : Séminaire des doctorants, Laboratoire Jean Kuntzmann, Grenoble

2017 : 49èmes journées de Statistiques de la Société Française de Statistique (SFdS), Avignon

2017 : Séminaire des doctorants, Laboratoire Jean Kuntzmann, Grenoble

2017 : 7èmes Rencontres des jeunes statisticiens de la SFdS, île de Porquerolles

2016 : Rencontre des jeunes chercheurs africains en France, à l'IHP, Paris

2016 : Séminaire des doctorants, Laboratoire Jean Kuntzmann, Grenoble

Posters

2018 : Forum des Masters Grenoble INP-ENSIMAG, Grenoble

2017 : Journée Persyval, Grenoble

Annexes

Annexe A

Parameter estimation using SAEM in melanoma ODE

Note that the code used to simulate the stochastic dynamics has been written in C++ and ran under the software R [75] through the package Rcpp [31].

η_{ρ_i}	H_0	H_1	Decision
	AIC = 983.21	AIC = 1115.28	
$\eta_{s_{A_i}}$	-2LL = 939.21 BIC = 1003.99	-2LL = 1069.28 BIC = 1137.00	H_0 (p-value ≥ 0.5)

Table A.1 Likelihood ratio test (significance level at 0.05). $H_0 : \eta_{\rho_i} = 0$, $H_1 : \eta_{\rho_i} \neq 0$, with $\eta_{\rho_i} \in \{\eta_{r_{M_i}}, \eta_{r_{D_i}}, \eta_{b_{T_i}}, \eta_{l_{A_i}}, \eta_{d_{M_i}^{[T]}}, \eta_{d_{T_i}}, \eta_{d_{A_i}}, \eta_{s_{A_i}}, \eta_{s_{MD_i}}, \eta_{s_{DMP_i}}, \eta_{n_{M0_i}}\}$. LL stands for model log-Likelihood.

η_{ρ_i}	H_0	H_1	Decision
	AIC = 982.61	AIC = 983.21	
b_{T_i}	-2LL = 940.61 (14.10) BIC = 1002.44	-2LL = 939.21 (11.56) BIC = 1003.99	H_0 (p-value = 0.1186)

Table A.2 Likelihood ratio test (significance level at 0.05). $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$, with $\eta_{\rho_i} \in \{\eta_{r_{M_i}}, \eta_{r_{D_i}}, \eta_{b_{T_i}}, \eta_{l_{A_i}}, \eta_{d_{M_i}^{[T]}}, \eta_{d_{T_i}}, \eta_{d_{A_i}}, \eta_{s_{MD_i}}, \eta_{s_{DM_{P_i}}}, \eta_{n_{M_{0_i}}}\}$ (in brackets, the number of constraints imposed by the hypothesis). LL stands for model log-Likelihood.

η_{ρ_i}	H_0	H_1	Decision
$\eta_{s_{DM_{P_i}}}$	-2LL = 935.56	-2LL = 940.61	H_0 (p-value ≥ 0.5)

Table A.3 Likelihood ratio test (significance level at 0.05). $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$, with $\eta_{\rho_i} \in \{\eta_{r_{M_i}}, \eta_{r_{D_i}}, \eta_{l_{A_i}}, \eta_{d_{M_i}^{[T]}}, \eta_{d_{T_i}}, \eta_{d_{A_i}}, \eta_{s_{MD_i}}, \eta_{s_{DM_{P_i}}}, \eta_{n_{M_{0_i}}}\}$. LL stands for model log-Likelihood.

η_{ρ_i}	H_0	H_1	Decision
$\eta_{s_{MD_i}}$	-2LL = 893.89	-2LL = 935.56	H_0 (p-value ≥ 0.5)

Table A.4 Likelihood ratio test (significance level at 0.05). $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$, with $\eta_{\rho_i} \in \{\eta_{r_{M_i}}, \eta_{r_{D_i}}, \eta_{l_{A_i}}, \eta_{d_{M_i}^{[T]}}, \eta_{d_{T_i}}, \eta_{d_{A_i}}, \eta_{s_{MD_i}}, \eta_{n_{M_{0_i}}}\}$. LL stands for model log-Likelihood.

η_{ρ_i}	H_0	H_1	Decision
$\eta_{d_{M_i}^{[T]}}$	-2LL = 933.99	-2LL = 893.89	H_1 (p-value $< 10^{-4}$)
$\eta_{r_{D_i}}$	-2LL = 1005.75	-2LL = 893.89	H_1 (p-value $< 10^{-4}$)
$\eta_{d_{A_i}}$	-2LL = ImpEstL	-2LL = 893.89	
$\eta_{d_{T_i}}$	-2LL = 1026.50	-2LL = 893.89	H_1 (p-value $< 10^{-4}$)
$\eta_{r_{M_i}}$	-2LL = 1047.92	-2LL = 893.89	H_1 (p-value $< 10^{-4}$)
$\eta_{l_{A_i}}$	-2LL = 1086.27	-2LL = 893.89	H_1 (p-value $< 10^{-4}$)
$\eta_{n_{M_{0_i}}}$	-2LL = 925.52	-2LL = 893.89	H_1 (p-value $< 10^{-4}$)

Table A.5 Likelihood ratio test (significance level at 0.05). $H_0 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{s_{MD_i}} = 0, \eta_{\rho_i} = 0\}$, $H_1 : \{\eta_{s_{A_i}} = 0, \eta_{b_{T_i}} = 0, \eta_{s_{DM_{P_i}}} = 0, \eta_{s_{MD_i}} = 0, \eta_{\rho_i} \neq 0\}$, with $\eta_{\rho_i} \in \{\eta_{r_{M_i}}, \eta_{r_{D_i}}, \eta_{l_{A_i}}, \eta_{d_{M_i}^{[T]}}, \eta_{d_{T_i}}, \eta_{d_{A_i}}, \eta_{n_{M_{0_i}}}\}$. LL stands for model log-Likelihood, and ImpEstL \equiv Impossible to Estimate the log-Likelihood.

ρ	H_0	H_1	p-value
r_M	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 1265.34 (2.31)	1
r_D	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 1058.13 (3.63)	1
s_{MD}	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL =	
s_{DM_p}	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 917.19 (3.27)	1
n_{M_0}	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 1274.16 (0.86)	1
b_T	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 929.62 (3.21)	1
d_T	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 967.47 (1.07)	1
$d_M^{[T]}$	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = ImpEstL	
s_A	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 1011.75 (1.91)	1
d_A	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 1161.16 (4.31)	1
l_A^{prod}	-2LL = 893.89 (2.25)	-2LL = 893.53 (1.88)	0.836

Table A.6 Test between fixed effects $\rho \in \{r_M, r_D, s_{MD}, s_{DM_p}, n_{M_0}, b_T, d_T, d_M^{[T]}, s_A, d_A, l_A^{\text{prod}}\}$ and categorical covariate $\mathcal{G} = \{\text{ACT}^*, \text{ACT+Re}, \text{CTRL}\}$. H_0 : ρ is not function of covariate \mathcal{G} , H_1 : ρ is function of covariate \mathcal{G} (in brackets, the number of constraints imposed by the hypothesis). LL stands for model log-Likelihood, and ImpEstL \equiv Impossible to Estimate the log-Likelihood.

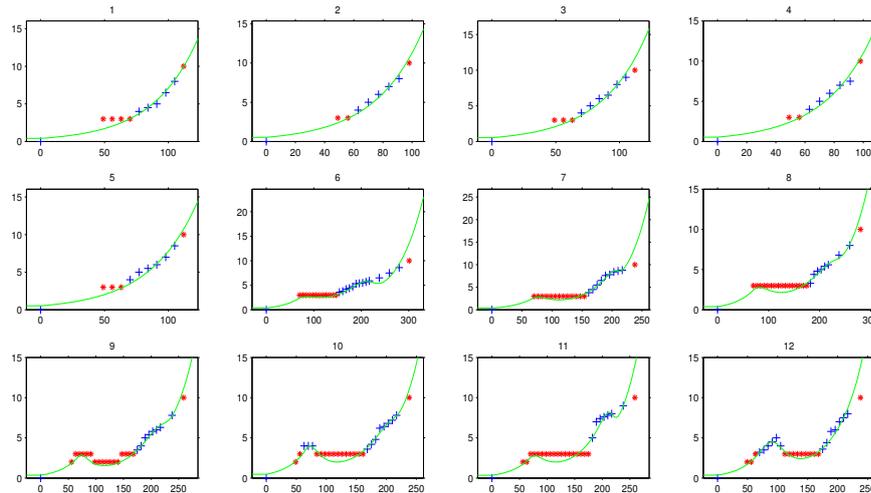


Figure A.1 Individual fits for the **final model**. The blue + marks represent no censored observations, the red asterisk symbols the censored observations, the green line the fitted tumor size dynamic.

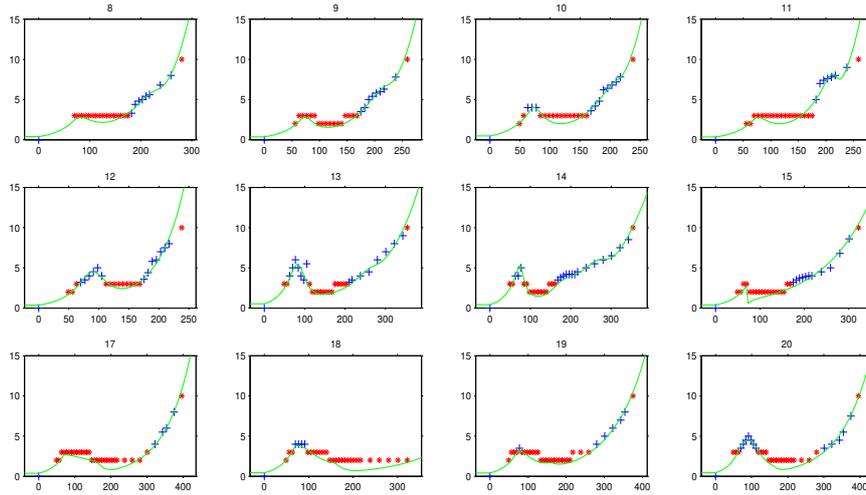


Figure A.2 Individual fits for the **final model**. The blue + marks represent no censored observations, the red asterisk symbols the censored observations, the green line the fitted tumor size dynamic.

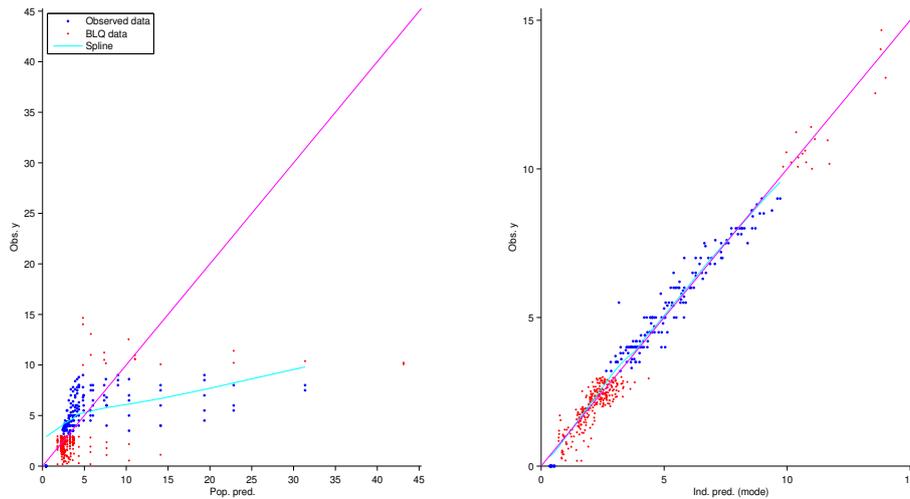


Figure A.3 predicted values versus observed values to assess the accuracy of the **final model**. The blue points represents no censored observations, the red asterisk symbols the censored observations.

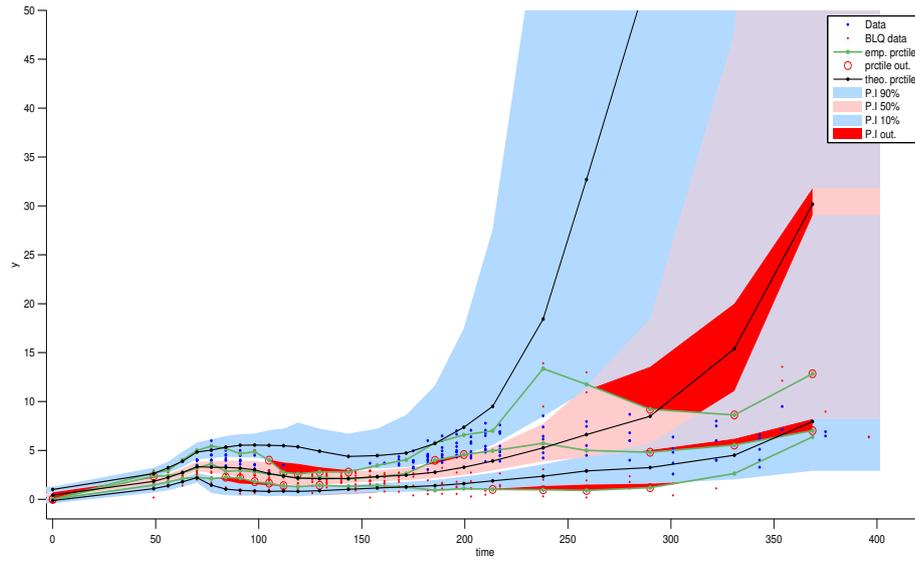


Figure A.4 Prediction-corrected Visual Predictive Checks (pcVPC) for the **final model**.

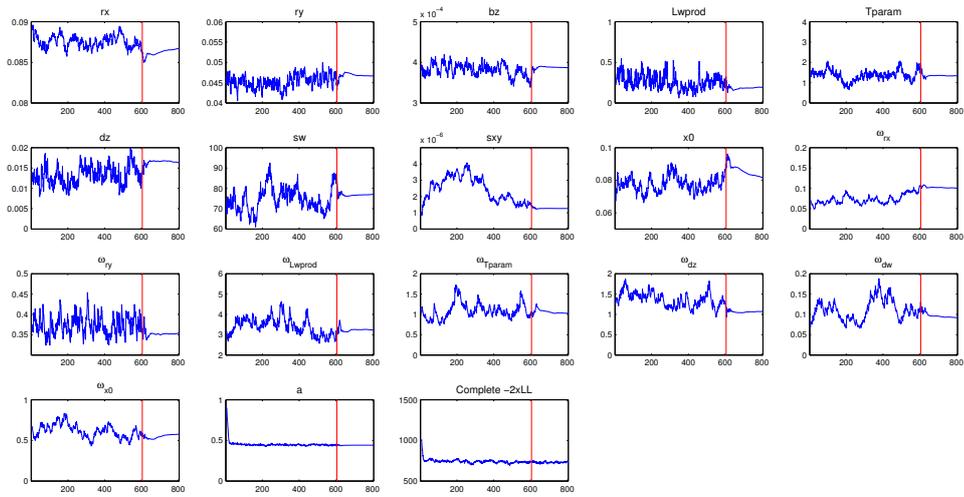


Figure A.5 SAEM convergence for the **final model**.

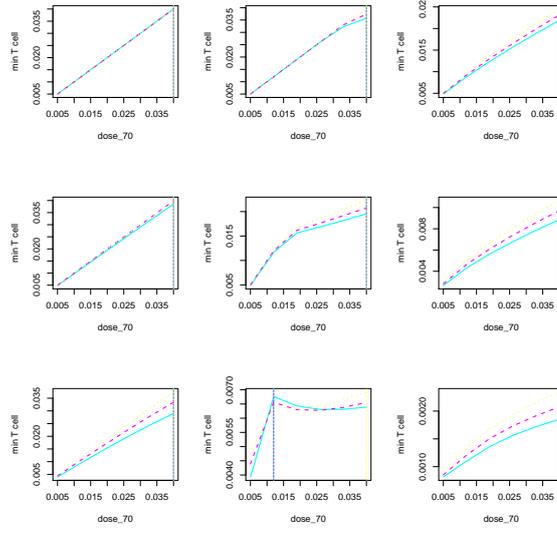


Figure A.6 T cell minimum according to treatment dose d_{70} in ACT group for $d_M^{[T]} = q_{25}(d_{M_i}^{[T]})$. Top-figures : $d_T = q_{25}(d_{T_i})$; Middle-figures : $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; Bottom-figures : $d_T = q_{75}(d_{T_i})$. Left-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{25}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Middle-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{50}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Right-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{75}(l_{A_i}^{\text{prod}})$. In each sub-figure : $n_{M_0} = q_{25}(n_{M_{0_i}})$ (solid curve in cyan); $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$ (dashed curve in purple); $n_{M_0} = q_{75}(n_{M_{0_i}})$ (dotted curve in yellow). The vertical solid, dashed and dotted lines indicate the optimal dose $d_{70}^{\text{opt},*}$ for a given n_{M_0} .

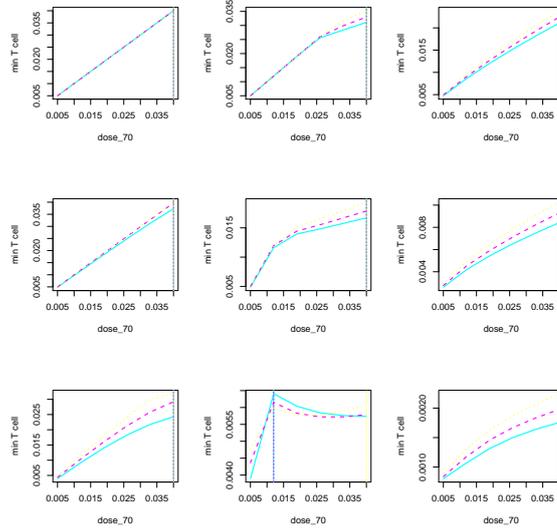


Figure A.7 T cell minimum according to treatment dose d_{70} in ACT group for $d_M^{[T]} = q_{50}(d_{M_i}^{[T]})$. Top-figures : $d_T = q_{25}(d_{T_i})$; Middle-figures : $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; Bottom-figures : $d_T = q_{75}(d_{T_i})$. Left-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{25}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Middle-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{50}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Right-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{75}(l_{A_i}^{\text{prod}})$. In each sub-figure : $n_{M_0} = q_{25}(n_{M_{0_i}})$ (solid curve in cyan); $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$ (dashed curve in purple); $n_{M_0} = q_{75}(n_{M_{0_i}})$ (dotted curve in yellow). The vertical solid, dashed and dotted lines indicate the optimal dose $d_{70}^{\text{opt},*}$ for a given n_{M_0} .

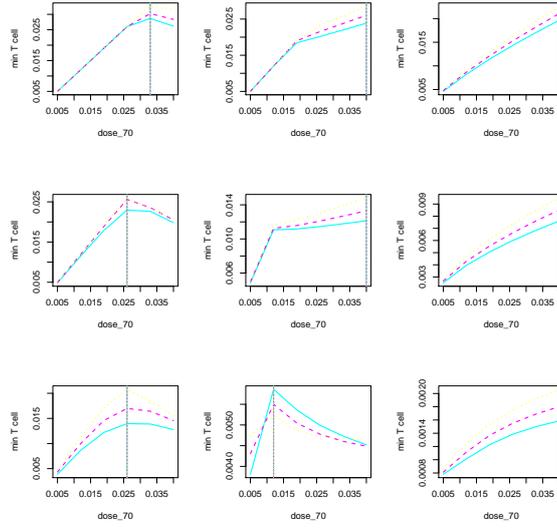


Figure A.8 T cell minimum according to treatment dose d_{70} in ACT group for $d_M^{[T]} = q_{75}(d_{M_i}^{[T]})$. Top-figures : $d_T = q_{25}(d_{T_i})$; Middle-figures : $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; Bottom-figures : $d_T = q_{75}(d_{T_i})$. Left-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{25}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Middle-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{50}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Right-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{75}(l_{A_i}^{\text{prod}})$. In each sub-figure : $n_{M_0} = q_{25}(n_{M_{0_i}})$ (solid curve in cyan); $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$ (dashed curve in purple); $n_{M_0} = q_{75}(n_{M_{0_i}})$ (dotted curve in yellow). The vertical solid, dashed and dotted lines indicate the optimal dose $d_{70}^{\text{opt}*}$ for a given n_{M_0} .

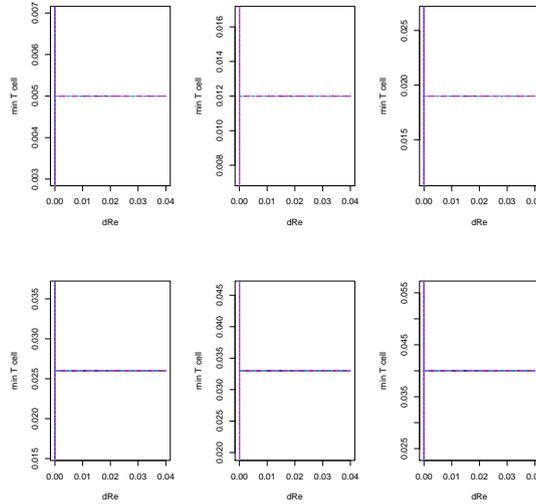


Figure A.9 T cell minimum according to treatment parameters in ACTRE group for $d_M^{[T]} = q_{25}(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{25}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{25}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_{25}(n_{M_{0_i}})$. From top to bottom and from left to right : $d_{70} = 0.005, 0.012, 0.019, 0.026, 0.033, 0.040$. In each subfigure : one curve for one value of $t_{Re} \in \{(130, \text{solid in black}), (142, \text{dashed in red}), (154, \text{dotted in green}), (166, \text{dotdashed in blue}), (178, \text{longdashed in cyan}), (190, \text{twodashed in purple})\}$. Vertical lines indicate d_{Re}^{opt} for the corresponding t_{Re} . Values of d_{70}, d_{Re} and t_{Re} maximizing g among the six subfigures constitute the optimal treatment parameters. Here : $d_{70}^{\text{opt**}} = 0.04, d_{Re}^{\text{opt}} = 0, t_{Re}^{\text{opt}} = 130$.

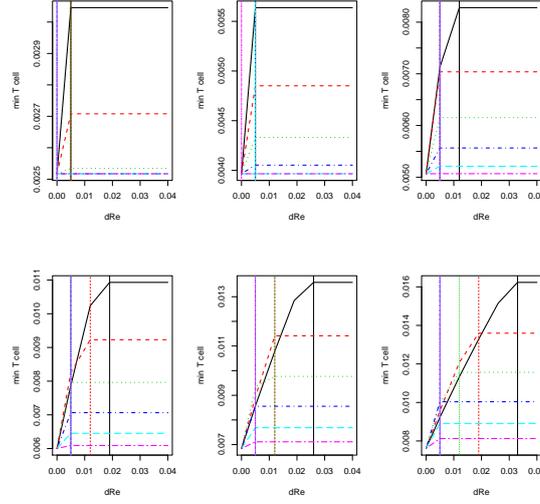


Figure A.10 T cell minimum according to treatment parameters in ACTRE group for $d_M^{[T]} = q_{75}(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{75}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_{25}(n_{M_{0_i}})$. From top to bottom and from left to right : $d_{70} = 0.005, 0.012, 0.019, 0.026, 0.033, 0.040$. In each subfigure : one curve for one value of $t_{Re} \in \{(130, \text{solid in black}), (142, \text{dashed in red}), (154, \text{dotted in green}), (166, \text{dotdashed in blue}), (178, \text{longdashed in cyan}), (190, \text{twodashed in purple})\}$. Vertical lines indicate d_{Re}^{opt} for the corresponding t_{Re} . Values of d_{70}, d_{Re} and t_{Re} maximizing g among the six subfigures constitute the optimal treatment parameters. Here : $d_{70}^{\text{opt**}} = 0.04, d_{Re}^{\text{opt}} = 0.033, t_{Re}^{\text{opt}} = 130$.

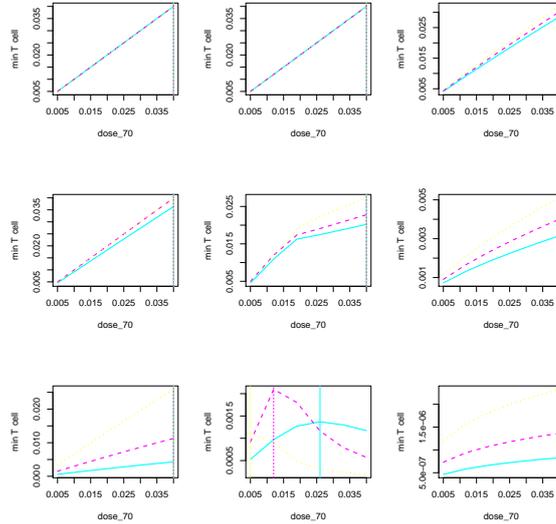


Figure A.11 T cell minimum according to treatment dose d_{70} in ACT group for $d_M^{[T]} = q_5(d_{M_i}^{[T]})$. Top-figures : $d_T = q_5(d_{T_i})$; Middle-figures : $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; Bottom-figures : $d_T = q_{95}(d_{T_i})$. Left-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_5(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Middle-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{50}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Right-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$. In each sub-figure : $n_{M_0} = q_5(n_{M_{0_i}})$ (solid curve in cyan); $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$ (dashed curve in purple); $n_{M_0} = q_{95}(n_{M_{0_i}})$ (dotted curve in yellow). The vertical solid, dashed and dotted lines indicate the optimal dose $d_{70}^{\text{opt*}}$ for a given n_{M_0} .

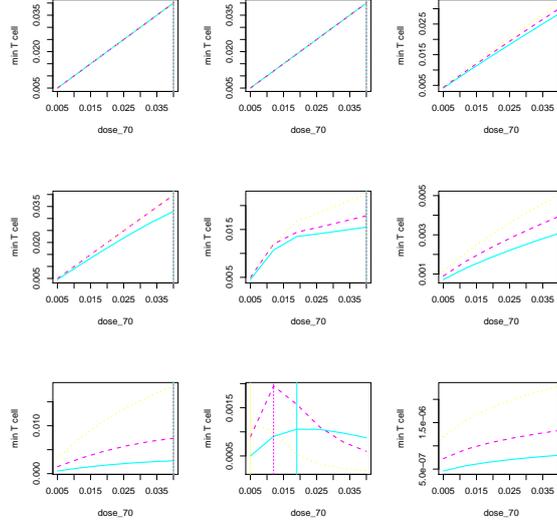


Figure A.12 T cell minimum according to treatment dose d_{70} in ACT group for $d_M^{[T]} = q_{50}(d_{M_i}^{[T]})$. Top-figures : $d_T = q_5(d_{T_i})$; Middle-figures : $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; Bottom-figures : $d_T = q_{95}(d_{T_i})$. Left-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_5(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Middle-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{50}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Right-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$. In each sub-figure : $n_{M_0} = q_5(n_{M_{0_i}})$ (solid curve in cyan); $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$ (dashed curve in purple); $n_{M_0} = q_{95}(n_{M_{0_i}})$ (dotted curve in yellow). The vertical solid, dashed and dotted lines indicate the optimal dose $d_{70}^{\text{opt}*}$ for a given n_{M_0} .

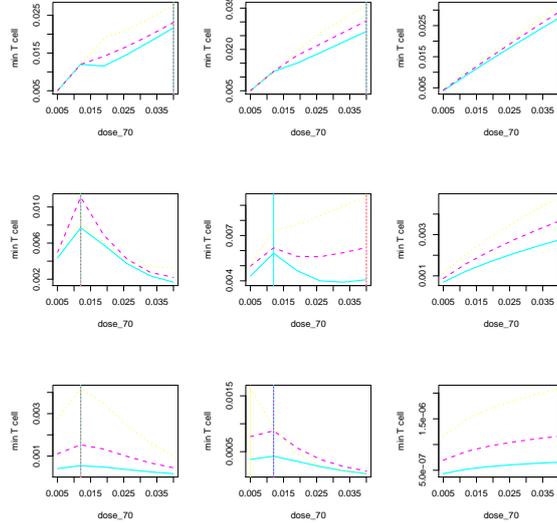


Figure A.13 T cell minimum according to treatment dose d_{70} in ACT group for $d_M^{[T]} = q_{95}(d_{M_i}^{[T]})$. Top-figures : $d_T = q_5(d_{T_i})$; Middle-figures : $d_T = q_{50}(d_{T_i})$; Bottom-figures : $d_T = q_{95}(d_{T_i})$. Left-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_5(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Middle-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{50}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; Right-figures : $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$. In each sub-figure : $n_{M_0} = q_5(n_{M_{0_i}})$ (solid curve in cyan); $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$ (dashed curve in purple); $n_{M_0} = q_{95}(n_{M_{0_i}})$ (dotted curve in yellow). The vertical solid, dashed and dotted lines indicate the optimal dose $d_{70}^{\text{opt}*}$ for a given n_{M_0} .

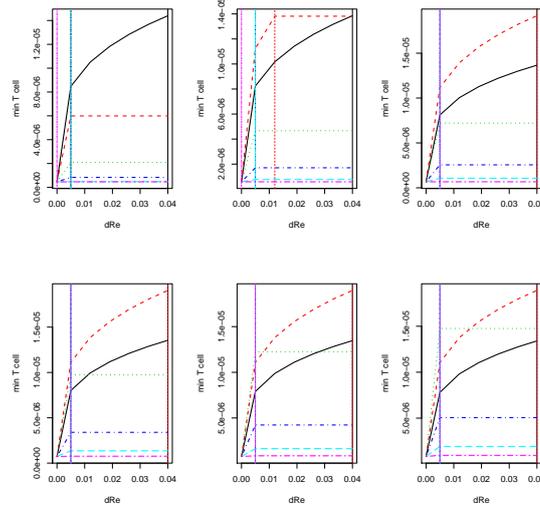


Figure A.14 T cell minimum according to treatment parameters in ACTRE group for $d_M^{[T]} = q_5(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{95}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_5(n_{M_{0_i}})$. From top to bottom and from left to right : $d_{70} = 0.005, 0.012, 0.019, 0.026, 0.033, 0.040$. In each subfigure : one curve for one value of $t_{Re} \in \{(130, \text{solid in black}), (142, \text{dashed in red}), (154, \text{dotted in green}), (166, \text{dotted in blue}), (178, \text{longdashed in cyan}), (190, \text{twodashed in purple})\}$. Vertical lines indicate d_{Re}^{opt} for the corresponding t_{Re} . d_{70}, d_{Re} and t_{Re} maximizing g among the six subfigures constitute the optimal treatment parameters. Here : $d_{70}^{\text{opt}^{**}} = 0.019, d_{Re}^{\text{opt}} = 0.04, t_{Re}^{\text{opt}} = 142$.

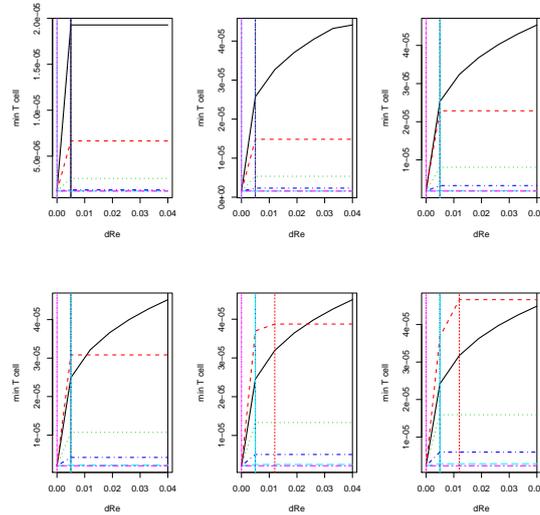


Figure A.15 T cell minimum according to treatment parameters in ACTRE group for $d_M^{[T]} = q_5(d_{M_i}^{[T]})$; $d_T = q_{95}(d_{T_i})$; $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$; $n_{M_0} = q_{95}(n_{M_{0_i}})$. From top to bottom and from left to right : $d_{70} = 0.005, 0.012, 0.019, 0.026, 0.033, 0.040$. In each subfigure : one curve for one value of $t_{Re} \in \{(130, \text{solid in black}), (142, \text{dashed in red}), (154, \text{dotted in green}), (166, \text{dotted in blue}), (178, \text{longdashed in cyan}), (190, \text{twodashed in purple})\}$. Vertical lines indicate d_{Re}^{opt} for the corresponding t_{Re} . d_{70}, d_{Re} and t_{Re} maximizing g among the six subfigures constitute the optimal treatment parameters. Here : $d_{70}^{\text{opt}^{**}} = 0.04, d_{Re}^{\text{opt}} = 0.012, t_{Re}^{\text{opt}} = 142$.

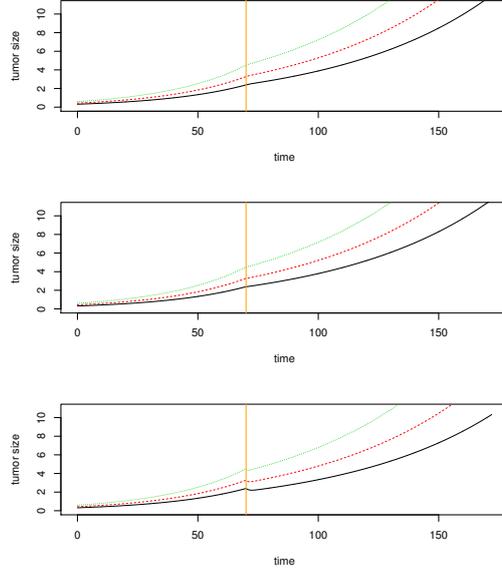


Figure A.16 Tumor size along time using quantiles $q_\alpha(\rho_i)$, $\alpha \in \{5, 50, 95\}$, $\rho \in \{d_{M_i}^{[T]}, d_{T_i}, l_{A_i}^{\text{prod}}, n_{M_{0_i}}\}$. $d_{70} = d_{\max}$, $d_T = q_{95}(d_{T_i})$, $l_A^{\text{prod}} = q_{95}(l_{A_i}^{\text{prod}})$. Top : $d_M^{[T]} = q_5(d_{M_i}^{[T]})$; Middle : $d_M^{[T]} = q_{50}(d_{M_i}^{[T]})$; Bottom : $d_M^{[T]} = q_{95}(d_{M_i}^{[T]})$. For each subfigure, we observe from the slowest dynamic (the lowest) to the fastest (the highest) the tumor size dynamic for $n_{M_0} = q_5(n_{M_{0_i}})$ in solid line (black), $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$ in dashed line (red), $n_{M_0} = q_{95}(n_{M_{0_i}})$ in dotted line (green). The vertical line (orange) at $t = 70$ indicates the beginning of treatment.

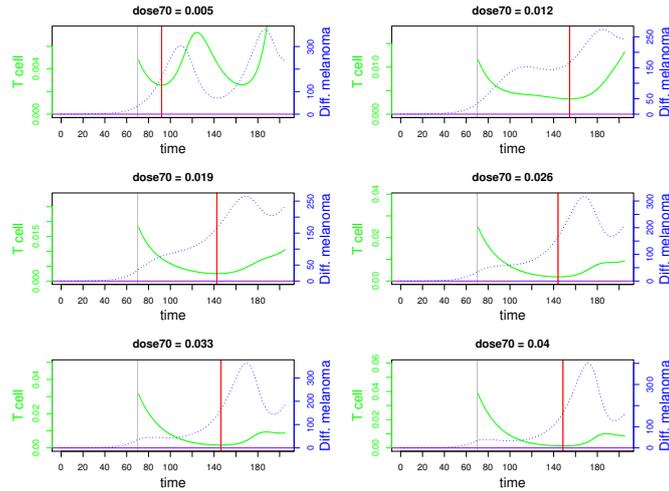


Figure A.17 T cell (solid line in green) and differentiated melanoma cell (dotted line in blue) along time for different doses in ACT group. $d_M^{[T]} = q_{50}(d_{M_i}^{[T]})$, $d_T = q_{95}(d_{T_i})$, $l_A^{\text{prod}} = q_{50}(l_{A_i}^{\text{prod}})$, $n_{M_0} = q_{50}(n_{M_{0_i}})$. Vertical line at $t = 70$ (in gray) indicates the beginning of therapy, the vertical line at $t \geq 70$ (in red) indicates the value of $g(d_{70})$.

Annexe B

Expectation Propagation for Hidden Markov Models

B.1 The stochastic Markov Jump Process for melanoma immunotherapy

B.1.1 Time evolution equation for the moments from Master Equation

The time evolution equation for the moment is given from the Master Equation by [88] :

$$\begin{aligned}
 & \underbrace{\sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} \partial_t P(X_t, t|N_0) \times X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]}}_{\partial_t \mathbb{E}[\cdot]} \\
 &= \sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \left[\sum_{r=1}^R g_r(X_t - S_{r,t}, \theta') P(X_t - S_{r,t}, t) - \sum_{r=1}^R g_r(X_t, \theta') P(X_t, t|N_0) \right] \\
 &= \sum_{r=1}^R \sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \times g_r(X_t - S_{r,t}, \theta') P(X_t - S_{r,t}, t) \\
 &\quad - \sum_{r=1}^R \sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \times g_r(X_t, \theta') P(X_t, t|N_0)
 \end{aligned}$$

\Leftrightarrow

(after a change of variable for the term $\sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \times g_r(X_t - S_{r,t}, \theta') P(X_t - S_{r,t}, t)$)

$$\begin{aligned}
 \partial_t \mathbb{E}[X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} | N_0] &= \sum_{r=1}^R \sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} (X_t^{[l]} + S_{lr}) \dots (X_t^{[m]} + S_{mr}) g_r(X_t, \theta') P(X_t, t|N_0) \\
 &\quad - \sum_{r=1}^R \sum_{X_t^{[l]}, \dots, X_t^{[m]}=0}^{\infty} X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \times g_r(X_t, \theta') P(X_t, t|N_0)
 \end{aligned}$$

$$\partial_t \mathbb{E}[X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} | N_0] = \sum_{r=1}^R \mathbb{E}[(X_t^{[l]} + S_{lr}) \dots (X_t^{[m]} + S_{mr}) \times g_r(X_t, \theta')] - \sum_{r=1}^R \mathbb{E}[X_t^{[l]} \dots X_t^{[m]} \times g_r(X_t, \theta')]$$

(B.1)

B.2 Moment and Exponential forms for Gaussian distribution

Any distribution $\mathcal{P}(x)$ that can be expressed under a special form (referred as exponential or natural or canonical form) is considered to belong to the exponential family [89, 90, 104]. One popular version of this special form is given by :

$$\mathcal{P}(x, \xi) \equiv \exp \left\{ \xi^T \phi(x) - \Phi(\xi) \right\}, \quad \Phi(\xi) = \log \int \exp \left\{ \xi^T \phi(x) \right\} dx \quad (\text{B.2})$$

where ξ represents the natural or canonical parameter, $\phi(x)$ the sufficient statistics and $\Phi(\xi)$ the log-partition function. The exponential family includes many of the most common distributions like Gaussian distribution, Exponential distribution, Binomial distribution, Poisson distribution, log-normal distribution, Gamma distribution, etc. We present below the transformation from moment form to exponential form for a d-dimensional Gaussian distribution $\mathcal{N}(x; \mu, \Sigma)$ with mean μ and covariance matrix Σ written in moment form as

$$\mathcal{N}(x; \mu, \Sigma) \equiv \frac{1}{(2\pi)^{d/2} \sqrt{|\Sigma|}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} (x - \mu)^T \Sigma^{-1} (x - \mu) \right\}. \quad (\text{B.3})$$

We note $\mathcal{M} = (\mu, \Sigma)^T$ the moment parameter. We rewrite (B.3) as

$$\begin{aligned} \mathcal{N}(x; \mu, \Sigma) &\equiv \frac{1}{(2\pi)^{d/2} \sqrt{|\Sigma|}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} x^T \Sigma^{-1} x + x^T \Sigma^{-1} \mu - \frac{1}{2} \mu^T \Sigma^{-1} \mu \right\} \\ &= \frac{\exp \left\{ -\frac{1}{2} \mu^T \Sigma^{-1} \mu \right\}}{(2\pi)^{d/2} \sqrt{|\Sigma|}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} x^T \Sigma^{-1} x + x^T \Sigma^{-1} \mu \right\}. \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

Then, by setting $\Lambda = \Sigma^{-1}$ and $\nu = \Sigma^{-1} \mu$, we rewrite (B.4) as

$$\mathcal{N}_c(x; \nu, \Lambda) \equiv \frac{\exp \left\{ -\frac{1}{2} \nu^T \Lambda^{-1} \nu \right\}}{(2\pi)^{d/2} \sqrt{|\Lambda^{-1}|}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} x^T \Lambda x + x^T \nu \right\} \quad (\text{B.5})$$

The equation (B.5) corresponds to an exponential form of the Gaussian distribution (B.3) [9, 89, 104]. Indeed, its representation in terms of canonical parameters ξ , sufficient statistics $\phi(x)$ and log-partition function $\Phi(\xi)$ as in (B.2) is given by

$$\mathcal{N}_c(x; \xi) \equiv \exp \left\{ \xi^T \phi(x) - \Phi(\xi) \right\}, \quad \Phi(\xi) = \log \int \exp \left\{ \xi^T \phi(x) \right\} dx \quad (\text{B.6})$$

where

$$\xi = (\nu, \Lambda)^T = (\Sigma^{-1} \mu, \Sigma^{-1})^T, \quad \phi(x) = \left(x, -\frac{1}{2} x^T x \right)^T \quad (\text{B.7})$$

Moreover, from the equations (B.5) and (B.6), we deduce a simple expression of the log-partition function $\Phi(\xi)$ as

$$\begin{aligned}\exp\{-\Phi(\xi)\} &= \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}\nu^T\Lambda^{-1}\nu\right\}}{(2\pi)^{d/2}\sqrt{|\Lambda^{-1}|}}, \\ \Leftrightarrow -\Phi(\xi) &= \log\left\{\frac{\exp\left\{-\frac{1}{2}\nu^T\Lambda^{-1}\nu\right\}}{(2\pi)^{d/2}\sqrt{|\Lambda^{-1}|}}\right\} \\ \Leftrightarrow \Phi(\xi) &= \log\int\exp\left\{-\frac{1}{2}x^T\Lambda x+x^T\nu\right\}dx = -\frac{1}{2}\log\left|\frac{\Lambda}{(2\pi)^d}\right|+\frac{1}{2}\nu^T\Lambda^{-1}\nu.\end{aligned}\tag{B.8}$$

Then, we define the normalizer $Z(\xi)$ as

$$Z(\xi) = \exp\left\{\Phi(\xi)\right\}.\tag{B.9}$$

Furthermore, for an univariate ($d = 1$) gaussian distribution $\mathcal{N}(x_i; \mu_i, \sigma_i^2)$, the moment and canonical forms are respectively given by

$$\mathcal{N}(x_i; \mu_i, \sigma_i^2) \equiv \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_i}\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{(x_i - \mu_i)^2}{\sigma_i^2}\right\}\tag{B.10}$$

$$\mathcal{N}_c(x_i; \nu_i, \Lambda_i) \equiv \frac{\sqrt{\Lambda_i}}{\sqrt{2\pi}}\exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{\nu_i^2}{\Lambda_i}\right\}\exp\left\{-\frac{1}{2}x_i^2\Lambda_i+x_i\nu_i\right\}\tag{B.11}$$

where $(\nu_i, \Lambda_i) = \left(\frac{\mu_i}{\sigma_i^2}, \frac{1}{\sigma_i^2}\right)$. The log-partition function is given by

$$\Phi((\nu_i, \Lambda_i)) = -\frac{1}{2}\log\left(\frac{\Lambda_i}{2\pi}\right)+\frac{1}{2}\frac{\nu_i^2}{\Lambda_i}\tag{B.12}$$

B.3 Calculation details in EP algorithm

B.3.1 Ornstein Uhlenbeck process

B.3.1.1 *Exact solution for the Ornstein Uhlenbeck Stochastic Differential Equation*

Here we solve the Ornstein Uhlenbeck SDE (5.48). Let us consider $f(t, x_t) = x_t e^{\lambda t}$. Then, let us apply the Itô's lemma to $f(t, x_t)$:

$$\begin{aligned}
 df(t, x_t) &= \lambda x_t e^{\lambda t} dt + e^{\lambda t} dx_t \\
 &= \lambda x_t e^{\lambda t} dt + e^{\lambda t} (\lambda(\mu - x_t) dt + \sigma dW_t) \\
 &= \lambda x_t e^{\lambda t} dt + \lambda \mu e^{\lambda t} dt - \lambda x_t e^{\lambda t} dt + \sigma e^{\lambda t} dW_t \\
 &= \lambda \mu e^{\lambda t} dt + \sigma e^{\lambda t} dW_t
 \end{aligned} \tag{B.13}$$

Now, let us integrate $df(t, x_t)$ between time t_i and $t_{i+1} = t_i + \Delta_i$:

$$\begin{aligned}
 \int_{t_i}^{t_{i+1}} df(s, x_s) &= \int_{t_i}^{t_{i+1}} \lambda \mu e^{\lambda s} ds + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda s} dW_s \\
 \Rightarrow f(t_{i+1}, x_{t_{i+1}}) - f(t_i, x_{t_i}) &= \mu(e^{\lambda t_{i+1}} - e^{\lambda t_i}) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda s} dW_s \\
 \Leftrightarrow f(t_{i+1}, x_{t_{i+1}}) &= f(t_i, x_{t_i}) + \mu(e^{\lambda t_{i+1}} - e^{\lambda t_i}) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda s} dW_s
 \end{aligned} \tag{B.14}$$

Then, we deduce $x_{t_{i+1}}$ by using (B.14) :

$$\begin{aligned}
 x_{t_{i+1}} &= e^{-\lambda t_{i+1}} f(t_{i+1}, x_{t_{i+1}}) \\
 &= e^{-\lambda t_{i+1}} \left(f(t_i, x_{t_i}) + \mu(e^{\lambda t_{i+1}} - e^{\lambda t_i}) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda s} dW_s \right) \\
 &= e^{-\lambda t_{i+1}} \left(x_{t_i} e^{\lambda t_i} + \mu(e^{\lambda t_{i+1}} - e^{\lambda t_i}) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda s} dW_s \right) \\
 &= x_{t_i} e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)} + \mu(1 - e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)}) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda(s-t_{i+1})} dW_s \\
 &= x_{t_i} e^{-\lambda \Delta_i} + \mu(1 - e^{-\lambda \Delta_i}) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda(s-t_{i+1})} dW_s
 \end{aligned} \tag{B.15}$$

Thus, the (conditional) expectation of $x_{t_{i+1}}$ is given by :

$$\mathbb{E}[x_{t_{i+1}} | x_{t_i}] = x_{t_i} e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)} + \mu(1 - e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)}) \tag{B.16}$$

and its variance is calculated by using Itô isometry :

$$\begin{aligned}
V[x_{t_{i+1}}|x_{t_i}] &= \mathbb{E}\left[\left(x_{t_{i+1}} - \mathbb{E}[x_{t_{i+1}}|x_{t_i}]\right)\left(x_{t_{i+1}} - \mathbb{E}[x_{t_{i+1}}|x_{t_i}]\right)\right] \\
&= \mathbb{E}\left[\int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda(s-t_{i+1})} dW_s \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sigma e^{\lambda(s-t_{i+1})} dW_s\right] \\
&= \sigma^2 e^{-2\lambda t_{i+1}} \mathbb{E}\left[\int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{2\lambda s} dW_s\right] = \sigma^2 e^{-2\lambda t_{i+1}} \mathbb{E}\left[\left[\frac{1}{2\lambda} e^{2\lambda s}\right]_{t_i}^{t_{i+1}}\right] \\
&= \frac{1}{2\lambda} \sigma^2 e^{-2\lambda t_{i+1}} \left(e^{2\lambda t_{i+1}} - e^{2\lambda t_i}\right) = \frac{\sigma^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\lambda(t_{i+1}-t_i)}\right) \\
&= \frac{\sigma^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\lambda\Delta_i}\right)
\end{aligned} \tag{B.17}$$

B.3.1.2 Calculation of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ using the exact solution of the Ornstein Uhlenbeck SDE

$$\begin{aligned}
h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) &= \mathcal{N}(y_i; x_i, \varsigma^2) \mathcal{N}\left(x_i; \mu \left(1 - e^{-\lambda\Delta_i}\right) + x_{i-1} e^{-\lambda\Delta_i}, \frac{\sigma^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\lambda\Delta_i}\right)\right) \\
&\quad \times \exp\left\{\alpha_{\nu_{i-1}} x_{i-1} - \frac{1}{2} \alpha_{\Lambda_{i-1}} x_{i-1}^2\right\} \times \exp\left\{\beta_{\nu_i} x_i - \frac{1}{2} \beta_{\Lambda_i} x_i^2\right\} \\
&= \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{x_i^2}{\varsigma^2}\right\}}{\sqrt{(2\pi)} \varsigma} \exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{y_i^2}{\varsigma^2} + y_i \frac{x_i}{\varsigma^2}\right\} \\
&\quad \times \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{(\mu(1-e^{-\lambda\Delta_i}) + x_{i-1} e^{-\lambda\Delta_i})^2}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})}\right\}}{\sqrt{(2\pi)} \sqrt{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})}} \exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{x_i^2}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})} + x_i \frac{\mu(1-e^{-\lambda\Delta_i}) + x_{i-1} e^{-\lambda\Delta_i}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})}\right\} \\
&\quad \times \exp\left\{\alpha_{\nu_{i-1}} x_{i-1} - \frac{1}{2} \alpha_{\Lambda_{i-1}} x_{i-1}^2\right\} \times \exp\left\{\beta_{\nu_i} x_i - \frac{1}{2} \beta_{\Lambda_i} x_i^2\right\} \\
&\propto \exp\left\{\left(\alpha_{\nu_{i-1}} - \frac{1}{2} \frac{(2\mu(1-e^{-\lambda\Delta_i})e^{-\lambda\Delta_i})}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})}\right) x_{i-1} - \frac{1}{2} \left(\alpha_{\Lambda_{i-1}} + \frac{e^{-2\lambda\Delta_i}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})}\right) x_{i-1}^2\right\} \\
&\quad \times \exp\left\{\left(\beta_{\nu_i} + \frac{\mu(1-e^{-\lambda\Delta_i})}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})} + \frac{y_i}{\varsigma^2}\right) x_i - \frac{1}{2} \left(\beta_{\Lambda_i} + \frac{1}{\varsigma^2} + \frac{1}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})}\right) x_i^2\right\} \\
&\quad \times \exp\left\{x_{i-1} x_i \frac{e^{-\lambda\Delta_i}}{\frac{\sigma^2}{2\lambda}(1-e^{-2\lambda\Delta_i})}\right\} \\
&= \exp\left\{-\frac{1}{2} (x_{i-1}, x_i) \Lambda_{i-1,i} (x_{i-1}, x_i)^T + (x_{i-1}, x_i) \nu_{i-1,i}^T\right\} = h_i^{\exp}(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)
\end{aligned} \tag{B.18}$$

B.3.1.3 Calculation of $h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)$ using the Euler discretization of the Ornstein Uhlenbeck SDE

$$\begin{aligned}
h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) &= \tilde{\alpha}_{i-1}(x_{i-1}, y_{1:i-1}, \theta) \psi_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) \tilde{\beta}_i(x_i, y_{i+1:n}, \theta), \quad i = 2 : n \\
&= \mathcal{N}(y_i; x_i, \varsigma^2) \mathcal{N}\left(x_i; x_{i-1} + \lambda(\mu - x_{i-1})\Delta_i, \sigma^2 \Delta_i\right) \\
&\quad \times \exp\left\{\alpha_{\nu_{i-1}} x_{i-1} - \frac{1}{2} \alpha_{\Lambda_{i-1}} x_{i-1}^2\right\} \times \exp\left\{\beta_{\nu_i} x_i - \frac{1}{2} \beta_{\Lambda_i} x_i^2\right\} \\
&= \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{x_i^2}{\varsigma^2}\right\}}{\sqrt{(2\pi)} \varsigma} \exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{y_i^2}{\varsigma^2} + y_i \frac{x_i}{\varsigma^2}\right\} \\
&\quad \times \frac{\exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{(x_{i-1} + \lambda(\mu - x_{i-1})\Delta_i)^2}{\sigma^2 \Delta_i}\right\}}{\sqrt{(2\pi)} \sqrt{\sigma^2 \Delta_i}} \exp\left\{-\frac{1}{2} \frac{x_i^2}{\sigma^2 \Delta_i} + x_i \frac{(x_{i-1} + \lambda(\mu - x_{i-1})\Delta_i)}{\sigma^2 \Delta_i}\right\} \\
&\quad \times \exp\left\{\alpha_{\nu_{i-1}} x_{i-1} - \frac{1}{2} \alpha_{\Lambda_{i-1}} x_{i-1}^2\right\} \times \exp\left\{\beta_{\nu_i} x_i - \frac{1}{2} \beta_{\Lambda_i} x_i^2\right\} \\
&\propto \exp\left\{\left(\alpha_{\nu_{i-1}} + \frac{\mu \lambda \Delta_i (\lambda \Delta_i - 1)}{\sigma^2 \Delta_i}\right) x_{i-1} - \frac{1}{2} \left(\alpha_{\Lambda_{i-1}} + \frac{(1 - \lambda \Delta_i)^2}{\sigma^2 \Delta_i}\right) x_{i-1}^2\right\} \\
&\quad \times \exp\left\{\left(\beta_{\nu_i} + \frac{\mu \lambda \Delta_i}{\sigma^2 \Delta_i} + \frac{y_i}{\varsigma^2}\right) x_i - \frac{1}{2} \left(\beta_{\Lambda_i} + \frac{1}{\varsigma^2} + \frac{1}{\sigma^2 \Delta_i}\right) x_i^2\right\} \\
&\quad \times \exp\left\{x_{i-1} x_i \frac{(1 - \lambda \Delta_i)}{\sigma^2 \Delta_i}\right\} \\
&= \exp\left\{-\frac{1}{2} (x_{i-1}, x_i) \Lambda_{i-1, i} (x_{i-1}, x_i)^T + (x_{i-1}, x_i) \nu_{i-1, i}^T\right\} = h_i^{\exp}(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta)
\end{aligned} \tag{B.19}$$

B.3.2 Cancer diffusion process

$$\begin{aligned}
h_i(x_{i-1}, x_i, y_i, \theta) &\propto \exp\{\alpha_{\nu_1} x_{i-1}^{[1]} + \alpha_{\nu_2} x_{i-1}^{[2]} + \alpha_{\nu_3} x_{i-1}^{[3]} + \alpha_{\nu_4} x_{i-1}^{[4]} - \frac{x_{i-1}^{[1]}}{2} \left(\alpha_{\Lambda_{11}} x_{i-1}^{[1]} + \alpha_{\Lambda_{21}} x_{i-1}^{[2]} + \alpha_{\Lambda_{31}} x_{i-1}^{[3]} + \alpha_{\Lambda_{41}} x_{i-1}^{[4]} \right) \\
&\quad - \frac{x_{i-1}^{[2]}}{2} \left(\alpha_{\Lambda_{12}} x_{i-1}^{[1]} + \alpha_{\Lambda_{22}} x_{i-1}^{[2]} + \alpha_{\Lambda_{32}} x_{i-1}^{[3]} + \alpha_{\Lambda_{42}} x_{i-1}^{[4]} \right) - \frac{x_{i-1}^{[3]}}{2} \left(\alpha_{\Lambda_{13}} x_{i-1}^{[1]} + \alpha_{\Lambda_{23}} x_{i-1}^{[2]} + \alpha_{\Lambda_{33}} x_{i-1}^{[3]} + \alpha_{\Lambda_{43}} x_{i-1}^{[4]} \right) \\
&\quad - \frac{x_{i-1}^{[4]}}{2} \left(\alpha_{\Lambda_{14}} x_{i-1}^{[1]} + \alpha_{\Lambda_{24}} x_{i-1}^{[2]} + \alpha_{\Lambda_{34}} x_{i-1}^{[3]} + \alpha_{\Lambda_{44}} x_{i-1}^{[4]} \right) \} \\
&\quad \times \exp \left\{ -\frac{1}{2} \log \{ |h_i^4 (b_{11} b_{22} b_{33} b_{44} - b_{11} b_{22} b_{34} b_{43} - b_{12} b_{21} b_{33} b_{44} + b_{12} b_{21} b_{34} b_{43})| \} \right\} \\
&\quad \times \exp \left\{ \frac{1}{2} \left(a_1 h_i + x_{i-1}^{[1]} \right) \left(\frac{b_{22} h_i \left(a_1 h_i + x_{i-1}^{[1]} \right) - b_{12} h_i \left(a_2 h_i + x_{i-1}^{[2]} \right)}{b_{11} b_{22} h_i^2 - b_{12} b_{21} h_i^2} \right) \right. \\
&\quad \quad + \frac{1}{2} \left(a_2 h_i + x_{i-1}^{[2]} \right) \left(\frac{b_{11} h_i \left(a_2 h_i + x_{i-1}^{[2]} \right) - b_{21} h_i \left(a_1 h_i + x_{i-1}^{[1]} \right)}{b_{11} b_{22} h_i^2 - b_{12} b_{21} h_i^2} \right) \\
&\quad \quad + \frac{1}{2} \left(a_3 h_i + x_{i-1}^{[3]} \right) \left(\frac{b_{44} h_i \left(a_3 h_i + x_{i-1}^{[3]} \right) - b_{34} h_i \left(a_4 h_i + x_{i-1}^{[4]} \right)}{b_{33} b_{44} h_i^2 - b_{34} b_{43} h_i^2} \right) \\
&\quad \quad \left. + \frac{1}{2} \left(a_4 h_i + x_{i-1}^{[4]} \right) \left(\frac{b_{33} h_i \left(a_4 h_i + x_{i-1}^{[4]} \right) - b_{43} h_i \left(a_3 h_i + x_{i-1}^{[3]} \right)}{b_{33} b_{44} h_i^2 - b_{34} b_{43} h_i^2} \right) \right\} \\
&\quad \times \exp\{\beta_{\nu_1} x_i^{[1]} + \beta_{\nu_2} x_i^{[2]} + \beta_{\nu_3} x_i^{[3]} + \beta_{\nu_4} x_i^{[4]} - \frac{x_i^{[1]}}{2} \left(\beta_{\Lambda_{11}} x_i^{[1]} + \beta_{\Lambda_{21}} x_i^{[2]} + \beta_{\Lambda_{31}} x_i^{[3]} + \beta_{\Lambda_{41}} x_i^{[4]} \right) \\
&\quad - \frac{x_i^{[2]}}{2} \left(\beta_{\Lambda_{12}} x_i^{[1]} + \beta_{\Lambda_{22}} x_i^{[2]} + \beta_{\Lambda_{32}} x_i^{[3]} + \beta_{\Lambda_{42}} x_i^{[4]} \right) - \frac{x_i^{[3]}}{2} \left(\beta_{\Lambda_{13}} x_i^{[1]} + \beta_{\Lambda_{23}} x_i^{[2]} + \beta_{\Lambda_{33}} x_i^{[3]} + \beta_{\Lambda_{43}} x_i^{[4]} \right) \\
&\quad - \frac{x_i^{[4]}}{2} \left(\beta_{\Lambda_{14}} x_i^{[1]} + \beta_{\Lambda_{24}} x_i^{[2]} + \beta_{\Lambda_{34}} x_i^{[3]} + \beta_{\Lambda_{44}} x_i^{[4]} \right) \} \\
&\quad \times \exp \left\{ \frac{2y_i (x_i^{[1]} + x_i^{[2]})^{\frac{1}{3}} - (x_i^{[1]} + x_i^{[2]})^{\frac{2}{3}}}{2\zeta^2} \right\} \\
&\quad \times \exp \left\{ x_i^{[1]} \left(\frac{b_{12} h_i x_i^{[2]} - b_{22} h_i x_i^{[1]} + 2 \left(b_{22} h_i \left(a_1 h_i + x_{i-1}^{[1]} \right) - b_{21} h_i \left(a_2 h_i + x_{i-1}^{[2]} \right) \right)}{2 \left(b_{11} b_{22} h_i^2 - b_{12} b_{21} h_i^2 \right)} \right) \right. \\
&\quad \quad + x_i^{[2]} \left(\frac{b_{21} h_i x_i^{[1]} - b_{11} h_i x_i^{[2]} + 2 \left(b_{11} h_i \left(a_2 h_i + x_{i-1}^{[2]} \right) - b_{12} h_i \left(a_1 h_i + x_{i-1}^{[1]} \right) \right)}{2 \left(b_{11} b_{22} h_i^2 - b_{12} b_{21} h_i^2 \right)} \right) \\
&\quad \quad + x_i^{[3]} \left(\frac{b_{34} h_i x_i^{[4]} - b_{44} h_i x_i^{[3]} + 2 \left(b_{44} h_i \left(a_3 h_i + x_{i-1}^{[3]} \right) - b_{43} h_i \left(a_4 h_i + x_{i-1}^{[4]} \right) \right)}{2 \left(b_{33} b_{44} h_i^2 - b_{34} b_{43} h_i^2 \right)} \right) \\
&\quad \quad \left. + x_i^{[4]} \left(\frac{b_{43} h_i x_i^{[3]} - b_{33} h_i x_i^{[4]} + 2 \left(b_{33} h_i \left(a_4 h_i + x_{i-1}^{[4]} \right) - b_{34} h_i \left(a_3 h_i + x_{i-1}^{[3]} \right) \right)}{2 \left(b_{33} b_{44} h_i^2 - b_{34} b_{43} h_i^2 \right)} \right) \right\}
\end{aligned} \tag{B.20}$$

where $a_l \equiv a_l(Z_t, \theta)$ and $b_{lm} \equiv b_{lm}(Z_t, \theta)$, $l, m \in \{1, 2, 3, 4\}$,

$$\begin{aligned}
a_1(Z_t, \theta) &= r_M Z_t^{[1]} - s_{MD} Z_t^{[1]} + s_{DM} Z_t^{[2]} - s_A Z_t^{[4]} Z_t^{[1]} - d_M^{[T]} Z_t^{[3]} Z_t^{[1]}, \\
a_2(Z_t, \theta) &= r_D Z_t^{[2]} + s_{MD} Z_t^{[1]} - s_{DM} Z_t^{[2]} + s_A Z_t^{[4]} Z_t^{[1]}, \\
a_3(Z_t, \theta) &= -d_T Z_t^{[3]} + b_{TM} Z_t^{[3]}, \quad a_4(Z_t, \theta) = -d_A Z_t^{[4]} + l_A^{\text{prod}} b_{TA} Z_t^{[3]},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
b_{11}(Z_t, \theta) &= (r_M Z_t^{[1]} + s_A Z_t^{[1]} Z_t^{[4]} + s_{DM} Z_t^{[2]} + s_{MD} Z_t^{[1]} + d_M^{[T]} Z_t^{[1]} Z_t^{[3]}), \\
b_{12}(Z_t, \theta) &= b_{21}(Z_t, \theta) = (-s_A Z_t^{[1]} Z_t^{[4]} - s_{DM} Z_t^{[2]} - s_{MD} Z_t^{[1]}), \\
b_{22}(Z_t, \theta) &= (r_D Z_t^{[2]} + s_A Z_t^{[1]} Z_t^{[4]} + s_{DM} Z_t^{[2]} + s_{MD} Z_t^{[1]}), \quad b_{33}(Z_t, \theta) = (b_T Z_t^{[1]} Z_t^{[3]} + d_T Z_t^{[3]}), \\
b_{34}(Z_t, \theta) &= (b_{43}(Z_t, \theta) = b_T l_A Z_t^{[1]} Z_t^{[3]}), \quad b_{44}(Z_t, \theta) = (b_T l_A^2 Z_t^{[1]} Z_t^{[3]} + d_A Z_t^{[4]}),
\end{aligned}$$

MODÉLISATION STOCHASTIQUE ET ESTIMATION DE LA CROISSANCE TUMORALE

Résumé : Cette thèse porte sur la modélisation mathématique de la dynamique du cancer ; elle se divise en deux projets de recherche. Dans le premier projet, nous estimons les paramètres de la limite déterministe d'un processus stochastique modélisant la dynamique du mélanome (cancer de la peau) traité par immunothérapie [6]. L'estimation est réalisée à l'aide d'un modèle statistique non-linéaire à effets mixtes et l'algorithme SAEM, à partir des données réelles de taille tumorale mesurée au cours du temps chez plusieurs patients. Avec ce modèle mathématique qui ajuste bien les données, nous évaluons la probabilité de rechute du mélanome (à l'aide de l'algorithme Importance Splitting [64]), et proposons une optimisation du protocole de traitement (doses et instants du traitement). Nous proposons dans le second projet, une méthode d'approximation de vraisemblance basée sur une approximation de l'algorithme Belief Propagation [67] à l'aide de l'algorithme Expectation-Propagation [62], pour une approximation diffusion du modèle stochastique de mélanome observée chez un seul individu avec du bruit gaussien. Cette approximation diffusion (définie par une équation différentielle stochastique) n'ayant pas de solution analytique, nous utilisons une méthode d'Euler pour approcher sa solution (après avoir testé la méthode d'Euler sur le processus de diffusion d'Ornstein Uhlenbeck). Par ailleurs, nous utilisons une méthode d'approximation de moments pour faire face à la multidimensionnalité et la non-linéarité de notre modèle. A l'aide de la méthode d'approximation de vraisemblance, nous abordons l'estimation de paramètres dans des Modèles de Markov Cachés.

Mots clés— cancer, immunothérapie, modélisation stochastique, modèle de Markov caché, approximation diffusion, approximation de moment, Modèle à Effets Mixtes, SAEM, Importance Splitting, optimisation de traitement, Expectation Propagation, Belief Propagation

STOCHASTIC MODELING AND ESTIMATION OF TUMOR GROTH

Abstract: This thesis is about mathematical modeling of cancer dynamics ; it is divided into two research projects. In the first project, we estimate the parameters of the deterministic limit of a stochastic process modeling the dynamics of melanoma (skin cancer) treated by immunotherapy [6]. The estimation is carried out with a nonlinear mixed-effect statistical model and the SAEM algorithm, using real data of tumor size. With this mathematical model that fits the data well, we evaluate the relapse probability of melanoma (using the Importance Splitting algorithm [64]), and we optimize the treatment protocol (doses and injection times). We propose in the second project, a likelihood approximation method based on an approximation of the Belief Propagation algorithm [67] by the Expectation-Propagation algorithm [62], for a diffusion approximation of the melanoma stochastic model, noisily observed in a single individual. This diffusion approximation (defined by a stochastic differential equation) having no analytical solution, we approximate its solution by using an Euler method (after testing the Euler method on the Ornstein Uhlenbeck diffusion process). Moreover, a moment approximation method is used to manage the multidimensionality and the non-linearity of the melanoma mathematical model. With the likelihood approximation method, we tackle the problem of parameter estimation in Hidden Markov Models.

Keywords— cancer, immunotherapy, stochastic modeling, Mixed Effects Models, SAEM, Importance Splitting, treatment optimization, Expectation Propagation, Belief Propagation, Hidden Markov Model, Diffusion Approximation, Moment Closure Approximation