

Estimation paramétrique de modèles mixtes définis par des équations différentielles : une approche basée sur le contrôle optimale [1]

Quentin Clairon ^{1,2,3*}, Chloé Pasin ^{4,5}, Irene Balelli ⁶, Rodolphe Thiébaud ^{1,2,3}, Mélanie Prague ^{1,2,3}

1 - Université de Bordeaux, Inria Bordeaux Sud-Ouest.

2 - Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Equipe SISTM, UMR1219, F-33000 Bordeaux, France.

3 - Vaccine Research Institute, F-94000 Creteil, France.

4 - Institute of Medical Virology, University of Zurich.

5 - Department of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Zurich, Switzerland.

6 - Université Côte d'Azur, INRIA Sophia Antipolis, EPIONE Research Project, Valbonne, France.

* corresponding author : quentin.clairon@u-bordeaux.fr

Introduction Nous présentons une méthode d'estimation pour les modèles non-linéaires mixtes basés sur des équations différentielles ordinaires (EDO). Ces modèles sont cruciaux en épidémiologie, pharmacocinétique/pharmacodynamique pour analyser l'évolution d'une population entière tout en prenant en compte l'hétérogénéité des sujets qui la constitue. Leur pertinence dépend de la qualité de l'estimation de leurs paramètres, un problème pour lequel des méthodes d'inférence bayésiennes ou basées sur le maximum de vraisemblance ont été développées. Néanmoins, ces dernières souffrent généralement du même écueil, elles ne prennent pas en compte la présence d'erreur de modèle, ce qui affecte la précision des estimations. Cette erreur est quasiment automatique pour des modèles issus de simplification du système étudié. En outre, ces méthodes nécessitent d'inférer les conditions initiales de chaque sujet, augmentant ainsi la complexité du problème. Enfin, la qualité de l'estimation peut se dégrader rapidement en présence de paramètres difficilement identifiables. C'est pourquoi nous proposons ici une nouvelle méthode d'estimation palliant ces problèmes.

Méthode Nous définissons notre estimateur par l'introduction d'une version perturbée de l'EDO initiale incorporant un écart possible entre la dynamique de chaque sujet et celle supposée par le modèle. Cet écart est estimé en résolvant un problème de contrôle optimal arbitrant la fidélité aux données et au modèle initial. Cette relaxation de l'EDO prend en compte l'erreur de modèle et limite son action sur l'estimation. De plus, le terme d'écart permet d'introduire une pénalisation (de type Tychonov) qui régularise l'estimation en présence de paramètres difficilement identifiables. Enfin, les outils numériques utilisés pour résoudre le problème de contrôle évitent l'estimation des conditions initiales. Pour s'assurer de la précision de notre méthode, nous la comparons avec le maximum de vraisemblance sur données simulées sur un modèle d'évolution d'anticorps après injection d'un vaccin contre le virus Ebola. Nous procédons ensuite à l'inférence du même modèle à partir de données réelles issus d'essais de phase I réalisés par le consortium EBOVAC1.

Résultats Les résultats de simulations par Monte-Carlo montrent que notre méthode mène à des estimations plus précises pour l'ensemble des paramètres que le maximum de vraisemblance. La différence est plus marquée pour les paramètres difficilement identifiables et/ou en présence d'erreur de modèle. L'estimation via les données de phase I rejoint l'analyse de Pasin et al. [2] et illustre l'utilité de notre méthode pour l'analyse de données réelles. En outre, l'estimation des écarts entre la dynamique des sujets et celle supposée par l'EDO a mis en lumière la présence d'erreur de modèle.

Discussion Nous avons identifié trois problèmes pour les méthodes classiques d'estimation, la dégradation de leur performance en présence d'erreur de modèle et/ou de paramètres difficilement identifiables et leur besoin d'inférer les conditions initiales. Pour pallier à cela, nous avons construit une méthode relaxant la contrainte imposée par le modèle sur la dynamique de chaque sujet en introduisant une perturbation estimée en résolvant un problème de contrôle. A l'avenir, nous voudrions automatiser la détection d'erreur de modèle faite ici pour l'analyse des données cliniques en construisant des tests statistiques à partir des perturbations estimées.

[1] Quentin Clairon, Chloé Pasin, Irene Balelli, Rodolphe Thiébaud, Mélanie Prague (2021). Parameter estimation in nonlinear mixed effect models based on ordinary differential equations: An optimal control approach. ([hal-03335826](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03335826))

[2] Pasin, C., I. Balelli, T. Van Effeltherre, V. Bockstal, L. Solfrosi, M. Prague, M. Douoguih, and R. Thiébaud (2019). Dynamics of the humoral immune response to a prime-boost ebola vaccine: quantification and sources of variation. *Journal of virology* 93 (18), e00579-19.