

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

UN MODÈLE DE PATIENT POUR LA SIMULATION DES PARCOURS DE
SOIN

QUENTIN GILLI

DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUE ET DE GÉNIE INDUSTRIEL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAITRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE INDUSTRIEL)

DÉCEMBRE 2014

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

UN MODÈLE DE PATIENT POUR LA SIMULATION DES PARCOURS DE SOIN

présenté par : GILLI Quentin

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. BASSETTO Samuel, Doctorat, président

M. FRAYRET Jean-Marc, Ph. D., membre et directeur de recherche

Mme LAHRICHI Nadia, Ph. D., membre et codirectrice de recherche

M. ROUSSEAU Louis-Martin, Ph. D., membre

REMERCIEMENTS

Pour commencer, j'aimerais remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce mémoire. En premier lieu, il convient de souligner le rôle de mon directeur de mémoire Jean-Marc Frayret pour sa grande implication et son soutien tout au long de cette réalisation. Malgré les nombreux doutes suscités par ce projet à son commencement, il a su garder une motivation et une direction propre à l'accomplissement de cette première partie du projet. Je tiens à remercier également ma codirectrice, Nadia Lahrichi pour son soutien.

Je remercie également les deux autres membres de l'équipe de recherche de polytechnique que sont Elnaz Karimi, pour son aide dans le projet et Karam Mustapha, pour avoir codé les parties développées de la plateforme. Ainsi que toute autre personne de Polytechnique qui m'a aidé durant ces deux ans.

Je suis également reconnaissant envers Barbara Reney et Phill Troy qui ont fait tous leurs possibles pour soutenir et faire avancer ce projet au sein de l'hôpital Général Juif de Montréal. Je remercie également toutes les personnes, médecin et infirmière, qui ont bien voulu nous accorder du temps pour répondre à nos questions et faire avancer notre compréhension du système de santé.

Finalement, je tiens à remercier le FRQS et l'hôpital Général Juif de Montréal pour l'acceptation de mon projet et leur soutien financier.

RÉSUMÉ

Le cancer est la première cause de mortalité au Canada et presque la moitié de la population canadienne en développera un. Le traitement du cancer se caractérise par la convergence de nombreux services (ambulatoire, hospitalier, clinique, nutritionnel, etc.) et donc une complexité organisationnelle pour leur intégration. Pour diminuer l'impact de cette maladie sur la société, augmenter le taux de guérison et la qualité de vie, des mesures de standardisation de l'approche thérapeutique ont été mises en place. Ainsi pour améliorer ces standards il est nécessaire de tester régulièrement de nouvelles approches autant thérapeutiques qu'organisationnelles. Mais ces tests sont coûteux et longs à mettre en place.

Ce mémoire développe les bases d'une plateforme de simulation capable de simuler l'ensemble de la trajectoire de soin du cancer colorectal, de l'arrivée du patient jusqu'à la fin de son traitement, tout en prendre en compte les ressources utilisées ainsi que l'aspect physiologique et psychologique des patients. Celle-ci permettrait d'effectuer un grand nombre de tests organisationnels en quelques heures et aidera à la gestion de l'hôpital.

Plus spécifiquement ce mémoire détaille un modèle d'évolution du cancer colorectal en fonction du temps et des traitements qui lui sont appliqués sur l'ensemble de son développement de son apparition à la fin des traitements n'effectuent pas le patient. De plus, un modèle préliminaire de la prise de décision du médecin quant au traitement à suivre par le patient est également décrit.

Le modèle d'évolution du cancer, en plus de servir de base pour la plateforme de simulation, pourra servir d'outil d'aide à la décision pour le traitement des patients.

ABSTRACT

Cancer is the leading cause of death in Canada, and almost half of the Canadian population will develop one. The treatment of cancer is characterized by the convergence of many services (ambulatory, hospital, clinical, nutritional, etc.) and therefore an organizational complexity for their integration. To reduce the impact of this disease on society, increase the cure rate and quality of life, action to standardize the therapeutic approach were implemented. And to improve these standards it is necessary to test regularly _ new therapeutic approaches and organizational. But these tests are expensive and time consuming to implement.

This paper develops the foundations of a simulation platform able to simulate the whole trajectory of care for colorectal cancer, when the patient arrives until the end of treatment, while taking into account the resources used as well as physiological and psychological aspects of patients. This would allow doing a large number of organizational tests in a few hours and helping the management of the hospital.

More specifically, this paper describes a model of evolution of the colorectal cancer over time and treatments, over his entire development time from his appearance until the end of patient's treatment. In addition, a preliminary model of decision-making by the doctor for treatment to be followed by the patient is also disclosed.

The evolution model of cancer, in addition to serving as a basis for the simulation platform, can be used as a tool for decision support in the treatment of patients.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT	V
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XI
LISTE DES ANNEXES.....	XII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION ET CONTEXTE	1
1.1 Contexte	2
1.1.1 Impact du cancer sur la société	2
1.1.2 Le projet	4
1.2 Objectifs et Problématique.....	6
1.3 Structure du mémoire.....	9
CHAPITRE 2 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	10
2.1 Simulation à base d'agents.....	10
2.1.1 Définition	10
2.1.2 Simulation à base d'agents dans le domaine médical	12
2.1.3 Types et architectures d'agents	13
2.2 Modèles de l'évolution du cancer	16
2.2.1 Modèles d'évolution de la tumeur.....	16
2.2.2 Modèles d'évolution des métastases	18
2.3 Modèles de prise de décision de traitement	19

CHAPITRE 3	MÉTHODOLOGIE	20
3.1	Objectifs spécifiques de recherche	20
3.2	Méthodologies de recherche.....	20
3.2.1	Construction et validation du modèle d'évolution du cancer.....	20
3.2.2	Construction du modèle préliminaire de décision du choix de traitement.....	22
CHAPITRE 4	ARTICLE 1 : PATIENT MODEL FOR COLORECTAL CANCER CARE TRAJECTORY SIMULATION	23
4.1	Introduction	23
4.2	Research Objective and General Methodology.....	24
4.2.1	Project general and specific objectives	24
4.2.2	Agent-based modeling paradigm	25
4.2.3	Research methodology	26
4.3	State of art	27
4.3.1	Simulation technics and applications in the medical domain	28
4.3.2	Agent-based simulation in the medical domain	29
4.4	Patient agent models.....	31
4.4.1	Conceptual model.....	31
4.4.2	Cancer evolution model	33
4.4.3	Model integration	41
4.4.4	Observed state vs. actual state.....	42
4.5	Model validation	44
4.5.1	First experiment.....	45
4.5.2	Second experiment	51
4.6	Conclusion and future work	53
CHAPITRE 5	MODÈLE PRÉLIMINAIRE DE DÉCISION DE CHOIX TRAITEMENT	61

5.1	Analyse du processus pratique de décision	61
5.2	Modèle préliminaire conceptuel	62
5.3	Travaux futurs	64
CHAPITRE 6 CONCLUSION ET TRAVAUX FUTURS		65
6.1	Discussion générale	65
6.2	Limites de la méthode	65
6.3	Leçons et apprentissages	66
6.4	Travaux futurs	66
BIBLIOGRAPHIE		67
ANNEXES		73

LISTE DES TABLEAUX

Table 4.1: Calibration results	47
Table 4.2: Comparative analysis and Euclidian distance	49
Table 4.3: second set of parameters for Protocol a Study 1.....	50

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Taux d'incidence TINA pour tous les cancers [2].....	3
Figure 1.2 : Taux d'incidence TINA pour le cancer colorectal [2].....	4
Figure 4.1: General conceptual model	32
Figure 4.2: estimation of parameters a (Red = Gompertz curve ; Blue = Exponential curve).....	35
Figure 4.3: Drug concentration (Dotted line is oral, plain line is injection)	37
Figure 4.4: Drug concentration (long injection).....	37
Figure 4.5: Tumour's diameter in mm over time	38
Figure 4.6: Metastases growth dynamic.....	39
Figure 4.7: Distribution of T1 to T4 according to tumour size.	43
Figure 4.8: Curves explaining the selection of T_1 , T_2 and T_d	46
Figure 4.9: Comparative analysis.....	48
Figure 4.10: Response rate as a function of the dose intensity	52
Figure 5.1 : Schéma de l'agent médical.	62

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AHRQ	Agency for Healthcare research and quality
APVP	Années potentielles de vie perdues
ASCO	American society of clinical oncology
CEPO	Comité de l'évolution de la pratique en oncologie
CR	Complet response
DS	Stable disease
FRQS	Fonds de recherche du Québec en santé
NCCN	National comprehensive cancer network
NCI	National cancer institute
PD	Progressive disease
PDSI	Projet de développement stratégique innovant
PR	Partial response
SBA	Simulation à base d'agents
SED	Simulation à évènements discrets
SMC	Simulation de Monte-Carlo
SSD	Simulation de systèmes dynamique
TINA	Taux d'incidence normalisé selon l'âge

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A - ARBRE DE POSSIBILITÉ DE TRAITEMENT POUR LE CANCER RECTAL	73
ANNEXE B - CODE MAPLE POUR LE PROTOCOL 1	75

CHAPITRE 1 INTRODUCTION ET CONTEXTE

Le traitement du cancer se caractérise par la convergence de nombreux services et traitements sur une durée importante, ce qui entraîne une complexité dans l'organisation de leur intégration. Pour diminuer l'impact de cette maladie sur la société, augmenter le taux de guérison et la qualité de vie des patients, des mesures de standardisation de l'approche thérapeutique ont été mises en place. Ainsi pour améliorer continuellement ces standards, il est nécessaire de tester régulièrement de nouvelles approches autant thérapeutiques qu'organisationnelles. Mais ces tests sont coûteux et longs à mettre en place.

Une plateforme de simulation capable de simuler l'ensemble de la trajectoire de soin du cancer de l'arrivée du patient jusqu'à la fin de son traitement, tout en prenant en compte les ressources utilisées ainsi que l'aspect physiologique et psychologique des patients serait un outil d'une grande valeur. En permettant d'effectuer un grand nombre de tests organisationnels en quelques heures, elle pourrait aider à la gestion d'un hôpital. Mais ses bénéfices ne s'arrêteraient pas là, en plus de la gestion des capacités elle pourrait également être utilisée dans la formation des médecins pour tester leur prise de décision.

Développer une plateforme de simulation avec ces capacités, c'est le projet d'un groupe de travail de Polytechnique Montréal en collaboration avec l'hôpital Général Juif de Montréal. Dans un premier temps elle se destine aux trajectoires de soin du cancer colorectal. Ce mémoire détaille la première étape de modélisation associée à cette plateforme. Cette étape consiste à la création d'un modèle d'évolution du cancer en fonction du temps et des traitements qui lui sont appliqués. Ce modèle décrit l'évolution du cancer sur l'ensemble de la trajectoire de soin et ainsi l'impact de celle-ci sur la maladie du patient. De plus, les bases d'un modèle de prise de décision du traitement à effectuer en fonction de la pathologie du patient sont également détaillées. Cette étape est une base importante pour la plateforme de simulation parce que le traitement de la maladie est le principal aboutissement d'une trajectoire de soin. De plus, l'évolution du cancer impacte l'ensemble des ressources de l'hôpital impliquées dans son traitement. Avoir une bonne estimation des temps de guérison et des moyens nécessaires est essentiel pour la plateforme de simulation qui se destine à être un outil organisationnel.

Dans la partie suivante, le contexte du projet sera développé avec notamment l'impact du cancer sur la société. Par la suite les objectifs et problématique du mémoire seront abordés.

1.1 Contexte

La première sous partie détaille les répercussions du cancer sur la société, pour mieux appréhender les enjeux de l'amélioration de son traitement. La deuxième décrit le contexte nécessaire à connaître sur le traitement du cancer et place ce projet dans le programme dont il est issu en plus de présenter les ambitions de celui-ci.

1.1.1 Impact du cancer sur la société

Pour mieux comprendre l'impact du cancer sur notre société et ainsi la nécessité des projets le diminuant, cette partie dévoile quelques chiffres à propos du cancer en général puis du cancer colorectal. Le cancer est la première cause de mortalité au Canada avec 29.8 % de la population et dans le monde [1], devant les maladies cardiovasculaires qui touchent 25.2 % de la population canadienne. En 2000, avec 17,4 milliards de dollars il représentait la quatrième maladie la plus coûteuse au Canada. En raison de notre population vieillissante, ces coûts sont appelés à augmenter.

Environ 2 Canadiens sur 5 développeront un cancer au cours de leur vie (41 % de femmes et 46 % d'hommes), ce qui représente 191 300 personnes et environ 1 Canadien sur 4 en mourra, ce qui constitue 76 600 personnes. Les hommes sont un peu plus nombreux que les femmes à développer un cancer au Canada. Même si les Canadiens qui développeront un cancer auront en grande majorité (89 %) plus de 50 ans, il peut survenir à tout âge et son incidence à un plus jeune âge peut être particulièrement dévastatrice. Ainsi, d'après Statistique Canada, en 2009, le cancer était la principale cause de décès lié à la maladie chez les enfants de moins de 15 ans.

De façon globale, le rapport de survie relative à cinq ans chez les personnes ayant reçu un diagnostic de cancer est de 63 %, mais celui-ci varie grandement selon le type de cancer. Le cancer est également la principale cause de décès prématuré, évalué selon les années potentielles de vie perdues (APVP). Les APVP fournissent une méthode alternative de mesure des taux de mortalité qui tient compte de l'espérance de vie moyenne et accorde plus de poids aux décès survenant à un jeune âge [2]. Un autre indice utilisé pour décrire l'évolution de l'incidence du cancer est le taux d'incidence normalisé selon l'âge (TINA), qui représente le nombre de nouveaux cas de cancer pour 100 000 personnes, ajustés selon la répartition par âge de la

population canadienne en 1991, afin de tenir compte des changements dans la distribution de l'âge au fil du temps.

Entre 1985 et 2014, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté régulièrement. Cependant les taux d'incidence normalisés selon l'âge (TINA) ont diminué chez les hommes et ont augmenté légèrement chez les femmes comme le montre la Figure 1-1.

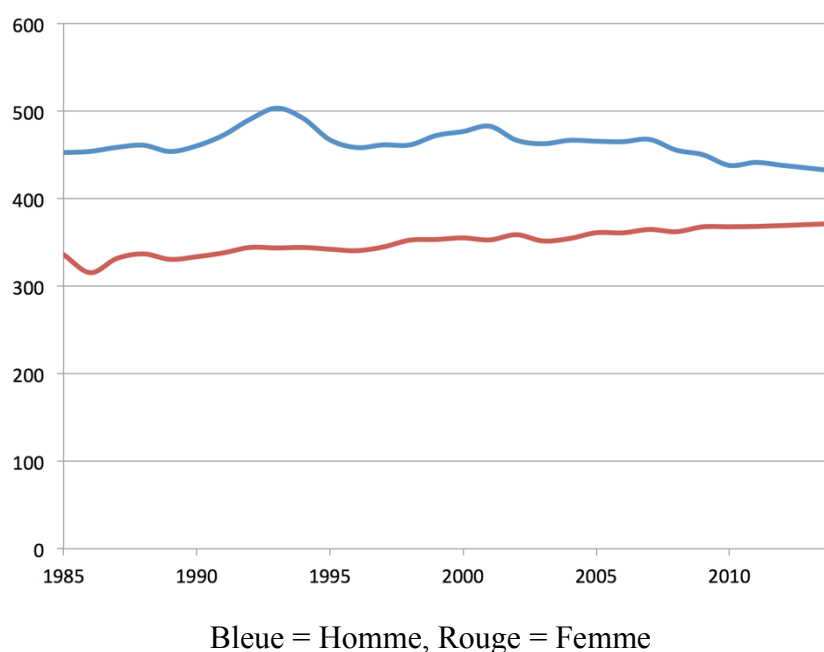


Figure 1.1 : Taux d'incidence TINA pour tous les cancers [2]

Son augmentation chez les femmes est essentiellement due à l'accroissement du taux d'incidence de trois cancers, celui du mélanome, de la thyroïde et de l'utérus.

Les cancers du poumon, du sein, du colorectal et celui de la prostate représenteront plus de la moitié des nouveaux cas de cancer (52 %). Le cancer du sein est le premier type de cancer chez les femmes tandis que le cancer colorectal est le troisième cancer le plus courant chez les hommes et les femmes. Ce dernier est la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes et la troisième chez la femme. Son taux de décès continue à diminuer tant chez les hommes (2,7 % par année depuis 2004) que chez les femmes (1,8 % par année depuis 2000).

La Figure 1-2 montre l'évolution du taux d'incidence TINA depuis 1985 pour le cancer colorectal [2] :

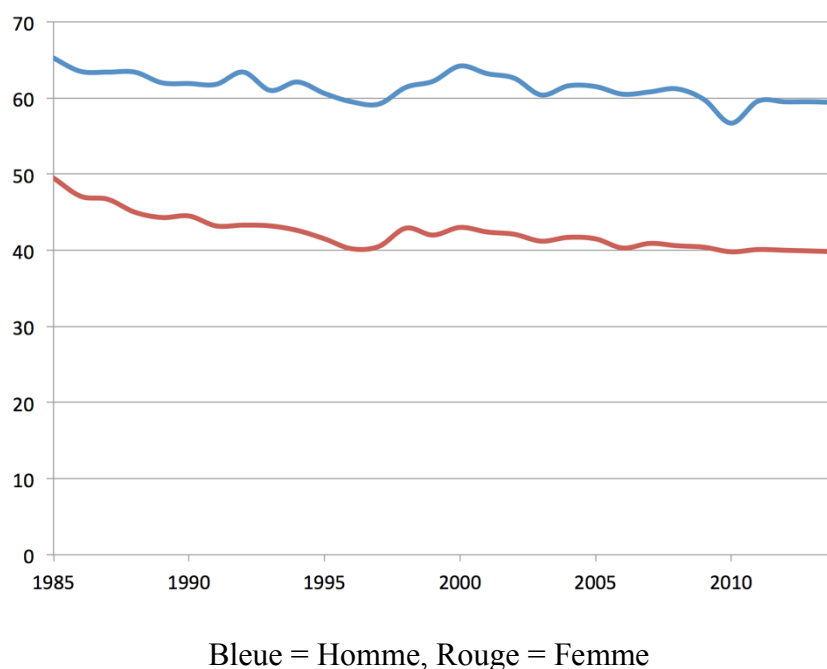


Figure 1.2 : Taux d'incidence TINA pour le cancer colorectal [2]

Le taux d'incidence du cancer colorectal baisse légèrement depuis 1985 autant chez les hommes que chez les femmes. Ceci est en partie dû à la détection précoce de celui-ci.

Pour le taux de mortalité, grâce à l'amélioration des traitements (principalement la chimiothérapie) il baisse depuis 2004 chez les hommes et depuis 200 chez les femmes. Mais il reste le deuxième en cause de décès sur l'ensemble de la population et c'est pourquoi il est important de continuellement améliorer les traitements.

1.1.2 Le projet

La volonté d'assurer aux patients d'un hôpital, ou d'un réseau d'hôpitaux, des soins de grande valeur est une préoccupation incessante chez les professionnels de la santé à tous les niveaux : dans les services médicaux ou cliniques, lors des opérations quotidiennes, en service de soins de santé, chez les gestionnaires aussi bien qu'au sein des équipes de recherche. C'est pourquoi l'optimisation des services de soins associés aux cancers est au cœur de cette étude.

Des mesures ont été prises pour améliorer les résultats des traitements du cancer. Les « Guides » de traitement, mis à jour régulièrement, décrivent les procédures à suivre dans les cas de cancers selon l'évolution et le type des tumeurs. Ces guides sont le résultat de consensus scientifiques et cautionnés par des agences gouvernementales ou des associations professionnelles dont la mission est d'édicter des normes de bonnes pratiques standardisées conduisant à des résultats mesurables d'un très haut niveau de qualité (CEPO, NCCN, ASCO, NCI, AHRQ). De plus, l'application clinique de ces standards est contrôlée non seulement à l'interne, mais également par le biais d'un système d'agrément national (Agrément Canada).

Par ailleurs, la prise de décision dans le choix d'un traitement peut refléter des disparités liées à la formation professionnelle des spécialistes ou des intervenants et à la prise en compte relative du type de traitements désirés par le patient lui-même. La participation du patient dans la prise de décision relative à son traitement reste complexe et souvent liée à une approche locale [3, 4]. Il n'est donc pas certain que l'application de cet ensemble de bonnes pratiques, bien qu'essentielle, soit uniforme et qu'elle résulte dans une trajectoire de soins des plus efficaces [5] ni dans l'atteinte d'une qualité de soins toujours des plus élevées [6].

Afin d'optimiser les services de soins associés au cancer, la simulation par ordinateur des trajectoires de soins en utilisant les modèles d'agent est l'approche choisie par cette étude. La simulation par ordinateur n'est pas nouvelle. Elle est utilisée dans beaucoup de domaines lorsque la réalisation d'études empiriques s'avère difficile ou coûteuse. La construction de modèles virtuels de phénomènes observables permet donc la réalisation d'études difficilement réalisables, voire impossibles, sans cette technologie.

Le projet de plateforme de simulation s'inscrit dans un vaste Projet de développement stratégique innovant financé par le Fonds de recherche du Québec en santé (FRQS) en collaboration avec l'Hôpital Général Juif de Montréal. Ce projet vise à accroître la valeur des soins aux patients. Pour cela, il a pour but d'augmenter la productivité hospitalière et d'adapter les pratiques cliniques hospitalières aux conditions des personnes âgées et aux personnes atteintes de multiples maladies chroniques. L'idée pour réaliser ces ambitions est de changer la stratégie classique qui consiste à imposer des façons de faire aux patients, aux prestataires de soins et aux gestionnaires de l'hôpital et faire en sorte que le système hospitalier et son réseau soient le résultat des activités conjointes des patients, des prestataires et des gestionnaires.

Ce projet est divisé en quatre Axes :

- **Axe 1** : L'identification des trajectoires de soins observées chez les patients pour y associer les types d'utilisation des services de santé, leur intensité, leurs couts et leur qualité.
- **Axe 2** : L'association des processus décisionnels cliniques et de gestion aux trajectoires de soins observées, à l'utilisation, aux couts et à la qualité des soins.
- **Axe 3** : La simulation sur ordinateur des trajectoires de soins ambulatoires et hospitaliers optimisées, en utilisant les modèles d'agent.
- **Axe 4** : La modification des pratiques cliniques et de gestion

Le projet de plateforme de simulation fait bien sur partie de l'axe 3 de ce projet pour lequel Dr L Rosenberg et JM Frayret sont responsables. L'objectif de cet axe est de développer un modèle de décision holistique qui intègre les paramètres de l'état de santé, des caractéristiques du patient et du système de santé pour trier, à l'admission à l'hôpital, les patients vers des trajectoires de soins optimisés. Le résultat attendu est une modélisation innovante des interactions des patients avec le système de soins qui s'exprime par le développement et la validation d'un nouveau paradigme de soins. Ce paradigme éclairera la gestion des équilibres « capacité – demande », des files d'attente, des conséquences inattendues des innovations, de l'amélioration de la qualité et des comportements des acteurs.

L'application de la simulation à base d'agents a donc pour but de créer un système de services de santé virtuel dont chaque paramètre et chaque composante sont contrôlables (ex : profile des patients, nombre et disponibilité des ressources, règles de décision), avec lequel il est possible de réaliser des expériences contrôlées pour étudier différentes stratégies de soins. Plus précisément, ce mémoire est une première étape dans l'élaboration des modèles de simulations utilisées pour répondre à l'objectif de cet axe comme nous allons le voir dans la prochaine partie.

1.2 Objectifs et Problématique

Les buts de la plateforme de simulation seront nombreux. En effet, en plus de répondre aux objectifs de l'axe 3 du projet, son utilisation pourra être étendue à d'autre domaine comme l'éducation des médecins, en testant leur prise de décision sur une population de patient virtuel

par exemple. Pour rappel, la finalité principale de la plateforme de simulation est d'effectuer de nombreux tests organisationnels, tout en prenant en compte les paramètres de l'état de santé physique et cognitif du patient ainsi que ceux du système décisionnel. Ceci servira à orienter dès l'admission les patients vers des trajectoires de soins optimisés. Par ailleurs, cet outil sera utile dans la gestion des ressources de l'hôpital en permettant de réaliser des tests de capacité des services avec une prise en compte de la santé et qualité de vie des patients. Tout ceci dans le but d'augmenter la productivité hospitalière.

Ainsi pour pouvoir simuler l'ensemble de la trajectoire de soin de l'admission du patient à la fin de son traitement, il est nécessaire de modéliser beaucoup de parties interdépendantes et fondamentalement différentes dans leur fonctionnement, comme il sera vu dans la description du modèle conceptuel de cette simulation. Dans ce mémoire, l'attention est portée sur la modélisation de l'évolution du cancer, la prise de décision des médecins quant au choix du traitement à suivre pour le patient ainsi que le lien entre ces deux parties.

Réaliser un modèle d'évolution du cancer en fonction du temps et des traitements qui lui sont appliqués est une étape importante dans le développement de cette plateforme de simulation, car le traitement de la maladie est le principal aboutissement d'une trajectoire de soin. De plus, l'évolution du cancer impacte l'ensemble des ressources de l'hôpital impliquées dans son traitement. Avoir une bonne estimation des temps de guérison et des moyens nécessaires est essentiel pour la plateforme de simulation qui se destine à être un outil organisationnel. Par ailleurs, pour faciliter son intégration, il est indispensable de lier les sorties du modèle avec les indicateurs réels utilisés dans la prise de décision du traitement. Pour connaître ces indicateurs, il faut comprendre comment les médecins prennent leurs décisions et c'est pourquoi un modèle préliminaire de prise de décision est également présenté dans ce mémoire. De plus, il est important de modéliser la prise de décision, car elle détermine l'organisation des ressources utilisées.

Par ailleurs, pour créer un modèle d'évolution globale du cancer sur l'ensemble de la trajectoire de soin qui servira de base à la plateforme d'évolution il faut prendre en compte les objectifs finaux de la plateforme. Ainsi, les objectifs de la plateforme définissent des règles dans les utilisations possibles du modèle. Dans notre cas, le modèle doit être rapide d'utilisation pour

pouvoir simuler un grand nombre de patients, mais également avoir une grande capacité d'adaptation en fonction des paramètres de la population à simuler.

De nombreux modèles mathématiques d'évolution du cancer existent pour une partie spécifique de son évolution. Mais assez peu d'entre eux sont validés avec des données réelles d'un point de vue organisationnel. En effet, ils ont plus valeur de prouesse mathématique pour refléter le comportement de quelques patients plutôt que de modèles rapides d'utilisation et statistiquement valable sur une population de patient. Ainsi, choisir un équilibre entre précision et rapidité est l'un des défis de ce mémoire. Par ailleurs, aucune étude n'a la volonté de modéliser l'ensemble de l'évolution du cancer. Dans ces conditions, l'intégration des parties d'évolution dans un ensemble global en gérant la continuité et sa validité sur l'ensemble de la trajectoire de soin est un autre défi dans la réalisation de ce modèle.

Dans un premier temps, notre modèle développé ici ne prendra pas en compte tous les cas possibles de traitements du cancer. En effet, même si actuellement il existe seulement 3 catégories de traitements utilisés pour lutter contre le cancer qui sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie ; chaque catégorie de traitement possède un très grand nombre de solutions différentes qui n'impactent pas de la même façon sur le cancer et le corps du patient. Par exemple, il y a plusieurs médicaments possibles pour la chimiothérapie et ceux-ci peuvent être utilisés avec des protocoles différents. De plus, ces traitements peuvent être administrés seuls ou en combinaisons, ce qui crée alors des interactions à prendre en compte. En raison du très grand nombre de données à collecter pour simuler chaque solution de traitement, nous prendrons en compte dans ce mémoire, seulement quelques traitements de chaque catégorie appliqués séparément.

Ainsi, les objectifs généraux de cette étude sont :

- Développer un modèle du comportement du cancer d'un patient capable de répliquer de façon réaliste l'évolution du cancer en situation d'évolution libre et de traitements;
- Développer un modèle préliminaire du processus de décision de choix du traitement impliquant le patient et le physicien.

1.3 Structure du mémoire

La suite de ce mémoire porte tout d'abord sur une revue de la littérature dans les domaines de la simulation à base d'agent, des modèles d'évolution du cancer et des modèles de prise de décision dans le Chapitre 2. Puis le chapitre 3 détaille les objectifs spécifiques de recherche ainsi que la méthodologie de recherche. Le Chapitre 4 présente un article détaillant le modèle d'évolution global du cancer et les résultats de la validation. Ensuite, le Chapitre 5 détaille un modèle préliminaire du processus de décision dans le choix de traitement du patient. Et finalement, le Chapitre 6 propose une discussion des résultats obtenus et finalement une conclusion présente les pistes de recherche future.

CHAPITRE 2 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans ce chapitre, il sera abordé tout d'abord une clarification du paradigme de simulation à base d'agent, qui est celui utilisé pour la plateforme, accompagné d'une description des différentes techniques de simulation informatique et de leurs objectifs. Ceci sera suivi d'une présentation de l'utilisation de la technique de simulation à base d'agent dans le domaine médical. Puis d'une définition de l'architecture d'agent et leur utilisation dans le domaine médical. Après ceci, nous aborderons les études des différentes parties de l'évolution du cancer et enfin des modèles de prise de décision.

2.1 Simulation à base d'agents

2.1.1 Définition

Avant de définir le paradigme principal de notre simulation qu'est l'approche à base d'agent, revenons sur l'utilisation de la simulation informatique en général et les différentes techniques qui la compose.

L'utilisation de la simulation est particulièrement pertinente pour étudier la complexité intrinsèque des systèmes dynamiques, dont le comportement émerge des interactions d'une multitude d'éléments. Les systèmes impliqués dans les questions liées à la santé sont de nature complexe puisqu'ils mettent en œuvre de nombreux systèmes : artificielle (par exemple, urgence, services de santé), biologique (par exemple, la croissance de la tumeur du système immunitaire) ainsi que psychosocial (par exemple, patients, famille, médecin). La plupart des techniques de simulation ont été utilisées pour étudier et analyser ces systèmes, comme la simulation Monte-Carlo (SMC), Simulation à événements discrets (SED), la dynamique des systèmes (DS) et la simulation multi-agents (SBA). L'étude réalisée par Mustafee en 2010 [7] introduit ces techniques et examine en particulier les applications de la simulation par ordinateur dans des contextes liés à la santé entre 1970 et 2007. En général, les simulations informatiques peuvent être utilisées pour mieux comprendre les impacts de configurations spécifiques, de décisions politiques, grâce à l'utilisation de l'ordinateur pour émuler de façon virtuelle des systèmes réels. Les simulations par ordinateur peuvent également être utilisées dans les établissements scolaires afin de développer des compétences spécifiques, dans lequel les élèves contrôlent une partie des variables informatiques grâce à des interfaces utilisateurs.

La simulation Monte-Carlo utilise, à plusieurs reprises, un ensemble aléatoire de valeurs dont les distributions de probabilité sont connues (c'est à dire, l'environnement), afin de calculer les résultats d'un modèle mathématique ou un algorithme (par exemple, un modèle de système), à partir duquel il est possible de déduire le comportement général ou les performances de ce système. Il est utilisé dans la pratique, lorsque le comportement du système ne peut pas être facilement calculé de manière analytique.

La simulation à événements discrets vise à créer des modèles de simulation des systèmes de type file d'attente, où le temps se déplace vers l'avant, soit par incréments de temps égaux, soit d'un événement à l'autre. Les événements et les flux entre les composants du système se produisent selon des distributions de probabilité connues, des processus spécifiques, des temps de transit et des règles de priorité.

De même, la simulation de systèmes dynamiques a pour objectif de modéliser des systèmes complexes afin d'analyser leur comportement général. Cependant, DS utilise une approche de modélisation hiérarchique, ou « top-down », basée sur les stocks, les flux, les boucles de rétroaction et les retards, afin de simuler les interactions complexes entre les composants d'un système. En d'autres termes, la DS vise à capter l'effet d'entraînement des modifications de ces composants dans tout le système, afin de modéliser et d'étudier le comportement non linéaire résultant du système. La DS modélise les dépendances mutuelles entre ces composants. Par conséquent, il ne modélise pas les interactions élémentaires entre les différents éléments du système, ce que la simulation multi-agent vise à modéliser et simuler.

La simulation multi-agent est un outil de simulation émergent [8], qui adopte une approche hiérarchique inverse, ou « bottom-up », pour modéliser les comportements individuels et les interactions des éléments d'un système, appelés agents. Par conséquent, au lieu de modéliser les relations entre les composants d'un système, la SBA capte la façon dont les différents éléments (par exemple, des patients, des médecins, des cellules) d'un système se comportent à l'égard de leur propre environnement local et de leur état, ainsi que leur manière d'interagir, de communiquer, de prendre les décisions collectives, ou d'influencer les autres. Le paradigme de modélisation SBA utilise des modèles théoriques pour capturer les comportements individuels, ainsi le comportement global du système émerge de ces interactions, des comportements élémentaires et de l'état dynamique de l'environnement. Comme la SED, la SBA nécessite une

répétition des expériences de simulation, car les valeurs de l'environnement sont générées de façon aléatoire lors de chaque simulation. Les applications de l'SBA peuvent impliquer quelques agents logiciels intelligents, ou des millions d'agents réactifs ou hybrides. Les architectures d'agent seront vues juste après la partie suivante, où nous allons détailler quelque utilisation de ABS dans le domaine médical.

2.1.2 Simulation à base d'agents dans le domaine médical

La gestion des opérations des soins de santé est un domaine qui est particulièrement bien adapté pour les SBA, car elle implique de nombreuses personnes qui interagissent de différentes manières. La SBA est capable de modéliser explicitement ces individus et les interactions entre eux, ce qui facilite la découverte de comportement du système qui ne peut pas être observée à l'aide d'autres méthodes.

Dans le domaine médical, cette technique a ainsi été appliquée dès l'année 1979 pour améliorer la gestion des ressources humaines et hospitalières et les rendez-vous patients [9, 10]. Parmi les méthodes de simulation, celle à base d'agents logiciels [8, 11] a prouvé son utilité dans des environnements plus complexes pour simuler par exemple la circulation au sein des départements d'urgence ou dans les services de soins [12-14]. Dans ces études, aucune donnée réelle n'avait été utilisée contrairement à notre approche.

En ce qui concerne les objectifs et les champs des études, ils sont extrêmement variés. L'étude réalisée par Roberts en 2011 [15] mentionne les domaines d'études suivants : les systèmes hospitaliers, les départements hospitaliers, les soins ambulatoires, la planification des systèmes de soins de santé, les modèles de soins de santé et la prise de décision médicale. Dans la même ligne, [7] mentionnent que ces modèles sont utilisés pour étudier les différents types de questions, y compris le risque de la santé, la rentabilité des stratégies de soins aux patients, la transmission des maladies, l'organisation des services de santé et l'évaluation des politiques de santé publique.

Par exemple, [16] utilise la SBA pour réorganiser les services d'urgence de l'hôpital. Plus récemment, plusieurs techniques de simulation ont été utilisées en combinaison pour capturer différents aspects du système de soins de santé. [17] utilisent à la fois la SED et la SBA pour modéliser un système de soins de santé, dans laquelle les patients choisissent l'hôpital dans lequel ils souhaitent se faire soigner sur la base d'une fonction d'utilité linéaire additive de trois facteurs (la

réputation de l'hôpital, sa distance et son temps d'attente). Enfin, [18] propose une des premières études systématiques visant à comparer la DS et la SBA. Sur la base d'un modèle mathématique simple des interactions entre une tumeur et les cellules immunitaires, les auteurs ont conclu que les deux paradigmes de modélisation ne sont pas toujours équivalents.

Malgré de bons résultats la SBA reste marginale par rapport aux autres techniques de simulation dans le médical. En effet [7] identifie 200 articles qui utilisent l'une de ces techniques de simulation sur des questions liées à la santé. Plus de 70 % de ces études utilisent la SMC, tandis que 20 % utilisent SED. Plus marginalement, moins de 9 %, et seulement 1 % de ces études utilisent respectivement, la DS et la SBA.

À notre connaissance aucune littérature n'a relaté une simulation à base d'agents dans un centre de cancérologie afin d'améliorer les trajectoires des patients, ce qui confirme l'originalité de cette étude.

2.1.3 Types et architectures d'agents

Selon le modèle développé, deux sortes d'agents sont généralement identifiés, simples (réactif) et intelligents (cognitif). Les agents intelligents, au comportement non réactif, sont capables de planifier leurs propres actions dans des contextes décisionnels complexes. Dans un environnement hospitalier, ils représentent donc généralement les personnes ou les services complexes (exemple : un groupe de personnes travaillant ensemble) impliqués dans le déroulement des activités de soins tels que : les médecins (généralistes ou spécialistes), les infirmières, les gestionnaires administrateurs, le personnel et les patients. Pour aller plus loin, l'étude [19] fixe les propriétés suivantes pour le concept d'agent :

- **L'autonomie** : l'agent agit sans l'intervention directe d'un tiers (humain ou autres) et n'est soumis à aucun contrôle sur son travail ni sur son état interne ;
- **La réactivité** : l'agent est attentif à son environnement de travail et capable de faire face aux changements dans ce cadre d'une manière propice ;
- **La pro-activité** : l'agent doit être capable de montrer des comportements dirigés par des buts internes, en prenant des initiatives ;

- **La sociabilité** : les agents sont en interaction entre eux grâce à des langages de communication et des règles de sociabilité communes. Les agents communiquent entre eux et créent des règles de sociabilités qui leur sont propres.

C'est vers ce type d'agent que s'oriente notre modélisation du patient et du médecin.

Au contraire, les agents simples, au comportement prévisible, représentent généralement des services simples, dont la performance est bien connue tels que : les systèmes d'information, les secrétariats ou les laboratoires de l'hôpital.

Dans la littérature, il existe quelques architectures d'agent prédéfinies (comme l'architecture InterRRaP utilisée dans notre modèle préliminaire de prise de décision), mais dans la plupart des études, elle est redéfinie pour mieux correspondre au besoin spécifique.

L'architecture d'agent InteRRaP (Integration of Reactive Behavior and Rational Planning), [20] utilisé en premiers lieux pour gérer les chaînes de production. Elle est composée d'une hiérarchie de trois couches parallèles :

- La première couche, « Comportements », constitue la partie réactive de l'agent. Ce dernier réagit aux modifications de l'environnement en fonction de règles d'actions définies pour la réalisation de tâches routinières.
- La deuxième couche, « Planification Locale », constitue la partie cognitive de l'agent. Celle-ci permet la sélection de plans génériques orientés vers des buts.
- La troisième couche, « Coopération », concerne la planification coopérative pour la modélisation et la gestion des interactions avec les autres agents.

Dans la plupart des simulations organisationnelles du domaine médical, les agents qu'ils soient patients, médecins ou infirmières sont de type réactif et leurs comportements sont très spécifiques à l'objet de la simulation. En effet, pour les études [12, 21-23] qui se concentrent sur la simulation des urgences pour en retirer les performances en fonction de différentes configurations, les agents sont vus comme des ressources se déplaçant dans l'hôpital avec des temps de processus prédéfinis. La modélisation dans ces études concerne surtout les types de traitement associé à leur temps et ressources nécessaires pour les effectuer, mais tout ceci reste prédéfini avant la simulation. C'est uniquement la distribution d'arrivée des patients ainsi que les ressources disponibles qui changent à chaque simulation [24]. Plus spécifiquement, les temps de

déplacements des agents à travers l'hôpital sont également pris en compte dans certaines de ces études, mais ils peuvent également faire l'objet de simulation à part entière comme dans [25] qui modélise l'évacuation d'un hôpital subissant un incendie ou [26] qui effectue des simulations pour tester les différentes configurations de transport du matériel sale et propre dans l'hôpital.

Dans [17], l'agent patient possède un comportement plus réfléchi, car il choisit l'hôpital pour se faire traiter en fonction de différents critères tels que la qualité de soin et les temps d'attente. Son choix étant le résultat d'un algorithme simple.

Pour trouver des agents patients plus complexes et prenants en compte au moins quelques aspects de la maladie du patient, il faut regarder des études qui modélisent les personnes diabétiques. En effet [27] veut modéliser l'interaction entre le patient (atteint de diabète de types II) et le médecin pour identifier l'impact de cette négociation sur l'efficacité du traitement et son coût. Ou même [28] modélise de manière assez complète un patient diabétique en prenant en compte l'évolution de sa maladie et son choix dans le type de traitement, ce que l'on cherche à faire ici pour le traitement du cancer.

2.2 Modèles de l'évolution du cancer

Dans cette section, nous allons décrire la littérature qui nous a permis de modéliser l'évolution du cancer. Nous aborderons en premiers lieux les modèles d'évolution de la tumeur puis ceux d'évolution des métastases. Bien que les modèles d'évolution des métastases utilisent les modèles d'évolution tumorale, ils seront présentés dans une partie distincte. Chacune de ces deux parties que sont l'évolution de la tumeur et celle des métastases décrit seulement les types de modèles disponibles ainsi qu'un rapide historique de leur apparition. Dans le Chapitre 4, les modèles choisis seront détaillés lors de la description du modèle d'évolution du cancer.

2.2.1 Modèles d'évolution de la tumeur

Il existe de nombreux modèles mathématiques de croissance tumorale basée essentiellement sur les mathématiques des modèles de dynamique de populations [29]. La formulation de base de modèles de population a été développée par Maltus à la fin du 18^e siècle et s'écrit sous la forme différentielle qui suis, avec $X_p(t)$ la taille de la tumeur en fonction du temps :

$$\underbrace{\text{Variation}}_{X_p'(t)} = \underbrace{\text{Nombre de naissances} - \text{Nombre de morts}}_{g(X_p(t))}$$

Une des formules les plus utilisées pour $g(x)$ est une loi empirique décrite par Gompertz en 1825 [29] qui a été appliquée pour la première fois dans un contexte biologique en 1923 par [30]. En 1965 [31], ont montré que cette formule pouvait décrire la croissance d'un organisme vivant comme le cochon de Guinée sur une période beaucoup plus grande que les autres formules de l'époque comme le modèle logistique [32], ou exponentiel. La formule de Gompertz se présente sous la forme suivante :

$$g(x) = a * x * \ln \left(\frac{b}{x} \right)$$

Où « a » désigne le taux de croissance de la tumeur et « b » sa taille maximale.

Dans les années 1990, plus de modèles d'évolution tumorale ont été publiés que dans l'ensemble des années précédentes [33]. Mais ces modèles sont surtout développés pour prendre en compte

des interactions au niveau moléculaire et ainsi comprendre les mécanismes intrinsèques de l'évolution du cancer. Par exemple, le modèle de Gyllenberg-Webb [34] décompose l'évolution de la tumeur en plusieurs phases, ou celui décrit par Michor en 2005 [35] prend en compte les différentes probabilités de mutations génétiques de la tumeur au cours du temps pour décrire son évolution, ils sont par conséquent peu utilisables pour des questions organisationnelles.

Bien qu'il existe de nombreux modèles pour chaque partie du traitement du patient, il n'y a pas vraiment de volonté de les rassembler pour avoir une modélisation de l'ensemble du cancer de son émission jusqu'à sa guérison ou la mort du patient. Ainsi, après avoir vu les modèles d'évolution libre de la tumeur nous allons maintenant nous intéresser au modèle mathématique sous les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie.

En ce qui concerne la chimiothérapie, les modèles sont également nombreux. L'idée principale est d'ajouter les effets de la chimiothérapie à un modèle d'évolution libre déjà existant. Pour modéliser l'impact du traitement et donc quantifier cet effet, il faut connaître l'évolution du médicament dans l'organisme et donc faire appel à des modèles de pharmacocinétique [36]. Ceux-ci peuvent être plus ou moins complexes suivant leur prise en compte des différentes fonctions biologiques de notre corps ou de la combinaison de médicaments ayant des actions distinctes au niveau cellulaire [29]. Ainsi [37, 38] sont deux modèles prenant en compte des effets au niveau cellulaire. Un modèle intéressant pour notre étude puisqu'il a été validé avec des données réelles sur le cancer colorectal avec deux types de chimiothérapie est le [39], de plus comme il a été utilisé de manière statistique, il a été développé pour être suffisamment économe en temps de calcul.

En ce qui concerne la radiothérapie, les modèles sont moins diversifiés dans la mesure où le modèle linéaire quadratique est bien reconnu dans le domaine [40]. De la même manière que les modèles de pharmacocinétique, celui-ci peut être combiné avec différent type d'évolution tumorale [41] ou légèrement modifier pour prendre en compte plus d'effet biologique et ainsi améliorer sa précision [42].

2.2.2 Modèles d'évolution des métastases

La mortalité du cancer vient surtout de sa propagation à des sites distants que l'on nomme des métastases [43]. En effet, il est assez facile pour un chirurgien de retirer la tumeur principale du corps du patient et à ce dernier à guérir de l'opération. Mais la multiplicité des lieux métastatiques rend caduc l'emploi de cette technique sur l'ensemble des sites, qui de plus ne sont pas tous détectables.

Alors que beaucoup de modèles mathématiques de croissance tumorale ont été développés, grâce à un engouement de la part des mathématiciens, il a fallu attendre les années 1970 pour que des expérimentations quantifient la dynamique du processus de propagation des métastases. En 1976 [44], propose un premier modèle déterministe du processus métastatique à partir d'une tumeur.

Actuellement, la grande majorité des modèles du processus métastatique se base sur les mathématiques des modèles de population [45]. L'idée est de modéliser l'ensemble des tumeurs présent dans le corps du patient comme une population de tumeur régité chacune par une loi d'évolution, qui peut être n'importe laquelle de celle vue précédemment, et une loi de propagation. Cette distribution peut-être, soit continue, les équations différentielles par partie la régissant sont alors appelées modèle de « Lotka-McKendrick » ou modèle de « McKendrick-von Foerster », soit discrète, et le système d'équations différentielles couplées est alors appelé équations « Becker-Doering » [46]. Il est très important d'avoir bien choisi la loi d'évolution des tumeurs précédemment, car suivant celle utilisée avec les modèles de propagation métastatiques il peut apparaitre deux problèmes. Le premier constitue la difficulté de résolution des équations formées. Le deuxième est le temps de calcul nécessaire pour produire les résultats. Un modèle assez reconnu dans la littérature moderne est celui développé par Iwata en 2000 [47] et possède une distribution continue.

2.3 Modèles de prise de décision de traitement

La décision concernant le patient peut être vue comme une succession de deux décisions : la première est prise par le médecin et concerne les traitements disponibles pour ce patient ainsi que les résultats espérés de ceux-ci. Celle-ci est généralement prise par le médecin grâce à l'application des guides de traitements ainsi qu'avec ces préférences personnelles. La deuxième est prise par le médecin et le patient ensemble et concerne le choix définitif du traitement à suivre. Cette décision est principalement formalisée par les trois modèles conceptuels suivant : le **modèle paternaliste** [48, 49] où le médecin prend toutes les décisions, le **modèle informatif** [50] où le patient prend toutes les décisions après avoir été informé des choix par le médecin, et pour finir le **modèle partagé** [51] qui implique un partage d'information entre ces deux acteurs et un choix défini ensemble.

Il est également possible de trouver dans la littérature d'autres modèles, développés pour des applications spécifiques, tel que le « Decisional Model of Stress and Coping » [52] développé pour comprendre la prise de décision du traitement du cancer du sein dans le contexte de récurrence. Ou encore d'autres modèles non développés spécifiquement pour le domaine médical, mais qui peuvent être adaptés à ce type de décision comme le « conflict-theory model » [53].

Mais s'il y a beaucoup de modèles conceptuels ou spécifiques, il y a nettement moins de modèles pratiques et adaptables existent. Dans le médical et plus précisément pour le cancer colorectal une aide à la décision a été développée grâce à la méthode AHP et un arbre de décision [54]. Pour d'autres cancers, il existe également deux autres modèles, intéressants pour ce projet, qui cherchent à reproduire le résultat de la prise de décision. Le premier utilise des «Machines à vecteurs de support» [55] complété par des algorithmes génétiques pour combiner à la fois une précision de diagnostic et justification de ce choix [56]. Le second croise les variables de préférence du patient et du médecin avec les caractéristiques de la maladie en se basant sur le modèle conceptuel de la décision partagée [57].

CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE

Cette section présente la démarche suivie ainsi que les étapes méthodologiques réalisées au cours de ce projet pour atteindre les objectifs généraux de recherche définis à la section 1.2., et cela pour les aspects du modèle, soit l'évolution du cancer et la prise de décision du traitement

3.1 Objectifs spécifiques de recherche

Afin d'atteindre les objectifs généraux de cette étude et de valider la capacité des modèles à répliquer la réalité, nous proposons les objectifs spécifiques suivants :

- Modéliser l'impact de chaque traitement sur le cancer en trouvant des modèles existants qui correspondent à nos besoins ou en adaptant des modèles existants;
- Intégrer dans un modèle global d'évolution;
- Associer les résultats du modèle global avec les mesures et la classification du cancer utilisé en pratique pour la prise de décision;
- Valider ce modèle global avec des données réelles;
- Proposer un modèle de décision de choix de traitement simplifié, capable de répliquer le comportement du processus de décision dans un contexte sans complexité particulière.

3.2 Méthodologies de recherche

La méthodologie de la recherche comporte deux grandes approches, pour chacun des deux aspects du présent projet.

3.2.1 Construction et validation du modèle d'évolution du cancer

Premièrement, pour modéliser l'évolution du cancer, nous avons en premier lieu recensé les modèles d'évolution existants dans la littérature pour chaque traitement du cancer, mais également ceux pour son évolution hors traitement puisque la trajectoire de soin comporte des temps d'attente et de repos. Une fois cette recension effectuée il sera nécessaire de choisir les modèles utilisés dans notre simulation tout en prenant en compte les objectifs futurs de la plateforme. Il faudra garder à l'esprit que la plateforme devra simuler un grand nombre de

patients dans un temps acceptable (quelques heures) pour faciliter l'utilisation de celle-ci, ainsi un critère de choix est le rapport entre précision et temps de calcul. En conséquence, le choix des modèles dans chaque partie du traitement sera effectué en comparant les modèles entre eux dans les conditions d'utilisation nécessaire au bon fonctionnement de la plateforme. Par exemple, les modèles d'évolution libre doivent être comparés sur une grande période de temps puisqu'il est nécessaire, comme nous le verrons au Chapitre 4, de simuler l'évolution du cancer de son apparition jusqu'au début du traitement. La référence pour ces comparaisons sera le modèle validé avec des données réelles qui possède les meilleurs résultats. Ensuite, nous choisirons le modèle correspondant le mieux à notre utilisation. Le regroupement des modèles choisi en gérant la continuité de leurs résultats et paramètres sera l'étape suivante. Pour définir les plages de référence des nombreux paramètres utilisés, il faudra trouver des études le mesurant si celui-ci fait référence à une valeur physiologique déterminable. Pour les paramètres ne faisant pas référence à des valeurs physiologiques possibles à déterminer leurs domaines seront pris sur des études utilisant le même modèle dans des conditions similaires au nôtre.

Avant d'effectuer des comparaisons entre les résultats du modèle et ceux d'études cliniques, il faudra faire en sorte que les résultats de sortie du modèle soient de même nature que les résultats de ces études cliniques et donc traduire les résultats des modèles mathématiques.

Ensuite, en ce qui concerne l'évaluation de la capacité du modèle à répliquer la réalité, nous proposons de réaliser deux tests de validation. Le premier test consiste à vérifier la précision du modèle dans le cadre d'études cliniques publiques réalisées dans des conditions relativement spécifiques (même protocole appliqué à plusieurs patients). Les données de ces études utilisées seront les caractéristiques de la population testée, que nous reproduirons en sélectionnant les patients virtuels générés avec le même processus de sélection que les études, qui sera détaillé dans le Chapitre 4 (des patients de stade 4 uniquement avec des métastases dépassant les 5 cm de diamètre), mais également toutes les caractéristiques du traitement que sont la dose moyenne, le protocole d'administration et le temps de traitement moyen. Pour calibrer correctement le modèle sur ces études il sera utilisé une méthode par dichotomie sur les paramètres et ainsi trouvé l'ensemble des paramètres qui donne les meilleurs résultats.

Le second test a pour but de vérifier la capacité du modèle à interpoler les résultats observés dans le cadre de plusieurs études cliniques où certaines variables de traitement peuvent varier (doses

différentes, protocoles de traitement différent, temps de traitement différents). Pour cela, nous étudierons les réactions du modèle à ces changements (dose et temps de traitement) et les comparerons avec leur impact dans la réalité, tout en gardant les mêmes caractéristiques pour la population virtuelle testée. Le lien entre les indicateurs nécessaires à la prise de décision des médecins et les sorties du modèle a été fait en déterminant, grâce à des études, la valeur des seuils à appliquer aux sorties pour obtenir les indicateurs qui y sont reliés.

3.2.2 Construction du modèle préliminaire de décision du choix de traitement

En ce qui concerne le modèle de décision de choix de traitement, nous avons vu dans la revue de la littérature, qu'il faut distinguer le processus médical d'identification du ou des traitements possibles en fonction de l'état du patient, et celui du choix du traitement qui implique le patient.

Dans un premier temps, nous proposons d'étudier ces deux processus afin d'identifier leurs aspects les plus fondamentaux à modéliser. Pour cela, nous proposons dans un premier temps d'étudier les pratiques de l'hôpital et les retranscrire en comportement décisionnel. En pratique, les décisions d'identification du ou des traitements sont prises dans le cadre de « tumor board ». Dans ces comités, plusieurs spécialistes donnent leur opinion sur le choix du traitement. Dans la mesure où ce processus peut être très complexe, la démarche méthodologique qui a été retenue consiste à étudier les guides de traitement appliqués par les médecins et d'en retirer la logique des choix. Par la suite cette logique sera confrontée, clarifiée et validée grâce à des entretiens dirigés avec les personnes en charge de prendre ces décisions.

Dans un deuxième temps, à partir de cette analyse, nous proposons de développer un modèle général conceptuel décrivant les grandes fonctions de décision qui devront ultimement être intégrées à la plateforme de simulation.

CHAPITRE 4 ARTICLE 1 : PATIENT MODEL FOR COLORECTAL CANCER CARE TRAJECTORY SIMULATION

Abstract

Colorectal cancer is a diagnosis of particular concern for older Canadians. It is the second cancer in terms of rate of incidence and mortality among Canadians after lung cancer. Treatment of colorectal cancer requires a complex decision-making process of treatment. These treatments may involve surgery and either pre- or post-operative radiation or chemotherapy, which can have a great impact on quality of life of patients due to the rigorous requirements of treatment and the inconvenient side effects. This paper is the first developmental step of an agent-based simulation platform aiming at simulating colorectal cancer patient care trajectories in a hospital. In this paper, we describe a virtual patient agent, which includes a cancer evolution model, capable of replicating cancer behaviour in response to treatment. Simulation results show promising interpolation results with respect to chemotherapy dosage. However, the model ability to interpolate different administration protocols is still limited, and therefore require calibration for each protocol.

Keywords

Agent-based simulation; cancer evolution model; virtual patient.

4.1 Introduction

Almost half Canadians (41 % women and 46 % men) will develop cancer during their lifetime and 88 % of them are older than fifty [1]. Lung, breast, colorectal and prostate cancers represent more than half of all new cancer cases (52 %). Breast cancer is the leading type of cancer among women, while colorectal cancer is the third most common cancer among men and women. Cancer is the leading cause of death in Canada and in the world [2] with 29.8 % of the population affected, compared to 26.6 % for cardiovascular diseases. Furthermore, in 2000, cancer was the

fourth most expensive disease in Canada with \$ 17.4 billions spent. Colorectal cancer is considered the second leading cause of cancer death among men and the third among women.

Cancer treatment is characterized by the convergence of many services including ambulatory, hospitals, clinical, nutritional, psychological, and sports medicine, which coordination and integration condition treatment success and patient quality of life. In order to reduce the impact of this disease and increase the cure rate and the patient quality of life, it is necessary to develop and evaluate new therapeutic and organizational approaches. This study deals with this goal and is the first methodological step toward creating a simulation platform of care trajectories of colorectal cancer patients. This simulation platform aims at simulating many elements of the hospital environment, from care resources to patient physiology and psychology profiles, in order evaluate the many impacts of organizational changes of care trajectories.

First, this paper describes the general scope of this simulation project and presents a state of the art of agent-based simulation. Next, the general conceptual model of the simulation is described. Then, we present our cancer evolution, which, which is then tested and validated using two separate experiments.

4.2 Research Objective and General Methodology

This section introduces the general objectives and limits of this study, and presents the general methodology used to achieve the objectives.

4.2.1 Project general and specific objectives

Providing high-quality care is a priority among health professionals. However, resources are limited and their utilization must be optimized in order to meet high quality standard and patients unique profile. Therefore, the challenge faced by care providers and managers is to design organizational and medical processes that will deliver the right treatment, to the right patient, at the right time using the right resources. This study is part of a comprehensive project, which aims at developing a computer simulation environment of patient care trajectories in order to evaluate new approaches to increase hospital productivity and adapt hospital clinical practice conditions for the elderly and patients with multiple chronic diseases.

Ultimately, the simulation model will include:

- the physical health of the patient;
- the cognitive state of the patient;
- the psychosocial state of the patients;
- the hospital resources, staff and physicians.

In other words, factors such as socio-demographic and environmental characteristics, as well as the characteristics of the organizational and decision-making systems, will be used to simulate patient care trajectories, from their diagnosis to the end of the treatment. The expected result of this project is an innovative modeling of the interactions between the patients and the health care system, and ultimately, the development and validation of a new approach of providing cares. This simulation environment will support the simultaneous optimization of resources utilization and care quality by assessing the performance of multiple patient care trajectories in a virtual hospital based on reengineered organizational and medical procedure of the Montreal General Jewish Hospital. This paper focuses specifically on the first developmental step of this simulation model, which concerns the development of an agent-based model of colorectal cancer patients. This includes a general conceptual model and a cancer evolution model under different kinds of treatment. The next section introduces agent-based simulation.

4.2.2 Agent-based modeling paradigm

The general objective presented in the previous section requires the modeling and simulation of complex behaviours, decision-making processes and interactions between hospital staff and patients. The most appropriate technology to simulate these complex mechanisms is agent-based modeling and simulation (see Section 3 for a thorough discussion on that subject). In this study, agent-based simulation is used as the main modeling paradigm, because it allows the researcher to model the actors (which can be: patient, physician, nurse, support staff) involved in the care trajectory and their interactions in a natural and anthropomorphic manner.

In brief, agent-based simulation is used in many scientific domains [3-5], such as ecology, biology, economics, social science, physics, engineering, and medicine. It is used to study complex systems by simulating the individual behaviours and the interactions of their elements.

In order to create an agent-based simulation model, the researcher must identify the agent candidates, determine which one should be implemented as agents, and define their behaviour and how they interact with each other.

In this project, not all healthcare providers and hospital staff involved in care trajectories will be modeled as agents. For simplification purpose, an agent can also be used to model a function, instead of the individual people responsible for that function. For instance, a tumour board can be model as an agent. This paper focuses on the design of the patient agent.

4.2.3 Research methodology

As mentioned in Section 2.1, this paper presents the first step of this comprehensive project. The objective is therefore to create and validate the patient agent model, which includes a physiological model of how the cancer evolves in time in response to specific treatments. Although the general objectives of the project is to simulate a large number of patients treated simultaneously with the same resources of the hospital, this step of the project is only concerned with the general behaviour of the patient agent, and how well it can be configured in order to simulate colorectal cancer patients with different attributes.

In order to achieve this specific objective, several challenges must be addressed. The first methodological challenge concerns the development of the cancer evolution model. Cancer evolution in time, and particularly during treatment, is an important part of this study. It is the central model of proposed the simulation environment, because (a) it has an impact on resource utilization and decision processes, and (b) it is impacted by all medical and organisational decisions and resource availability, as well as the patient condition, environment and support.

Therefore, having a representative cancer model is essential to this project. However, its domain of application goes beyond the evaluation of new organizational processes. For instance, an accurate model of cancer evolution can be used to replace clinical tests using simulation [6]. It can also be used to estimate recurrence rate after specific treatments, or for training purpose and decision support.

Although such simulation models can be useful in many contexts, and despite the fact that there are numerous models for specific aspects of cancer evolution (with and without treatment), to our

knowledge, there is no integrated model to simulate cancer evolution from its beginning to remission or death.

In order to define such a general cancer evolution model, we divide the problem into different parts, describing the evolution over time without treatment, and with each category of treatment. For each part, we first identified theoretical or empirical studies in the literature. Next, we adjusted partial models and integrated them into a general cancer evolution model.

Because our ultimate goal is to simulate the simultaneous treatment of many patients in a virtual hospital, each part of the model had to be solved reasonably quickly. Therefore, our main concern is the integration of these models by considering their validity domain.

At this stage of the project, our model does not take into account all available cancer treatments. Although there are currently only three main categories of treatments used in the world, surgery, chemotherapy and radiation therapy, each category treatment has a large number of different options that do not impact the patient and the cancer in the same way. In addition, these treatments can be administered alone or in combination, which then creates interactions that must be specifically studied. Consequently, the model presented in this article considers only few treatments, which are applied separately.

The second methodological challenge that must be addressed in this study concerns the validation of the cancer evolution model. This is done by testing the model in different configurations of treatment, as explained in Section 5.

The next section presents a state-of-the-art of simulation application to the medical domain.

4.3 State of art

Simulation is a proven methodological tool to study the intrinsic complexity of dynamic systems, which behaviour emerges from the interactions of a multitude of elements. Artificial (e.g., emergency, health services), biological (e.g., immune system, tumour growth) as well as psychosocial (e.g., patient, family, physician) systems involved in healthcare-related issues are complex in nature. Most simulation technics have been used to study and analyze these systems, including Monte Carlo simulation, Discrete-Event Simulation, System Dynamics and Agent-Based Simulation. In general, computer simulations are used to better understand the impacts of specific decisions, policies, or systems configurations through the use of virtual computer

emulation of real systems. Computer simulations can also be used in educational settings in order to develop specific skills, in which students control part of the computer variables through user interfaces. This section presents different simulation applications in the medical domain as a tool to improve care quality and services. Next, we introduce a detailed analysis of agent-based simulation applications in the medical domain, with an emphasis on the agents' functions.

4.3.1 Simulation technics and applications in the medical domain

As briefly mentioned in Section 2.2, several simulation technics have been used in the medical domain. Each technic has its pros and cons and are appropriate for specific contexts. First, Monte Carlo simulation uses, repeatedly, random sets of numbers from known probability distribution of different sources of uncertainty (i.e., the environment), in order to compute the results of a mathematical model or algorithm (i.e., the system's model), from which we can infer the general behaviour or performance of that system. It is used in practice when the behaviour of the system cannot be easily calculated analytically. Discrete-Event Simulation aims at creating simulation models in the form of queuing-type systems, in which time moves forward either by equal time increments or from one event to the next. In such models, events and flows between components occur according to probability distributions, which defines processing and transit times, and priority rules. Next, System Dynamics aims at modeling complex systems in order to analyze their general behavior. System Dynamics uses a top-down modeling approach based on stocks, flows, feedback loops and time delays. Such models only simulate the high-level interactions between the general components of a system by simulating the ripple effect of changes associated with their mutual dependencies. System Dynamics does not model the elementary interactions between the individual elements of the system, which is what Agent-Based Simulation aims to model and simulate.

Agent-Based Simulation is an emerging simulation tool (Macal & North, 2006), which takes a bottom-up approach to model the individual behaviors and interactions of a system's elements, referred to as agents. Hence, instead of modeling the relationships between the components of a system, Agent-Based Simulation captures how the individual elements of a system behave with respect to their own local environment and state, and how they interact, communicate, make collective decisions, or influence each other. The Agent-Based Simulation modeling paradigm generally uses theoretical or empirical models to capture individual behaviors.

In the medical domain, [7] identifies 200 papers, in which simulation is used. More than 70% of these applications used Monte Carlo simulation, while 20% used Discrete-Event Simulation, less than 9% used System Dynamics, and finally only 1% used Agent-Based Simulation. Furthermore, the aims and scopes of these studies are extremely varied. [8] presents an extensive review of these applications. The authors classified these applications into two categories: the management of patient flow and the allocation of resources. More recently, [9] adds additional categories to the previous classification, including infection studies, communicable diseases, costs, economic evaluation and screening. Along the same line, [10] mentions the following domains of healthcare simulation: hospital systems, hospital departments, ambulatory care, health care systems planning, health care models, and medical decision making. Similarly, [7] mention that such models are used to study different types of issues including health risk, cost effectiveness of patient care strategies, transmission of diseases, health service organization and public health policy evaluation.

For instance, [11] use ABS to reorganize hospital emergency departments. Recently, several simulation techniques have been used in conjunction to capture different dimensions. For instance, [12] use both DES and ABS to model a healthcare system, in which patients choose their hospital based on a linear additive service function of three factors (i.e., hospital reputation, travel distance, waiting time). Finally, [13] propose one of the first systematic studies aiming at comparing SD and ABS based on a simple mathematical model of interactions between a tumour and immune cells. The authors concluded that both modeling paradigms are not always equivalent. The next sub-sections first introduce the general concept of agent. Then, a state-of-the-art in agent-based simulation in the medical domain is presented.

4.3.2 Agent-based simulation in the medical domain

Research in agent-based simulation is prolific. It is known under different labels, including multi-agent simulation, individual-based models and agent-based models. These simulation tools are part of a more generic technology known as multi-agent systems, which domain of applications is much larger than simulation. In the literature, the concept of agent is generally defined as ([14]) "...a computer system situated in an environment, which is a way autonomous and flexible to achieve the objectives for which it was designed."

Therefore, computer agents usually possess the following properties [15] :

- ***Autonomous:*** agents can act without the direct intervention of a third party (human or other) and they are not subject to any control on their action or their internal state;
- ***Reactive:*** agents can perceive their environment and cope with changes in their environment in a conducive manner;
- ***Pro-active:*** agents can demonstrate internal goals, taking initiatives behaviours;
- ***Social:*** agents can interact with each other through some form of communication languages and shared rules of sociability.

To these properties, agents may exhibit other properties to meet specific requirements ([16], [17], [18], [19]). Based on these concepts, agent-based simulation is growing rapidly in the medical domain. Several authors report the benefits and suitability of this simulation technics for the medical domain. The reasons lie in the complexity and dynamics of healthcare systems.

Healthcare operations management is a domain that is well suited to agent-based simulation because it involves many interacting people with their own decision-processes. With agent-based modeling, it is possible to explicitly model these individuals and their interactions. However, although agent-based simulation is growing in the medical domain, applications to the real world are still rare ([20], [21]).

In most organizational simulations in the medical field, agents, whether patients, doctors or nurses are of reactive type and their behavior are very specific to the purpose of the simulation. For instance, [22-25] use simulation in order to analyze the performance of an emergency department in different configurations. In these studies, agents are used to model resources that move through the hospital with predefined process time. Modeling in these studies deals mainly with the different types of treatment associated with their time and resources requirements, which then become predefined in the simulation. Only patients arrival time and resources availabilities change dynamically [26]. In these models, the agents travelling times within the hospital is predefined. However, it can also be dynamically computed in the simulation as in [27], which models the evacuation of an hospital undergoing a fire, or in [28] that use simulation to study different transport configurations for clean and dirty equipment in the hospital.

In [12], the patient agent has a more advanced behavior because it can choose the hospital for treatment according to various criteria such as quality of care and waiting times. Although, its choice is the result of a simple algorithm, this represents an agent whose behavior aims at maximizing a preference according to the state of its environment.

In [29], the authors go further and model the interaction between the type II diabetic patient and the doctor in order to study the impact of such negotiations on the effectiveness and cost of treatment. In [30], the authors model extensively a diabetic patient, taking into account the evolution of his illness according to choice of treatment. This is the aim of this paper, with a focus on colorectal cancer patient.

In the next section we present our general conceptual model in order to guide the development of the simulation platform.

4.4 Patient agent models

The patient is the central actor of the healthcare system. It interacts with many resources, including physicians, nurses and equipment. Its dynamic condition is the main driver of resource utilization, and its reaction to treatment defines the system quality level. In order to design such an agent, different models are proposed to describe its place in the overall system, and its complex behaviour.

4.4.1 Conceptual model

The general conceptual model proposed in this study defines the main interactions between the patient and its environment (Figure 1). It is composed of four dimensions and includes different aspects of the patient, its environment, and the healthcare system. These dimensions are related to physiology of the patient, the psychosocial state and support of the patient, the decision processes and the resources used to treat the patient. The links between the different aspects identified within these four dimensions represent their mutual dependencies. The central (colored) part represents the patient agent. The other parts represent the hospital staff involved in the treatment selection, as well as patient support (e.g., family members, nurses).

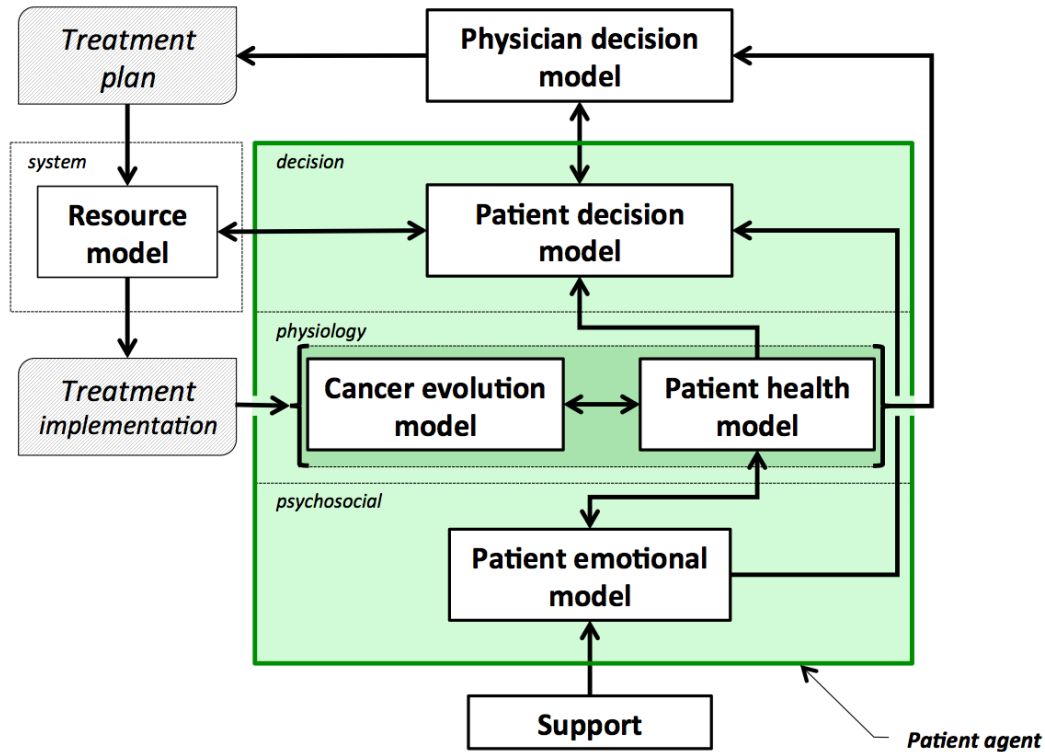


Figure 4.1: General conceptual model

Psychosocial dimension: The psychological dimension includes an emotional model of the patient agent and its social influences, especially in the form of support from family members and nurses. This model describes a response to specific situations. This model will eventually contribute to measuring the patient quality of life during treatment.

Physiological dimension: this dimension includes both the patient's health model (its general physical and health condition) and its cancer evolution model. Both are affected by treatment in different manners, while influencing each other. In practice, this dimension includes on the one hand, the absolute physiological state of the patient and cancer, and, on the other hand, the perception of this state obtained from observations (e.g., analysis, scans, biopsies). While the first information is not necessarily known, the second can be out-dated, and more or less accurate. The variable describing the cancer evolution model in particular is described in the next section. Finally, in this model, the patient health model is influenced by his or her emotional model.

Decision dimension: This dimension includes both the patient's and the physician's decision models. It represents the main actors' decision-making processes and preferences that contribute to treatment selection and treatment implementation. It is the part of the conceptual model that

directly contributes to the decision and implementation of patient care trajectories. Here, the patient decision model is influenced by its health and emotional models, while the physician decision model is influenced by the patient cancer and health models. The patient decision model also contributes to plan each individual treatment according to the system resource availabilities.

System dimension: The system dimension represents the virtual hospital resources and processes. When a physician requests a type of treatment, it must be plan according to the hospital priority, the workload of the resources required for this kind of treatment, as well as the preferences of the patient.

The different sub-models of these dimensions influences each other in order to emulate the general relationships between the patient, his/her cancer, the medical staff, and the patient's support. The relationship between the patient and the hospital processes and resources are addressed through the dynamic specification of the treatment program into the care trajectories, which defines how the patient interacts with the different resources for his/her treatment and tests/scans. The next section focuses on the cancer evolution model and the link between cancer evolution and the physician decision model.

4.4.2 Cancer evolution model

Modeling the evolution of cancer is an important step for the simulation of care trajectories. In order to do this, the cancer will be modeled into two parts, the main tumour and metastases. Metastases are meant as a general term referring to every cancerous cell found in the patient's body that are not part of the main tumour. This may be an isolated cell traveling in the patient's body or a small tumour hooked somewhere else than the main tumour. The main tumour size and the number of metastases are two important information as they influence the decision about the treatment [31]. Both will be simulated from their appearance (size 1 cell for the tumour and no metastasis) to the end of the treatment. It is useful to model the evolution of the cancer before the diagnosis so that out of treatment evolution parameters can be validated and the distribution of metastasis density can be known.

The evolution of the tumour model that will be described later has four parts: a free evolution and the three evolutions under each of the three treatments, which are radiation therapy, surgery and chemotherapy developments.

For the metastases evolution model, there are only two parts: as for the tumour model, a free evolution and an evolution under chemotherapy. There is no special evolution under radiation therapy because it has no effect on metastasis other than to reduce the emission of cancerous cells by the main tumour. If we neglect this impact, as we will see in Section 4.3, it is considered that they evolve in the same way as free evolution. Thus the only treatment affecting metastases is chemotherapy.

4.4.2.1 Tumour free growth

There is a lot of mathematical models of tumour growth based essentially on population-based models [32]. The original population-based model was developed by Maltus at the end of the 18^e century, using equation (1):

$$\underbrace{\text{Variation}}_{X_p'(t)} = \underbrace{\text{Number of birth} - \text{Number of death}}_{g(X_p(t))} \quad (1)$$

Where $X_p(t)$ is the tumour size over time given in numbers of cells. One of the most common formulas used for $g(x)$ is an empirical law (see equation 2) described by Gompertz in 1825 [32], which describes the evolution of the main tumour from the appearance of the first cancerous cell to a larger tumour.

$$g(x) = a * x * \ln \left(\frac{b}{x} \right) \quad (2)$$

with a being the rate of tumour growth (it is related to doubling time (DT) of the tumour); b is a constant equals 10^{12} and represents a maximum diameter of 12.4 cm (this value is used in most studies on solid tumours). Other tumour growth models exist, such as logistic and exponential models. The Gyllenberg-Webb model divides the evolution of the tumour in different phases depending on its size in order to describe its evolution more precisely [33].

In our simulation, we use the Gompertzian formula for the tumour free evolution. In order to determine a , we used [34], which characterizes the tumour growth of 27 patients suffering from colorectal cancer. Using this empirical study, we computed a Weibull distribution law of the doubling time, from which we randomly generated a doubling time DT. Assuming that this

doubling time is a constant over the tumour growth, this allows us to calculate the time it takes for the tumour to be a given percentage P of the maximum size b using equation (3).

$$TumourSize(t) = e^{\frac{\ln(2)}{DT} * t} \quad (3)$$

Once the T is known, a is calculated using the Gompertz curve function, as shown in Figure 2.

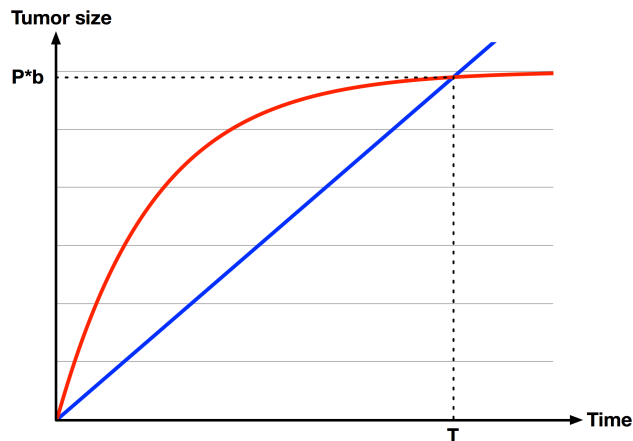


Figure 4.2: estimation of parameters a (Red = Gompertz curve ; Blue = Exponential curve)

Therefore, the link between the doubling time and a can be calculated using equation (4).

$$a = - \frac{\ln\left(-\frac{\ln(P)}{\ln(b)}\right) * \frac{\ln(2)}{DT}}{\ln(P*b)} \quad (4)$$

4.4.2.1.1 Tumour growth after radiation therapy

First, only external radiation therapy is modeled. Its impact on the size of the tumour is calculated one session at a time. Consequently, the remaining number of cells is the number of cells before treatment multiplied by the percentage of surviving cells S represented by equation (5) from [35].

$$S = e^{-A(\alpha*d + \beta*d^2) + B} \quad (5)$$

with α and β being constants for colorectal cancer, respectively 0.339 and 0.067, as empirically estimated by [36]; d is the dose used during the session; and A and B are two parameters associated with the patient, corresponding to the effect of a variety of factors. They follow a normal distribution determined using [36]. This model is based on two assumptions. First, each cell that cannot further divide itself after the radiation therapy session, is considered dead. Second, the tumour keeps growing freely between sessions.

4.4.2.1.2 Tumour growth during chemotherapy

The action of chemotherapy is determined using a model developed and tested with two types of chemotherapy drug (i.e., Fluorouracil and Capecitabine) on colorectal cancer [37]. Based on this study, the function $g(x)$ in equation (1) is described by equations (6) and (7) :

$$g(x) = (a_c - E(t)) * x \quad (6)$$

$$E(t) = E0 * \sum_i Concentration(t, T_i) \quad (7)$$

With a_c being the exponential growth factor of the tumour. It is determined according to the parameters of the Gompertzien growth and the tumour size at the beginning of chemotherapy. $Concentration(t, T_i)$ represents the function of drug concentration injected at time T during session i , in the patient's body over time. $E0$ is the effect of the drug on the decrease of the tumour [32]. $E0$ depends on the patient and on the type of treatment. We model three types of drug administration: Oral, injection with syringe and long injection like Portacaths [38] and Piccline [39]. The function of concentration of drug in the patient's body over time is different for these three types of administration (see equations 8, 9 and 10), based on [37] and [32].

For injection with syringe and oral administration:

$$Concentration(t, T_i) = Dose * \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} * \tanh(k(t - T_i)) \right) * e^{(Absorption * (T_i - t))} \quad (8)$$

with $Absorption$ being the speed of drug elimination from the patient's body; k is the speed of drug assimilation; and $Dose$ is the dose injected during the session. The only different between injection with syringe and oral administration is k , which is bigger for injection (see Figure 3).

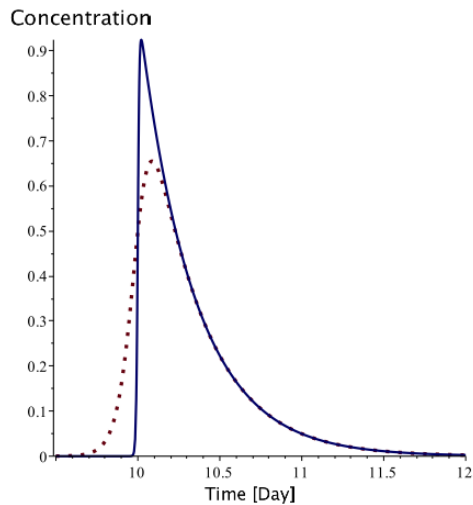


Figure 4.3: Drug concentration (Dotted line is oral, plain line is injection)

For long injection:

Concerning long injection, the only new parameter is *duration*, which is the length of time of the injection, as shown in equation (9), and Figure 4.

$Concentration(t, T_i) =$

$$Dose * \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} * \tanh(k(t - T_i)) \right) * e^{\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} * \tanh(10(t - T_i - duration)) \right) * (Absorption * (T_i - t + duration))} \quad (9)$$

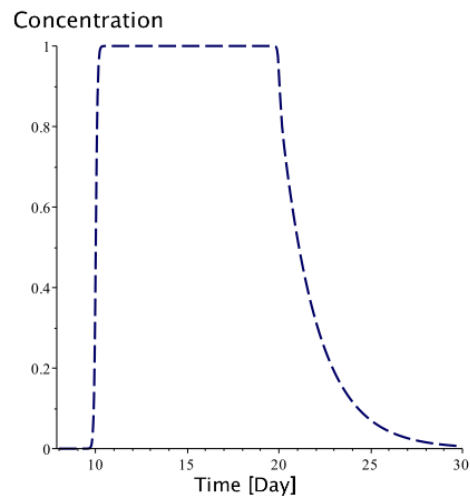


Figure 4.4: Drug concentration (long injection)

Finally, the function of the tumour's size during chemotherapy is:

$$X_{pc}(S_{T_c}, t) = S_{T_c} e^{\int_{T_c}^t (a_c - E(s)) ds} \quad \text{with } t > T_c \quad (10)$$

with S_{T_c} is the tumour's size before the beginning of chemotherapy. This value is also used in the metastatic evolution model.

4.4.2.1.3 Tumour growth after surgery

The effect of surgery on the size of the tumour is simpler than the other two treatments described above. Indeed, depending on the cancer (colon or rectum) and the type of surgery, the effect of the surgery can be described as a probability of having cancerous cells from the main tumour remaining in the body. The next section presents an illustrative example of a cancer patient treated with two treatments.

4.4.2.1.4 Illustrative example

In order to illustrate the evolution of a main tumour, before, during and after treatment, this example, shown in Figure 5, shows the tumour's diameter in mm over time. First, there is a three-year evolution phase before any treatment. Then, there are three weeks with 5 radiation therapy sessions per week, followed by one week of rest, and finally six months of chemotherapy.

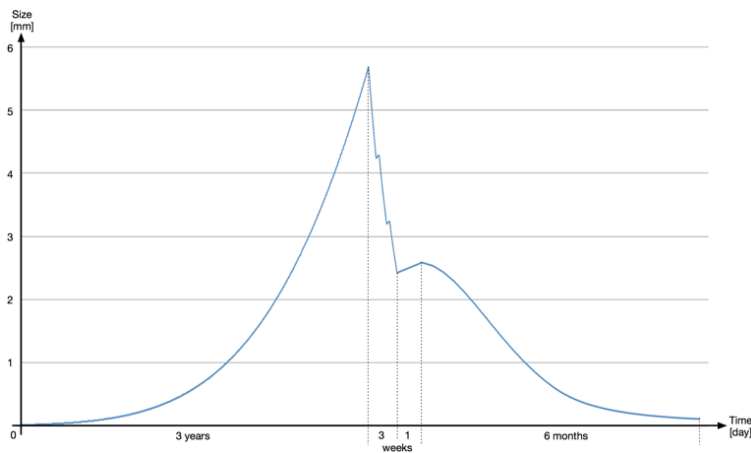


Figure 4.5: Tumour's diameter in mm over time

4.4.2.2 Metastases growth

For the development of metastases, we use a model developed by Iwata ([40]). In this model, the growth of main tumour and the metastases are described by a set of mathematical equations. The tumour growth is modeled by $X_p(t)$, which can either be the Gompertzian function (2) or the exponential function (3). Next metastases growth, produced by the main tumour and other metastases, is described by equation (11).

$$\beta(x) = m * x^{\alpha 2} \quad (11)$$

with m being the coefficient of colonization, and $\alpha 2$ being the fractal dimension of blood vessels infiltrating the tumour. In turn, as shown in Figure 6, new tumours grow according to $X_p(t)$, and produce cancerous cells according to $\beta(x)$.

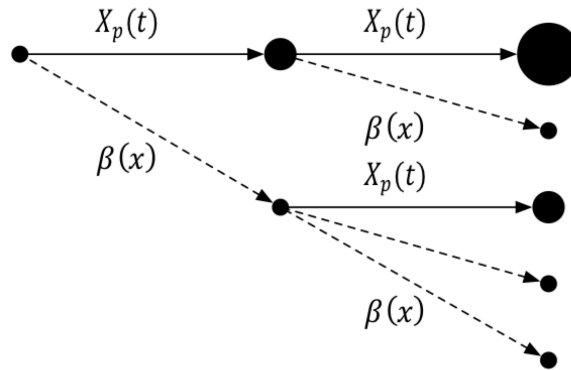


Figure 4.6: Metastases growth dynamic

Considering that all tumours evolve similarly is not entirely correct. Indeed, although they all originate from the main tumour (i.e., their nature is similar), their spread and evolution depend on their location. However, accurately modeled movement of each tumour cell in the body is impossible. The Iwata model and its assumptions are considered valid and used in the majority of evolution models of metastases. Iwata's model is defined by the system of equation (12):

$$\begin{cases} \frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} + \frac{\partial g(x) * \rho(x,t)}{\partial x} = 0, \\ \rho(x,0) = 0, \\ g(1) * \rho(1,t) = \int_1^{\infty} \beta(x) * \rho(x,t) dx + \beta(X_p(t)). \end{cases} \quad (12)$$

with $\rho(x,t)$ being the density of metastases in the patient's body (i.e., the number of tumours containing x cells at time t), and $g(x)$ being the function defined in Section 4.2.1. Both

parameters m and α_2 are specific to each patient and have a normal distribution, which are determined thanks to [31] and [40].

The value of interest for the decision-making is the Metastatic Index (MI_n). It is defined by equation (13) in [31]. It represents the total number of metastatic tumours of size between n and $X_p(t)$ in the patient's body at time T .

$$MI_n(T) = \int_n^{X_p(T)} \rho(x, T) dx \quad (13)$$

The resolution of the Iwata model is more complex than that of the primary tumour. Furthermore, there is general solution of this model with a function $g(x)$ with chemotherapy. Therefore, in order to keep calculation time reasonable within the simulation environment, the Iwata model is only used to describe the evolution of metastases without treatment using function $g(x)$ defined in equation (2).

4.4.2.2.1 Metastases growth during chemotherapy:

Granted there is no general solution to the Iwata model with chemotherapy, in order to determine the effects of chemotherapy on metastases, we first made three assumptions:

- Cancer cell dispersion in the body (i.e., $\beta(x)$) is neglected. Because cancer cell progressing through the patient's body is directly in contact with the drug, we assume it is automatically destroyed.
- All metastatic tumours evolve along the same decay law as the primary tumour under chemotherapy. In this study, we use equation (6):
- The number of tumours given by $\rho(x, T_c)$, as defined in (12) at the end of the free evolution of metastases, remains unchanged during the chemotherapy treatment. Only the tumour's size is affected.

Based on these hypothesis, the new distribution of metastases during chemotherapy ($t > T_c$) can be calculated based on $\rho(x, T_c)$ as defined at the end of the free evolution of metastases, using equation (14):

$$\rho(X_1, t) = \rho(X_2, T_c) \text{ with } X_1 = X_{pc}(X_2, t) \quad (14)$$

We define a new function X_{pc}^{-1} as.

$$X_{pc}^{-1}(X_1, t) = X_2 = \frac{X_1}{e^{\int_{T_c}^t (a_c - E(s)) ds}} \quad (15)$$

Therefore, MI during chemotherapy can be calculated using equation (15):

$$MI_n(t) = \int_n^{X_{pc}(X_p(T_c), t)} \rho(X_{pc}^{-1}(x, t), T_c) dx \quad (16)$$

4.4.3 Model integration

Each of these individual models describes part of the entire cancer evolution with and without treatment. For the purpose of building a simulation model, they must be integrated. However, they are continuity gaps at the interface of each model that require some adjustments. More specifically, because the Iwata model is difficult to solve when initial conditions are changed (e.g., after a chemotherapy session), we made hypothesis in order to simplify the integration of the different models.

First, between surgery and chemotherapy, the primary tumour does not produce metastases because it has been removed. However, an opposite effect occurs after the removal of the main tumour favouring metastases development through angiogenesis [41]. Therefore, because we do not know which effect is dominant, the metastases growth model proposed in Section 4.2.2.1 is used after surgery.

Similarly, concerning radiation therapy, the decreased metastases production by the main tumour is neglected. Indeed, at this stage of the cancer, the production of metastasis is partly due to metastases themselves [42]. Furthermore, for staging, as seen in the next section, we only consider metastatic tumours of size greater than 5×10^6 cells. Consequently, this effect has little impact on metastases of this size, because metastatic cells produced during radiation therapy do not have enough time to growth bigger than this size before chemotherapy.

Next, between consecutive chemotherapy sessions, or during chemotherapy breaks due to fatigue of the patient, we assume that the $E(t)$, which defines the impact of chemotherapy drug in the tumour growth model during chemotherapy (i.e., equation (7)), is equal to zero until the next session due to a lack of drug in the body. Therefore, we model the tumour growth between

sessions as exponential (i.e., equation (3)), because it is sufficiently accurate for short period of time (the difference between the gomptertz and exponential growth over three weeks is less than 0.5% in most cases). However, note that the gomptertz growth was used for the evolution of the tumour over the large period before any treatment. In order to calculate the parameter a_c (from equation (6)), we used the technic described in Section 4.2.1.

Another challenge, for the integration these models, lies in the calculation of the metastatic index (MI). Indeed, the upper limit of the integral (equation (15)) is the tumour size during free evolution. However, during a treatment, the upper limit is no longer equal to the size of the tumour. For example, during radiation treatment, the tumour size decreases a lot, although the treatment has no direct impact on metastases. Therefore, the tumour size after radiotherapy cannot be taken as the upper limit of the integral. To solve this problem, we take as an upper bound the fictitious tumour size corresponding to its free evolution. For chemotherapy treatment, the upper bound is also the size of the fictitious tumour, which evolution is described by the evolution of the tumour with the chemotherapy model.

4.4.4 Observed state vs. actual state

The physician's decision on which treatment to be performed on the patient is not based on the output values of the mathematical models presented above, which represent a simulation of the actual state of the cancer that can never be completely known. Instead, treatment decisions are based on criteria such as TNM staging of cancer [43]. TNM staging can be considered as the observed state of the cancer. Consequently, we must link both the observed state and the actual state in order to be able to define what treatment to performed for each patient.

In the simulation environment, TNM staging is only determined before deciding which treatment to follow. During treatment, physicians are more interested by the reactions of the cancer and the general health of the patient in order to interrupt or adjust the treatment.

The NCCN Guideline [44] explain the TNM staging for colorectal cancer in details. However, for simplification purpose, this staging was adjusted, as described in Sections 4.4.1 and 4.4.2. Here, T only corresponds to the general stages of cancer (i.e., 1, 2, 3 or 4), while N and M are Boolean variables specifying respectively if there are or not metastases lymph node (i.e., N), and if there

are or not distant metastasis (i.e., M). This simplified staging identifies the most important aspect to know for treatment decision, using the NCCN guideline.

4.4.4.1 Tumour

The output of the tumour model is its size given in numbers of cells. In order to convert the number of cells into the diameter of the tumour, we assume that $1 \text{ mm}^3 = 10^6$ cells, as explained in [45], and that the tumour is a sphere [46]. With these assumptions, the conversion can be done using equation (16).

$$D_{mm} = \left(\frac{6 * N_c}{\pi * 10^6} \right)^{1/3} \quad (17)$$

with N_c is the number of cells in the tumour.

In the TNM classification, T corresponds to the penetration of the tumour through the various tissue layers of the colon and not directly to the tumour size [47]. However, based on [48] and [49], it is possible to estimate the tumour penetration distributions according to its tumour size, as shown in Figure 8.

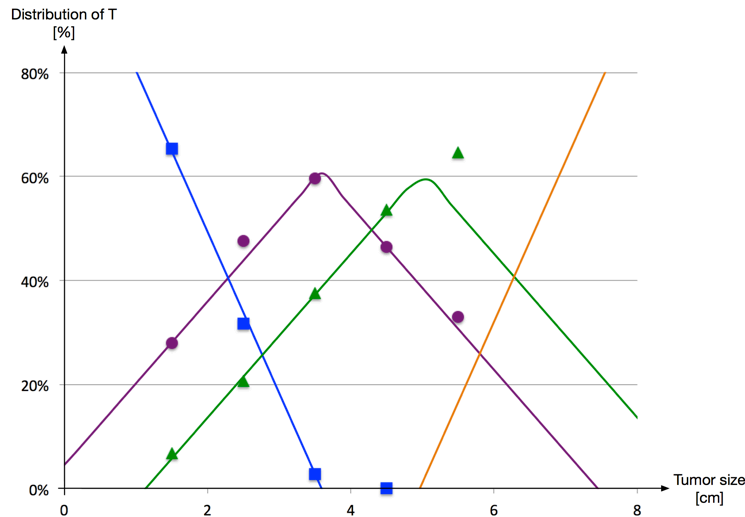


Figure 4.7: Distribution of T1 to T4 according to tumour size.

Therefore, from the size of the tumour given by the mathematical model, a probability of belonging to a particular penetration (i.e., T1 to T4) is determined. For example, a tumour with a 4-centimetre diameter has a 45% chance of being a type T3 penetration, and a 55% chance of being a type T2 penetration.

4.4.4.2 Nodes and metastases

In order to determine M , the same method as [31] was applied. If IM_{10^8} is greater than 1 at the time of diagnosis, we consider that the patient has metastases in at least one organ and his M is equal to one. Concerning N , we proceed similarly. However but we use IM_{5*10^6} instead of IM_{10^8} because a size of $5 * 10^6$ cells corresponds to 2.1 mm, which is the difference between the average size of the tumour-free lymph nodes and the average size of lymph nodes with metastatic infiltration, measured in [50]. Furthermore, below this size, there is very little chance that the analysis of nodules comes out positive for the presence of cancerous cells [31].

4.5 Model validation

In order to validate the model, we carried out two experiments, using the Maple software package 16.0 with a 2,5GHz Intel Core i5 processor and 8 Go of RAM. The first experiment aims at assessing the ability of the model to replicate the results of different clinical studies with specific treatment protocols. The second experiment extends the first by assessing the ability of the model to interpolate the results of several clinical studies with different treatment (i.e., different dosage, different protocols, different treatment duration). In other words, this second experiment aims at analyzing the ability of the model to estimate the outcome of treatments for which we do not have clinical studies.

In both experiments, in order to compare the simulation results with actual data, we used the standard classification criteria of the World Health Organization [51], which are also used in the clinical studies used for validation. This classification distinguishes patients according to the cancer response (i.e., partial response (PR); complete response (CR); stable disease (SD); and progressive disease (PD)). Due to the limits of our model, which does not currently take into account patient mortality, it was not possible to consider other criteria such as the overall survival (OS), the disease free survival (DFS) and the progression free survival (PFS).

In practice, this classification is based on the evolution of the size of the tumours. More specifically, practitioners calculate the sum of the products of the greatest perpendicular diameters (SPD) of the measurable metastases, which is a measure of an area, and analyze their evolution between observations. However, in our model, we can approximate the sum of the volume of tumours using Equation (18).

$$MI_{cell_n}(T) = \int_n^{X_p(T)} x * \rho(x, T) dx \quad (18)$$

with n being the minimal size of tumours to be included (in number of cells).

Therefore, because our model returns a number of cells, which is a proxy of the tumour's volume, we converted the threshold value of each class based on the volume a sphere and the area of the disk ($volume = constant \cdot \sqrt[3/2]{area}$). For example, Partial Response (PR) is defined as a SPD reduction larger or equal to 50%, which corresponds to a decrease of at least 64.65% (*i. e.*, $1 - \sqrt[3/2]{.5}$) in the total number of metastatic cells.

Concerning complete response (*i. e.*, CR), a patient is considered with a complete response if his or her $MI_{10^8} < 1$, which mean that all metastases of at least 10^8 cells are gone.

Finally, in order to measure the performance of the calibration and the capacity of the model to replicate the results of clinical studies, we used the average Euclidean distance between the simulation results and the clinical studies, as calculated with equation (19).

$$E = \sqrt{(CR_1 - CR_2)^2 + (PR_1 - PR_2)^2 + (SD_1 - SD_2)^2 + (PD_1 - PD_2)^2} \quad (19)$$

4.5.1 First experiment

In this first experiment, we must first calibrate the model's parameters. In order to do so, we use data from two clinical studies [52, 53], which allows us to validate our metastases growth model during chemotherapy treatment. Indeed, as it is the least documented and modeled part of the cancer evolution, we prioritize the validation of this part of the model. The data from these clinical studies includes the stage of the cancer, the method of patient selection and the protocol of treatment received by patients for Capecitabine chemotherapy. The first study tested two administration protocols (*i. e.*, a and b) on a sample of 35 and 40 patients. The second study tested only the first protocol (*i. e.*, a) of the first study on a sample of 301 patients. Patients in the protocol a received two daily doses from day 1 to 14, followed by a period of rest (day 15 until 21), and followed by a new treatment cycle starting on day 22. Patients in the protocol b received two daily doses continuously without rest periods. The model was calibrated for these two administrations protocols and for both sample sizes.

4.5.1.1 Selection of the virtual population

For each protocol/population we aim to replicate, we must first create several populations of virtual patients. To do so, it is not possible to simply create a virtual population with similar statistics as the real population. Indeed, the metastases distribution is correlated with the characteristics of the primary tumour because they share parameters. Therefore, we have to simulate all virtual patients starting at T_0 , when the first cancer cell appears. Subsequently, we determine two dates per patient. T_1 and T_2 , respectively, when the tumour size falls within the range of value of interest, as defined by the studies, and when it comes out of this range. The date of diagnosis T_d is selected randomly between T_1 and T_2 , as shown in the Figure 5:

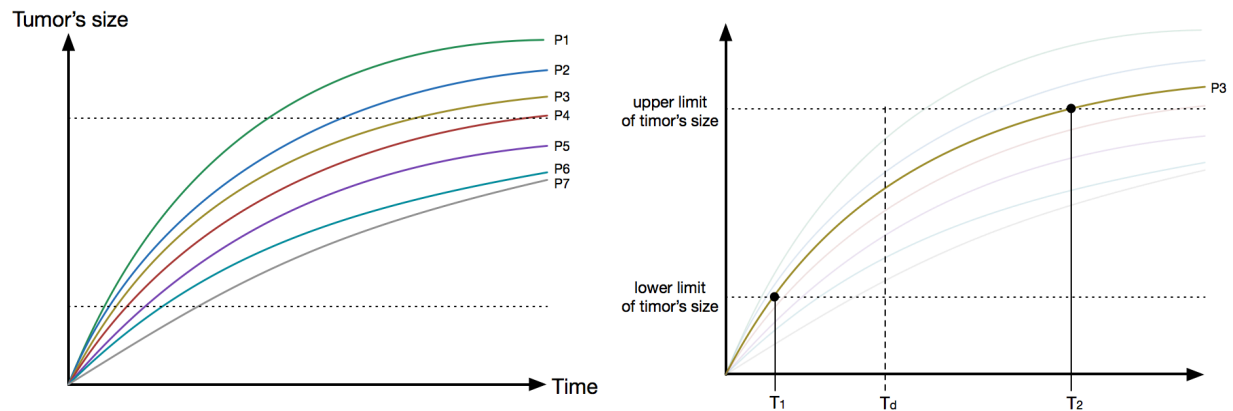


Figure 4.8: Curves explaining the selection of T_1 , T_2 and T_d

Once the diagnosis date is fixed, we determine the stage of the patient. Among this large population of virtual patient, we select those whose characteristics are similar to the actual population to create our population test. Thus the total number of virtual patients is not known in advance and it is necessary to initially simulate a large number of patients to have a sufficiently large test population. In order to select a virtual population similar to the actual populations selected in clinical trials ([52, 53]), we took patients with stage 4 and with MI_{5*10^8} greater than 1, which corresponds to metastasis larger than 10mm.

4.5.1.2 Calibration

In order to calibrate the model for the three configurations of the two clinical studies, we first need to estimate the impact of each parameter on the results based on their role in the model. For example, the percentage of progressive disease is only defined by the parameter of the Gompertz

evolution a and the parameters of the chemotherapy $E0$, *Absorption* and *Dose*. Other parameters such as m , α and the maximum and minimum size of the tumour in the selection of the virtual population only affects the distribution of patients in the three categories: CR, PR and SD.

Thus, to calibrate the model, we proceed by try-and-error, using a dichotomy approach to set each parameter and replicate the results of the clinical studies as best as possible.

Concerning the duration of the simulated treatments, the median duration reported in both studies was used for the corresponding tests. The dose of chemotherapy was considered constant throughout the treatment. Because our model does not take into account side effects and patients mortality rate, we adjusted the results of clinical studies to remove these cases for comparison purpose. The final values of the parameters for each calibration are shown in Table 2. Concerning the parameter *Absorption*, it has been set equal to its defined in [32] value, while the average value of α_2 was taken in [40].

Table 4.1: Calibration results

	Protocol b Study 1	Protocol a Study 1	Protocol a Study 2
Parameter	Average (Standard deviation)	Average (Standard deviation)	Average (Standard deviation)
m	$6 * 10^{-8}$ ($3 * 10^{-9}$)	$6 * 10^{-8}$ ($2 * 10^{-9}$)	$6 * 10^{-8}$ ($2 * 10^{-9}$)
α_2	0,66 (0,03)	0,66 (0,02)	0,66 (0,02)
P	0,87	0,0035	0,006
Lower Limit	39	35	39
Upper Limit	39	37	41
E0	$3,4 * 10^{-3}$	$1,6899 * 10^{-3}$	$1,69 * 10^{-3}$
Absorption	0,6	0,6	0,6
Dose	0,732	1,25	1,25

4.5.1.3 Simulation results

Three simulation tests were carried out for each set of parameters. In all tests, the virtual population samples were, like for calibration, similar in size to those of the two studies. In other words, protocol b of study 1 was tested with samples of 40 patients, protocol a of study 1 was tested with samples of 35 patients, and protocol a of study 2, was tested with samples of 300 patients. During the simulation tests, to reduce the possible variations, we tested an average of 10 samples of population for study 1, and an average of 3 for study 2. The model results of the simulation tests are fairly consistent with the results of the studies, and our model can adequately reproduce reality. Figure 7 describes the average value of E of the simulation tests for each experiment.

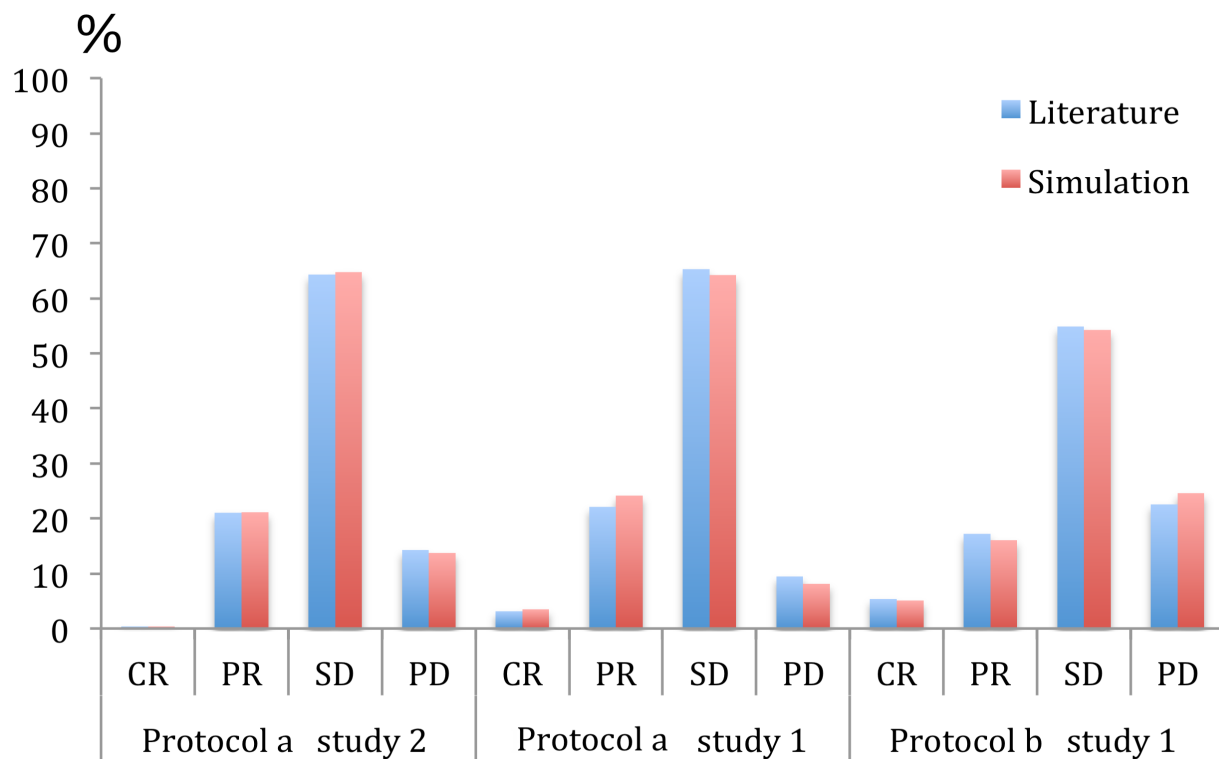


Figure 4.9: Comparative analysis

Table 4.2: Comparative analysis and Euclidian distance

		Study (literature)	Average of simulation tests	E	Standard Deviation
Protocol a study 2	CR	0,34	0,33	0,69	0,35
	PR	21,06	21,10		1,20
	SD	64,33	64,80		1
	PD	14,27	13,77		1,27
Protocol a study 1	CR	3,16	3,5	2,73	2,99
	PR	22,11	24,19		7,11
	SD	65,26	64,19		9,28
	PD	9,47	8,12		4,60
Protocol b study 1	CR	5,38	5,06	2,3	4,44
	PR	17,20	16,08		8,47
	SD	54,84	54,30		8,01
	PD	22,58	24,56		10,10

4.5.1.4 Discussion

The calibration was more difficult in the cases of clinical test with small population sample. This difficulty can come from several reasons. First, the small number of patients tested can cause an inhomogeneous population. Similarly, random number generation can also affect the distribution of the population with such small size. Next, the relative inaccuracy of the model may be too large with such small patient populations, which may lead to results that are more significantly different from actual data.

In addition, it is interesting to note that the set of parameters to reach accurate results is not unique. Indeed, it was possible to find another set of parameters (Table 4) with a value of *Absorption* equal to 0.4, while keeping the others parameters within the acceptable boundary, which also gave a good calibration for the protocol a of the study 1. Indeed, E was equal to 3,5 and here it is the new set of parameter:

Table 4.3: second set of parameters for Protocol a Study 1.

Protocol a Study 1	
Paramaters	Average (Standard deviation)
m	$6 * 10^{-8}$ ($1 * 10^{-9}$)
$\alpha 2$	0,66 (0,01)
P	0,004
Lower Limit	34
Upper Limit	34
Dose	1,25
E0	1,13E-03
Absorption	0,4

The parameters of Protocol *a* of studies 1 and 2 are similar and it is possible to use the parameters of one to simulate the other with $E < 7$ for 2 from study 1, and $E < 4,5$ for 1 from study 2. Unfortunately, using the parameters of one protocol to simulate the other has not given good results. This may be due in part to the simplifications we introduced in order to simulate these protocols. Indeed, we made two assumptions. The first was to consider a constant dose for all patients during the entire treatment. This assumption is correct insofar as both studies

administered at least 90% of the planned dose. However, the second assumption was to take the same treatment duration for all patients matching the median treatment duration recorded in the clinical studies. Unfortunately, in practice, treatment duration varies greatly from one patient to another, especially due to the side effects and patient's response. Consequently, a second phase of validation will be performed with more specific data for each patient from the Montreal Jewish General Hospital.

Finally, once model calibration is extensively tested with several protocols, it could eventually be used to simulate the outcome of various treatments and protocols for specific patients, and thus, serves as a medical decision support system. Indeed, with some medical tests it would be possible to estimate parameters a , m and α_2 of the patient within a certain margin of error. For instance, a could be approximated using two imaging tests of the primary tumour to determine its size at two different dates. m and α_2 could be determined by estimating the mass of visible metastases using imaging, which should be equal to the one given by the Iwata model at the same tumour's size and time of diagnosis. Using these estimated parameters, the outcome of a treatment for a patient could be simulated with specific statistical distributions for the unknown parameters, which would then give probable outcomes for that patient.

4.5.2 Second experiment

In this second experiments, we aim at assessing the capacity of the model to interpolate the results of clinical studies with different treatments, such as different dosage, different protocols, different treatment durations. To do so, we used another set of studies conducted with another type of chemotherapy used in colorectal cancer, the 5-fluorouracil (5-FU), which is well documented in the literature. In particular, we used [54], which regroup a number of clinical studies on 5-FU, in order to define the response (CR + PR) as a function of the average dose per time unit (for one cycle of chemotherapy), using linear regression (Figure 10).

First, we calibrated the model using [55] (with $E = 1.06$). The protocol targeted in this study is 5 day of 5-FU repeat every four weeks. Once calibrated, we varied the dose (all other parameters being unchanged). As see in Figure 10, that the variation of the dose in the model has a greater impact than in reality. In order to adjust this, we assumed that parameter E_0 , which describes the effect of the drug on the decrease of the tumour, should be a function of the dose. Therefore, in

order to adjust the impact of the dose, we introduced a new $E0$, as a function of dose (Equation 20):

$$E0 = \frac{a}{Dose} - b \quad (20)$$

Once a et b were calibrated, the new results presented in Figure 10, an excellent capacity of the model to interpolate the impact of the dose.

Similarly, we also tested the capacity of the model to interpolate the impact the total treatment duration. Once again, the impact of the treatment duration was more significant than in reality. However, we were not able to find a simple mathematical function capable of taking the impact of treatment duration into account. We suspect that $E0$ must either be a function of the total treatment duration, or must change in time during treatment as if some sort of mechanism would affect the capacity of the drug to decrease tumour size. However, because the time of treatment described in the literature, when available, is only an average, it is difficult to properly define $E0$ with the data available. This must be done with more specific data.

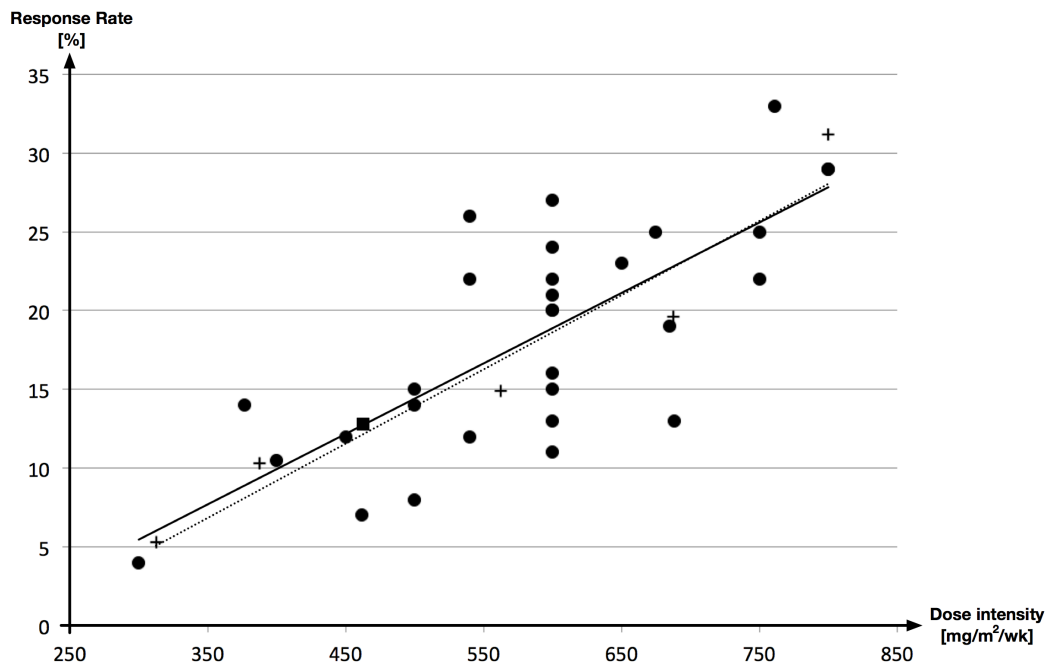


Figure 4.10: Response rate as a function of the dose intensity

(Black dots are from [54], the black line is the associated linear regression of these dots; the black square is from [55]; the black plus are the results of the model with $E0$ as function of the dose, the dotted line is the associated linear regression).

4.6 Conclusion and future work

This paper introduced a conceptual model aiming at the development of a simulation environment capable of emulating the simultaneous care trajectories of several of cancer patients. More specifically, this paper introduces a cancer evolution model, which is the first developmental step of such a simulation environment.

Before this model can be implemented and tested within the simulation environment, several other aspects of the conceptual model presented in Figure 1 will have to be developed. Along the same line, the hospital resources and management processes will have to be modeled as well. But one of the first things to do before its integration into the simulation platform will be to validate the entire model with actual data from the hospital.

Once completed, the configuration of the many agents of this simulation platform will be adjusted in order to emulate accurately reality. This paper shows that preliminary results indicate that it is possible to develop such a model, although development and analysis are required.

The validation of the entire simulation environment with respect to actually data for a hospital will be part of an extensive aspect of the project. Once validated, this simulation environment will be used by the hospital in order to evaluate the benefits of specific organizational changes to both the hospital performance and the patients' quality of life.

Concerning the development of the simulation platform, the next step is be to calibrate and test this model with other chemotherapies and treatment protocols with specific patient data. However, there is still much work to do to improve this overall model. For instance, one general improvement concerns the modeling of the combined effects of radiation and chemotherapy administered simultaneously. Another important aspect concerns the modeling of the interactions between cancer treatments and the treatments of other health issues (i.e., co-morbidity).

Concerning the modeling of new treatment, the second should also be adapted to include the impact of internal radiation therapy (i.e., brachytherapy) as it is more and more used in hospitals. Moreover, it would also be useful to take into account the interactions between the different treatments as surgery impacts metastasis' angiogenesis, which makes metastasis grow faster [41]. In addition, long-term effects of treatment should be integrated as the tumour may take some time to regrow after radiation therapy. However, these effects are often random and causes for their

presence or absence are unknown, making them difficult to model. Eventually, the model must also include mortality and its expected step for any medium term following work. This should be fairly easy insofar as mortality models based on the evolution of cancer already exist [56, 57].

Along the same line, the model must also include side effects because they are important causes of resource utilization variability between patients, as well as indicators of patient quality of life.

Finally, this model of cancer colorectal evolution is easily adaptable to other type of carcinoma cancer [58], because the equation used was made for general cancer and not only for the colorectal. For example Iwata use his model on liver cancer.

- [1] SCC. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2013*. Available: http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer_information/cancer_101/Canadian_cancer_statistics/canadian-cancer-statistics-2013-FR.pdf
- [2] WHO. (January 2013). *Cancer*. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
- [3] B. Heath, R. Hill, and F. Ciarallo, "A survey of agent-based modeling practices (January 1998 to July 2008)," *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, vol. 12, p. 9, 2009.
- [4] F. Michel, J. Ferber, and A. Drogoul, "Multi-Agent Systems and Simulation: a Survey From the Agents Community's Perspective," *Multi-Agent Systems: Simulation and Applications*, 2009.
- [5] J.-P. Treuil, A. Drogoul, and J.-D. Zucker, "Modélisation et simulation à base d'agents," *Exemples commentés, outils informatiques et questions théoriques*. Dunod, 2008.
- [6] B. Jones and R. G. Dale, "Radiobiological modeling and clinical trials," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 48, pp. 259-265, 2000.
- [7] N. Mustafee, K. Katsaliaki, and S. J. E. Taylor, "Profiling literature in healthcare simulation," *Simulation*, vol. 86, pp. 543-558, 2010.
- [8] J. Jun, S. Jacobson, and J. Swisher, "Application of discrete-event simulation in health care clinics: a survey," *Journal of the operational research society*, vol. 50, pp. 109-123, 1999.
- [9] D. Fone, S. Hollinghurst, M. Temple, A. Round, N. Lester, A. Weightman, *et al.*, "Systematic review of the use and value of computer simulation modelling in population health and health care delivery," *Journal of Public Health*, vol. 25, pp. 325-335, 2003.
- [10] S. D. Roberts, "Tutorial on the simulation of healthcare systems," in *Proceedings of the Winter Simulation Conference*, 2011, pp. 1408-1419.

- [11] H. Stainsby, M. Taboada, and E. Luque, "Towards an agent-based simulation of hospital emergency departments," in *SCC 2009 - 2009 IEEE International Conference on Services Computing, September 21, 2009 - September 25, 2009*, Bangalore, India, 2009, pp. 536-539.
- [12] V. A. Knight, J. E. Williams, and I. Reynolds, "Modelling patient choice in healthcare systems: Development and application of a discrete event simulation with agent-based decision making," *Journal of Simulation*, vol. 6, pp. 92-102, 2012.
- [13] G. P. Figueredo and U. Aickelin, "Comparing system dynamics and agent-based simulation for tumour growth and its interactions with effector cells," in *Proceedings of the 2011 Summer Computer Simulation Conference*, 2011, pp. 52-59.
- [14] N. R. Jennings, K. Sycara, and M. Wooldridge, "A roadmap of agent research and development," *Autonomous agents and multi-agent systems*, vol. 1, pp. 7-38, 1998.
- [15] M. Wooldridge and N. R. Jennings, "Intelligent agents: Theory and practice," *Knowledge engineering review*, vol. 10, pp. 115-152, 1995.
- [16] B. Chaib-Draa, I. Jarras, and B. Moulin, "Systèmes multi-agents: principes généraux et applications," *Edition Hermès*, 2001.
- [17] S. Franklin and A. Graesser, "Is it an Agent, or just a Program?: A Taxonomy for Autonomous Agents," in *Intelligent agents III agent theories, architectures, and languages*, ed: Springer, 1997, pp. 21-35.
- [18] H. S. Nwana, "Software agents: An overview," *Knowledge engineering review*, vol. 11, pp. 205-244, 1996.
- [19] J.-P. Briot and Y. Demazeau, "Principes et architecture des systèmes multi-agents (Traité IC2, Informatique et systèmes d'information)," *Hermès Lavoisier*, 2001.
- [20] J. Nealon and A. Moreno, "Agent-based applications in health care," in *Applications of software agent technology in the health care domain*, ed: Springer, 2003, pp. 3-18.
- [21] M. S. Devi and V. Mago, "Multi-agent model for Indian rural health care," *Leadership in Health Services*, vol. 18, pp. 1-11, 2005.

- [22] A. Kanagarajah, D. Parker, and H. Xu, "Health care supply networks in tightly and loosely coupled structures: Exploration using agent-based modelling," *International Journal of Systems Science*, vol. 41, pp. 261-270, 2010.
- [23] L. Wang, "An agent-based simulation for workflow in emergency department," in *Systems and Information Engineering Design Symposium, 2009. SIEDS'09.*, 2009, pp. 19-23.
- [24] R. Aringhieri, "An integrated DE and AB simulation model for EMS management," in *2010 IEEE Workshop on Health Care Management, WHCM 2010, February 18, 2010 - February 20, 2010*, Venice, Italy, 2010.
- [25] M. Laskowski, R. D. McLeod, M. R. Friesen, B. W. Podaima, and A. S. Alfa, "Models of emergency departments for reducing patient waiting times," *PLoS One*, vol. 4, p. e6127, 2009.
- [26] S. S. Jones and R. S. Evans, "An agent based simulation tool for scheduling emergency department physicians," in *AMIA Annual Symposium Proceedings*, 2008, p. 338.
- [27] W. Zhang and Z. Yao, "A reformed lattice gas model and its application in the simulation of evacuation in hospital fire," in *IEEE International Conference on Industrial Engineering and Engineering Management, IEEM2010, December 7, 2010 - December 10, 2010*, Macao, China, 2010, pp. 1543-1547.
- [28] M. Krizmaric, T. Zmauc, D. Micetic-Turk, G. Stiglic, and P. Kokol, "Time allocation simulation model of clean and dirty pathways in hospital environment," in *Computer-Based Medical Systems, 2005. Proceedings. 18th IEEE Symposium on*, 2005, pp. 123-127.
- [29] R. Paranjape and S. Gill, "Agent-based simulation of healthcare for Type II diabetes," in *2nd International Conference on Advances in System Simulation, SIMUL 2010, August 22, 2010 - August 27, 2010*, Nice, France, 2010, pp. 22-27.
- [30] T. E. Day, N. Ravi, H. Xian, and A. Brugh, "An Agent-Based Modeling Template for a Cohort of Veterans with Diabetic Retinopathy," *PLoS One*, vol. 8, p. e66812, 2013.

- [31] D. Barbolosi, F. Verga, B. You, A. Benabdallah, F. Hubert, C. Mercier, *et al.*, "Modélisation du risque d'évolution métastatique chez les patients supposés avoir une maladie localisée," *Oncologie*, vol. 13, pp. 528-533, 2011.
- [32] F. Verga, "Modélisation mathématique de processus métastatiques," Université de Provence-Aix-Marseille I, 2010.
- [33] M. Gyllenberg and G. F. Webb, "Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth," *Growth, development, and aging: GDA*, vol. 53, pp. 25-33, 1988.
- [34] S. Bolin, E. Nilsson, and R. Sjö Dahl, "Carcinoma of the colon and rectum--growth rate," *Annals of surgery*, vol. 198, p. 151, 1983.
- [35] P. Wang and Y. Feng, "A Mathematical Model of Tumor Volume Changes during Radiotherapy," *The Scientific World Journal*, vol. 2013, 2013.
- [36] R. Suwinski, I. Wzietek, R. Tarnawski, A. Namysl-Kaletka, M. Kryj, A. Chmielarz, *et al.*, "Moderately low alpha/beta ratio for rectal cancer may best explain the outcome of three fractionation schedules of preoperative radiotherapy," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 69, pp. 793-799, 2007.
- [37] L. Claret, P. Girard, P. M. Hoff, E. Van Cutsem, K. P. Zuideveld, K. Jorga, *et al.*, "Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, pp. 4103-4108, 2009.
- [38] C. c. society. *Subcutaneous port*. Available: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/subcutaneous-port/?region=on>
- [39] C. c. society. *Peripherally inserted central catheter*. Available: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/peripherally-inserted-central-catheter/?region=on>
- [40] K. Iwata, K. Kawasaki, and N. Shigesada, "A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors," *Journal of theoretical biology*, vol. 203, pp. 177-186, 2000.
- [41] C. F. Peeters, L.-F. de Geus, J. R. Westphal, R. M. de Waal, D. J. Ruiter, T. Wobbes, *et al.*, "Decrease in circulating anti-angiogenic factors (angiostatin and endostatin) after

- surgical removal of primary colorectal carcinoma coincides with increased metabolic activity of liver metastases," *Surgery*, vol. 137, pp. 246-249, 2005.
- [42] D. Barbolosi, A. Benabdallah, F. Hubert, and F. Verga, "Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors," *Mathematical biosciences*, vol. 218, pp. 1-14, 2009.
- [43] C. C. Society. *TNM staging*. Available: <http://www.cancer.ca/EN/CANCER-INFORMATION/DIAGNOSIS-AND-TREATMENT/STAGING-AND-GRADING/STAGING/TNM-STAGING/?REGION=ON>
- [44] NCCN. (2013). *Guidelines*. Available: <http://www.nccn.org/index.asp>
- [45] A. Akanuma, "Parameter analysis of Gompertzian function growth model in clinical tumors," *European Journal of Cancer (1965)*, vol. 14, pp. 681-688, 1978.
- [46] S. Koscielny, M. Tubiana, M. Le, A. Valleron, H. Mouriesse, G. Contesso, *et al.*, "Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination," *British journal of cancer*, vol. 49, p. 709, 1984.
- [47] I. N. d. Cancer. (2009). *Les stades du cancer colorectal*. Available: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-colon/les-stades-du-cancer-colorectal>
- [48] J. T. Brodsky, G. K. Richard, A. M. Cohen, and B. D. Minsky, "Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer," *Cancer*, vol. 69, pp. 322-326, 1992.
- [49] N. Wolmark, E. R. Fisher, H. S. Wieand, and B. Fisher, "The relationship of depth of penetration and tumor size to the number of positive nodes in Dukes C colorectal cancer," *Cancer*, vol. 53, pp. 2707-2712, 1984.
- [50] S. P. Mönig, S. E. Baldus, T. K. Zirbes, W. Schröder, D. G. Lindemann, H. P. Dienes, *et al.*, "Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer," *Annals of surgical oncology*, vol. 6, pp. 579-581, 1999.
- [51] W. H. Organization, "WHO handbook for reporting results of cancer treatment," 1979.

- [52] E. Van Cutsem, C. Twelves, J. Cassidy, D. Allman, E. Bajetta, M. Boyer, *et al.*, "Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, pp. 4097-4106, 2001.
- [53] E. Van Cutsem, M. Findlay, B. Osterwalder, W. Kocha, D. Dalley, R. Pazdur, *et al.*, "Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 18, pp. 1337-1345, 2000.
- [54] W. Hryniuk, A. Figueredo, and M. Goodyear, "Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer," in *Seminars in oncology*, 1987, pp. 3-11.
- [55] J. H. Doroshow, P. Multhauf, L. Leong, K. Margolin, T. Litchfield, S. Akman, *et al.*, "Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 8, pp. 491-501, 1990.
- [56] J. M. Heun, A. Grothey, M. E. Branda, R. M. Goldberg, and D. J. Sargent, "Tumor status at 12 weeks predicts survival in advanced colorectal cancer: Findings from NCCTG N9741," *The oncologist*, vol. 16, pp. 859-867, 2011.
- [57] S. J. Cohen, C. J. Punt, N. Iannotti, B. H. Saidman, K. D. Sabbath, N. Y. Gabrail, *et al.*, "Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, pp. 3213-3221, 2008.
- [58] MedicineNet. (2012). *Definition of Carcinoma*. Available: <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=20677>

CHAPITRE 5 MODÈLE PRÉLIMINAIRE DE DÉCISION DE CHOIX TRAITEMENT

Ce chapitre présente un modèle préliminaire conceptuel du processus de décision de choix de traitement.

5.1 Analyse du processus pratique de décision

Pour correctement modéliser le processus de prise de décision des médecins dans le choix des traitements à suivre pour le patient, il faut définir les **variables** importantes à la prise de décision puis connaître et comprendre les **raisonnements** qui leur sont associés pour arriver à la décision. Ces raisonnements sont les pratiques du corps médical.

Les **variables** utiles à la prise de décision peuvent se classer en deux catégories. La première concerne les variables techniques, c'est-à-dire l'ensemble des caractéristiques de la maladie du patient ainsi que son état de santé général et ces spécificités intrinsèques (âge, sexe). Ces variables sont mesurables avec plus ou moins de facilité. L'autre catégorie regroupe les variables de préférences du patient. Dans certains cas elles peuvent être beaucoup plus floues que les premières et leur difficulté de mesure dépend de l'individu. De même, elles sont parfois beaucoup plus difficiles à intégrer.

Dans la pratique, pour appliquer ces **raisonnements**, les médecins s'inspirent de deux choses : les guides de traitement et leur expérience personnelle. Pour modéliser le traitement, il faut ainsi comprendre ces guides et avoir suffisamment d'information pour connaître ces expériences et savoir quels sont leurs rôles dans la décision.

Les Guides de traitement, mis à jour régulièrement, décrivent les procédures à suivre dans les cas de cancers selon l'évolution et le type des tumeurs. Ces guides sont le résultat de consensus scientifiques et cautionnés par des agences gouvernementales ou des associations professionnelles dont la mission est d'édicter des normes de bonnes pratiques standardisées conduisant à des résultats mesurables d'un très haut niveau de qualité (NCCN, CEPO, ASCO, NCI, AHRQ). Dans ce cas-ci, les guides publiés par le NCCN seront ceux étudiés.

L'expérience personnelle des médecins est leur interprétation des guides mentionnés plus haut, leur façon de les appliquer. En effet, ces derniers restent larges et nécessitent une bonne part de

connaissance personnelle pour pouvoir être appliqués. C'est cette expérience personnelle qui donne la pluralité des pratiques. Certaines décisions ne sont pas pertinentes pour notre simulation, comme le choix de médicament équivalent. Mais d'autres, non négligeables, peuvent déterminer la qualité du traitement ou la qualité de vie du patient. Ainsi, comme avec le même jeu de variable plusieurs médecins peuvent appliquer un raisonnement légèrement différent, chaque traitement est unique, et établi par le couple patient/médecin.

En ce qui concerne le sous-processus de choix du traitement avec le patient, la relation patient/médecin encouragée dans l'hôpital Général Juif de Montréal est le modèle partagé, mais la grande majorité des relations réelles sont plus proches du modèle paternaliste. Cela est dû notamment au manque de connaissance du patient pour avoir un avis clair sur le choix de son traitement. Ainsi la grande majorité des patients accepte le traitement proposé par son médecin. Les oncologues suivent comme guide ceux publiés par le NCCN et respectent leurs standards.

5.2 Modèle préliminaire conceptuel

Dans le but de produire un modèle préliminaire conceptuel de ce processus de décision, nous proposons d'adapter l'architecture d'agent interRRap, tel que présenté à la Figure 5-1.

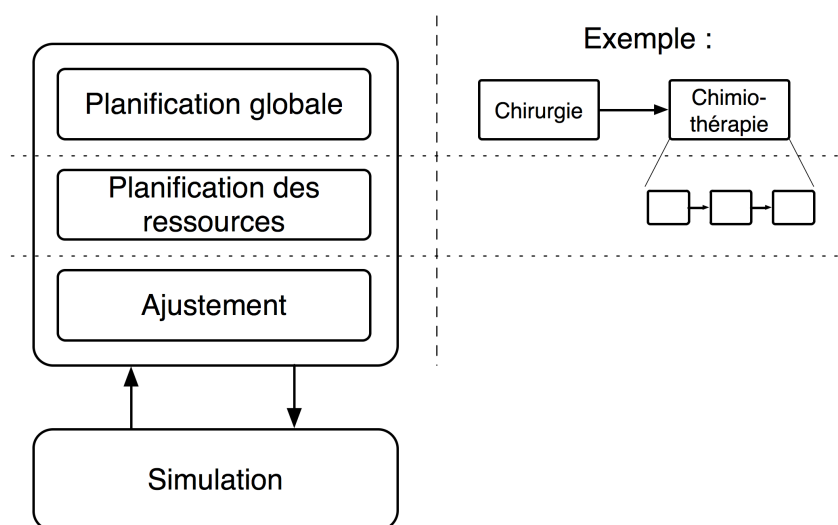


Figure 5.1 : Schéma de l'agent médical.

La couche de *planification globale* a pour fonction de définir le plan du traitement à suivre pour le patient donné. Par exemple, le traitement commence par une chirurgie suivie d'un passage en chimiothérapie d'une certaine dose et durée. Cette couche correspond à la couche collaborative

du modèle interRRap, puisqu'elle implique à la fois les échanges au sein des « tumor board » mais aussi les échanges avec le patient. Une des difficultés associées à la modélisation de ces processus complexes est lié à la co-morbidité des patients (multiple maladies chroniques), pouvant impliquer des interactions entre les traitements.

Ces échanges collaboratif d'informations devront ultimement être modélisés et intégrés à la plateforme de simulation. De plus, comme il a été discuté à la section précédente, cette couche contient aussi toute l'information lié aux guides de traitement.

Par conséquent, afin d'intégrer ces règles de base à la plateforme de simulation, nous avons transcrit les guides NCCN en arbres de possibilités de traitement pour le cancer rectal et le cancer du côlon. L'Annexe A représente l'arbre de possibilité de traitement pour le cancer rectal. À chaque boîte de couleurs est associé un test, un traitement ou un choix à faire. Avec les caractéristiques techniques, variables de première catégorie (caractéristique mesurable de la maladie, état de santé du patient et ses variables intrinsèques) du patient, est défini un ou plusieurs chemins de traitement possible. Ces chemins représentent l'ensemble des traitements possibles pour cette personne. À ces règles de base, les préférences du médecin issu de son expérience, devront être modélisées et intégrés.

La couche ***planification de ressources*** s'occupe de planifier les traitements en prenant en compte les ressources de l'hôpital, les traitements à effectuer (par exemple le nombre de séances de chimiothérapie). Pour cela, cette fonction implique des échanges entre l'agent patient et les agents responsables de la gestion des ressources et de l'ordonnancement des rendez-vous. Cette fonction pourrait aussi déboucher, en fonction des ressources disponibles, à des ajustements mineurs des traitement, en mettant planifiant d'autres traitements aux effets équivalents, mais ne requérant pas les mêmes ressources. Par ailleurs, cette fonction inclut aussi la planification des tests à effectuer pour évaluer l'évolution du cancer et modifier ainsi les doses et durées du traitement en cours, si nécessaire.

Enfin, la couche ***ajustement*** correspond à une fonction qui est activée en cas d'événements imprévus, qui peuvent être un passage aux urgences du patient à cause d'effets secondaires trop importants, ou la santé générale du patient qui descend en dessous d'un certain seuil. Ses actions à la suite de ces événements peuvent être le décalage du traitement pour un certain temps ou la modification des doses et durées. Bien sûr, ces réactions rapides entraînent un changement dans

le planning de la deuxième couche, qui doit alors le retravailler en prenant en compte les décisions de la couche reflex.

5.3 Travaux futurs

Du travail reste à faire dans les trois couches de l'agent docteur. En effet dans la couche de *planification globale* la décision est prise conjointement entre le médecin et le patient, avec leurs préférences et les guides de traitement. Si les guides sont actuellement utilisés pour définir le traitement global les préférences du médecin et du patient n'ont pas été modélisées, essentiellement par manque d'information. Grâce à des rencontres avec les médecins nous savons que les décisions de celui-ci sont majoritairement suivies par le patient (plus de 80 % des cas). Ainsi, il est essentiel de les modéliser. Mais cela nécessite un nombre conséquent de données sur chacun des médecins de l'hôpital, ce qui sera bientôt disponible pour l'hôpital général juif de Montréal.

Pour la couche *planification des ressources*, le travail restant se situe plus dans la compréhension de la planification des ressources effectuées par les gestionnaires de l'hôpital que des décisions médicales. Le plus compliqué sera de prendre en compte les utilisations des ressources faites par les autres patientes que ceux du cancer colorectal. Ce travail est en cours de réalisation par un autre membre de l'équipe de polytechnique.

La couche *ajustement* sera la plus difficile à définir. En effet, c'est dans celle-ci que ce reflète le savoir-faire du personnel médical. Chaque situation nécessitant une réaction et impactant les ressources devra être prise en compte. Ainsi il faudra modéliser correctement ces nombreuses réactions et leur impacte sans déstabiliser le modèle général. Pour cela, un choix entre les actions à modéliser ou non devra être fait, qui influencera directement la précision de la plateforme de simulation et son temps de développement. C'est pourquoi définir ultérieurement la précision souhaitée avec des cadres bien définis simplifierait grandement cette tâche.

CHAPITRE 6 CONCLUSION ET TRAVAUX FUTURS

Ce mémoire présente un modèle conceptuel visant à l'élaboration d'une plateforme de simulation capable d'émuler les trajectoires de soins simultanés de centaines de patients atteints de cancer. Plus précisément, il développe un modèle d'évolution du cancer comme base de cette simulation organisationnelle, mais également comme outils de décision. De plus, un modèle de prise de décision pour cette plateforme est également présenté.

6.1 Discussion générale

Les résultats obtenus à partir des tests de validation du modèle sont très encourageants. Dans le contexte spécifique de certains traitements (médicament, dose et protocole particulier), le modèle peut être calibré relativement facilement pour obtenir une excellente précision. De la même manière, certains paramètres du modèle peuvent être adéquatement ajustés afin de bien extrapoler l'impact d'une dose variable pour un médicament et un protocole donnés. Cependant, les résultats obtenus, lorsque les protocoles ou la durée du traitement sont changés, ne sont pas encore très précis.

Cela signifie pour la plateforme de simulation, qu'il faut à l'heure actuelle un ensemble de paramètres spécifiques pour chaque médicament, chaque protocole et chaque durée de traitement. Cela implique donc un certain nombre d'exercices de calibration et autant d'études cliniques. De plus, tel que discuté ci-dessous, une validation plus poussée avec des données spécifiques pour chaque patient sera nécessaire afin d'affiner la précision. Ainsi, beaucoup de travail reste à faire avant l'intégration complète du modèle au sein de la plateforme de simulation.

Par ailleurs, plusieurs autres aspects du modèle conceptuel présenté à la figure 1 devront être mis au point, comme la prise en compte des effets secondaires et de la mortalité. De la même manière, les ressources de l'hôpital et les processus de gestion devront être modélisés également.

6.2 Limites de la méthode

Même si la phase de validation décrite dans l'article donne de bons résultats pour reproduire la réalité, celle-ci n'est que préliminaire. En effet, la validation doit être détaillée, avec des données plus spécifiques pour chaque patient et ainsi avoir un modèle mieux calibré que simplement sur

des moyennes de population, avant son intégration dans la plateforme de simulation. Les données utilisées ont été celles disponibles dans des études cliniques, mais celles-ci ne sont que des moyennes sur une population, notamment pour le temps de traitement qui en réalité varie beaucoup d'un patient à l'autre. Ainsi, une validation avec une méthode plus spécifique, reflétant mieux l'utilisation du modèle dans la plateforme de simulation, est nécessaire. Cela nécessite des données beaucoup plus détaillées, au niveau du traitement de chaque patient, qui seront fournies par l'hôpital Général Juif de Montréal.

6.3 Leçons et apprentissages

Les modèles proposés ici sont le résultat du développement de deux parties (« Cancer evolution model » et « Physician decision model ») du modèle conceptuel global de la simulation. Mais comme cette maîtrise a commencé en même temps que ce projet de simulation, pour arriver à ces résultats il a tout d'abord fallu mener un long travail d'apprentissage pour avoir une vision globale du processus de soin et ainsi parvenir à définir les parties nécessaires à la simulation et comprendre l'ensemble de leurs interactions. Ces deux parties sont donc l'aboutissement de la première étape d'une planification globale du projet faite en amont et nécessaire pour gérer l'intégration de l'ensemble du travail effectué.

De même, pour arriver à développer ces deux modèles, il a fallu acquérir de nombreuses connaissances du domaine médical, par auto apprentissage et grâce à des rencontres avec des spécialistes de l'hôpital Général Juif.

6.4 Travaux futurs

Pour finaliser la plateforme de simulation, il faudra en premier lieu achever la partie « Physician decision model » dans le modèle conceptuel ainsi que développer l'ensemble des autres parties de celui-ci. La partie la plus importante sera le « Patient health model », car celle-ci permettra de déterminer l'impact des effets secondaires des traitements sur le patient qui est un aspect primordial du traitement contre le cancer. En effet, le combat contre le cancer avancé par la chimiothérapie peut être vu comme un équilibre entre suffisamment de médicaments pour faire reculer le cancer, mais pas trop pour ne pas tuer le patient. Ainsi, temps que les traitements ne seront pas plus ciblés, les effets secondaires de la chimiothérapie feront partie intégrante du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WHO. (January 2013). *Cancer*. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
- [2] SCC. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2013*. Available: http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer_information/cancer_101/Canadian_cancer_statistics/canadian-cancer-statistics-2013-FR.pdf
- [3] T. Blank, K. Graves, K. Sepucha, and H. Llewellyn-Thomas, "Understanding treatment decision making: Contexts, commonalities, complexities, and challenges," *Annals of Behavioral Medicine*, vol. 32, pp. 211-217, 2006.
- [4] M. Leon-Carlyle, G. Spiegle, S. Schmocker, A. Gagliardi, D. Urbach, and E. Kennedy, "Using patient and physician perspectives to develop a shared decision-making framework for colorectal cancer," *Implement Sci*, vol. 4, p. 81, 2009.
- [5] E. Bruera and D. Hui, "Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, pp. 4013-4017, 2010.
- [6] D. W. Blayney, J. Severson, C. J. Martin, P. Kadlubek, T. Ruane, and K. Harrison, "Michigan oncology practices showed varying adherence rates to practice guidelines, but quality interventions improved care," *Health Affairs*, vol. 31, pp. 718-728, 2012.
- [7] N. Mustafee, K. Katsaliaki, and S. J. E. Taylor, "Profiling literature in healthcare simulation," *Simulation*, vol. 86, pp. 543-558, 2010.
- [8] C. M. Macal and M. J. North, "Tutorial on agent-based modelling and simulation," *Journal of Simulation*, vol. 4, pp. 151-162, 2010.
- [9] W. M. Hancock and P. F. Walter, "The use of computer simulation to develop hospital systems," *ACM SIGSIM Simulation Digest*, vol. 10, pp. 28-32, 1979.
- [10] A. K. Hutzschenreuter, P. A. Bosman, I. Blonk-Altena, J. van Aarle, and H. La Poutré, "Agent-based patient admission scheduling in hospitals," in *Proceedings of the 7th international joint conference on Autonomous agents and multiagent systems: industrial track*, 2008, pp. 45-52.

- [11] E. Bonabeau, "Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, pp. 7280-7287, 2002.
- [12] L. Wang, "An agent-based simulation for workflow in emergency department," in *Systems and Information Engineering Design Symposium, 2009. SIEDS'09.*, 2009, pp. 19-23.
- [13] D. Isern, D. Sánchez, and A. Moreno, "Agents applied in health care: A review," *International journal of medical informatics*, vol. 79, pp. 145-166, 2010.
- [14] E. Cabrera, M. Taboada, M. L. Iglesias, F. Epelde, and E. Luque, "Optimization of healthcare emergency departments by agent-based simulation," *Procedia Computer Science*, vol. 4, pp. 1880-1889, 2011.
- [15] S. D. Roberts, "Tutorial on the simulation of healthcare systems," in *Proceedings of the Winter Simulation Conference*, 2011, pp. 1408-1419.
- [16] H. Stainsby, M. Taboada, and E. Luque, "Towards an agent-based simulation of hospital emergency departments," in *Services Computing, 2009. SCC'09. IEEE International Conference on*, 2009, pp. 536-539.
- [17] V. A. Knight, J. E. Williams, and I. Reynolds, "Modelling patient choice in healthcare systems: Development and application of a discrete event simulation with agent-based decision making," *Journal of Simulation*, vol. 6, pp. 92-102, 2012.
- [18] G. P. Figueredo and U. Aickelin, "Comparing system dynamics and agent-based simulation for tumour growth and its interactions with effector cells," in *Proceedings of the 2011 Summer Computer Simulation Conference*, 2011, pp. 52-59.
- [19] M. Wooldridge and N. R. Jennings, "Intelligent agents: Theory and practice," *Knowledge engineering review*, vol. 10, pp. 115-152, 1995.
- [20] J. P. Müller, *The design of intelligent agents: a layered approach* vol. 1177: Springer, 1996.

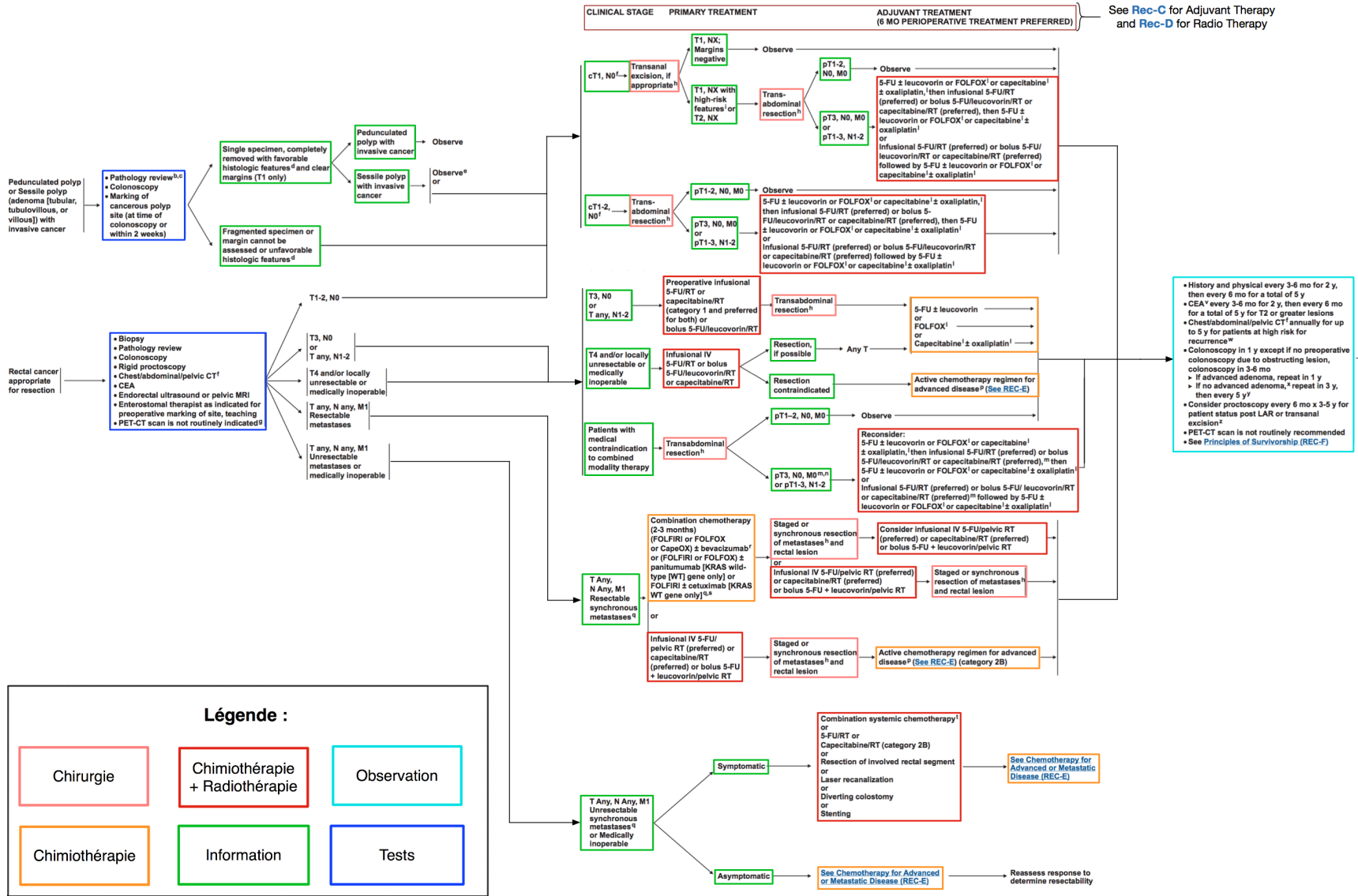
- [21] A. Kanagarajah, D. Parker, and H. Xu, "Health care supply networks in tightly and loosely coupled structures: Exploration using agent-based modelling," *International Journal of Systems Science*, vol. 41, pp. 261-270, 2010.
- [22] R. Aringhieri, "An integrated DE and AB simulation model for EMS management," in *2010 IEEE Workshop on Health Care Management, WHCM 2010, February 18, 2010 - February 20, 2010*, Venice, Italy, 2010.
- [23] M. Laskowski, R. D. McLeod, M. R. Friesen, B. W. Podaima, and A. S. Alfa, "Models of emergency departments for reducing patient waiting times," *PLoS One*, vol. 4, p. e6127, 2009.
- [24] S. S. Jones and R. S. Evans, "An agent based simulation tool for scheduling emergency department physicians," in *AMIA Annual Symposium Proceedings*, 2008, p. 338.
- [25] W. Zhang and Z. Yao, "A reformed lattice gas model and its application in the simulation of evacuation in hospital fire," in *IEEE International Conference on Industrial Engineering and Engineering Management, IEEM2010, December 7, 2010 - December 10, 2010*, Macao, China, 2010, pp. 1543-1547.
- [26] M. Krizmaric, T. Zmauc, D. Micetic-Turk, G. Stiglic, and P. Kokol, "Time allocation simulation model of clean and dirty pathways in hospital environment," in *Computer-Based Medical Systems, 2005. Proceedings. 18th IEEE Symposium on*, 2005, pp. 123-127.
- [27] R. Paranjape and S. Gill, "Agent-based simulation of healthcare for Type II diabetes," in *2nd International Conference on Advances in System Simulation, SIMUL 2010, August 22, 2010 - August 27, 2010*, Nice, France, 2010, pp. 22-27.
- [28] T. E. Day, N. Ravi, H. Xian, and A. Brugh, "An Agent-Based Modeling Template for a Cohort of Veterans with Diabetic Retinopathy," *PLoS One*, vol. 8, p. e66812, 2013.
- [29] F. Verga, "Modélisation mathématique de processus métastatiques," Université de Provence-Aix-Marseille I, 2010.
- [30] C. P. Winsor, "The Gompertz curve as a growth curve," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 18, p. 1, 1932.

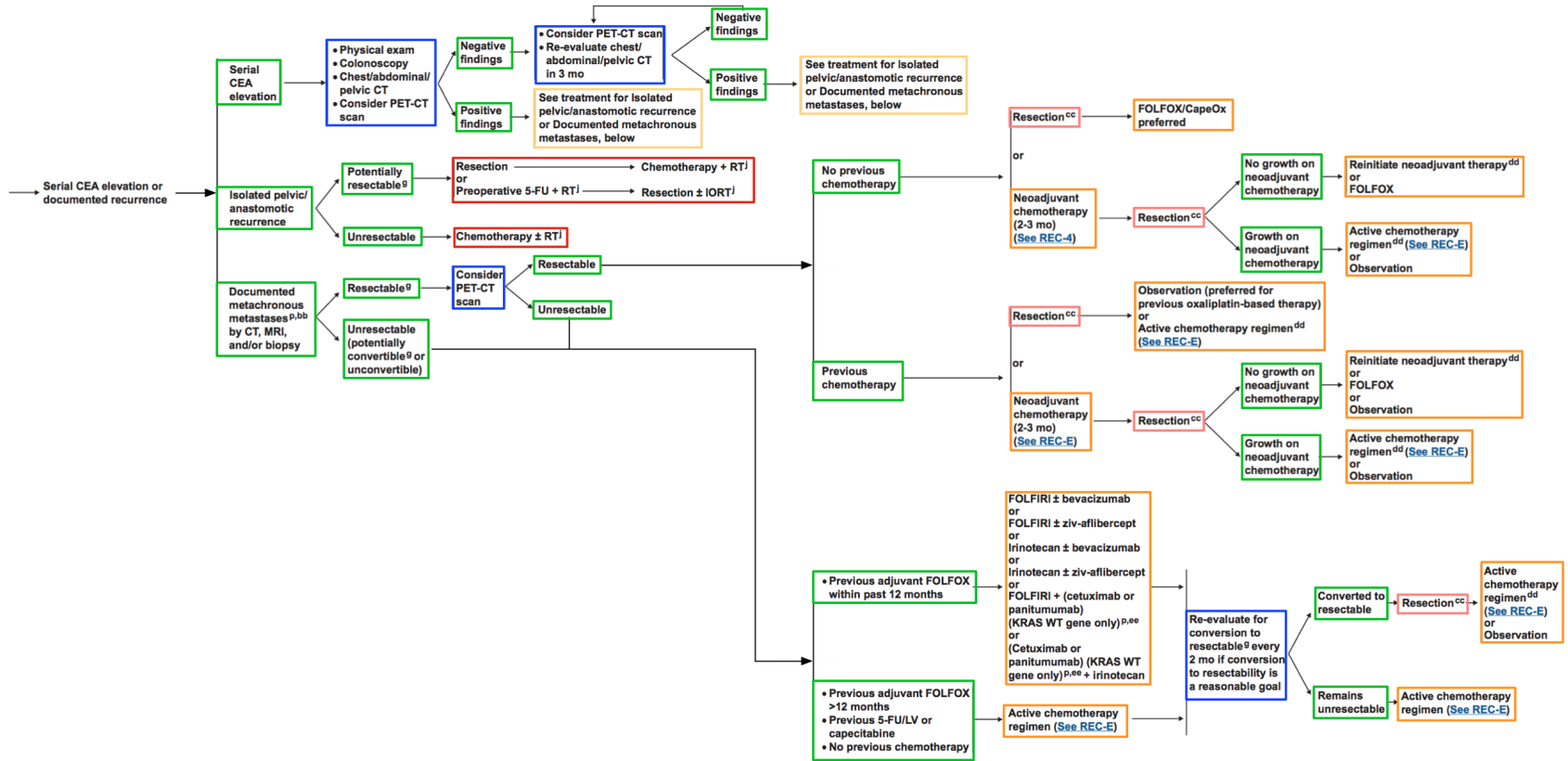
- [31] A. K. Laird, S. A. Tyler, and A. D. Barton, "Dynamics of normal growth," *Growth*, vol. 29, pp. 233-248, 1965.
- [32] T. B. Robertson, "Chemical basis of growth and senescence," 1923.
- [33] R. Araujo and D. McElwain, "A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling," *Bulletin of mathematical biology*, vol. 66, pp. 1039-1091, 2004.
- [34] M. Gyllenberg and G. F. Webb, "Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth," *Growth, development, and aging: GDA*, vol. 53, pp. 25-33, 1988.
- [35] F. Michor, Y. Iwasa, C. Lengauer, and M. A. Nowak, "Dynamics of colorectal cancer," in *Seminars in cancer biology*, 2005, pp. 484-493.
- [36] M. Gibaldi, "Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics," 1977.
- [37] A. Iliadis and D. Barbolosi, "Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy by an efficacy-toxicity mathematical model," *Computers and Biomedical Research*, vol. 33, pp. 211-226, 2000.
- [38] L. G. de Pillis, W. Gu, and A. E. Radunskaya, "Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations," *Journal of theoretical biology*, vol. 238, pp. 841-862, 2006.
- [39] L. Claret, P. Girard, P. M. Hoff, E. Van Cutsem, K. P. Zuideveld, K. Jorga, *et al.*, "Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, pp. 4103-4108, 2009.
- [40] R. Suwinski, I. Wzietek, R. Tarnawski, A. Namysl-Kaletka, M. Kryj, A. Chmielarz, *et al.*, "Moderately low alpha/beta ratio for rectal cancer may best explain the outcome of three fractionation schedules of preoperative radiotherapy," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 69, pp. 793-799, 2007.
- [41] H. McAneney and S. O'Rourke, "Investigation of various growth mechanisms of solid tumour growth within the linear-quadratic model for radiotherapy," *Physics in medicine and biology*, vol. 52, p. 1039, 2007.

- [42] P. Wang and Y. Feng, "A Mathematical Model of Tumor Volume Changes during Radiotherapy," *The Scientific World Journal*, vol. 2013, 2013.
- [43] E. Ruoslahti, "How cancer spreads," *Scientific American*, vol. 275, pp. 72-78, 1996.
- [44] G. M. Saidel, L. A. Liotta, and J. Kleinerman, "System dynamics of a metastatic process from an implanted tumor," *Journal of theoretical biology*, vol. 56, pp. 417-434, 1976.
- [45] D. DeWoskin, M. Higley, K. Lemoi, B. Owens, A. Rahman, H. Rotstein, *et al.*, "Dynamic models of metastatic tumor growth," 2011.
- [46] J. Fozard and J. King, "Population-scale modelling of cellular chemotaxis and aggregation," *IMA journal of applied mathematics*, vol. 73, pp. 69-106, 2008.
- [47] K. Iwata, K. Kawasaki, and N. Shigesada, "A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors," *Journal of theoretical biology*, vol. 203, pp. 177-186, 2000.
- [48] B. McKinsty, "Paternalism and the doctor-patient relationship in general practice," *The British Journal of General Practice*, vol. 42, p. 340, 1992.
- [49] J. Wilson, "Patients' wants versus patients' interests," *Journal of medical ethics*, vol. 12, pp. 127-132, 1986.
- [50] E. J. Emanuel and L. L. Emanuel, "Four models of the physicianpatient relationship," *Readings in health care ethics*, vol. 1, pp. 40-9, 2000.
- [51] C. Charles, A. Gafni, and T. Whelan, "Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model," *Social science & medicine*, vol. 49, pp. 651-661, 1999.
- [52] L. G. Balneaves and B. Long, "An embedded decisional model of stress and coping: implications for exploring treatment decision making by women with breast cancer," *Journal of Advanced Nursing*, vol. 30, pp. 882-892, 1999.
- [53] I. L. Janis and L. Mann, *Decision making: A psychological analysis of conflict, choice, and commitment*: Free Press, 1977.

- [54] A. Suner, C. C. Celikoglu, O. Dicle, and S. Sokmen, "Sequential decision tree using the analytic hierarchy process for decision support in rectal cancer," *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 56, pp. 59-68, 2012.
- [55] N. C. a. J. Shawe-Taylor, *AN INTRODUCTION TO SUPPORT VECTOR MACHINES*: Cambridge University Press, 2000.
- [56] R. Stoean and C. Stoean, "Modeling medical decision making by support vector machines, explaining by rules of evolutionary algorithms with feature selection," *Expert Systems with Applications*, vol. 40, pp. 2677-2686, 2013.
- [57] S. Y. Zafar, S. C. Alexander, K. P. Weinfurt, K. A. Schulman, and A. P. Abernethy, "Decision making and quality of life in the treatment of cancer: a review," *Supportive Care in Cancer*, vol. 17, pp. 117-127, Feb 2009.

ANNEXE A - ARBRE DE POSSIBILITÉ DE TRAITEMENT POUR LE CANCER RECTAL





ANNEXE B - CODE MAPLE POUR LE PROTOCOL 1

> restart; with(plots) : with(ExcelTools) : with(Statistics) : with(RandomTools) : with(LinearAlgebra) : SetState() :
 with(DocumentTools) : with(ListTools) :
 #Erase et initialisation des outils necessaires.
 #La fonction SetState permet d'avoir véritablement des nombre pseudo aléatoire.

Fonctions

> afacP := (aexp, P) → evalf $\left(-\frac{\ln\left(-\frac{\ln(P)}{\ln(b)}\right) aexp}{\ln(P \cdot b)} \right)$:

c := (i, x) → $\sum_{n2=0}^{\infty} \frac{(-\alpha2[i] \cdot \log(b))^{n2}}{n2! \cdot (x + n2)^2}$:

IM := (i, n, t) → evalf $\left(\int_n^{evalf(Taille1(i, 1, t))} \rho(i, x, t) dx \right)$:

MT1 := 1.05174852868249 : ET1 := 2.53969913157909 : FT1 := 2.0007197841038 :
 #Determiner par le solveur
 MT2 := 3.58242414029393 : ET2 := 3.86456397226753 : FT2 := 2.35221541814338 :
 MT3 := 5 : ET3 := 3.86456397226753 : FT3 := 2.35221541814338 :
 MT4 := 7.48975149311807 : ET4 := 2.66110430980379 : FT4 := 1.95316806609079 :

pT1 := x → piecewise $\left(\frac{x}{10} \leq 0.3675720682, 1, 3.591447662 > \frac{x}{10} > 0.3675720682, \right.$
 $\left. \frac{FT1 \cdot \left(-\frac{x}{10} + MT1 + ET1 \right)}{ET1^2}, x \geq 3.591447662, 0 \right)$:

pT2 := x → piecewise $\left(\frac{x}{10} \leq MT2, \frac{FT2 \cdot \left(\frac{x}{10} - MT2 + ET2 \right)}{ET2^2}, 7.446988113 \geq \frac{x}{10} > MT2, \right.$
 $\left. \frac{FT2 \cdot \left(-\frac{x}{10} + MT2 + ET2 \right)}{ET2^2}, 7.446988113 > \frac{x}{10}, 0 \right)$:

pT3 := x → piecewise $\left(1.135436028 > \frac{x}{10}, 0, 1.135436028 \leq \frac{x}{10} \leq MT3, \right.$
 $\left. \frac{FT3 \cdot \left(\frac{x}{10} - MT3 + ET3 \right)}{ET3^2}, 8.864563971 \geq \frac{x}{10} > MT3, \frac{FT3 \cdot \left(-\frac{x}{10} + MT3 + ET3 \right)}{ET3^2}, \right.$
 $\left. 8.864563971 < \frac{x}{10}, 0 \right)$:

pT4 := x → piecewise $\left(4.828647182 \geq \frac{x}{10}, 0, 4.828647182 < \frac{x}{10} \leq 8.454283026, \right.$
 $\left. \frac{FT4 \cdot \left(\frac{x}{10} - MT4 + ET4 \right)}{ET4^2}, \frac{x}{10} > 8.454283026, 1 \right)$:

NI := 1 :
 MI := 1 :

Taille1 := (i, TailleInitiale, DeltaT) → evalf $\left(b \cdot \exp\left(\ln\left(\frac{TailleInitiale}{b}\right)\right) * \exp(-a[i]) \right)$

$$\cdot \Delta T)) :$$

$$TailleChemo := (i, TailleInitiale, T) \rightarrow evalf(TailleInitiale \cdot \exp(Int(evalf[5](k[i] - Eint(i, s)), s = TDebutChemo[i]..T))):$$

$$TailleChemoInv := (i, TailleInitiale, T) \rightarrow evalf\left(\frac{TailleInitiale}{\exp(Int(evalf(k[i] - Eint(i, s)), s = TDebutChemo[i]..T))}\right):$$

$$conversion := Nc \rightarrow evalf\left(\left(\frac{6 \cdot Nc}{\pi \cdot 10^6}\right)^{\frac{1}{3}}\right):$$

$$conversionInv := mm \rightarrow evalf\left(\frac{mm^3 \cdot \pi \cdot 10^6}{6}\right):$$

$$k2 := (i, Temps) \rightarrow evalf\left(-\ln\left(\frac{1}{b}\right) a[i] \cdot e^{-a[i] \cdot Temps}\right):$$

$$concentrationOrale := (t, T) \rightarrow evalf\left(\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cdot \tanh(10 \cdot (t - T))\right) \cdot \exp(Dilution \cdot (T - t))\right):$$

$$concentrationInjection := (t, T) \rightarrow evalf\left(\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cdot \tanh(100 \cdot (t - T))\right) \cdot \exp(Dilution \cdot (T - t))\right):$$

$$concentrationPerfusion := (t, T, Duree) \rightarrow evalf\left(\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cdot \tanh(100 \cdot (t - T))\right) \cdot \left(\exp\left(\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cdot \tanh(10 \cdot (t - T - 10))\right) \cdot \left(\frac{1}{2} \cdot (T + 9.7 - t)\right)\right)\right)\right):$$

$$\rho := (i, x, t) \rightarrow evalf\left(\frac{a[i]}{m[i] \cdot b^{\alpha 2[i]} \cdot \log(b)} \cdot \frac{1}{x} \cdot \frac{\exp(a[i] \cdot \lambda[i] \cdot t) \cdot \left(1 - \frac{\log(x)}{\log(b)}\right)^{(\lambda[i] - 1)}}{c \lambda[i]}\right):$$

$$IM := (i, n, t) \rightarrow evalf\left(\int_n^{evalf(Taille1(i, 1, t))} evalf(\rho(i, x, t)) dx\right):$$

$$IMchemo := (i, n, t) \rightarrow evalf\left(\int_n^{evalf(TailleChemo(i, Taille1(i, 1, TDebutChemo[i]), t))} evalf(\rho(i, TailleChemoInv(i, x, t), TDebutChemo[i])) dx\right):$$

$$IMcell := (i, n, t) \rightarrow evalf\left(\int_n^{evalf(Taille1(i, 1, t))} evalf(x \cdot \rho(i, x, t)) dx\right):$$

$$IMchemocell := (i, n, t) \rightarrow evalf[4]\left(\int_n^{evalf[5](TailleChemo(i, Taille1(i, 1, TDebutChemo[i]), t))} evalf[5](x \cdot \rho(i, TailleChemoInv(i, x, t), TDebutChemo[i])) dx\right):$$

> NbTests := 10;

NbTests := 10

(1)

> Resultats := Array([seq(0, i = 1..NbTests)]):

> SetProperty("Label2", 'caption', sprintf("%a", 0), 'refresh');


```

for tests from 1 to NbTests do
  NbPatient := 40 :
  Digits := 15 :
  Resultats[tests] := Array([seq(0, i = 1 ..23)]) :
  Resultats[tests][1] := ["nombre patient", NbPatient] :
  SetProperty("Label1", 'caption', sprintf("%a", 0), 'refresh');
  SetProperty("Label0", 'caption', sprintf("%a", 0), 'refresh');

  DTk := 1.625639682 :   DTλ := 2.173376379 :
  b := 1012 :
  mm := 6 · 10-8 :      mσ := 4 · 10-9 :
  α2m := 0.66 :        α2σ := 0.04 :
  Pourcent := 0.4325 :
  TailleMinMM := 50 :
  TailleMaxMM := TailleMinMM :
  StadeVoulu := [4] :

  #Mettre 0 si pas de traitement.
  TempsRadio := 0 :      #Temps après le diagnostique (en jours)
  DuréeRadio := 0 :      #Durée de la radio (en semaines)
  TempsChirurgie := 0 :  #Temps après la fin de la radio (en jours)
  TempsChemo := 4 · 2 · 7 : #Temps après la chirurgie (en jours)
  DuréeChemo := 109 :    #Durée de la chemo (en jours)
  . Sert que pour le résultat du traitement.

  # Rentrer le protocole de chemo :

  #ICI: Capecitabine was administered orally twice daily at 1,250 mg/m2 as an intermittent
  # regimen in 3-week cycles (2 weeks of
  # treatment followed by 1 week's rest).

  Eint := (i, s) → evalf  $\left( E0 \cdot \left( \sum_{f=0}^{218-1} (DoseChemo \cdot concentrationOrale(s, (TDebutChemo[i] + 0.5 \cdot f))) \right) \right)$  :

  DoseChemo := 0.732 :      #Dose du médicament
  E0 := 0.00404 :          #Effet du médicament sur les tumeurs
  Dilution := 0.6 :
  nIM := 5 · 108 :

  Resultats[tests][10] := ["Pourcent", Pourcent] :
  Resultats[tests][11] := ["Taille min", TailleMinMM] :
  Resultats[tests][12] := ["taille max", TailleMaxMM] :
  Resultats[tests][13] := ["stade voulu", StadeVoulu] :
  Resultats[tests][14] := ["dose de chemo", DoseChemo] :
  Resultats[tests][15] := ["E0", E0] :
  Resultats[tests][16] := ["Dilution", Dilution] :

  #Création de toutes les listes des parametres dépendant du patient.
  α2 := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatient)]) :
  k3 := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatient)]) :
  λ := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatient)]) :

```

```

m := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatient)]):
a := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatient)]):

```

#Génération des paramètres.

```

for i from 1 to NbPatient do

```

```

  a[i] := afacP( (ln(2) / (Generate(distribution(Weibull(DTλ, DTk))) * 100), Pourcent) ):

```

```

  m[i] := Generate(distribution(Normal(mm, mσ))):

```

```

  α2[i] := Generate(distribution(Normal(α2m, α2σ))):

```

```

  k3[i] := a[i] / m[i]:

```

```

end do:

```

```

Moyennea := 0:

```

```

for i from 1 to NbPatient do

```

```

  Moyennea := Moyennea + a[i];

```

```

end do:

```

```

Moyennea := Moyennea / NbPatient:

```

```

Resultats[tests][2] := ["Moyenne de a", Moyennea]:

```

```

Resultats[tests][17] := ["a", a]:

```

```

Resultats[tests][18] := ["m", m]:

```

```

Resultats[tests][19] := ["alpha", α2]:

```

```

equ := i → evalf( (k3[i] · λx = (eα2[i] ln(b) (λx · Γ(λx) - λx Γ(λx, α2[i] ln(b)))) / (α2[i] ln(b))λx) ):

```

#Résolution des lambda

```

test := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatient)]):

```

```

  #Création du test pour voir si le bon lambda est trouvé

```

```

erreur := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatient)]):

```

```

compteur := 0:

```

```

for i from 1 to NbPatient do

```

```

  resolution2 := proc(i)

```

```

    #Procédure de résolution rapide mais % de résolution faible.

```

```

    global Solutionλ, λx;

```

```

    Solutionλ := 0;

```

```

    λx := 'λx';

```

```

    assign(solve([equ(i), λx > 0, λx < 10], λx, dropmultiplicity = true, tryhard = true));

```

```

    if λx = 'λx' then

```

```

      error "FAIL";

```

```

    else

```

```

      Solutionλ := λx;

```

```

    end if;

```

```

  end proc:

```

```

try

```

```

  timelimit(15, resolution2(i)):

```

```

catch:

```

```

  Solutionλ := 0;

```

```

end try;

```

```

test[i] := false:

```

```

  #On test pour savoir si la reponse obtenue est correcte.

```

```

if numelems([Solutionλ]) > 1 then

```

```

  if type(Solutionλ[1], 'Range(0, 10)') = true then

```

```

     $\lambda[i] := \text{Solution}\lambda[1];$ 
     $\text{test}[i] := \text{true};$ 
  end if :
else
  if  $\text{type}(\text{Solution}\lambda, \text{'Range}(0, 10)') = \text{true}$  then
     $\lambda[i] := \text{Solution}\lambda;$ 
     $\text{test}[i] := \text{true};$ 
  end if :
end if;
if  $\text{test}[i] = \text{false}$  then  $\text{print}(\text{"erreur au"}, i);$ 
  #si un lambda réel compris entre 0 et 10 n'est pas trouver, on le signale
   $\text{erreur}[\text{compteur} + 1] := i;$ 
   $\text{compteur} := \text{compteur} + 1;$ 
end if;
SetProperty("Label1", 'caption',  $\text{sprintf}(\text{"%a"}, i)$ , 'refresh');
end do :
if  $i < \text{NbPatient}$  then
  for  $i2$  from  $i$  to  $\text{NbPatient}$  do
     $\text{erreur}[\text{compteur} + 1] := i2;$ 
     $\text{compteur} := \text{compteur} + 1;$ 
  end do;
end if;
Resultats[tests][3] := ["Erreur lambda", compteur];

#Supression des erreurs
erreur :=  $\text{convert}(\text{erreur}, \text{list})$  :
if  $\text{compteur} > 0$  then
   $a := \text{DeleteColumn}(a, \text{erreur});$ 
   $\alpha2 := \text{DeleteColumn}(\alpha2, \text{erreur});$ 
   $m := \text{DeleteColumn}(m, \text{erreur});$ 
   $\lambda := \text{DeleteColumn}(\lambda, \text{erreur});$ 
   $\text{print}(\text{"correction effectuée"})$  :
   $a := a[1]$  :
   $\alpha2 := \alpha2[1]$  :
   $m := m[1]$  :
   $\lambda := \lambda[1]$  :
   $\text{NbPatient} := \text{NbPatient} - \text{compteur};$ 
  if  $\text{Dimension}(\lambda) = \text{NbPatient}$  then
    else  $\text{print}(\text{"erreur 1"})$  :
  end if;
end if;

#Calcul des clambda
 $c\lambda := \text{Array}([\text{seq}(0, i = 1 .. \text{NbPatient})])$  :
for  $i$  from 1 to  $\text{NbPatient}$  do
   $c\lambda[i] := c(i, \lambda[i]);$ 
end do;

Resultats[tests][20] := ["lamdba",  $\lambda$ ];
Resultats[tests][21] := ["Clambda",  $c\lambda$ ];

TailleMinNc :=  $\text{conversionInv}(\text{TailleMinMM})$  :
TailleMaxNc :=  $\text{conversionInv}(\text{TailleMaxMM})$  :
T1 :=  $\text{Array}([\text{seq}(0, i = 1 .. \text{NbPatient})])$  :
T2 :=  $\text{Array}([\text{seq}(0, i = 1 .. \text{NbPatient})])$  :

```

```

Diag := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) :
TTumeur := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) : #Taille de la tumeur au diagnostic en mm
VIM5106 := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) : #valeur de l'IM 5·106 au diagnostic
VIM108 := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) :
Tnm := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) : #valeur de T
tNm := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) : #valeur de N
tnM := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) : #valeur de M
Stade := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) : #Stade du patient.
for i from 1 to NbPatient do
  T1[i] := round(solve(Taille1(i, 1, T) = TailleMinNc, T));
  T2[i] := round(solve(Taille1(i, 1, T) = TailleMaxNc, T));
  Diag[i] := Generate(integer(range = T1[i]..T2[i]));
  TTumeur[i] := conversion(Taille1(i, 1, Diag[i]));
  VIM5106[i] := IM(i, 5·106, Diag[i]);
  VIM108[i] := IM(i, nIM, Diag[i]);
end do;

#determination de T
for i from 1 to NbPatient do
  TotalPT := (pT1(TTumeur[i]) + pT2(TTumeur[i]) + pT3(TTumeur[i]) + pT4(TTumeur[i]));
  nbAlea := evalf(  $\frac{\text{Generate}(\text{integer}(\text{range} = 0 \dots 1000))}{1000}$  );
  if nbAlea  $\leq \left( \frac{pT1(TTumeur[i])}{\text{TotalPT}} \right)$  then
    Tnm[i] := 1;
  elif  $\left( \frac{pT1(TTumeur[i])}{\text{TotalPT}} \right) < \text{nbAlea} \leq \left( \frac{pT1(TTumeur[i]) + pT2(TTumeur[i])}{\text{TotalPT}} \right)$  then
    Tnm[i] := 2;
  elif  $\left( \frac{pT1(TTumeur[i]) + pT2(TTumeur[i])}{\text{TotalPT}} \right) < \text{nbAlea}$ 
     $\leq \left( \frac{pT1(TTumeur[i]) + pT2(TTumeur[i]) + pT3(TTumeur[i])}{\text{TotalPT}} \right)$  then
    Tnm[i] := 3;
  else
    Tnm[i] := 4;
  end if;
end do;

#determination de N et M
for i from 1 to NbPatient do
  if VIM5106[i]  $\geq NI$  then
    tNm[i] := 1;
  else
    tNm[i] := 0;
  end if;

  if VIM108[i]  $\geq MI$  then
    tnM[i] := 1;
  else
    tnM[i] := 0;
  end if;
end do;

#determination du stade 1, 2, 3 ou 4
for i from 1 to NbPatient do
  if tnM[i] < 1 then
    if tNm[i] < 1 then
      if Tnm[i]  $\leq 2$  then

```

```

        Stade[i] := 1;
    else
        Stade[i] := 2;
    end if;
else
    Stade[i] := 3;
end if;
else
    Stade[i] := 4;
end if;
end do;

#Création de la liste de patients a supprimer
AEnlever := Array( [seq(0, i = 1 ..NbPatient) ] ) :
compteur2 := 0 :
for i from 1 to Dimension(Stade) do
    if Search(Stade[i], StadeVoulu) = 0 then
        AEnlever[compteur2 + 1] := i;
        compteur2 := compteur2 + 1 :
    end if;
end do;

#Suppression des patients
AEnlever := convert(AEnlever, list) :
if compteur2 ≥ 1 then
    a := DeleteColumn(a, AEnlever);
    α2 := DeleteColumn(α2, AEnlever);
    m := DeleteColumn(m, AEnlever);
    λ := DeleteColumn(λ, AEnlever);
    cλ := DeleteColumn(cλ, AEnlever);
    T1 := DeleteColumn(T1, AEnlever);
    T2 := DeleteColumn(T2, AEnlever);
    Diag := DeleteColumn(Diag, AEnlever);
    TTumeur := DeleteColumn(TTumeur, AEnlever);
    VIM5106 := DeleteColumn(VIM5106, AEnlever);
    VIM108 := DeleteColumn(VIM108, AEnlever);
    Tnm := DeleteColumn(Tnm, AEnlever);
    tNm := DeleteColumn(tNm, AEnlever);
    tnM := DeleteColumn(tnM, AEnlever);
    Stade := DeleteColumn(Stade, AEnlever);
    a := a[1]:
    α2 := α2[1]:
    m := m[1]:
    λ := λ[1]:
    cλ := cλ[1]:
    T1 := T1[1]:
    T2 := T2[1]:
    Diag := Diag[1]:
    TTumeur := TTumeur[1]:
    VIM5106 := VIM5106[1]:
    VIM108 := VIM108[1]:
    Tnm := Tnm[1]:
    tNm := tNm[1]:
    tnM := tnM[1]:
    Stade := Stade[1]:

    NbPatientS := NbPatient - compteur2;
    if Dimension(λ) = NbPatientS then
        print("succès") :

```

```

else
  print("bug") :
end if:
else
  NbPatientS := NbPatient;
  print("succès") :
end if:
Resultats[tests][4] := ["Nb patient testé", NbPatientS] :
print(NbPatientS) :

k := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatientS)]) :
  #Parametre d'évolution de la tumeur pour exponentiel (défini plus tard)
TDebutChemo := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatientS)]) :
TDebutRadio := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatientS)]) :
TDebutChirurgie := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatientS)]) :
TFin := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatientS)]) : #Jour du fin du traitement.
TailleT := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatientS)]) :
  #Taille de la tumeur en fonction du temps
IM5106Tcell := Array([seq(-1, i = 1 ..NbPatientS)]) :
IM5106T := Array([seq(-1, i = 1 ..NbPatientS)]) :

Digits := 5 :

#Calcul des temps.
for i from 1 to NbPatientS do
  TDebutRadio[i] := Diag[i] + TempsRadio;
  TDebutChirurgie[i] := TDebutRadio[i] + DuréeRadio + TempsChirurgie;
  TDebutChemo[i] := TDebutChirurgie[i] + TempsChemo;
  TFin[i] := TDebutChemo[i] + DuréeChemo;
end do:

#Calcul de l'évolution.
erreur2 := Array([seq(0, i = 1 ..NbPatientS)]) :
compteur3 := 0 :
remplissage := proc(i)
  global IM5106T, IM5106Tcell :
  for t from (TDebutChemo[i] + DuréeChemo - 7) to TDebutChemo[i] + DuréeChemo + 0
    while Eint(i, t) ≥ k[i] do
      t :
    end do:
    IM5106Tcell[i][6] := [t - 1, (IMchemocell(i, nIM, t - 1))]:
    IM5106T[i][6] := [t - 1, (IMchemo(i, nIM, t - 1))]:
  end proc:
for i from 1 to NbPatientS do
  Temps := solve(Taille1(i, 1, temps) = nIM, temps);
  k[i] := evalf(k2(i, Temps));
  TailleT[i] := Array([seq(0, i = 1 ..6)]) :
  IM5106T[i] := Array([seq(0, i = 1 ..6)]) :
  IM5106Tcell[i] := Array([seq(0, i = 1 ..6)]) :
try
  timelimit(15, remplissage(i)) :
catch :
  print("erreur 2 au", i) :
  erreur2[compteur3 + 1] := i :
  compteur3 := compteur3 + 1 :
end try:
if type( IM5106Tcell[i][6][2], 'float') then
else
  print("erreur fin1 au", i);

```

```

end if:
  SetProperty("Label0", 'caption', sprintf("%a", i), 'refresh');
end do:
compteur3;
Resultats[tests][5] := ["nb erreur remplissage", compteur3];
Resultats[tests][22] := ["IM5106T", IM5106T];
Resultats[tests][23] := ["IM5106Tcell", IM5106Tcell];

#Calcul des reponses.
StateResponse := Array([seq(-1, i = 1 ..NbPatientS)]):
for i from 1 to NbPatientS do
  if IM5106T[i][6][2] < 1 then
    StateResponse[i] := 0;
  else
    if IM5106Tcell[i][6][2] ≤ evalf(0.53 · IMcell(i, nIM, TDebutChemo[i])) then
      StateResponse[i] := 1;
    elif IM5106Tcell[i][6][2] ≥ evalf(1.253 · IMcell(i, nIM, TDebutChemo[i])) then
      StateResponse[i] := 3;
    else
      StateResponse[i] := 2;
    end if;
  end if;
  if StateResponse[i] = -1 then
    print("erreur fin2 au" i)
  end if;
end do:
response := convert(StateResponse, list): interface(displayprecision = 2):
CR := evalf[4] ( ( Occurrences(0, response) / NbPatientS ) · 100 ): PR := evalf[4] ( ( Occurrences(1, response) / NbPatientS ) · 100 ):
SD := evalf[4] ( ( Occurrences(2, response) / NbPatientS ) · 100 ): PD := evalf[4] ( ( Occurrences(3, response) / NbPatientS ) · 100 ):
print("Complet Response = ", CR "%"): print("Partial Response = ", PR "%"):
print("Stable Disease = ", SD "%"): print("Progressive Disease = ", PD "%"):
interface(displayprecision = 7):
Resultats[tests][6] := ["CR", CR]:
Resultats[tests][7] := ["PR", PR]:
Resultats[tests][8] := ["SD", SD]:
Resultats[tests][9] := ["PD", PD]:
SetProperty("Label2", 'caption', sprintf("%a", tests), 'refresh');
end do:

```