



Modélisation d'une trithérapie pour le HIV et calcul d'un traitement basé sur une STI

Jose ORELLANA

Chaire de Calcul Scientifique, Cnam, Paris.

juin 2009

1 Présentation du problème

- L'état de l'art
- Les objectifs

2 La stratégie thérapeutique

- Modélisation du phénomène
- Problème de contrôle optimal

3 Conclusion et perspectives

- 1 Présentation du problème
 - L'état de l'art
 - Les objectifs
- 2 La stratégie thérapeutique
 - Modélisation du phénomène
 - Problème de contrôle optimal
- 3 Conclusion et perspectives

La situation

Les patients sont actuellement traités par l'association de deux types de médicaments (Highly Active AntiRetroviral Treatment) : un ou plusieurs inhibiteurs de transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase associés éventuellement à un stimulant immunitaire.

L'utilisation de ces thérapies à long terme (≥ 500 jours) provoque :

- 1 Des effets secondaires indésirables donc une intolérance croissante de l'organisme des malades.
- 2 Une mutation du virus donc une baisse de l'efficacité voire une incapacité à traiter la maladie.

L'urgence est de contenir le virus à un niveau asymptomatique sans pour autant chercher à l'éradiquer.

1 Présentation du problème

- L'état de l'art
- Les objectifs

2 La stratégie thérapeutique

- Modélisation du phénomène
- Problème de contrôle optimal

3 Conclusion et perspectives

Objectifs (I)

Nécessité de trouver un traitement thérapeutique ménageant la tolérance du patient (faible dose) et de durée réduite pour éviter la résistance virale (traitement $\leq$ 400 jours en moyenne).

Il faut donc trouver une posologie optimale satisfaisant les objectifs :

- 1 Le patient est amené à un état contrôlable par son propre système immunitaire.
- 2 Le traitement est limité dans le temps.
- 3 Les doses sont les plus faibles possibles.

Objectifs (II)

Mathématiquement :

- 1 Trouver des modèles déterministes décrivant le comportement dynamique de l'infection sous l'action d'une multithérapie.
- 2 Utiliser des techniques d'analyse et de contrôle des systèmes modélisés par un système d'équations différentielles.
- 3 Recherche d'un contrôle (thérapeutique) à horizon fini (temps limité) minimisant un coût tenant compte des objectifs et des contraintes imposées.

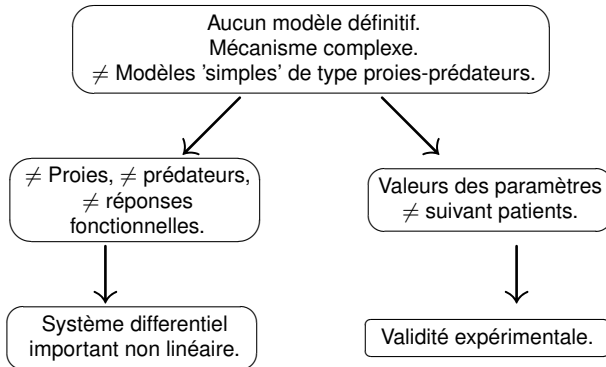
Problèmes :

- 1 La modélisation est elle satisfaisante ?
- 2 Le contrôle est il réalisable ?

De nombreux travaux depuis 20 ans

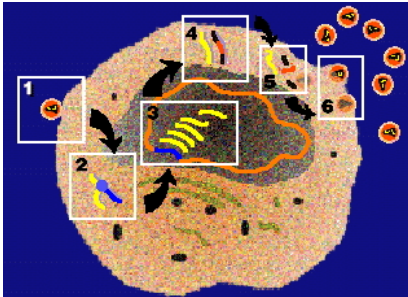
- [1] Adams B. M., et al Dynamic multidrug therapies for hiv : optimal and sti control approach *Mathematical biosciences and engineering* **1** , 223-241 (2004).
- [2] Culshaw, R. V., Ruan, S., Spiteri R. J. ; Optimal HIV treatment by maximising immune response *Journal of Mathematical Biology*. **48**, 545-562 (2004).
- [3] Fister, R., Lenhart S., McNally, J. S. ; Optimizing chemotherapy in an HIV model. *J.of Diff Eqn.* **32**, 1-12 (1998).
- [4] Garira,W. , Musekwa, S. D. ,Shiri,T. ; Optimal control of combined therapy in a single strain HIV-1 model. *J.of Diff Eqn.* **52** , 1-22 (2005).
- [5] Joshi, H. R. ; Optimal Control of an HIV Immunology Model. *Optim. Contr.Appl. Math* **23**, 199-213 (2002).
- [6] Kirschner, D., Lenhart, S., Serbin, S. ; Optimal control of the chemotherapy of HIV. *Journal of Mathematical Biology*. **35**, 775-792 (1997).
- [7] Perelson, S. A., Kirschner, E. D., De Boer, R. ; Dynamics of HIV-infection of CD4+ T cells. *Mathematical Biosciences*. **114**, 81-125 (1993).
- [8] Perelson, S. A., Nelson, P. W. ; Mathematical Analysis Of Hiv-1 Dynamics In Vivo. *SIAM Review*. **41**, 3-44 (1998).
- [9] Snedecor, S. J. ; Comparison of three Kinetic Models of HIV-1 infection : Implication for optimisation treatment. *Journal of Theoretical Biology*. **221** (2003), 519-541.
- [10] Tan,W. Y., Wu, H. Stochastic modelling of dynamics of CD4+T-cell infection by HIV and some Montecarlo Studies.*Mathematical Biosciences*. **147**, (2003), 173-205.

Conclusion partielle



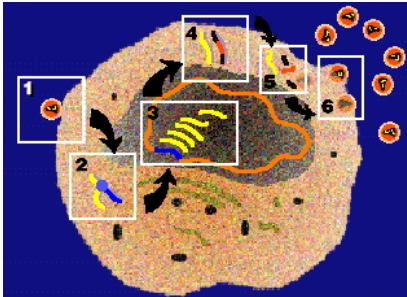
- 1 Présentation du problème
 - L'état de l'art
 - Les objectifs
- 2 La stratégie thérapeutique
 - **Modélisation du phénomène**
 - Problème de contrôle optimal
- 3 Conclusion et perspectives

Le modèle : l'attaque virale



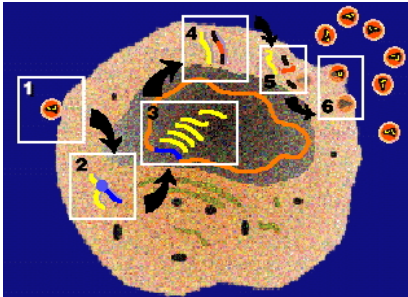
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral en chaînes polypeptidiques.
- 5 Clivages des chaînes en protéines virales (transcriptase inverse, protéase, intégrase) par les protéases.
- 6 Assemblages et libération des virus et destruction de la cellule.

Le modèle : l'attaque virale



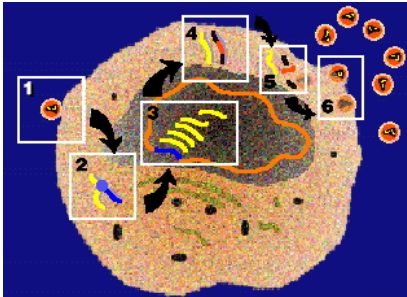
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral en chaînes polypeptidiques.
- 5 Clivages des chaînes en protéines virales (transcriptase inverse, protéase, intégrase) par les protéases.
- 6 Assemblages et libération des virus et destruction de la cellule.

Le modèle : l'attaque virale



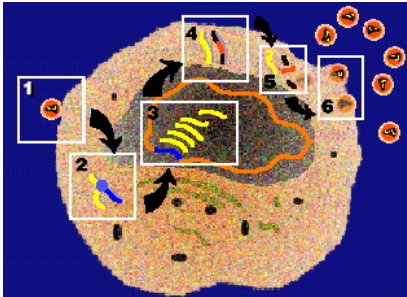
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral en chaînes polypeptidiques.
- 5 Clivages des chaînes en protéines virales (transcriptase inverse, protéase, intégrase) par les protéases.
- 6 Assemblages et libération des virus et destruction de la cellule.

Le modèle : l'attaque virale



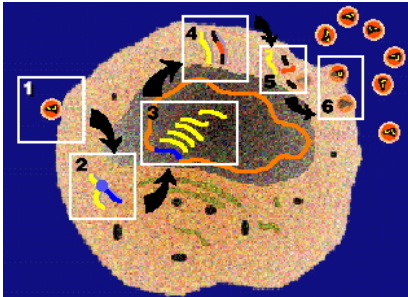
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral en chaînes polypeptidiques.
- 5 Clivages des chaînes en protéines virales (transcriptase inverse, protéase, intégrase) par les protéases.
- 6 Assemblages et libération des virus et destruction de la cellule.

Le modèle : l'attaque virale



- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral en chaînes polypeptidiques.
- 5 Clivages des chaînes en protéines virales (transcriptase inverse, protéase, intégrase) par les protéases.
- 6 Assemblages et libération des virus et destruction de la cellule.

Le modèle : l'attaque virale



- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral en chaînes polypeptidiques.
- 5 Clivages des chaînes en protéines virales (transcriptase inverse, protéase, intégrase) par les protéases.
- 6 Assemblages et libération des virus et destruction de la cellule.

Le modèle : la trithérapie

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

sans RTIs

avec RTIs

Les RTIs (AZT, 3TC, ddc) bloquent le processus de transcription ARN vers ADN. La cellule redevient saine et le virus infectant est détruit.

Inhibiteurs de protéase

sans PIs

avec PIs

Les PIs (Ritonavir, Amprenavir, Darunavir) perturbent la production des protéines virales . Les virus produits sont déficients.

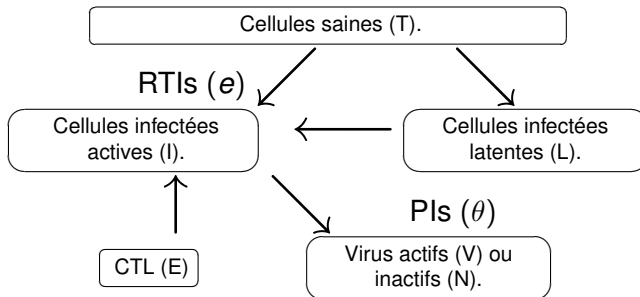
Le modèle : la réponse immunitaire

CTL

Attaque d'une cellule CTL sur une cellule infectée.

Les lymphocytes cytotoxiques sont capables de reconnaître et de tuer les cellules infectées par le virus. Dépourvues de site CD4+, elles ne sont pas détruites par les virus. Leur production est stimulée par le nombre cellules infectées, le nombre de cellules saines et dépend du nombre de CTL.

Mécanisme



La modélisation mathématique

L'évolution du virus HIV dans le sang sous l'action de la trithérapie est modélisée par le système d'équations différentielles :

$$\dot{T} = rT \left(1 - \frac{T + L + I}{T_{max}}\right) - \mu_T T - (1 - e)k_1 VT + s_1. \quad (1)$$

$$\dot{L} = \omega(1 - e)k_1 VT - \mu_T L - k_2 I. \quad (2)$$

$$\dot{I} = (1 - \omega)(1 - e)k_1 VT + k_2 I - \mu_I I - k_3 IE \quad (3)$$

$$\dot{V} = a(1 - \theta)I - k_1 VT - \mu_V V. \quad (4)$$

$$\dot{N} = a\theta I - \mu_V N \quad (5)$$

$$\dot{E} = k_4 IE - \mu_E E + s_2. \quad (6)$$

$$T(0) = T_0; \quad I(0) = I_0; \quad V(0) = V_0; \quad N(0) = N_0; \quad E(0) = E_0;$$

T : cellules saines.

L : cellules infectées latentes.

I : cellules infectées actives.

V : virus actifs.

N : virus inactifs.

E : réponse immunitaire.

e : inhibiteurs de la transcriptase inverse.

θ : inhibiteurs de protéase.

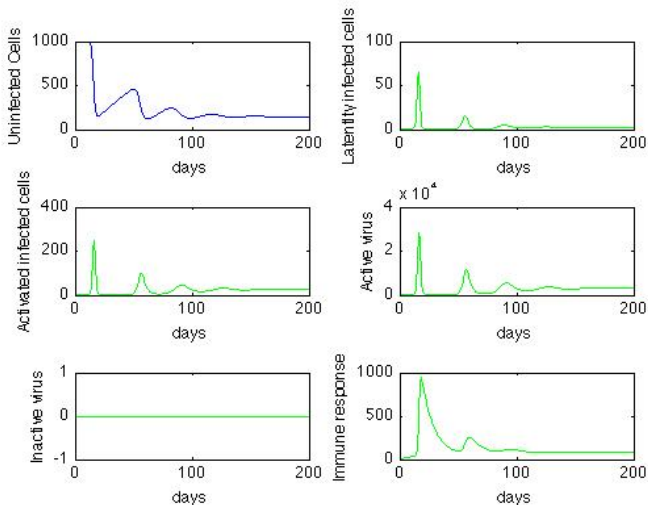
Les paramètres et valeurs

par mm^3 de sang

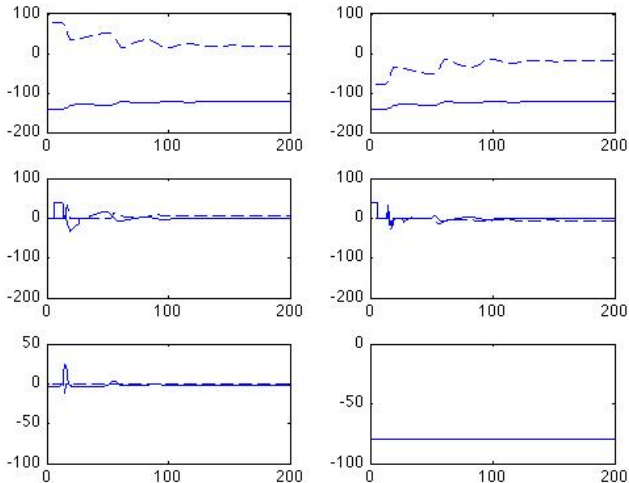
$$T_0 = 1000; \quad I_0 = 0; \quad V_0 = 1e-3; \quad N_0 = 0; \quad E_0 = 0;$$

Paramètres et constantes	Valeurs/ jours
r : taux de développement des cellules saines	0.03
μ_T : taux de mortalité des cellules saines	0.02
μ_I : taux de mortalité des cellules infectées	0.26
μ_V : taux de mortalité des virus	2.4
μ_E : taux de mortalité des cellules cytotoxiques	0.1
k_1 : taux de cellules saines infectées par les virus	2.4e-5
k_2 : taux des cellules infectées devenant actives	3e-3
T_m : seuil maximal de cellules saines+ infectées	1500
a : nombre de virus libres par la lyse d'une cellule $\times$ taux de mortalité par lyse	1200×0.24
s_1 : terme de source et de flux de cellules saines	10
s_2 : terme de source et de flux de cellules cytotoxiques	5
k_3 : cellules infectées actives détruites par les cellules cytotoxiques	2e-3
k_4 : production des cellules cytotoxiques	1e-5
ω : proportion de cellules latentes	[0 ;1] .

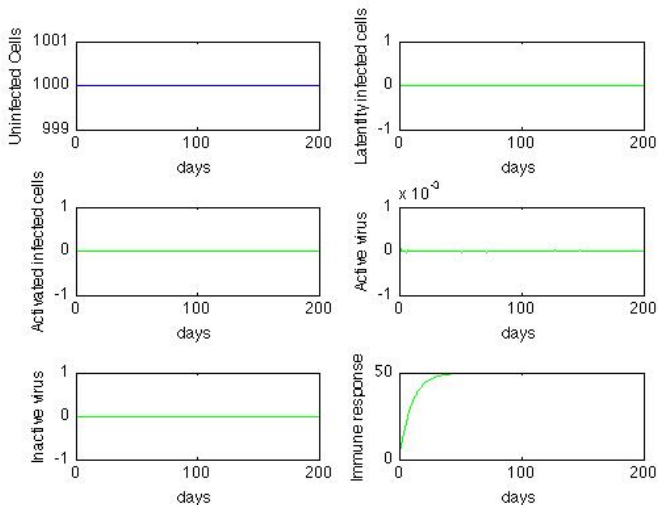
Résultats : sans contrôle



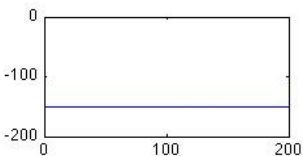
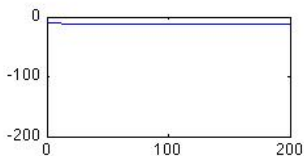
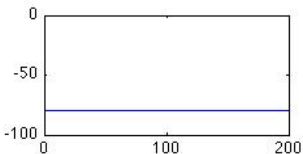
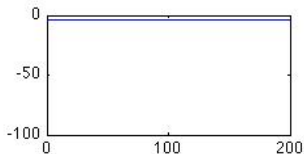
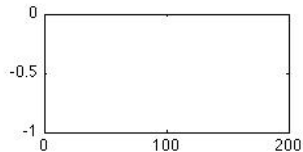
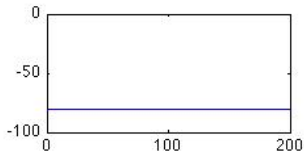
Valeurs propres de l'opérateur tangent



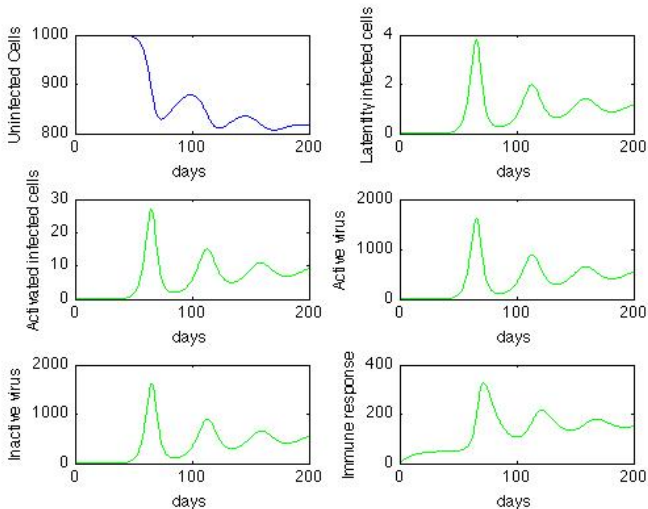
Résultats : avec contrôles maximaux



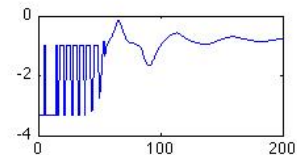
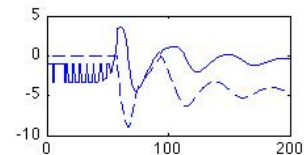
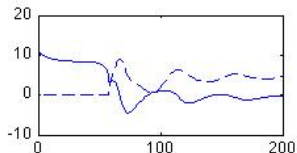
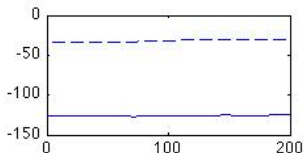
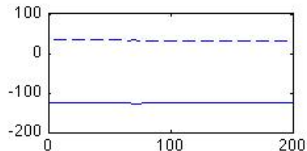
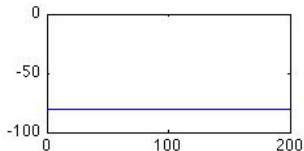
Valeurs propres de l'opérateur tangent



Résultats : avec contrôles à demi dose



Valeurs propres de l'opérateur tangent



- 1 Présentation du problème
 - L'état de l'art
 - Les objectifs
- 2 La stratégie thérapeutique
 - Modélisation du phénomène
 - Problème de contrôle optimal
- 3 Conclusion et perspectives

Enoncé

Le problème de contrôle optimal consiste à trouver un contrôle minimisant la fonctionnelle $J^{\varepsilon, \alpha, \beta}$ définie par

$$\forall w \in \vartheta : \left\{ w = (w_i) / w_i \in L^2 \left(]0, T[: \mathbb{R}^2 \right), 0 \leq w_i \leq 1, i = 1, 2 \right\}$$

$$J^{\varepsilon, \alpha, \beta}(V, w) = \frac{1}{2} V(T_f)^2 + \int_0^{T_f} \frac{\alpha}{2} V^2 + \frac{\beta}{2} \dot{V}^2 dt + \frac{\varepsilon}{2} \int_0^{T_f} w_1^2 + w_2^2 dt$$

L'objectif est non seulement de réduire les virus V au bout d'un temps T_f mais aussi pendant $[0; T_f]$ en agissant sur la vitesse de développement viral tout en modérant le coût du contrôle.

Condition d'optimalité

Trouver $u \in \vartheta$, solution de

$$u = \arg \min_{w \in \vartheta} J^{\varepsilon, \alpha, \beta} \quad (7)$$

$$\dot{x} = F(x, u) \quad (8)$$

$$x(0) = (T_0, 0, 0, V_0, 0, 0) \quad (9)$$

D'après le principe du minimum de Pontryagine,

$$\frac{\partial J^{\varepsilon, \alpha, \beta}}{\partial u}(u) = 0 \quad (10)$$

L'expression du gradient de $J^{\varepsilon, \alpha, \beta}$ en u

$$\frac{\partial J^{\varepsilon, \alpha, \beta}}{\partial u}(u) = \frac{\partial F}{\partial u}(x, u)p + \varepsilon u \quad (11)$$

où p solution du problème auto-adjoint :

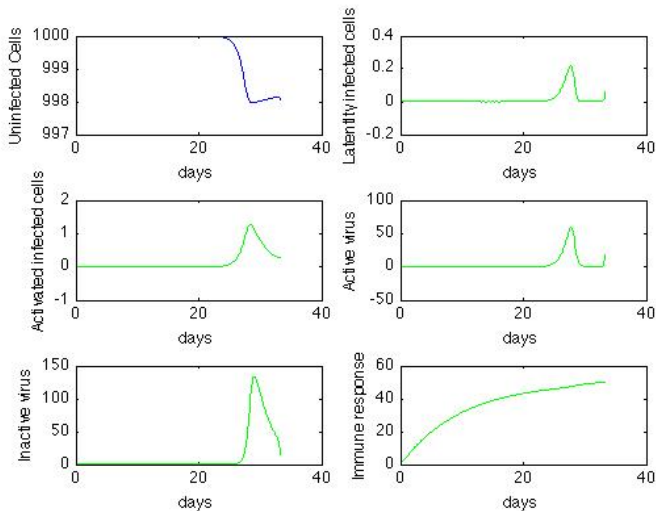
$$\dot{p} = -\frac{\partial F^T}{\partial x}(x, u)p - \alpha V + \beta \ddot{V}. \quad (12)$$

$$p(T_f) = (0, 0, 0, V(T_f) + \beta \dot{V}(T_f), 0, 0). \quad (13)$$

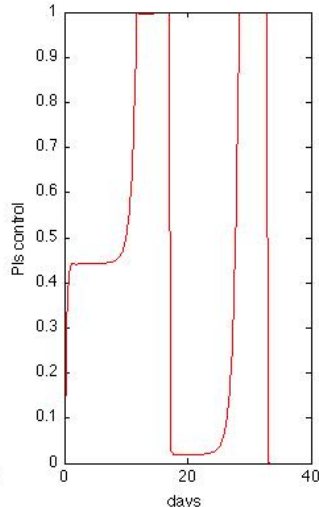
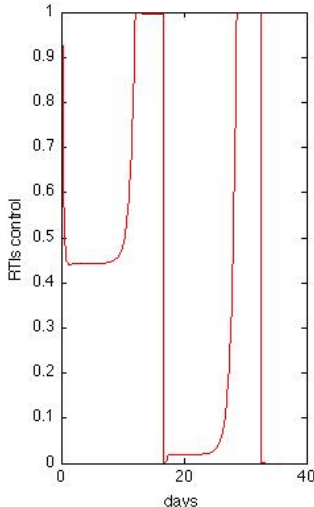
Algorithme

- 1 Choix d'un contrôle initial $\hat{u}$
- 2 Résolution de l'équation d'état (directe) : Runge-Kutta 4-5
- 3 Résolution du problème rétrograde : Runge-Kutta 4-5
- 4 Calcul du coût $J^{\varepsilon, \alpha, \beta}(\hat{u})$ et du gradient $\frac{\partial J^{\varepsilon, \alpha, \beta}}{\partial u}(\hat{u})$
- 5 Test d'arrêt sur le gradient.
- 6 Calcul d'un nouveau contrôle via une méthode de gradient à pas optimal et retour à l'étape 2

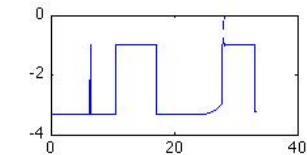
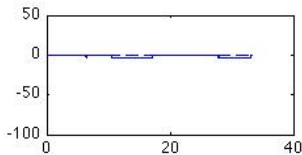
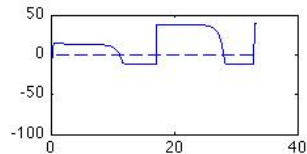
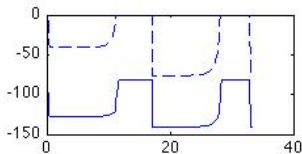
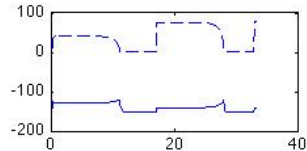
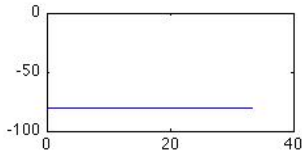
Contrôle optimal sous 30 jours



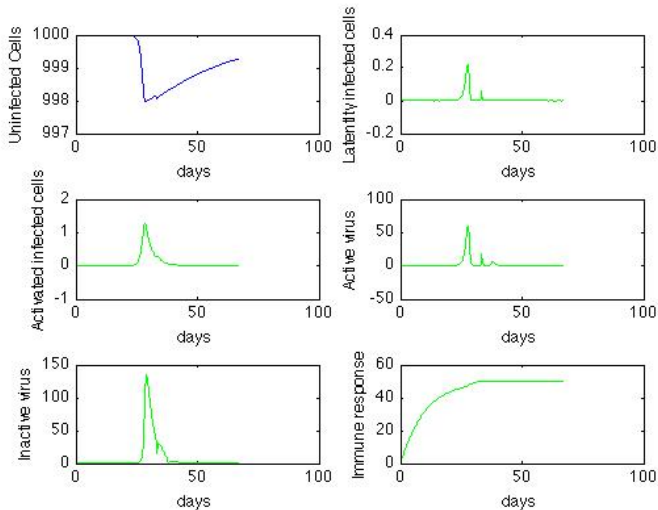
Contrôle optimal sous 30 jours



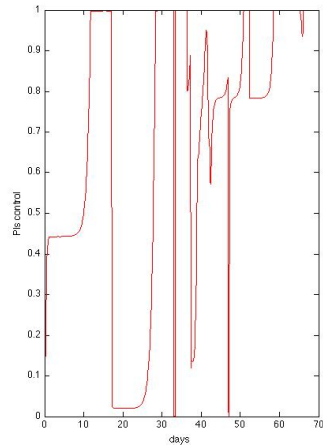
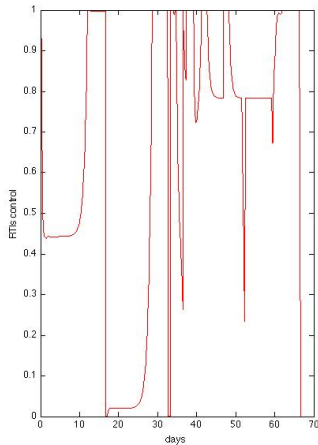
Valeurs propres de l'opérateur tangent



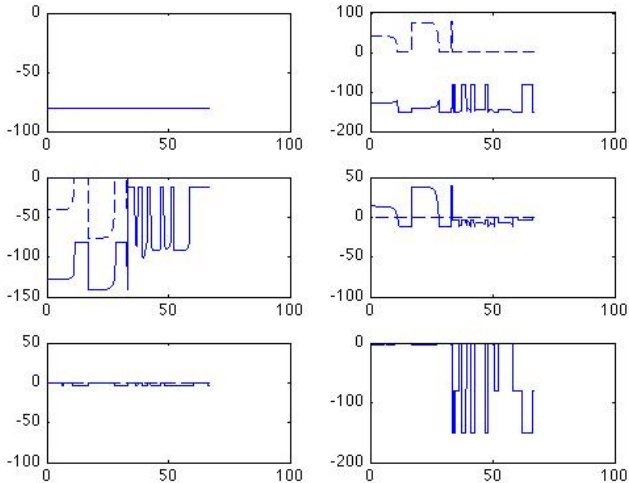
Résultats : contrôle optimal sous 60 jours



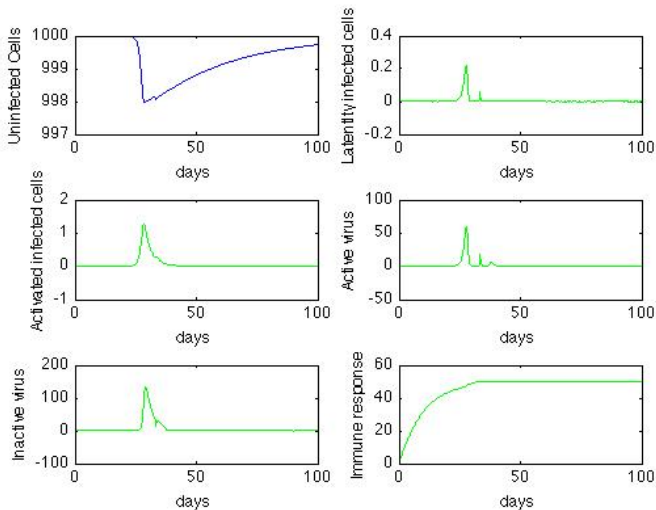
Contrôle optimal sous 60 jours



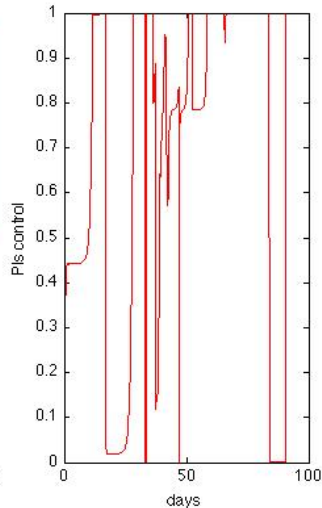
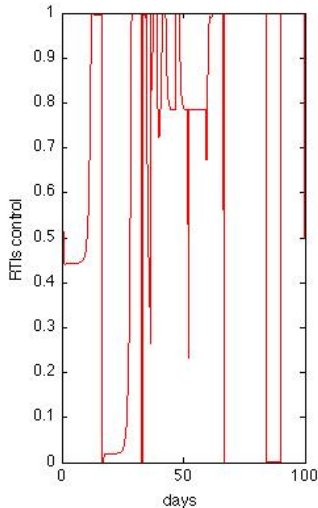
Valeurs propres de l'opérateur tangent



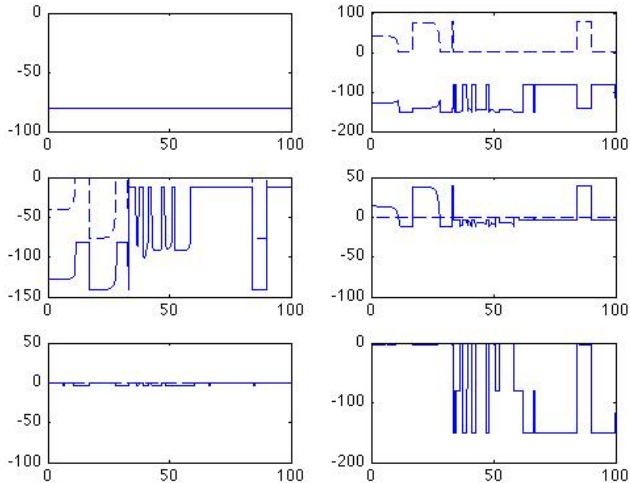
Contrôle optimal sous 100 jours



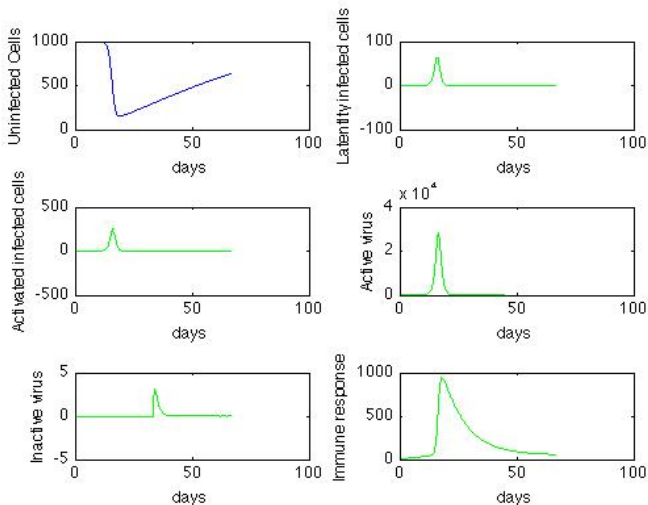
Contrôle optimal sous 100 jours



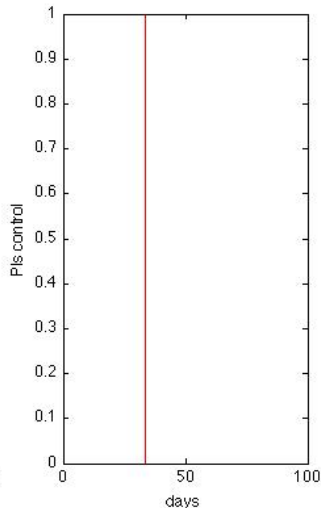
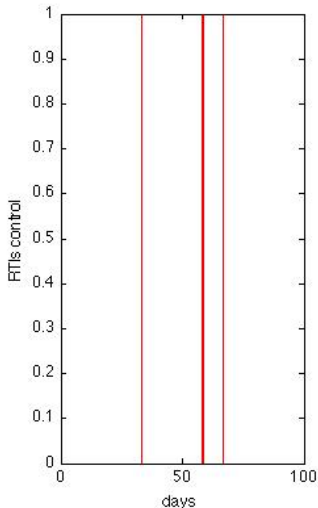
Valeurs propres de l'opérateur tangent



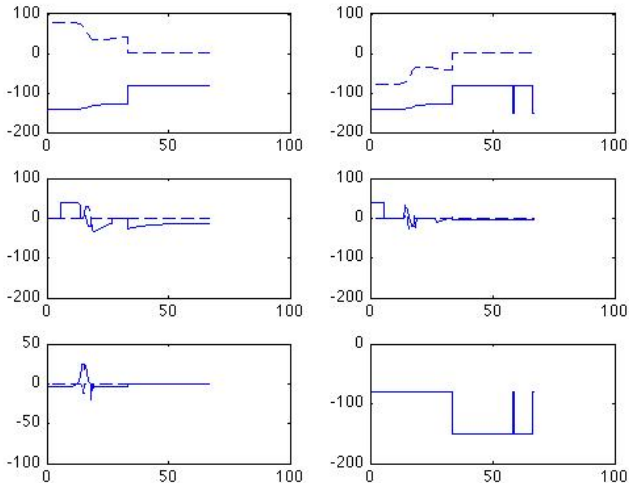
Contrôle optimal sous 30 jours 1 mois après l'infection



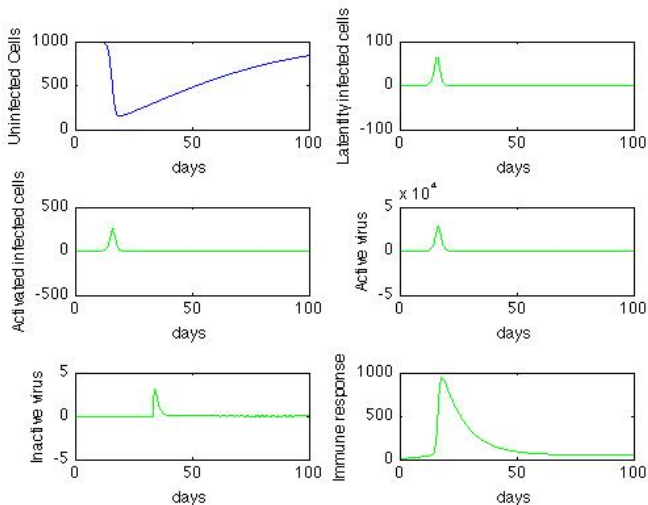
Contrôle optimal sous 30 jours 1 mois après l'infection



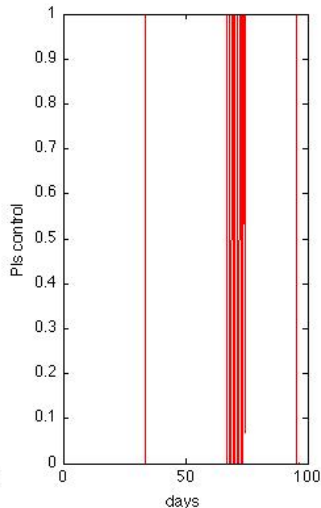
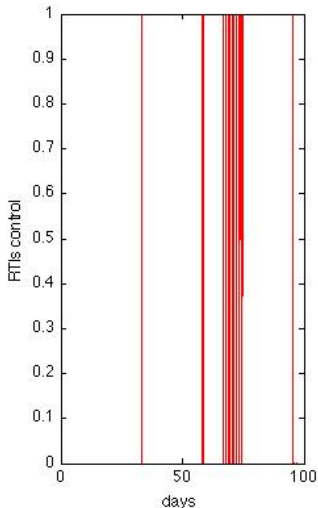
Valeurs propres de l'opérateur tangent



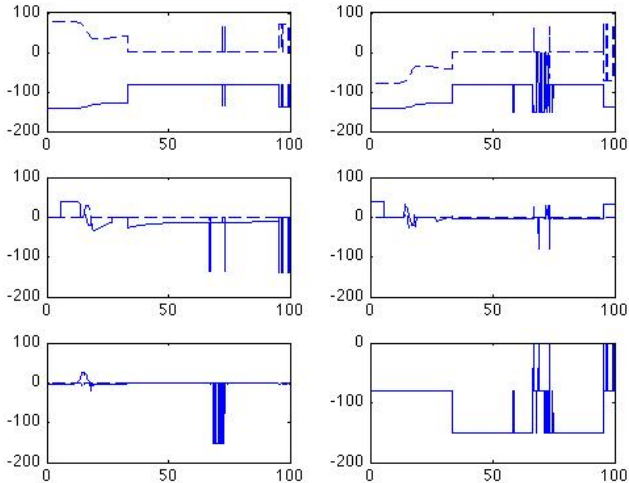
Contrôle optimal sous 60 jours 1 mois après l'infection



Contrôle optimal sous 60 jours 1 mois après l'infection



Valeurs propres de l'opérateur tangent



Commentaires et analyse

TAB.: Valeur du coût avec traitement immédiat

	Sans contrôle	contrôle maximal	contrôle optimal
30 jours	400	1	0.38
60 jours	432	2	1.12
100 jours	436	3	1.93

TAB.: Valeur du coût avec traitement à 1 mois après l'infection

	contrôle maximal	contrôle optimal
30 jours	1	0.98
60 jours	2	1.73

Commentaires et analyse

- La résolution numérique du problème est compliquée par la raideur du système. Instabilité mise en évidence par des valeurs propres dont les parties réelles sont positives et importantes. En conséquence le contrôle doit être morcelé sur des intervalles de temps réduits pour permettre le bon déroulement des calculs.
- Un bon contrôle contient les brusques variations d'amplitude. Les parties réelles des valeurs propres de l'opérateur tangent deviennent nulles ou négatives.
- Les contrôles optimaux obtenus présentent les caractéristiques des contrôles "bang-bang" confortant la recherche d'une thérapie optimale avec des interruptions programmées (STI).
- Plus le contrôle est tardif moins il est intéressant.

Conclusion

Le comportement dynamique du virus HIV sous multithérapies avec réponse immunitaire à été modélisé par un système d'équations différentielles. Aux difficultés de traitement liées à la non linéarité du modèle s'ajoutent un comportement raide du système et un contrôle particulier de type multiplicatif. Les simulations montrent un comportement très instable des solutions. Néanmoins l'utilisation des techniques du contrôle optimal et notamment le choix pertinent de la fonctionnelle à minimiser ont permis de mettre en évidence des contrôles possibles de type "bang-bang". Ces résultats encouragent la recherche de thérapies discontinues (STI) qui permettent d'améliorer les conditions de vie des patients obligés de suivre traitement de longue durée.