

## Contexte

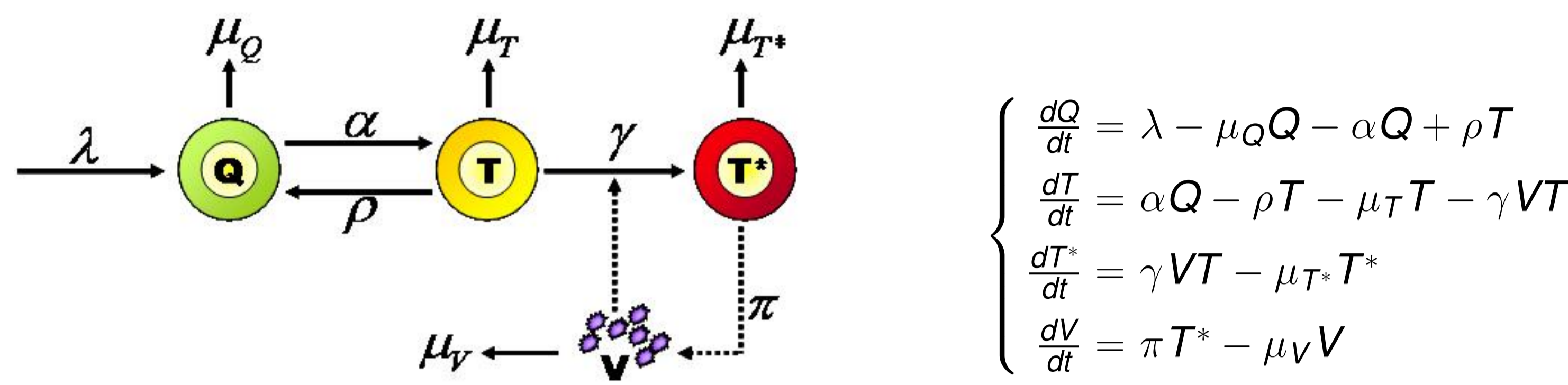
- Les traitements antirétroviraux sont hautement actifs; la charge virale est rendue indétectable.
- Le virus ne peut pas être éradiqué.
- Réduire les doses de traitement pourrait permettre de diminuer l'incidence des effets secondaires.

## Objectifs

- Évaluer les capacités prédictives de notre modèle aux changements de traitements et de doses.
- Proposer une stratégie adaptative de traitement permettant l'individualisation de la dose: diminuer la dose de traitement en contrôlant le risque de donner une dose de traitement trop faible au patient.

## Modélisation de l'interaction VIH - système immunitaire

Modélisation mécanistique à 4 compartiments : 4 types de cellules sont modélisées : les CD4 quiescents (Q), les CD4 activés (T), les CD4 activés infectés (T\*) et les virus (V).



$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \lambda - \mu_Q Q - \alpha Q + \rho T \\ \frac{dT}{dt} = \alpha Q - \rho T - \mu_T T - \gamma VT \\ \frac{dT^*}{dt} = \gamma VT - \mu_{T^*} T^* \\ \frac{dV}{dt} = \pi T^* - \mu_V V \end{cases}$$

Modélisation pharmacodynamique : Prise en compte de la dose de traitement.

- Le traitement (RTI) agit en diminuant l'inféctivité ( $\beta < 0$ ).
- Approximation linéaire pour les doses faibles.

$$\tilde{\gamma} = \log(\gamma) = \begin{cases} \tilde{\gamma}_0 + \beta(d(t))^{0.1} & \text{si } d(t) \geq 0.6 \\ \tilde{\gamma}_0 + \beta(0.6)^{-0.9}d(t) & \text{sinon} \end{cases}$$

Estimation des paramètres: ALBI ANRS 070: (Molina et al., J. Infect. Dis., 1999)

modèle statistique :  $\xi^i = (\lambda, \mu_Q, \alpha, \rho, \mu_T, \tilde{\gamma}, \mu_{T^*}, \pi, \mu_V)^T$ , les paramètres en log-transformée.

$$\xi_j^i = \underbrace{\phi_j + z_j^i(t)\beta_j}_{\text{Effets fixes}} + \underbrace{\omega_j^i(t)u^j}_{\text{Effets aléatoires}} \quad i = 1 \dots 9$$

modèle d'observation : Charge virale et nombre total de CD4 bruités (biomarqueurs).

Paramètre	Signification	Estimation MAP (effets fixes) (Guedj et al., Biometrics, 2007)
$\lambda$	Taux de création de cellules Q	12.43 $\text{jour}^{-1}$
$\mu_Q$	Taux de décès des cellules Q	1.4e-5 $\text{jour}^{-1}$
$\alpha$	Taux d'activation des cellules Q	0.04 $\text{jour}^{-1}$
$\rho$	Taux de désactivation des cellules T	0.006 $\text{jour}^{-1}$
$\mu_T$	Taux de décès des cellules T	0.08 $\text{jour}^{-1}$
$\gamma_0$	Inféctivité de base : Taux d'infection de T par les virus	0.005 $\text{jour}^{-1} \mu_V$
$\mu_{T^*}$	Taux de décès des cellules T*	0.59 $\text{jour}^{-1}$
$\pi$	Taux de création des virus	12.06 $\text{jour}^{-1}$
$\beta_{AZT+3TC}$	Effet d'AZT+3TC	-0.97
$\beta_{d4T+ddl}$	Effet de d4T+ddl	-1.03

## Résultats : Capacités prédictives de notre modélisation (par estimateur paramétrique empirique de Bayes)

Prédictions de changement de traitement : bonne prédiction du rebond de la charge virale car d4T+ddl est un traitement supérieur à AZT+3TC ( $|\beta_{AZT+3TC}| < |\beta_{d4T+ddl}|$ ).

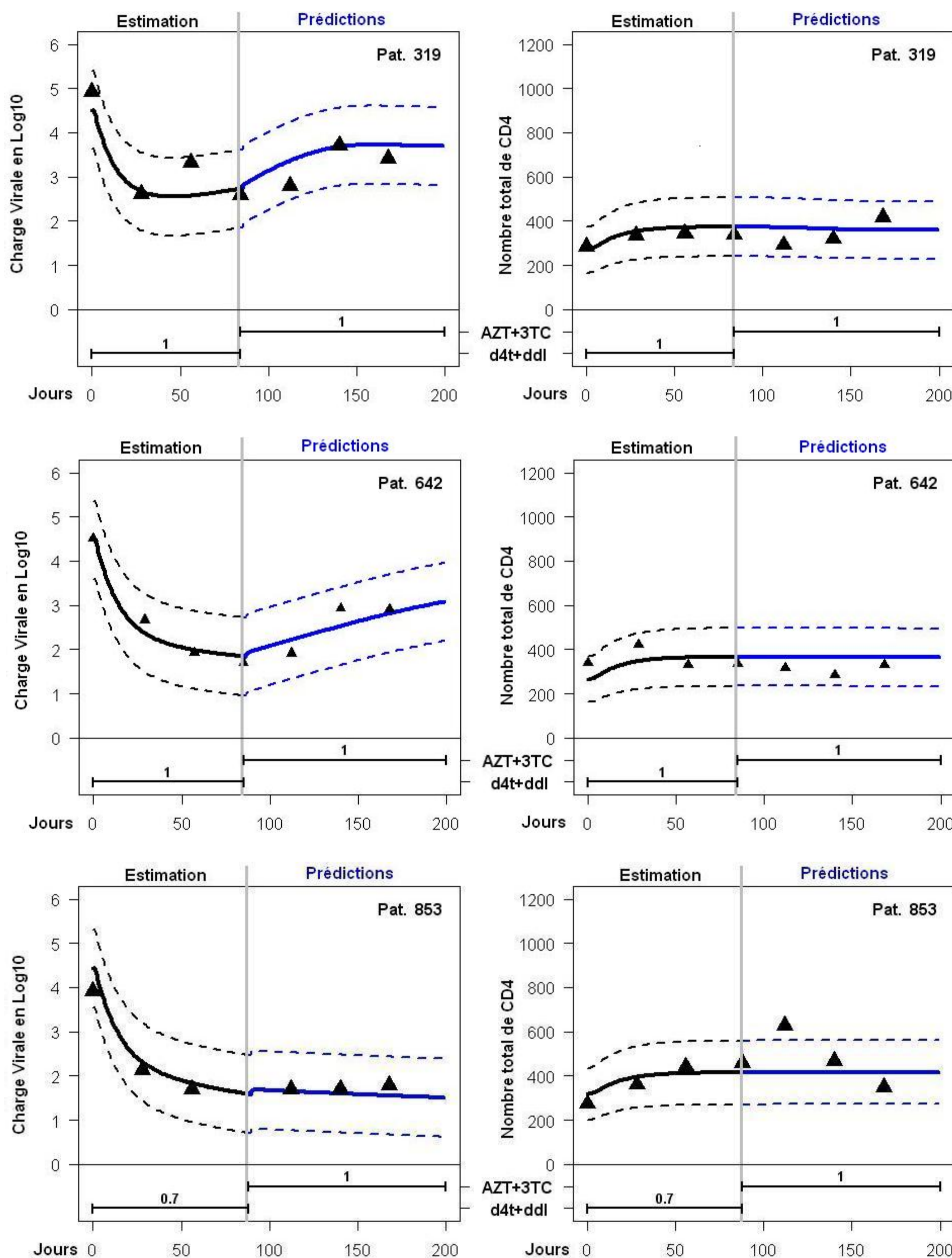


Figure: triangles : observations; noir : ajustement; bleu : prédictions; pointillés : intervalle de mesure d'erreur de prédiction à 95%; trait vertical : temps de changement de traitement; bas : suivi du traitement

Prédictions de changement de doses : prédictions améliorées avec la prise en compte des doses.

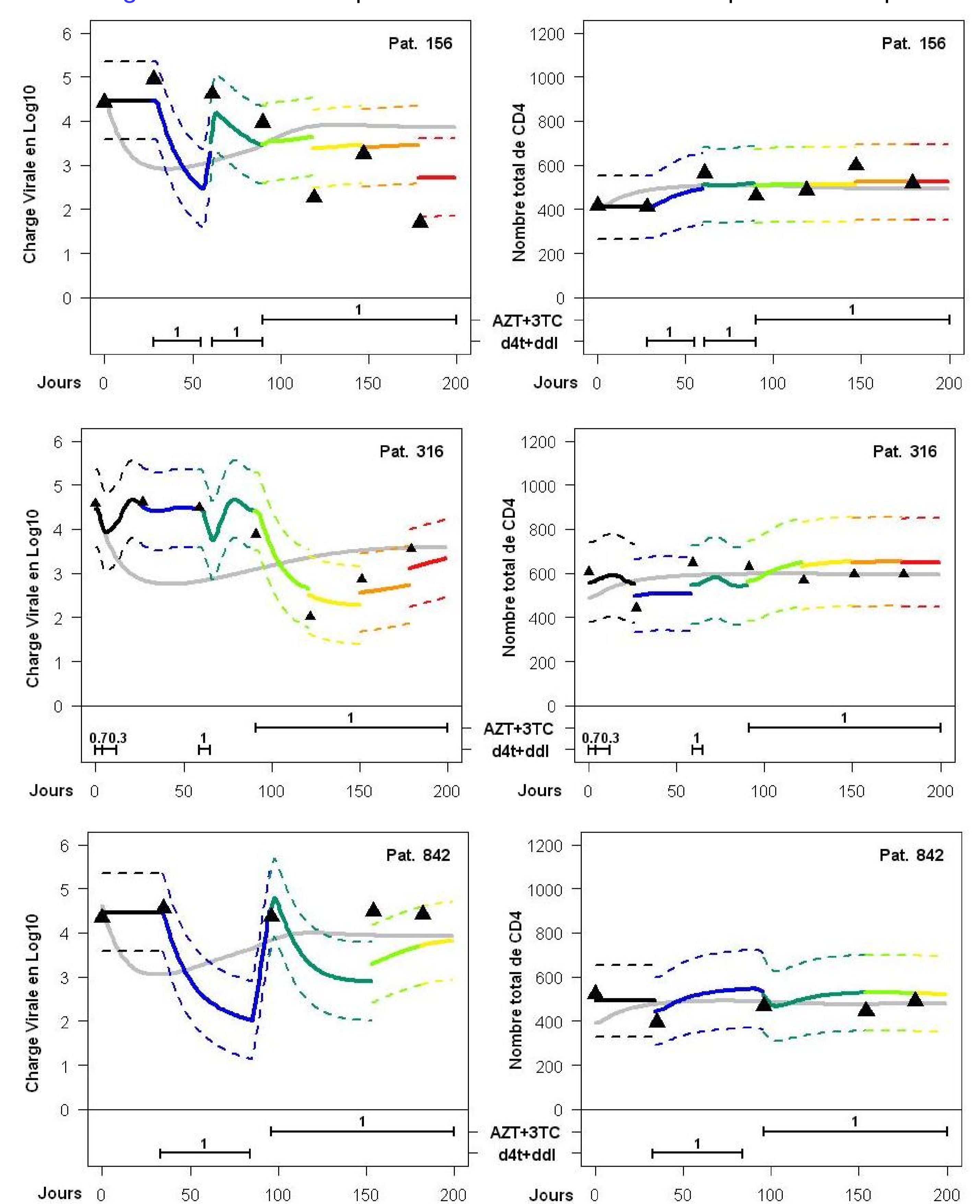


Figure: triangles : observations; gris : trajectoires sans prise en compte de la dose; pointillés : intervalle de mesure d'erreur de prédiction à 95%; bas : suivi du traitement; Chaque couleur représente une prédiction en prenant en compte la dose de traitement et toutes les observations précédentes pour évaluer les effets aléatoires individuels.

## Stratégie adaptative d'individualisation de la dose

Caractérisation du contrôle ( $R_0$ ): Nombre de reproduction de base.

$R_0$  est le nombre de cellules T moyen infectées par une cellule infectée ( $T^*$ ).

$$R_0 = \frac{\pi \alpha \lambda \gamma}{\mu_V \mu_{T^*} (\alpha \mu_T + \rho \mu_Q + \mu_T \mu_Q)}$$

Si  $R_0 < 1$ , V et  $T^*$  deviennent indétectable.  $R_0$  décroissant de la dose.

La dose critique ( $d_{crit}$ ) (paramètres  $\xi^i$  connus) :

Dose de traitement minimale pour laquelle le virus est indétectable :  $R_0(\xi^i, d_{crit}) = 1$ .

La dose optimale au temps  $t_k$  ( $d_{opt}^k$ ) (paramètres  $\xi^i$  inconnus) :

L'observation des biomarqueurs jusqu'au temps  $t_k$  apporte une information  $\mathcal{F}_{t_k}^i$ .

Il faut contrôler la probabilité a posteriori de donner une dose de traitement trop faible

$$\mathbb{P}(R_0(\xi^i, d_{opt}^k) < 1 | \mathcal{F}_{t_k}^i) = 90\%$$

Algorithme Robbins-Monro-Métropolis-Hastings (RMMH) : Robbins et Monro, Ann. Stat. Math., 1951 - Hastings, Biometrika, 1970

Simulation de la diminution de la dose de traitement : La dose recommandée est de plus en plus proche de la dose critique sans impact sur la charge virale et le nombre de CD4.

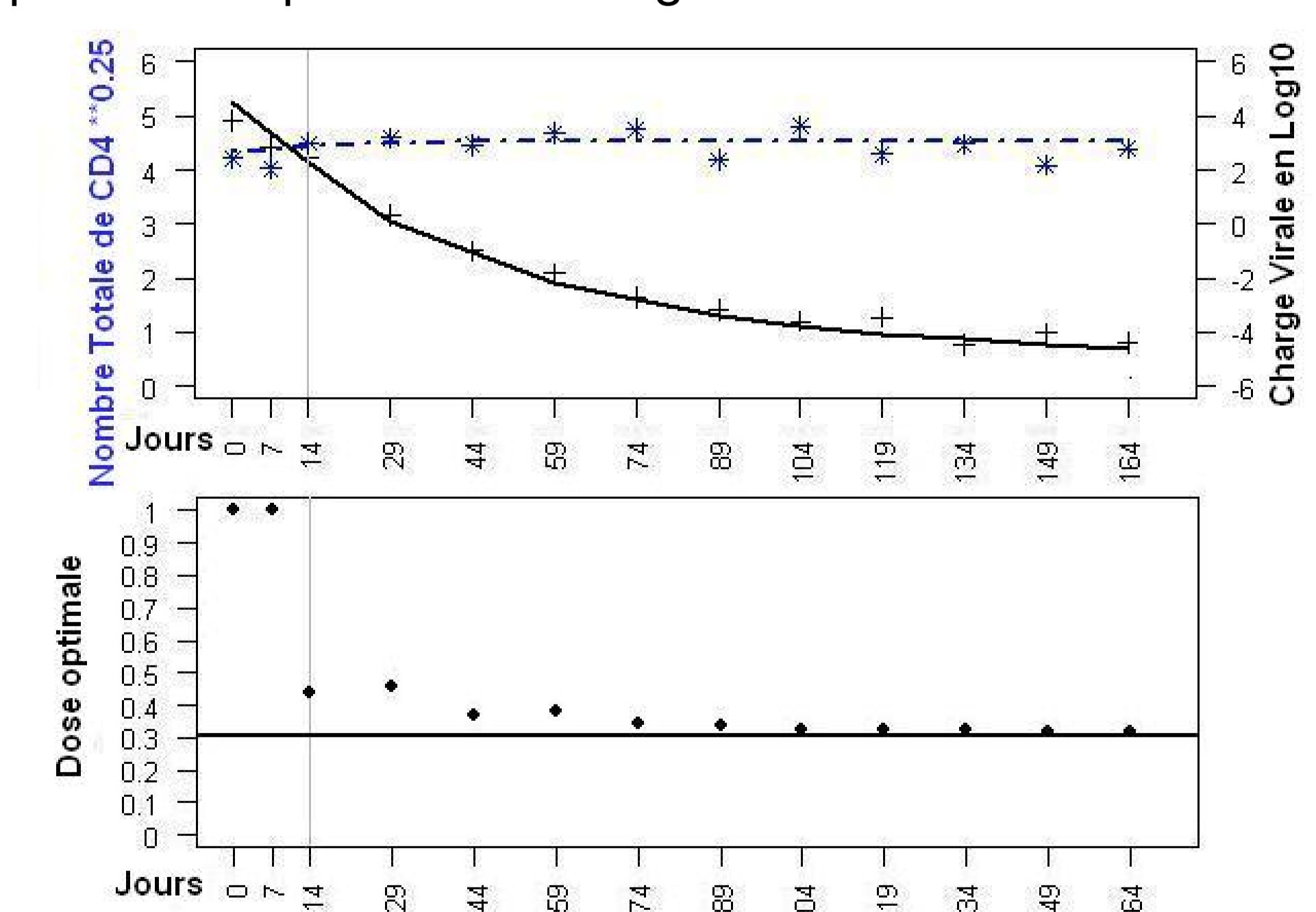


Figure: Simulation de 11 réajustements de doses espacés de 15 jours : (haut) Observation des biomarqueurs (bas)  $d_{opt}^k$  devient de plus en plus proche de  $d_{crit}$  (ligne horizontale).

## Conclusion

Capacités prédictives accrues

- Introduire le type et la dose de traitement améliore le modèle.

Individualisation de la dose envisageable

- RMMH permet de diminuer la dose de traitement en un petit nombre de réajustements.
- Le risque d'administrer une dose trop faible est contrôlé.

Limitations

- Mauvaise spécification du modèle et/ou de la fonction pharmacodynamique.
- Le manque d'information (censure à gauche de la charge virale, dérive des paramètres ...).
- Impact possible sur les risques de mutation du virus.

## Perspectives

- Affiner la modélisation sur des données plus riches (doses faibles, adhérence mesurée...).
- Étendre la preuve de concept pour la diminution de dose à des données réelles.

## References

- [1] Molina, J.M., Chêne, G., Ferchal, F., Journot, V., et al. (1999) *J. Infect. Dis.* **180**(2), 351.
- [2] Guedj, J., Thiébaud, R., and Commenges, D. (2007) *Biometrics* **63**(4), 1198–1206.
- [3] Robbins, H. and Monro, S. (1951) *The Annals of Mathematical Statistics* 400–407.
- [4] Hastings, W.K. (1970) *Biometrika* **57**(1), 97–109.