



Estimation et planification dans les modèles non linéaires à effets mixtes. Application à la dynamique du VIH sous traitement.

Marc Lavielle, France Mentré

► **To cite this version:**

Marc Lavielle, France Mentré. Estimation et planification dans les modèles non linéaires à effets mixtes. Application à la dynamique du VIH sous traitement.. 41èmes Journées de Statistique, SFdS, Bordeaux, 2009, Bordeaux, France, France. inria-00386791

HAL Id: inria-00386791

<https://hal.inria.fr/inria-00386791>

Submitted on 22 May 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ESTIMATION ET PLANIFICATION DANS LES MODÈLES NON LINÉAIRES À EFFETS MIXTES. APPLICATION À LA DYNAMIQUE DU VIH SOUS TRAITEMENT.

Marc Lavielle^a & France Mentré^b
et le groupe MONOLIX^c

*a INRIA Saclay et Université Paris-Sud
Adresse : Université Paris-Sud, Bât 425, 91400 Orsay*

*b INSERM UMR 738 et Université Paris-Diderot
Adresse : UFR de Médecine, Université Paris Diderot, 16 rue Henri Huchard, 75018
Paris*

c <http://group.monolix.org>

Résumé

Les modèles à effets mixtes sont très largement utilisés dans de nombreux domaines comme la pharmacométrie où ils permettent de prendre en compte la variabilité inter-sujets de paramètres physiologiques. Lorsque ces modèles sont non linéaires, leur utilisation pose de nombreux problèmes méthodologiques : estimation des paramètres, sélection de modèles, planification. . . Depuis 2003, le groupe de travail MONOLIX (MODèles NON Linéaires à effets miXtes) étudie ces modèles et propose de nouvelles méthodologies. Ainsi l'algorithme SAEM (Stochastic Approximation of EM) permet l'estimation des paramètres du modèle au sens du maximum de vraisemblance pour des modèles très généraux. Cet algorithme ainsi que différentes procédures de sélection et d'évaluation de modèles sont implémentés dans le logiciel libre MONOLIX. Un calcul approché de la matrice d'information de Fisher permet de prédire l'information apporté par un protocole pour un modèle donné. Un algorithme d'optimisation de protocoles est implémenté dans le logiciel libre PFIM. Ces nouvelles méthodologies se sont avérées particulièrement bien adaptées à de nombreux problèmes complexes, comme la modélisation de dynamiques virales de patients VIH sous traitement antirétroviral.

MOTS-CLÉS : Modèles à effets mixtes, algorithme SAEM, optimisation de protocole, pharmacocinétique, dynamique virale

Abstract

Mixed effects models are frequently used in various area as for instance pharmacometrics as they allow to take into account inter-patient variability of physiological parameters. When those models are nonlinear several methodological problems arise in their use: parameter estimation, model selection, design. . . Since 2003, the MONOLIX(MODèles NON Linéaires à effets miXtes) research group studies those models and develops new methods. The SAEM (Stochastic Approximation of EM) algorithm allows maximum likelihood estimation of the model parameters for a broad class of models. This algorithm and several procedures for model selection and evaluation are implemented in the free software MONOLIX. An approximation for the computation of the Fisher information matrix allows to predict the information in a design for a given model. An optimal design algorithm is implemented in the free software PFIM. These new methods are very well suited for various complex problems, as modelling of viral dynamics in HIV patients starting an antiretroviral treatment.

KEYWORDS : Mixed effects models, SAEM algorithm, optimal design, pharmacokinetics, viral dynamics

1 Le contexte

Les modèles à effets mixtes permettent d'expliquer la variabilité d'une série d'observations par deux types d'effets : les effets fixes de population, et les effets individuels, considérés comme aléatoires puisqu'ils varient d'un individu à l'autre.

Les modèles à effets mixtes sont utilisés dans de nombreux domaines notamment pour l'analyse de données longitudinales obtenues chez des groupes d'individus. C'est un outil de référence en pharmacocinétique (étude des relations dose-concentration au cours du temps) ou en pharmacodynamique (étude des relations concentration-effet). Ces modèles sont aussi largement utilisés pour modéliser la décroissance de charges virales (lors d'un traitement anti-VIH par exemple), ou encore en cancérologie, en agronomie, en génétique ou en neurosciences.

L'identification de tels modèles est extrêmement importante pour toutes ces applications, mais l'estimation des paramètres du modèle est difficile lorsque la relation entre les effets aléatoires et les observations n'est pas linéaire, ou encore lorsque le modèle est défini par un ensemble d'équations différentielles. Des covariables individuelles peuvent être introduites dans l'analyse pour expliquer la variabilité des effets aléatoires. On peut alors être confronté à un problème de test statistique, ou plus généralement, à un problème de sélection de modèle, afin de déterminer quelles sont les covariables qui expliquent le mieux la variabilité des effets aléatoires.

Les méthodes d'estimation paramétrique largement utilisées aujourd'hui dans ce contexte sont basées sur des approximations de la vraisemblance. Bien que couramment

utilisées, ces méthodes posent de nombreux problèmes à la fois pratiques et théoriques. D'autres méthodes plus récentes reposent sur un calcul numérique de la vraisemblance en utilisant par exemple des méthodes de quadrature de Gauss adaptative. Ces approches sont lourdes en temps calculs et ne permettent de gérer qu'un nombre limité d'effets aléatoires. Notre objectif dans ce contexte a été de développer une alternative à ces approches et de les implémenter dans un logiciel : MONOLIX.

En amont de l'estimation se pose le problème de la planification des expériences permettant d'estimer les paramètres de ces modèles, à la fois les effets fixes, la variance des effets aléatoire et les paramètres du modèle de l'erreur résiduelle. Pour les modèles dynamiques, de nombreuses études ont montré l'importance du choix des temps de prélèvements et son influence sur la précision d'estimation des paramètres de ces modèles : un mauvais choix de protocoles peut conduire à des résultats peu interprétables et minimiser ainsi l'intérêt de l'étude. C'est pourquoi l'évaluation de protocole et la recherche de protocoles optimaux sont devenues des thèmes de recherche importants. Il s'agit, pour un coût expérimental donné, de définir la meilleure balance entre nombre de sujets et nombre de prélèvements pas sujets. Des protocoles individuels différents, notamment lorsque les données sont éparées, peuvent être utilisés entre les patients. Notre objectif dans ce contexte a été de développer un calcul approché de la matrice d'information de Fisher, de proposer des algorithmes d'optimisation des protocoles et de les implémenter dans un logiciel : PFIM.

2 Méthodologie

2.1 Estimation des paramètres

Les modèles que nous considérons font intervenir des effets fixes et effets aléatoires, supposés gaussiens. Un des problèmes posés est l'estimation des paramètres du modèle, c'est à dire l'estimation des effets fixes, de la matrice de variance-covariance des effets aléatoires et des paramètres du modèle d'erreur résiduelle. L'estimation par maximum de vraisemblance des paramètres du modèle est ici délicate car ces modèles sont des fonctions non linéaires des effets aléatoires et ne sont donc pas des modèles gaussiens. On ne peut donc écrire analytiquement la vraisemblance des observations et encore moins son maximum.

L'algorithme EM proposé par Demster et al. (1977) est un algorithme itératif et déterministe qui permet de maximiser la vraisemblance dans des cadres assez généraux de modèles à données incomplètes. Cet algorithme ne peut ici être utilisé car, encore une fois, la non linéarité du modèle ne permet pas de réaliser l'étape E de cet algorithme, c'est-à-dire de calculer l'espérance conditionnelle de la log-vraisemblance complète du modèle.

L'algorithme SAEM (Stochastic Approximation of EM) proposé par Delyon et al. (1999) remplace l'étape E de l'algorithme EM par une approximation stochastique de cette espérance. Cela suppose donc de simuler à chaque itération de l'algorithme les effets aléatoires avec leur distribution conditionnelle, en utilisant la valeur courante des

paramètres. Kuhn et Lavielle (2004, 2005) proposent de réaliser cette étape de simulation au moyen d'un algorithme MCMC et étendent alors les résultats de convergence de SAEM obtenu précédemment par Delyon et al. (1999).

Cette méthodologie pour les modèles de régression non linéaires à effets mixtes a été étendue aux modèles avec données censurées (Samson et al. 2006), aux modèles définis par des équations différentielles ordinaires (Donnet et Samson 2007) ou stochastiques (Donnet et Samson 2008), à des modèles comprenant un niveau supplémentaire d'effets aléatoire pour décrire la variabilité inter-occasion (Panhard et Samson 2009). Plus récemment cette méthodologie a aussi été étendue aux modèles mixtes pour données discrètes (données de comptage, données catégorielles) ou encore aux modèles de Markov caché mixtes.

2.2 Sélection de modèle

De nombreux modèles de sélection de modèle se posent : choix du modèle structurel, du modèle de covariables, du modèle d'erreur résiduelle, du modèle des effets aléatoires,...

Plusieurs critères et tests statistiques peuvent être utilisés pour aborder ce problème de sélection de modèle:

- test de Wald pour tester si une covariable explique significativement la variabilité inter-sujet de certains paramètres,
- test de rapport de vraisemblance pour tester différents modèles emboîtés,
- critères d'information (AIC, BIC) pour comparer des modèles de dimensions différentes,
- goodness-of-fit plots pour détecter de mauvaises spécifications du modèle.

La vraisemblance du modèle peut être estimée par Monte-Carlo, en utilisant une procédure d'échantillonnage préférentiel (Samson et al. 2007).

2.3 Planification

Afin d'évaluer et d'optimiser des protocoles de prélèvements dans ce cadre des modèles non linéaires à effets mixtes, une alternative à des études de simulation intensives est le calcul de la matrice d'information de Fisher attendue. Cette matrice de Fisher attendue est une fonction du protocole et est définie pour un modèle donné et pour une valeur a priori de l'ensemble du vecteur de paramètres de population. Les erreurs standards d'estimation attendues des paramètres seront bornées inférieurement par la racine carrée des éléments diagonaux de l'inverse de cette matrice. Pour ces modèles non-linéaires en leur paramètre, il n'existe pas d'expression analytique de la vraisemblance et donc de la matrice de Fisher. Mentré et al. (1997) ont proposé de calculer la matrice de Fisher en linéarisant le modèle autour de la moyenne, nulle, des effets aléatoires. Ce calcul a été étendu par Retout et al. (2003) pour prendre en compte l'estimation des

paramètres du modèle d'erreur, la variabilité intra-patient, des effets fixes modélisant l'influence de covariables, puis par Bazzoli et al. (2009) pour des modèles multi-réponses. Ces auteurs ont montré par des simulations pour des modèles pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques que cette approximation semble bonne pour le calcul de la matrice de Fisher alors qu'elle est mauvaise pour le calcul de la vraisemblance et l'estimation des paramètres. L'extension au calcul des erreurs standards de l'effet d'une covariable discrète a permis de proposer un calcul de puissance du test de Wald pour cette covariable et du nombre de sujets nécessaires, pour un design de prélèvements donné (Retout et al. 2007).

Afin d'éviter cette linéarisation, nous avons aussi proposé de calculer la matrice de Fisher prédite à partir de la matrice de Fisher observée après estimation par SAEM sur un large jeu de données simulées, pour être proche des conditions asymptotiques, et ce à partir d'un "multiple" du design à évaluer. Sur les exemples étudiés les résultats sont très proches de ceux obtenus directement par l'approximation qui est bien plus rapide à effectuer et donc utilisable dans la pratique pour l'optimisation de protocoles (Samson et al. 2007, Bazzoli et al. 2009).

Pour optimiser les protocoles, le critère le plus utilisé est celui de la D-optimalité où on cherche à maximiser le déterminant de la matrice de Fisher. Dans les modèles mixtes les protocoles sont complexes et sont définis par le nombre des différents protocoles élémentaires, le nombre et les temps de prélèvements par protocole élémentaire, le nombre (ou la proportion) de sujets de chaque protocole élémentaire. Les algorithmes d'optimisation globaux sont donc peu adaptés et nous avons implémenté et évalué un algorithme spécifique d'optimisation, une extension de l'algorithme de Federov-Wynn. Cet algorithme permet aussi d'optimiser des protocoles en utilisant des fonctions de coût de réalisation des prélèvements prenant en compte ainsi les contraintes pratiques (Retout et al. 2009)

3 Les logiciels MONOLIX et PFIM

3.1 MONOLIX

MONOLIX est un logiciel Matlab qui peut être téléchargé gratuitement sur le site (<http://software.monolix.org>). Une version "stand-alone" ne nécessitant pas Matlab peut également être téléchargée sur le site. De nombreuses fonctionnalités sont implémentées dans MONOLIX: estimation des paramètres du modèle avec SAEM, estimation de la vraisemblance du modèle par échantillonnage préférentiel, sorties graphiques et numériques, simulation de données, bibliothèques de modèles (pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, dynamiques virales).

De plus, MLXTRAN est un traducteur qui permet à l'utilisateur d'écrire son modèle de façon très simple, en particulier lorsqu'il est défini par un système d'équations différentielles ordinaires.

Différentes comparaisons avec d'autres logiciels ont montré que MONOLIX était très rapide, tout en fournissant de bien meilleurs résultats.

Ce logiciel est de plus en plus utilisé au sein de la communauté des modélisateurs en pharmacométrie, aussi bien dans le milieu académique que dans l'industrie pharmaceutique. Un projet de développement logiciel porté par l'INRIA et soutenu par l'industrie a pour objectif d'en faire très rapidement l'outil de référence dans le domaine.

Signalons que l'algorithme SAEM devient maintenant l'algorithme de référence pour l'estimation dans les MNLEM et commence à être implémenté dans d'autres logiciels.

3.2 PFIM

PFIM est une série de fonctions R qui peut être téléchargée gratuitement sur le site (<http://www.pfim.biostat.fr>). Une version avec interface graphique (PFIM-Interface) a aussi été développée permettant de ne pas avoir à utiliser du code R, du moins si un modèle de la librairie est utilisé.

Ces fonctions permettent d'évaluer un protocole pour un modèle et des valeurs de paramètres donnés. Elles permettent aussi d'optimiser des protocoles pour un coût total donné et ce en prenant en compte des contraintes par exemple de plages horaires. Une librairie de modèles est implémentée et des modèles exprimés sous forme d'équations différentielles et/ou multi-réponses peuvent aussi être définis.

PFIM a été le premier logiciel dans ce domaine (Retout et al. 2001) et maintenant plusieurs logiciels existent, reprenant le même calcul de la matrice de Fisher. Ces méthodes sont de plus en plus utilisées au sein de la communauté des modélisateurs en pharmacométrie, aussi bien dans le milieu académique que dans l'industrie pharmaceutique afin de sélectionner des protocoles raisonnables et robustes.

4 Applications

Ces méthodes d'estimation, d'identification de modèles et de planification ont été appliquées à l'analyse des données de concentrations (pharmacocinétique) et des données de réponse immuno-virologique de l'essai ANRS 111 - conduit chez des patients VIH recevant un premier traitement antirétroviral (Duval et al. 2009).

4.1 Données de l'essai COPHAR2

Dans cet essai prospectif, 115 patients naïfs de traitement recevaient une tri-thérapie contenant deux nucléosides et un inhibiteur de protéase, soit le nelfinavir, soit l'indinavir (+ ritonavir), soit le lopinavir (+ ritonavir), et étaient suivis un an.

Des mesures de concentrations des différents traitements ont été réalisées après deux semaines de traitement. Nous nous sommes intéressés ici à la pharmacocinétique de la zidovudine (ZDV), un des nucléosides utilisés, et de son métabolite intra-cellulaire actif

(ZDV-TP). Quatre mesures de concentrations sur 12 heures ont été obtenues chez 73 patients.

Les mesures de l'efficacité virologique (charge virale) et immunologique (CD4) ont aussi été obtenues régulièrement au cours de l'essai et nous avons étudié cette réponse immuno-virologique à l'aide de modèles de dynamique virale chez l'ensemble des patients. Nous avons aussi testé la différence d'efficacité des 3 inhibiteurs de protéase.

4.2 Pharmacocinétique de la zidovudine et de son métabolite actif

A partir des données de concentrations mesurées de ZDV et ZDV-TP, nous avons défini le premier modèle conjoint d'un nucléoside et de son métabolite intra-cellulaire et les paramètres ont été estimés grâce au logiciel MONOLIX. Lavielle et Mentré (2007), avaient déjà utilisé ce logiciel pour l'étude de la pharmacocinétique d'un antirétroviral, le saquinavir, chez des patients VIH mais sans mesure de l'activité intracellulaire. Le modèle trouvé comprend un compartiment pour le produit et un compartiment pour le métabolite. Il ajuste bien les données et permet d'estimer les paramètres avec une bonne précision. Cette analyse conjointe a permis d'estimer les demi-vies de la ZDV et de la ZDV-TP (ainsi que leur variabilité inter-patients) qui sont respectivement de 0.8 h (CV = 58%) et de 10.2 h (CV = 48%). Ce résultat confirme la longue demi-vie intracellulaire de la zidovudine, permettant une administration toutes les 12 heures, mais montre une importante variabilité inter-patient.

Les mesures de concentrations intra-cellulaires de ZDV-TP sont difficiles et coûteuses. Nous avons donc utilisé les résultats précédents (modèles et paramètres) afin de planifier une étude "optimale" de la pharmacocinétique de ZDV et ZDV-TP chez des patients VIH. Le logiciel PFIM a été utilisé, et nous avons défini que deux mesures intra-cellulaires seulement, à des temps optimaux, permettent d'avoir une bonne estimation de l'ensemble des paramètres du modèle. Un protocole optimisé avec 3 mesures de ZDV et 2 mesures de ZDV-TP chez 80 patients conduit à une meilleure information que le protocole empirique utilisé avec 4 mesures de chaque chez 50 patients, pour un même nombre total de prélèvements.

4.3 Modélisation de la réponse virale et immunologique

Les modèles de dynamiques virales sont de plus en plus utilisés pour analyser et comprendre la réponse virale et immunologique aux traitements VIH. Ces modèles, définis par un ensemble d'équations différentielles, posent souvent des problèmes d'estimation (Thiebault et al. 2006, Guedj et al. 2007) et d'identification (Guedj et al. 2007). Nous avons analysé avec MONOLIX les données des 115 patients de l'essai avec trois modèles proposés dans la littérature. Au bout de quelques semaines de traitement, de nombreuses charges virales sont indétectables et nous avons utilisé la méthode décrite dans Samson et al. (2006).

Nous avons montré, en utilisant le critère BIC, que le modèle avec CD4 latent ajustait le mieux les données. L’ajustement de ce modèle, qui comprend 5 équations différentielles, aux données de charge virale et de CD4 de l’essai COPHAR2 est très satisfaisant. Les 10 paramètres du modèle, dont 7 avec variabilité inter-patients, sont correctement estimés. Nous avons ensuite testé la différence d’efficacité des trois inhibiteurs de protéase sur le paramètre quantifiant leur activité. Nous avons montré que le nelfinavir a une efficacité nettement moindre que le lopinavir et l’indinavir.

Les temps de mesures de charge virale et de CD4, ici 6 mesures durant la première année de traitement, sont définies de manière empirique. Nous avons utilisé les résultats précédents (modèles et paramètres) afin de planifier une étude “optimale” de la dynamique virale chez des patients recevant le lopinavir. Nous avons montré le gain d’un protocole de suivi optimisé pour l’estimation de l’ensemble des paramètres du modèle et ce soit en terme d’information (pour un même nombre de prélèvements), soit en terme de diminution du nombre de prélèvements (pour un même nombre de sujets).

5 Le groupe de travail MONOLIX

Le groupe de travail MONOLIX (<http://group.monolix.org>) est un groupe de travail qui existe depuis 2003. La pluridisciplinarité du groupe permet de maintenir un bon équilibre entre les aspects théoriques, appliqués et computationnels liés aux modèles mixtes qui nous intéressent.

Le soutien de l’ANR (programme blanc 2005) a permis au groupe de développer une activité académique et faire soutenir plusieurs thèses dont certaines en co-direction. Les collaborations académiques et industrielles ont permis de valoriser les travaux du groupe au travers de très nombreuses applications, et bien sûr le développement des logiciels PFIM et MONOLIX.

Nous avons aussi participé à la création en 2006 d’un groupe de travail international, Population Optimum Design of Experiments, comprenant des statisticiens et des pharmacologues, et qui se réunit une fois par an sur le thème de l’optimisation de protocoles dans les modèles non linéaires à effets mixtes.

Bibliographie

- [1] Dempster, A.P., Laird, N.M. et Rubin D.B. (1977) Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm, *Journal of the Royal Statistical Society*, 39, 1-38
- [2] Delyon, B., Lavielle, M. et Moulines E. (1999) Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm, *Annals of Statistics*, 27, 94-128.
- [3] Kuhn, E. et Lavielle M. (2004) Coupling a stochastic approximation version of EM with a MCMC procedure *ESAIM P&S*, 8, 115-131.
- [4] Kuhn, E. et Lavielle M. (2005) Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models *Computational Statistics and Data Analysis*, 49, 1020-1038.
- [5] Samson, A., Lavielle, M. et Mentré F. (2006) Extension of the SAEM algorithm to left-censored data in non-linear mixed-effects model: application to HIV dynamics models, *Computational Statistics and Data Analysis*, 51, 1562-1574.
- [6] Donnet, S. et Samson A. (2007) Estimation of parameters in incomplete data models defined by dynamical system, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 137, 2815-2831.
- [7] Donnet, S. et Samson A. (2008) Parametric inference for mixed models defined by stochastic differential equations, *European Series in Applied and Industrial Mathematics: Probability and Statistics*, 137, 196-218.
- [8] Panhard, X. et Samson, A. (2009) Extension of the SAEM algorithm for nonlinear mixed models with 2 levels of random effects, *Biostatistics*, 10, 121-135.
- [9] Samson, A., Lavielle, M. et Mentré F. (2007) The SAEM algorithm for group comparison test in longitudinal data analysis based in nonlinear mixed-effects model, *Statistics in Medecine*, 26, 4860-4875.
- [10] Mentré, F., Mallet, A. et Baccar, D. (1997) Optimal design in random-effects regression models, *Biometrika*, 84, 429-442.
- [11] Retout, S. et Mentré, F. (2003) Furthers developments of the Fisher information matrix in nonlinear mixed effects models with evaluation in population pharmacokinetics, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 13, 209-227.
- [12] Bazzoli, C., Retout, S. et Mentré, F. (2009) Fisher information matrix for nonlinear mixed effects multiple response models: evaluation of the appropriateness of the first order linearization using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model, *Statistics in Medicine*, sous presse.
- [13] Retout, S., Comets, E., Samson, A. et Mentré, F. (2007) Design in nonlinear mixed effects models: optimization using the Fedorov-Wynn algorithm and power of the Wald test for binary covariates, *Statistics in Medicine*, 26, 5162-5179.
- [14] Retout, S., Comets, E., Bazzoli, C. et Mentré, F. (2009) Design optimisation in nonlinear mixed effects models using cost functions: application to a joint model of infliximab and methotrexate pharmacokinetics, *Communication in Statistics: Theory and Methods*, sous presse.
- [15] Retout, S., Duffull, S. et Mentré, F. (2001) Development and implementation of the population Fisher information matrix for evaluation of population pharmacokinetic

designs, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 65, 141-151.

[16] Duval, X., Mentré, F., Rey, E., Auleley, S., Peytavin, G., Biour, M., Métro, A., Goujard, C., Taburet, A.M., Lascoux, C., Panhard, X., Tréluyer, J.M., Salmon-Céron, D. et the Cophar 2 study group (2009) Benefit of Therapeutic Drug Monitoring of Protease Inhibitors in HIV-Infected Patients Depends on PI used in HAART Regimen - ANRS 111 trial, *Fundamental and Clinical Pharmacology*, sous presse.

[17] Lavielle, M. et Mentré, F. (2007) Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients and covariate analysis with the SAEM algorithm, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 34, 229-49.

[18] Thiébaud, R., Guedj, J., Jacqmin-Gadda, H., Chêne, G., Trimoulet, P., Neau, D. et Commenges, D. (2006) Estimation of dynamical model parameters taking into account undetectable marker values, *BMC Medical Research Methodology*, 1, 6-38.

[19] Guedj, J., Thiébaud, R. et Commenges, D. (2007) Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV. *Biometrics*, 63, 4, 1198-206.

[20] Guedj, J., Thiébaud, R. et Commenges, D. (2007) Practical identifiability of HIV dynamics models, *Bulletin of Mathematical Biology*, 69, 8, 2493-513.