



HAL
open science

Analyse et modélisation de l'effet de l'interleukine 7 sur les patients infectés par le VIH

Laura Villain

► **To cite this version:**

Laura Villain. Analyse et modélisation de l'effet de l'interleukine 7 sur les patients infectés par le VIH. Applications [stat.AP]. Université de bordeaux, 2018. Français. NNT: . tel-01973123

HAL Id: tel-01973123

<https://inria.hal.science/tel-01973123>

Submitted on 8 Jan 2019

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.

Thèse présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

Ecole doctorale Sociétés, Politique et Santé Publique

Spécialité : Santé publique Option : Biostatistique

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Par **Laura VILLAIN**

**Analyse et modélisation de l'effet des injections
d'interleukine 7 sur les patients infectés par le
VIH**

Analysing and modeling the effect of interleukin 7 in HIV-infected patients

Présentée et soutenue publiquement
Le 13 décembre 2018

Membres du Jury

Yves LEVY, PU-PH
Grant LYTHER, Professor
Jérémy GUEDJ, Chargé de recherche
Fabien CRAUSTE, Chargé de recherche
Daniel COMMENGES, Directeur de recherche
Rodolphe THIEBAUT, PU-PH

Président du Jury
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Co-Directeur de thèse
Directeur de thèse

Table des matières

Remerciements	9
Productions scientifiques	11
Abréviations	13
Introduction	15
Chapitre 1 : Rappels biologiques et statistiques	17
1 VIH et enjeux de l'Interleukine 7	17
1.1 Historique VIH	17
1.2 Généralités d'immunologie et CD4	20
1.2.1 La réponse immunitaire	20
1.2.2 Les lymphocytes	22
1.2.3 Le rôle des cytokines dans la réponse immunitaire de l'homéostasie	23
1.3 Le virus du VIH et son histoire naturelle	24
1.3.1 Description du virus	24
1.3.2 Le cycle de réplication du VIH	24
1.3.3 Histoire naturelle de l'infection VIH	26
1.3.4 Dynamique des CD4 après infection par le VIH	27
1.4 Effet du traitement HAART	28
1.5 Patients à faible réponse immunologique	29
1.6 Immunothérapie	32
1.6.1 Utilisation et développement des immunothérapies :	32
1.6.2 Interleukine 2 et VIH	33
1.6.3 Interleukine 7 et VIH	33
1.7 Enjeux autour du réservoir	37
1.7.1 Existence de différents réservoirs	37
1.7.2 Stratégie d'élimination du réservoir	39
1.7.3 Potentiels effets de l'IL7 sur les réservoirs et impact	40

1.8	Etudes INSPIRE	42
1.8.1	INSPIRE 1	42
1.8.2	INSPIRE 2 et 3	44
2	Statistiques et modélisations autour du VIH	49
2.1	Cadre général des modèles mécanistes et notations	49
2.2	Modélisations mécanistes et VIH	50
2.3	Estimations des modèles NLME-ODE	54
2.3.1	Différentes méthodes d'estimations	54
2.3.2	NIMROD	56
2.4	Optimisation des traitements et théorie du contrôle	58
	 Chapitre 2 : Modélisation et prédictions	 61
3	Modélisation d'un seul cycle d'IL7	61
3.1	Premier modèle	61
3.2	Prédiction de la répétition des cycles	63
4	Modélisation des cycles répétés	65
4.1	Modifications du premier modèle	65
4.2	Modèle PK-PD	66
4.3	Modèle à effet différentiel et effet cycle	68
4.4	Modèle avec Feedback	71
5	Qualité des ajustements	73
6	Comparaisons de différents protocoles et investigation de l'utilité de la troisième injection	74
	 Chapitre 3 : Optimiser l'administration d'IL7	 79
7	Introduction	79
8	Contrôle optimal	79
8.1	Théorie du contrôle optimal	79
8.2	Utilisation des Piecewise Deterministic Markov Processes et notations	81
8.3	Adaptation au problème de l'IL7	82

8.4	Contrôle optimal et problèmes numériques	85
8.5	Etude de simulation	86
9	Approche bayésienne	91
9.1	Objectifs et méthode générale	91
9.2	Vérification sur des données réelles	93
9.3	Présentation des protocoles	95
9.3.1	Adaptive Criterion of Injections (ACI)	96
9.3.2	Adaptive Time of injection (ATI)	97
9.3.3	Adaptation du nombre d'injections : Protocoles ACIC et ATIC	97
9.4	Simulation	99
9.4.1	Méthode de simulation	99
9.4.2	Résultats de l'étude de simulation	101
9.5	Etude de la fiabilité des décisions	109
9.6	Sensibilité aux changements de modèle et aux erreurs	111
9.7	Développement d'un outil pour le clinicien	113
10	Comparaison des deux approches et conclusion	117
 Chapitre 4 : Effet de l'interleukine sur le réservoir viral		121
11	Le réservoir viral et les données INSPIRE	121
11.1	Comparaisons des moyennes	123
11.2	Modèles linéaires mixtes	125
12	Tentatives de modélisations mécanistes	129
12.1	Modèle sans infections : $\gamma = 0$	130
12.2	Modèle avec infection : $\gamma > 0$	133
12.3	Modélisation à deux compartiments et simulations	135
13	Etude des augmentations relatives de l'ADN viral et des sous-populations cellulaires	140
14	Perspectives	145
 Conclusion générale et perspectives		147

Bibliographie	149
Annexes	179
Annexe A : Modeling CD4+ T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous Interleukin 7	181
Annexe B : Controlling IL-7 Injections in HIV-Infected Patients	207
Annexe C : Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts	237

Remerciements

Je tiens à remercier en premier Rodolphe Thiébaud, qui m'a accueillie dans son équipe pour ce qui n'était à la base qu'un stage de fin d'études, et qui s'est poursuivi par ces trois années de thèse. Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail. Merci d'avoir trouvé le temps pour nos nombreuses discussions et pour nos échanges parfois longs, parfois courts, prévus ou imprévus, mais qui ont toujours été éclairants. Merci pour les réunions avec Daniel qui finissaient régulièrement en débats, mais d'où je ressortais toujours en ayant les réponses à toutes mes questions. Merci pour tous les conseils et pour toutes les opportunités.

Je remercie également Daniel Commenges, mon co-directeur de thèse. Merci d'avoir partagé votre bureau et vos conseils durant mon stage, puis d'avoir continué à me guider durant cette thèse. Merci pour les nombreuses relectures et pour m'avoir enseigné la rigueur dans l'écriture. Je ne peux pas encore dire que je la maîtrise, mais j'ai tenté de m'en rapprocher le plus possible lors de la rédaction de cette thèse. J'espère que votre dernière expérience d'encadrement aura été aussi agréable qu'elle a été enrichissante pour moi.

Merci à mes deux rapporteurs de thèse, Grant Lythe et Jérémie Guedj, de me faire l'honneur de lire ce travail. Jérémie, merci encore de m'avoir accueillie dans votre laboratoire à Paris et d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions sur Monolix. Je remercie également Yves Lévy, Jean-Daniel Lelièvre et Fabien Crauste d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Mes remerciements vont ensuite à Mélanie Prague, qui m'a grandement aidée pour la maîtrise de NIMROD alors qu'elle était encore de l'autre côté de l'Atlantique, et qui depuis son retour à Bordeaux m'a guidée sur tous mes travaux. Merci d'avoir toujours été disponible pour moi, de m'avoir relue à de nombreuses reprises, de m'avoir toujours accueillie lorsque j'arrivais à l'improviste dans ton bureau avec des nouveaux résultats sur lesquels je voulais ton avis. Tes conseils et tes nombreuses idées ont toujours été précieux, et je suis très heureuse d'avoir l'opportunité de continuer à travailler avec toi.

Je souhaite remercier toute l'équipe enseignante de l'ISPED, auprès de laquelle j'ai pu effectuer un monitorat ces deux dernières années. Cette expérience de l'enseignement a été très enrichissante pour moi, pour cela je remercie Pierre Joly d'avoir toujours su gérer d'une main de maître les plannings et répartitions qui n'étaient pas toujours évidentes, Robin

qui m'a aidé pour l'INF102 et qui a failli perdre ses notes en retour, Valérie pour les heures d'enseignement partagées et les nombreux encouragements, et Fleur pour m'avoir (ré)appris à me servir de Power Point correctement.

J'ai été amenée à travailler avec plusieurs personnes au sein de l'ISPED, je pense à Chloé avec qui j'ai beaucoup échangé sur la problématique de l'IL7 et du contrôle optimal, ainsi que François Dufour, Huilong Zhang et puis récemment Fabien Crause, que je remercie de m'avoir apporté de nouvelles connaissances de modélisation. Merci également à Boris, qui m'a apporté son expertise Bayésienne pour ce travail. J'ai apprécié de travailler avec toi ces derniers mois et je suis heureuse de pouvoir continuer à le faire cette prochaine année. Robin, merci d'avoir toujours répondu à mes questions sur R et sur shiny. Merci à Loïc, ta connaissance d'Avakas m'a fait gagner un temps précieux, et j'en profite pour remercier le MCIA sans qui je n'aurais pas pu réaliser ces travaux. Merci également au réseau doctoral de l'EHESP pour avoir financé cette thèse. Enfin merci à Sandrine, tu as toujours pu trouver des solutions rapides à toutes mes questions administratives, avec une bonne humeur contagieuse.

Merci à tous ceux que j'ai pu rencontrer lors de ces dernières années passées à l'ISPED. Corentin, Bachirou, Rémi, Tom ... Merci d'avoir partagé ce bureau Student au début de ma thèse, le manque de luminosité était compensé par la bonne humeur de ce bureau ! Je pense aussi à tous ceux qui partagent ou qui ont partagé le bureau 45, dont la bonne ambiance a rendu cette thèse bien plus agréable. Je vais essayer de tous vous citer sans en oublier, ce qui n'est pas facile étant donné le nombre important de personnes étant passé par ce bureau : Bruno, Hadrien, Chariff, Marie, Anthony, Alexandra, Louis, Marine, Solenne, Jean-Noël, Myriam, Irène, Perrine, Chloé, Loic, Henry, Georgetta, Mélany, Fabien. Un grand merci à Anaïs qui a été l'une des premières à m'intégrer à l'ISPED, comme elle l'a fait pour presque tous les nouveaux arrivants, et qui, j'en suis sûre, continue probablement de le faire à Cambridge. Merci pour ton rire contagieux et tous tes conseils précieux. Camille, Casimir, Bachirou, Corentin, sans vous cet appartement à Barcelone n'aurait pas été aussi mémorable.

Merci à Hadrien pour ta franchise, tes photomontages et tes coupes improbables (oui ça n'a rien à voir mais ce sont les trois choses qui me viennent à l'esprit en pensant à toi), à Ana pour ta douceur et ta motivation à toute épreuve, à Bruno pour ton écoute et tes barbecues, à Solenne pour nos discussions potins, à Myriam pour ton insouciance parfois pas si insouciant et qui a donné régulièrement des échanges mémorables, à Irène (et ta fa-

mille) pour nos pique-niques improvisés et pour rendre mes trajets de tram plus agréables, et enfin à Jean Noel pour toujours trouver le bon débat à lancer entre midi et deux. Je me sens très chanceuse de vous avoir rencontrés, et de partager un bureau avec certains d'entre vous. Merci aussi à mes autres rencontres bordelaises (parfois plus tellement bordelaise), Antoine, Lélia, Alex, Claire, Gaëlle . . . C'est toujours un plaisir de vous voir et de partager des moments avec vous.

Ces dernières années j'ai pu partager de nombreuses collocations, pour le meilleur et pour le pire, mais principalement pour le meilleur. Je pense à Bruxelles, qui sera toujours dans mon cœur. J'ai tellement vécu et appris dans cette maison, et j'en ai retiré des souvenirs mais avant tout des amitiés. Audrey, Jonas, Lara, Matthieu, Olivier, Lise, et tous les autres qui ont pu partager un petit bout de vie dans cette maison, merci pour tous ces moments, et je l'espère à très bientôt. J'ai aussi une pensée pour la Groloc, et ses nombreux habitants. Merci à Clémence pour nos soirées ciné et séries, à Sam qui manque encore à Isèle, à Lucile pour ton énergie débordante et ton optimisme permanent. Jean-Gab, tu es mon sous-loc préféré (et aussi mon seul), merci pour les dîners improvisés. Merci aussi à Yves Marie et Nadège avec qui j'ai pu continuer à habiter par la suite, Yves Marie je suis fière de tes récentes capacités culinaires, et Nadège merci pour tout. En ayant fini une thèse deux années avant moi, j'ai pu avoir un aperçu de ce qui allait m'arriver. Merci pour nos discussions à ne plus en finir, nos soirées dans le canapé à regarder toutes les séries du monde, merci de m'avoir motivée pour ce semi-marathon que je n'aurais jamais fait sans toi, et merci de m'avoir toujours écoutée lorsque j'en avais besoin.

Mes remerciements vont également à toute ma famille, et plus particulièrement à mes parents. Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études, d'avoir eu confiance en mes choix, d'avoir été là au moindre souci, de m'avoir écoutée, réconfortée quand quelque chose ne se passait pas comme je le voulais, ou au contraire félicitée quand tout allait bien. Et d'autant plus en cette fin de thèse où vous avez été là, bien qu'à distance, pour me donner un élan de motivation. Merci de m'avoir appris à toujours donner le meilleur de moi-même.

Enfin, merci à Aaron. Merci d'avoir été là pour moi à chaque fois que j'en ai eu besoin. Merci de m'avoir toujours écoutée, rassurée, conseillée. Merci de me faire rire chaque jour que je passe avec toi. Merci pour tout.

Productions scientifiques

Articles

L. Villain, D. Commenges, C. Pasin, M. Prague, R. Thiébaud, Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts, *Statistics in Medicine*, 2018.

DOI : [10.1002/sim.7957](https://doi.org/10.1002/sim.7957)

C. Pasin, F. Dufour, L. Villain, H. Zhang, R. Thiébaud, Controlling IL-7 injections in HIV-infected patients, *Bulletin of Mathematical Biology*, Volume 80, Issue 9, 2349–2377, 2018.

DOI : [10.1007/s11538-018-0465-8](https://doi.org/10.1007/s11538-018-0465-8)

A. Jarne, D. Commenges, L. Villain, M. Prague, Y. Lévy, R. Thiébaud, Modeling CD4+ T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous Interleukin 7, *Annals of Applied Statistics*, 2017.

DOI : [10.1214/17-AOAS1047](https://doi.org/10.1214/17-AOAS1047)

Chapitre de livre

R. Thiébaud, L. Villain, C. Pasin, D. Commenges, Modelling the response to Interleukin-7 therapy in HIV-infected patients, *Mathematical, Computational and Experimental T Cell Immunology*, Springer. Under revision.

Communications internationales dans un congrès avec comité de lecture

Communications orales

L. Villain, D. Commenges, C. Pasin, M. Prague, R. Thiébaud, Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts, *29th International Biometric Conference*, Barcelone, Espagne, 2018.

L. Villain, D. Commenges, M. Prague, R. Thiébaud, Personalized administration of IL7 in HIV infected patients using a mechanistic model, *6th Channel Network Conference*, Hasselt, Belgique, 2017.

Communications affichées

L. Villain, D. Commenges, R. Thiébaud, Analyzing and modeling the effect of IL7 injections on the viral reservoir and immune system of HIV infected patients, 6th *International HIV Dynamics & Evolution*, Sleat, Écosse, 2017.

Communications nationales dans un congrès avec comité de lecture

Communications orales

L. Villain, D. Commenges, R. Thiébaud, Analyse et modélisation de l'effet de l'Interleukine 7 chez les patients infectés par le VIH, *G.D.R. Statistiques et Santé*, Lyon, France, 2016.

L. Villain, D. Commenges, C. Pasin, M. Prague, R. Thiébaud, Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts, *Journée des Jeunes Chercheurs de la SFB*, Paris, France, 2018.

Communications affichées

L. Villain, D. Commenges, C. Pasin, M. Prague, R. Thiébaud, Personalized administration of IL7 for HIV infected patients using a mechanistic model, *Université des jeunes chercheurs sur le VIH de Sidaction*, Carry-le-rouet, France, 2017.

Communications orales invitées

L. Villain, D. Commenges, R. Thiébaud, Modelling the effect of IL-7 in HIV-infected patients : effect on reservoir, *Bordeaux Modelling Workshop (BMW)*, Bordeaux, France, 2016.

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ACI : Adaptive Criterion of Injections

ACIC : ACI avec le nombre d'injections adapté lors d'un cycle

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATI : Adaptive Time of Injections

ATIC : ATI avec le nombre d'injections adapté lors d'un cycle

CD4 : Lymphocytes T CD4+

EM : algorithme Estimation-Maximisation

FDA : Food and Drug Administration

HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy

IL2 : Interleukine-2

IL7 : Interleukine-7

LCVa : approximate Likelihood cross validation criterion

MAP : Maximum *a posteriori*

MCMC : Monte-Carlo Markov Chain

NK : Natural Killer

NLME : Non Linear Mixed Models

ODE : Ordinary Differential Equation

ONU : Organisation des Nations Unies

ORI : Protocole original

PDPM : Piecewise Deterministic Markov Process

PK-PD : Pharmacocinétique Pharmacodynamique

RDM : Relative distance to maximum

RVS : Robust Variant Scoring

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

T_{CM} : Lymphocyte T mémoire centrale

T_{EM} : Lymphocyte T effectrice mémoire

T_N : Lymphocyte T naïve

T_{reg} : Lymphocyte T régulateur

T_{TM} : Lymphocyte T transitionnelle mémoire

UNAIDS : Programme de lutte contre le VIH de l'ONU

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

L'épidémie du VIH, apparue dans les années 1980, touche désormais l'ensemble du monde ; 36.7 millions de personnes vivent ainsi actuellement avec le VIH. Les traitements à base d'antirétroviraux permettent de contrôler la maladie en favorisant des taux de virus circulant très bas, non détectables, et ramenant souvent l'espérance de vie des patients infectés à une valeur similaire à celle des patients non infectés, bien qu'il soit nécessaire de suivre ce traitement à vie. Suivant la diminution de la charge virale, les taux de cellules lymphocytes T CD4+ (nommées CD4), cellules cruciales dans le système immunitaire et cibles principales du VIH, reviennent à des taux normalisés pour la plupart des patients. Une charge virale indétectable ainsi qu'un taux de CD4 élevé sont deux indicateurs du succès de la thérapie à base d'antirétroviraux (HAART). Cependant, certains patients sous HAART ne parviennent pas à reconstituer des niveaux acceptables de CD4, malgré une charge virale indétectable. Cela induit une fréquence plus élevée de maladies telles que le cancer ou de maladies cardiovasculaires, diminuant ainsi leur espérance et leur qualité de vie. Les immunothérapies visent à stimuler le système immunitaire via différentes molécules, généralement impliquées dans les voies de communication du système immunitaire ; leur but est que la mobilisation de celui-ci aide dans la lutte contre la maladie ciblée. Ces thérapies, aujourd'hui utilisées contre une variété de maladies, comme le cancer ou les maladies auto-immunes, sont à l'étude dans le cadre de ces patients infectés par le VIH et ne parvenant pas à maintenir des taux de CD4 acceptables. Après les espoirs apportés par l'Interleukine-2, qui n'a finalement pas montré les résultats escomptés, l'Interleukine-7, ou IL7, est actuellement à l'essai. Cette cytokine naturellement produite par l'organisme est impliquée dans de nombreux processus d'homéostasie du système immunitaire ; des injections d'IL7 exogènes sont donc considérées pour augmenter le taux de CD4.

Après les essais de phase I/II INSPIRE, ayant montré que l'IL7 parvenait effectivement à maintenir les patients à des taux de CD4 acceptables, une modélisation mécaniste a été proposée, afin de comprendre les mécanismes d'action de ces injections. Les modèles mécanistes ont déjà prouvé leur utilité dans le cadre de l'infection par le VIH, en apportant des réponses quant aux mécanismes de l'infection, que la biologie seule ne pouvait pas apporter à ce moment-là. Dans le cas de l'IL7, les premiers modèles proposés ont montré de bonnes qualités prédictives ainsi que des estimations éclairant les processus d'action de ces injections sur les CD4. Cette première étape ouvre la porte à de nombreuses pistes de recherche, afin d'approfondir la modélisation et de continuer d'une part à comprendre l'effet des injections d'IL7 sur ces patients, et d'autre part à essayer d'améliorer la thérapie par

injections d'IL7. Ce travail de thèse s'articule donc autour de ces deux axes : améliorer la thérapie IL7 en proposant des méthodes d'optimisation des traitements en se basant sur ces premiers modèles mécanistes, et continuer la modélisation, afin d'améliorer les modèles existants et en proposant une modélisation du réservoir viral pour essayer de déterminer l'impact des injections d'IL7 sur les CD4 infectées par le VIH.

Le premier chapitre rappelle les notions biologiques et statistiques nécessaires à la compréhension de ce travail. Une première partie rappelle les enjeux de santé publique associés au VIH et particulièrement à la population à l'étude ici, appelée "patients à faible réponse immunologique", ainsi que les mécanismes immunitaires impliqués. La seconde partie décrit les différentes notions mathématiques utilisées pour la modélisation et l'estimation, ainsi que leurs utilités dans l'optimisation des traitements.

Le deuxième chapitre décrit les différents travaux de modélisation effectués sur les données des essais INSPIRE, afin de poser les modèles utilisés lors de ce travail de thèse. Une fois le modèle le plus complet décrit, il est utilisé afin de simuler d'autres protocoles, montrant ainsi la possibilité d'améliorer le protocole original de INSPIRE.

Le troisième chapitre repose sur des méthodes d'optimisation du traitement, en utilisant les modèles présentés au chapitre précédent. Deux méthodes sont comparées, la première se basant sur le contrôle optimal, la deuxième sur une approche bayésienne. Cette deuxième approche est alors implémentée comme outil de personnalisation du traitement permettant d'augmenter les bénéfices de la thérapie IL7.

Le quatrième et dernier chapitre récapitule la description des données de l'effet des injections d'IL7 sur le réservoir viral, ainsi que les tentatives de modélisations effectuées afin de comprendre les mécanismes sous-jacents. Bien que le manque de données ait constitué un défi en matière de modélisation et qu'il ne soit actuellement pas possible de proposer une conclusion fiable, des pistes d'explications sont proposées et doivent être confirmées lorsque des données plus consistantes seront disponibles.

Chapitre 1 : Rappels biologiques et statistiques

1 VIH et enjeux de l'Interleukine 7

1.1 Historique VIH

Découverte et traitement du VIH : Au début des années 1980, des cas de maladies rares touchant des personnes immunodéprimées sont observés aux États-Unis; chez ces personnes, les taux des cellules immunitaires lymphocytes T CD4+ sont faibles (nommées CD4 par la suite pour plus de clarté) [Stahl et al., 1982, Siegal et al., 1981]. Principalement observée chez des hommes ayant des relations avec des hommes (HSH), la maladie est attribuée à la communauté gay dans un premier temps. Par la suite, des cas sont aussi observés chez des femmes, des hommes hétérosexuels ainsi que des enfants, et le nom de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est donné [Centers for Disease Control (CDC and others), 1982, Scott et al., 1984, Piot et al., 1984]. Ce terme caractérise l'état où le patient est sévèrement immunodéprimé, ce qui signifie que son nombre de lymphocytes CD4 est très faible, le rendant sensible à des maladies opportunistes. Le mode de transmission par voie sanguine et sexuelle a rapidement été identifié [Ammann et al., 1982], avant de conclure que la maladie se transmettait aussi de mère à enfant.

La maladie touchant rapidement de nombreux pays, la recherche se met en place, visant principalement une source virale. En 1983, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est isolé grâce à la biopsie d'un ganglion lymphatique d'un patient infecté [Barré-Sinoussi et al., 1983, Gallo et al., 1983]. Les récepteurs CD4 ont ensuite été identifiés comme étant le principal récepteur du VIH [Dalglish et al., 1984]. Les cellules T CD4 possédant ce récepteur, celles-ci sont donc la cible privilégiée du VIH, ce qui explique leur diminution chez les patients infectés. Le SIDA est alors identifié comme un stade avancé de l'infection au VIH, qui comporte une période asymptomatique, ce qui le rend difficile à détecter [Weiss, 1993, Hommes et al., 1991].

Tandis que l'épidémie touchait de plus en plus de personnes dans le monde et que le diagnostic impliquait une espérance de vie faible [Selik et al., 1993], un premier traitement a été découvert en 1985. La Zidovudine, ou AZT, a montré de bons résultats, à la fois pour ralentir la progression du stade SIDA mais aussi pour remonter le nombre de CD4 [Mitsuya et al., 1985, Fischl et al., 1987, Volberding et al., 1990]. Cependant, le traitement était

contraignant, avec parfois la prise de six doses quotidiennes ; il présentait en outre des effets secondaires tels que nausées, maux de tête ou anémies. De plus il a été montré qu'utilisé en monothérapie, des résistances virales apparaissaient [Richman et al., 1987, Larder et al., 1989, Larder and Kemp, 1989, Concorde Coordinating Committee, 1994].

Ce n'est que six ans plus tard, en 1991, qu'un second traitement a été développé : la Didanosine [Ahluwalia et al., 1987, Yarchoan et al., 1989, Kahn et al., 1992]. Au fil des années, de nombreux autres traitements ont été mis au point, améliorant la lutte contre le virus [D'Aquila et al., 1996], et permettant de diminuer drastiquement à la fois la morbidité et la mortalité liées à l'infection au VIH [Collier et al., 1996, Palella Jr et al., 1998] ; ils sont maintenant appelés "traitement antirétroviral hautement actif", HAART en anglais. La Figure 1 montre que quelques années après l'introduction des traitements HAART, le nombre de personnes décédant suite à l'infection au VIH diminuent. Si quelques effets secondaires sont encore présents chez certains patients [Burgoyne and Tan, 2008, Ammassari et al., 2001], les traitements actuels permettent, chez la plupart des patients, une espérance de vie comparable aux personnes non infectées [van Sighem et al., 2010, Samji et al., 2013], ainsi qu'une absence de contamination lors de rapports sexuels non protégés [Cohen et al., 2007], tout en ayant une prise simplifiée. Si quelques cas rares permettent l'espoir quant à une guérison complète [Hütter et al., 2009, Yukl et al., 2013], il est nécessaire pour le moment de poursuivre un traitement à vie en raison de la présence de réservoirs viraux pouvant se réactiver [Eisele and Siliciano, 2012].

Les perspectives dans l'amélioration du traitement contre le VIH ont d'une part un objectif d'élimination de la maladie (vaccination ou élimination du réservoir [Girard et al., 2011, Richman et al., 2009, Katlama et al., 2013]), et d'autre part un objectif d'amélioration de la qualité de vie. Diminuer les effets secondaires et améliorer l'adhérence [Broadhead et al., 2002], par exemple à l'aide de la médecine personnalisée, permettraient de diminuer les risques d'échecs thérapeutiques et d'alléger les prises de médicaments.

Données épidémiologiques : Selon les estimations de [UNAIDS, 2018], le programme de l'ONU pour la lutte contre le VIH, 36.7 millions de personnes vivent actuellement avec le virus du VIH ; parmi elles, 21.7 millions ont accès à un traitement. Comme on peut le voir sur la Figure 1, ce nombre n'a fait qu'augmenter, bien que le nombre de nouvelles infections par année diminue depuis 1996. Cela est dû au fait que de plus en plus de personnes ont accès au dépistage et à un traitement, et aux progrès des antirétroviraux ce qui augmente l'espérance de vie des patients sous traitement. Ainsi, le nombre de morts parmi les personnes infectées par le VIH est en diminution depuis 2005, bien que le VIH reste la 7^{ème} cause de mortalité

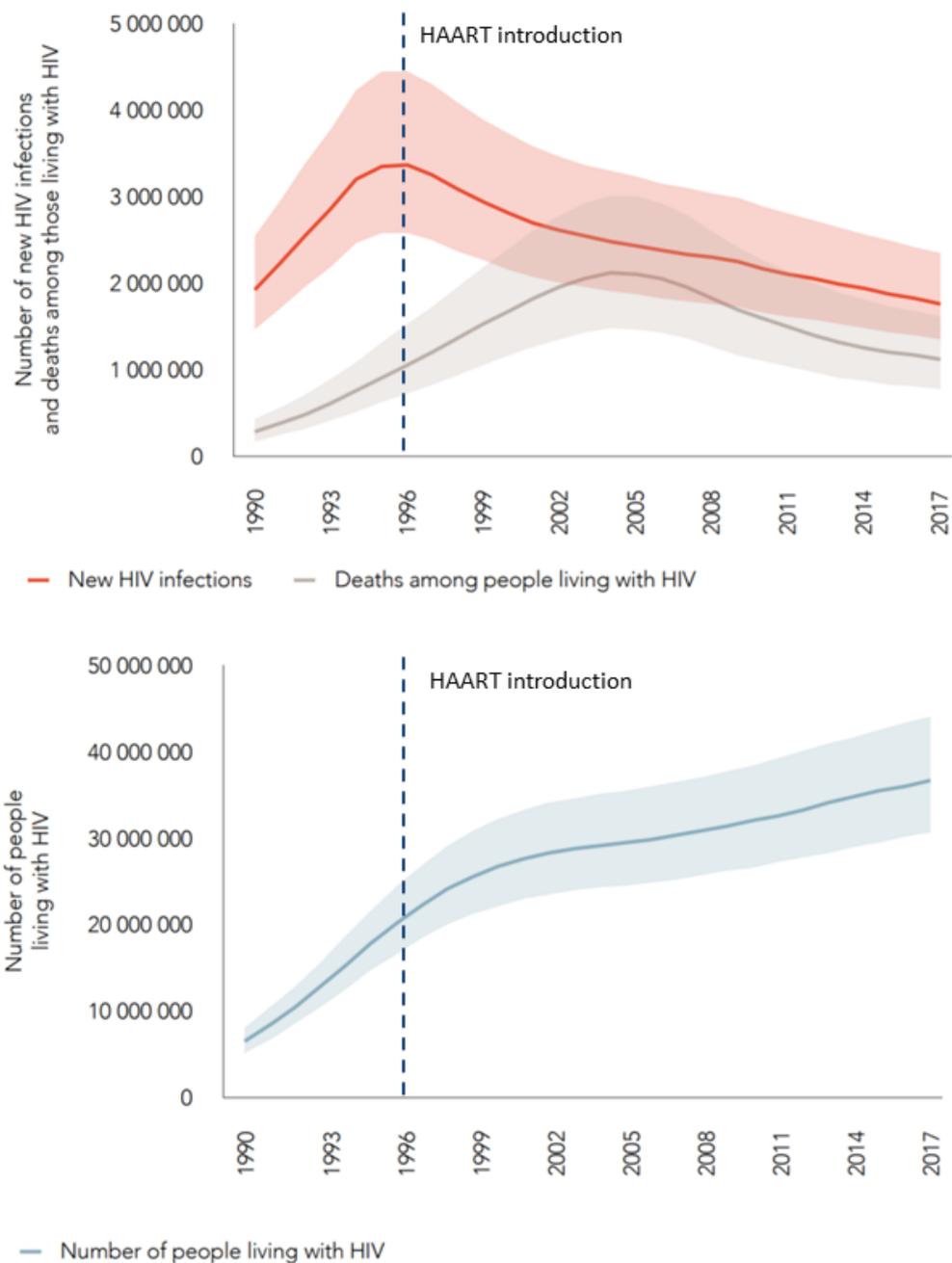


FIGURE 1 – Évolution du nombre global de nouvelles infections, de la mortalité des patients infectés par le VIH et du nombre de personnes vivant avec le VIH, depuis 1990. Figure adaptée de [UNAIDS, 2018]

dans le monde [Organization, 2018]; ceci en fait un enjeu majeur de santé publique.

L'Afrique représente à elle seule 25.5 millions des personnes vivant avec le VIH, avec certaines régions hyper-endémiques (jusqu'à 15 % de la population infectée), tandis que l'Europe Centrale, l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord réunies ne représentent que 2.1 millions d'infectés par le VIH [UNAIDS, 2018]. Les priorités et les enjeux liés au VIH ne sont donc pas les mêmes selon les régions du monde concernées.

1.2 Généralités d'immunologie et CD4

1.2.1 La réponse immunitaire

Le système immunitaire est le système de défense de l'organisme ; il permet de reconnaître le "soi" du "non-soi" et utilise une réponse adaptée. Le non-soi représente tout ce qui est reconnu comme étant étranger à l'organisme ; il s'agit par exemple des virus, des bactéries, des champignons, ou encore des allergènes. Chez l'homme, la réaction immunitaire peut être séparée en deux temps : une première réponse rapide et innée, puis une réponse plus lente et acquise qui s'adapte au type d'infection.

La réponse innée, résumée en partie dans la Figure 2, détecte l'infection. Les macrophages dégradent les agents infectieux, sans chercher à les différencier, puis exposent à leur surface des morceaux de l'agent infectieux appelés antigènes, ce qui facilite le déclenchement de la réponse spécifique à l'antigène. Les cellules dendritiques ainsi que les macrophages produisent alors des cytokines, des molécules de communication principalement entre cellules immunitaires, déclenchant des réactions inflammatoires et activant les cellules Natural Killer. Les Natural Killer, elles, se chargent d'éliminer les cellules contaminées. Certaines cytokines produites lors de ce processus activent la maturation des lymphocytes T et B, principaux acteurs de la réponse acquise.

La réponse acquise va spécifiquement viser l'antigène. Les lymphocytes B produisent alors des anticorps spécifiques aux antigènes et se fixent à ceux-ci, rendant inactif l'agent infectieux associé à l'antigène. Les lymphocytes T possèdent majoritairement des récepteurs CD4 (cellules que l'on appelle ici simplement CD4), ou des récepteurs CD8. Les CD4 produisent des cytokines activant les macrophages et l'inflammation, et stimulant les lymphocytes B. Les CD8 reconnaissent spécifiquement les cellules infectées et les éliminent. Le processus est résumé en Figure 3 et une description plus exhaustive des lymphocytes est présentée Section 1.2.2. Cette phase est plus longue à se mettre en place et nécessite que la réponse innée détecte l'infection et lance la réponse immunitaire. Cependant, une fois que l'organisme a rencontré une première fois un antigène et mis en marche la réponse acquise, les lymphocytes

spécifiques activés restent en partie sous forme de cellules mémoires, ce qui rendra la réponse à la prochaine rencontre avec le même antigène plus rapide et efficace. C'est grâce à cette réponse acquise qu'il n'est possible d'être infecté qu'une seule fois à certaines maladies comme la varicelle ; c'est également sur ce principe que se base la vaccination. [Ada, 1990]

Cette section ne constitue qu'un résumé synthétique des processus immunitaires, tiré du livre de [Abbas et al., 2014], qui décrivent de façon plus exhaustive la complexité du système immunitaire.

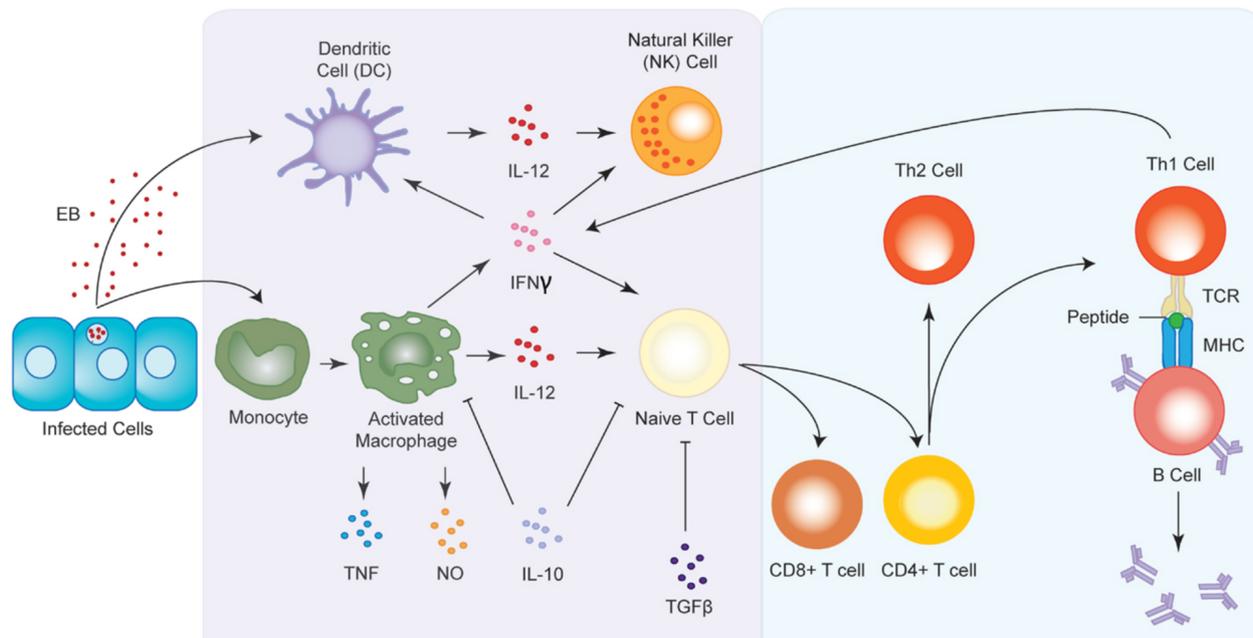


FIGURE 2 – Schéma synthétique de différentes étapes de la réponse immunitaire : innée et acquise. Tirée de [Redgrove and McLaughlin, 2014]. Lorsque l'organisme est infecté, une première réponse innée (à gauche) se met en place : les macrophages et les cellules dendritiques produisent des cytokines activant les Natural Killer ainsi que les cellules T Naïves, ce qui déclenche la réponse acquise (à droite). Lors de cette réponse innée, les macrophages éliminent les agents infectieux et les Natural Killer détruisent les cellules infectées (non représenté). Les cellules T Naïves activées deviennent des CD4 ou CD8. Certaines CD4 aident alors l'activation des lymphocytes B, qui produisent des anticorps.

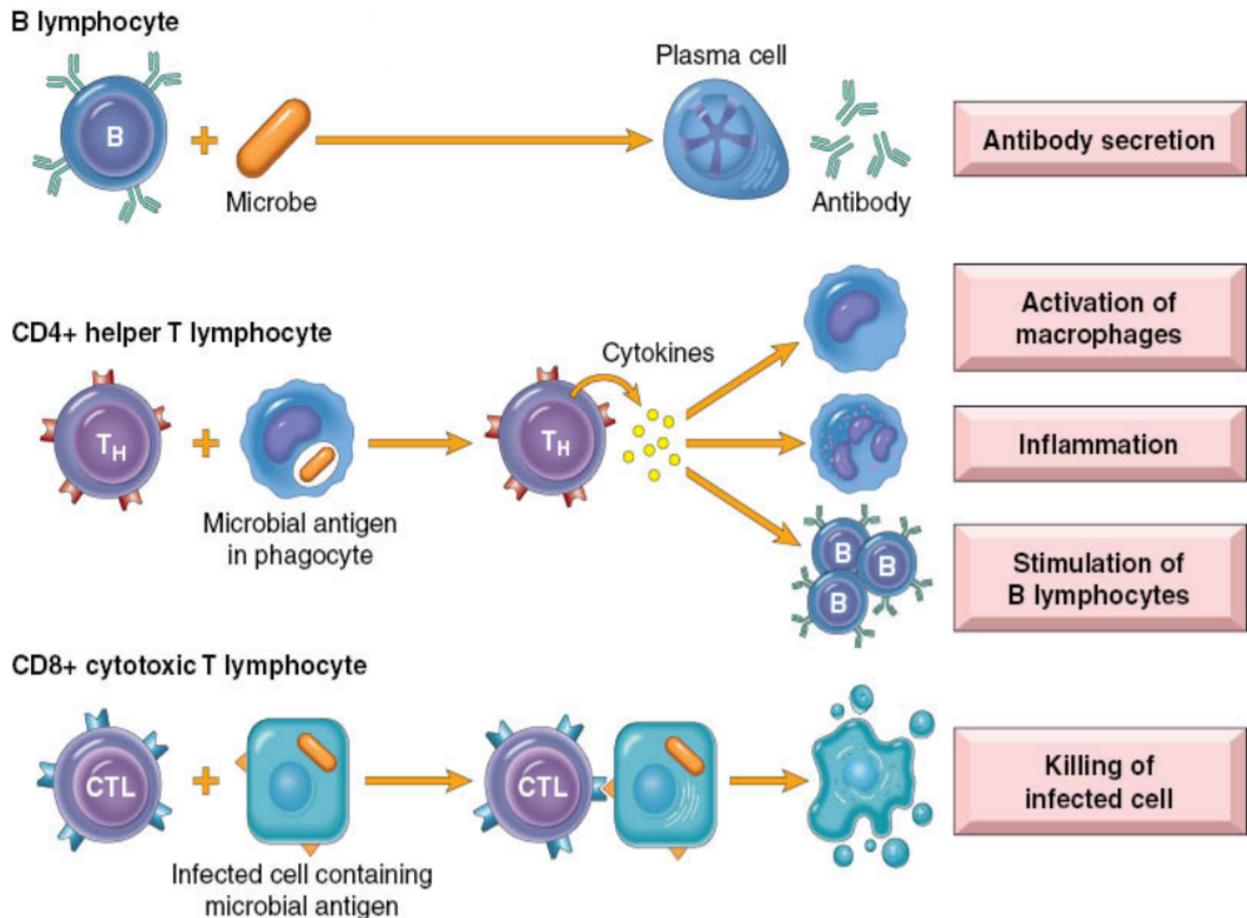


FIGURE 3 – Schéma synthétique du rôle des cellules lymphocytaires T et B. Tirée de [Abbas et al., 2014]. Les lymphocytes B sécrètent des anticorps au contact des antigènes. Les CD4 produisent des cytokines stimulant différents processus immunitaires comme l'inflammation, l'activation des macrophages ainsi qu'une stimulation des lymphocytes B. Les CD8 détruisent les cellules infectées contenant l'antigène qu'ils peuvent reconnaître.

1.2.2 Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des globules blancs impliqués dans l'immunité, comme présenté dans la Section 1.2.1, d'environ $7 \mu\text{m}$, et dont le grand noyau occupe presque tout le volume de la cellule. On trouve trois grands groupes de lymphocytes : les Natural Killer (NK), les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes NK font partie de l'immunité innée ; lorsqu'ils sont activés, ils relâchent des cytotoxines chargées de détruire des cellules infectées ou altérées [Herberman et al., 1981, Cooper et al., 2001]. Les lymphocytes T et B font partie de l'immunité acquise. Les lymphocytes B sont produits dans la moelle osseuse et produisent des anticorps en réaction à un antigène spécifique ; ils font donc partie de la réponse humorale à une infection. Après leur production, ces cellules migrent dans les

ganglions lymphatiques.

Les lymphocytes T, quant à eux, sont produits dans le thymus et font partie de la réponse cellulaire [Miller and Mitchell, 1969]. Il existe principalement deux groupes de lymphocytes T : ceux exprimant la glycoprotéine CD4, et ceux exprimant la glycoprotéine CD8. Les premiers, que l'on appelle ici CD4, sont aussi appelés "T Helpers" : leur rôle est de sécréter des cytokines une fois que l'infection est repérée, ce qui permet le lancement de nombreuses réactions immunitaires comme l'inflammation ou la stimulation des lymphocytes B (voir Figure 3). Les seconds, appelés CD8, ou encore "T Cytotoxique", se chargent de détruire les cellules infectées, mais aussi les tumeurs. Une fois activés, les lymphocytes T peuvent devenir des cellules mémoires, qui seront alors plus facilement mobilisées en cas de nouvelle rencontre avec l'antigène. Les cellules mémoires ont elles-mêmes plusieurs sous-types ; il s'agit par exemple des cellules centrales mémoires, principalement situées dans les ganglions lymphatiques, ou des cellules effectrices mémoires, plutôt situées dans les tissus et en circulation dans le sang. On distingue les cellules CD4 naïves et mémoires en les différenciant grâce à des changements de leurs expressions de protéines de membrane cellulaire [Mackay, 1992].

Un autre groupe de lymphocytes T est formé par les cellules T régulatrices, ou T_{reg} . Ces cellules ont pour but de freiner la réaction immunitaire en sécrétant des cytokines inhibitrices, afin d'éviter des réactions trop importantes pouvant nuire à l'organisme, ou d'éviter des maladies auto-immunitaires [Sakaguchi et al., 2001].

1.2.3 Le rôle des cytokines dans la réponse immunitaire de l'homéostasie

Les cytokines sont de petites protéines sécrétées et utilisées principalement pour réguler le système immunitaire. Elles peuvent être produites par plusieurs types de cellules, bien que faisant généralement partie du système immunitaire, comme les macrophages, les lymphocytes, mais aussi les cellules stromales. Elles constituent le principal outil de signalisation et de régularisation des différentes réactions suite à une infection : c'est via leur sécrétion que l'organisme réagit en coordonnant les différents acteurs de l'immunité (voir Section 1.2.1 et Figure 2). Ce sont aussi via les cytokines que les cellules T_{reg} vont éviter un emballement trop important de ces réactions immunitaires. Lorsque l'organisme ne subit pas d'infection majeure, les cytokines sont utiles pour maintenir une homéostasie, c'est-à-dire un équilibre autour duquel se maintiennent les différentes cellules immunitaires, afin de garantir la stabilité de chaque population cellulaire ainsi qu'un répertoire immunitaire varié [Freitas and Rocha, 2000].

Il existe de nombreux sous-groupes de cytokines, comme les interleukines (décrites dans la Section 1.2.1), les chemokines, les interférons ou encore les lymphokines. Les interférons

ont été découverts en premier [Isaacs and Lindenmann, 1957, Wheelock, 1965]; ils sont sécrétés par une cellule lorsque celle-ci est infectée. Suite à cette découverte, des dizaines d'autres cytokines ont été découvertes, chacune ayant des cellules les produisant et des buts spécifiques. Le livre "Molecular and cellular immunology" [Abbas et al., 2014] présente plus en détail les rôles des cytokines, ainsi qu'une revue de [Paul and Seder, 1994], centrée sur la réponse des lymphocytes.

1.3 Le virus du VIH et son histoire naturelle

1.3.1 Description du virus

Le VIH est un virus, c'est-à-dire un agent infectieux ayant besoin d'une cellule hôte pour se reproduire. Les virus sont composés d'une capsid, une coque externe au virus, comprenant des structures d'acides nucléiques, de l'ADN ou de l'ARN, selon la nature du virus, et ont parfois une enveloppe. Dans le cas du VIH, il s'agit d'ARN, ce qui en fait un rétrovirus.

Le VIH fait partie de la famille des lentivirus, famille généralement caractérisée par une longue période asymptomatique avant l'apparition des signes cliniques, souvent graves. Le virus est d'une forme sphérique d'environ 145 nanomètres, et est composé d'une enveloppe externe lipidique, et d'une capsid comprenant deux simples brins d'ARN identiques, ainsi que des enzymes lui permettant de se reproduire dans une cellule : la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase. Sur l'enveloppe, des glycoprotéines d'enveloppes sont formées de deux unités : gp41 et gp120. C'est cette dernière qui se fixe par la suite aux récepteurs CD4 des lymphocytes T du patient infecté.

Deux sous-types de VIH sont identifiés d'après leur génétique, le VIH-1 étant le plus répandu et le VIH-2 étant principalement présent en Afrique de l'Ouest ; nos travaux se focalisent sur des patients infectés par le VIH-1. C'est un virus doté d'une grande variabilité génétique, avec de nombreux sous-types identifiés et une variété génétique qui peuvent se créer au sein même d'un hôte [Santoro and Perno, 2013, Hemelaar et al., 2006, Zagury et al., 1988, Wittkop et al., 2011].

1.3.2 Le cycle de réplication du VIH

Cellules hôtes dont le VIH a besoin pour se répliquer, les CD4 sont sa cible principale, bien qu'il puisse aussi infecter certaines autres cellules dans une moindre mesure comme les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques [Wu and KewalRamani, 2006, Embretson et al., 1993].

Dans un premier temps, les glycoprotéines de l'enveloppe (Env) du virion, le virus circulant, se fixent sur le récepteur CD4 ainsi que sur le co-récepteur, CCR5 ou CXCR4 (Étape 1 de la Figure 4). Les membranes de la cellule et du virion fusionnent alors (Étape 2); la décapsidation a alors lieu (Étape 3), facilitant la transcription inverse, ce qui produit le complexe de pré-intégration (PIC) (Étape 4). Celui-ci est alors transporté jusqu'au noyau de la cellule hôte (Étape 5), puis est intégré à l'ADN chromosomique de la cellule à l'aide de la protéine LEDGF (lens epitheliumderived growth factor) appartenant à la cellule hôte (Étape 6). En utilisant les protéines de l'hôte, des ARNm viraux sont alors produits (Étape 7) lors d'une étape de transcription. Ces ARNm viraux quittent le noyau (Étape 8) avant d'être traduits grâce aux ribosomes de la cellule hôte pour former des protéines virales (Étape 9). Un nouveau virion est assemblé (Étape 10), avant l'étape de bourgeonnement (Étape 11), de libération (Étape 12) et de maturation des protéines virales à l'aide de la protéase (Étape 13).

Les antirétroviraux ciblent les différentes étapes de ce cycle de réplication; les différents noms et les étapes d'intervention sont indiqués, sur la Figure 4, par les encadrés blancs, que l'on peut retrouver sur la Figure 6. Les différents facteurs de restriction sont signalés par un encadré bleu : ce sont des protéines de la cellule qui luttent contre l'infection virale et agissent à différentes étapes du cycle de réplication du VIH.

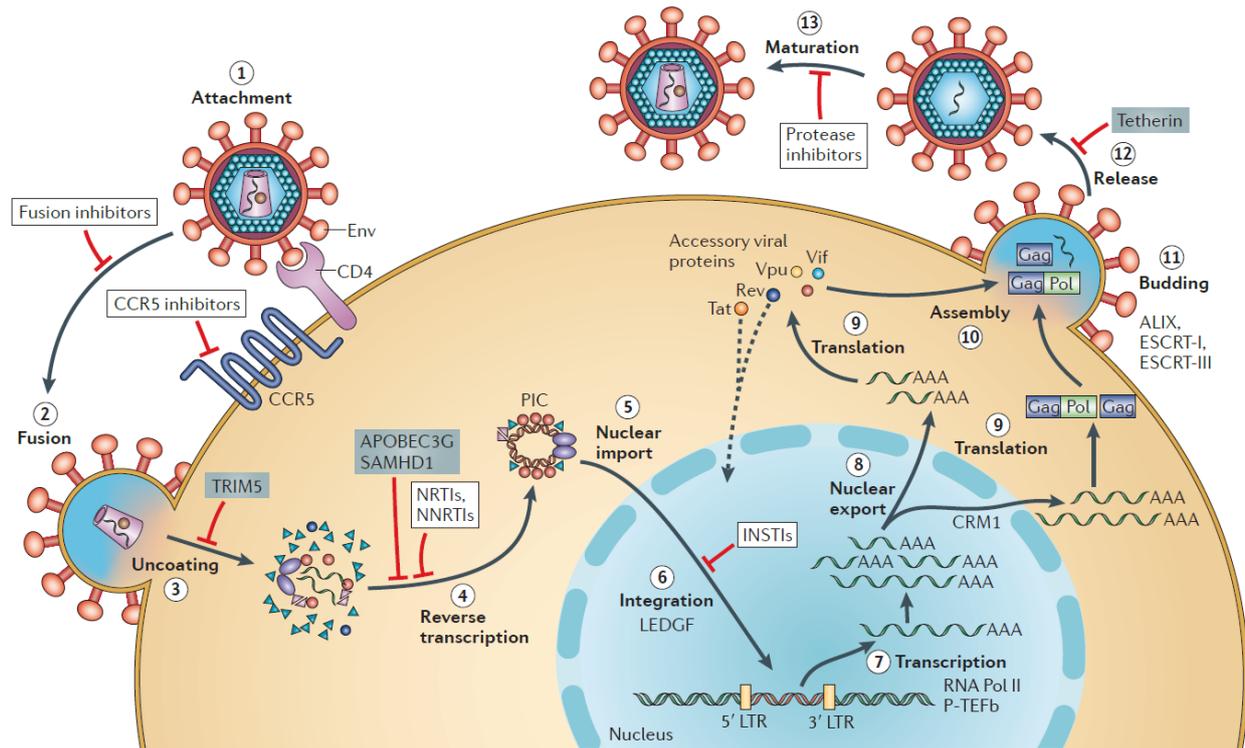


FIGURE 4 – Cycle de réplication du VIH-1. INSTI, intégrase strand transfer inhibitor; LTR, long terminal repeat; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Figure tirée de [Engelman and Cherepanov, 2012]

1.3.3 Histoire naturelle de l'infection VIH

En l'absence de traitement, l'infection au VIH peut être décomposée en trois phases, présentées dans la Figure 5. La première phase correspond à la primo-infection, où l'on observe un pic de réplication virale, avec un doublement de la population de virus toutes les six à dix heures environ [Little et al., 1999], et une baisse assez importante du nombre de CD4, ce qui s'observe parfois cliniquement par de légers symptômes grippaux [Quinn, 1997]. A la suite de cette première phase qui peut durer jusqu'à 12 semaines, une longue phase de latence asymptomatique a lieu, au cours de laquelle une réponse immunitaire se forme [Pantaleo et al., 1994]. Pendant cette phase, le nombre de CD4 est de nouveau acceptable (autour de 500 CD4 par μL de sang) tandis que le nombre de copies virales reste faible (en dessous de 10000 copies par μL de sang). Malgré un équilibre apparent, les cellules immunitaires et les virus sont en lutte constante : tandis que le système immunitaire lutte contre l'infection, celui-ci est lui-même la cible du virus. Les deux populations restent donc en équilibre, même si leurs taux de décès et de création sont élevés [Perelson et al., 1996a]. Le virus finit par l'emporter au bout de plusieurs années, en moyenne huit ans [Moss and Bacchetti, 1989, Curran et al., 1988], ce qui se traduit par une forte baisse du nombre de CD4

et une augmentation du nombre de copies virales. Cette dernière étape est le stade SIDA ; le patient est fortement immunodéprimé, ce qui le rend sensible aux maladies opportunistes et conduit à son décès s'il n'est pas traité.

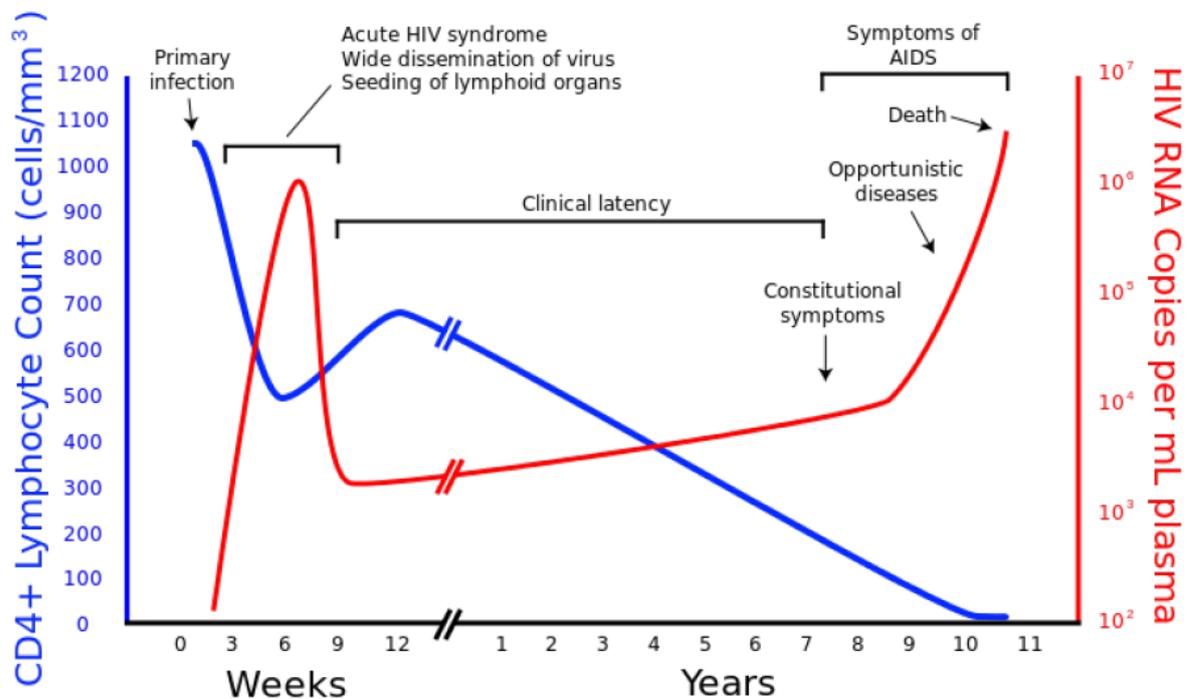


FIGURE 5 – Histoire naturelle de l'infection VIH [O'Brien and Hendrickson, 2013]

1.3.4 Dynamique des CD4 après infection par le VIH

Chez un patient sain, le nombre de CD4 se situe en moyenne autour de 830 cellules par μL de sang, avec des valeurs variant généralement entre 700 et 1200 cellules par μL [Bofill et al., 1992]; cette valeur dépend des caractéristiques du patient comme son sexe ou son âge. Bien que restant généralement dans une situation d'homéostasie, des variations diurnes sont observées [Malone et al., 1990], faisant ainsi varier cette valeur chez un même individu selon le moment de la journée.

Les CD4 étant à la fois la cible principale du VIH et une part importante du système immunitaire, donc de la lutte contre l'infection par le VIH, une lutte se met en place entre les deux lors de la phase asymptomatique décrite en partie 1.3.3 [Ho et al., 1995]. Une diminution lente du nombre de CD4 est alors observée, ainsi qu'une lente augmentation du niveau de charge virale [Pantaleo and Fauci, 1996]. En réalité, comme décrit par la suite dans la Section 2.2, [Perelson et al., 1996b] ont estimé à l'aide de modèles mécanistes que, bien que l'évolution soit lente, elle est due à une lutte quasi équilibrée entre système

immunitaire et VIH ; il existe en outre une forte réplication virale, estimée à 10^{10} virions produits quotidiennement. Au bout de plusieurs années, le virus finit par prendre le dessus lors du stade SIDA, où la concentration de CD4 tombe à moins de 200 par μL , jusqu'au décès lié aux maladies opportunistes, du fait de cette immunodépression.

1.4 Effet du traitement HAART

Les cellules hôtes, principalement les CD4, sont détruites après avoir été infectées. Ceci entraîne, en l'absence de traitement, une diminution du nombre de CD4, donc une immunodépression au bout de plusieurs années [Okoye and Picker, 2013].

Les traitements antirétroviraux ciblent les différentes étapes du cycle de reproduction du virus, empêchant le virus de se multiplier dans l'organisme et d'infecter de nouvelles cellules. Ils sont nommés selon l'étape du cycle qui est visé, avec par exemple les inhibiteurs de protéase qui agissent à l'étape 13 de la Figure 4. Sur cette figure, chaque encadré blanc correspond à une étape où les antirétroviraux peuvent agir ; ceux ayant été approuvés par la FDA jusqu'en 2008 sont récapitulés dans la Figure 6. Le virus mutant de manière importante [Wittkop et al., 2011, Larder and Kemp, 1989], cela peut conduire à des quasi-espèces résistant au traitement. Pour limiter les possibilités d'apparition de résistance, les traitements antirétroviraux combinés, ou HAART, qui utilisent plusieurs molécules antirétrovirales à la fois, sont utilisés [Larder, 1995, Thompson et al., 2010]. Lorsque le traitement est efficace, la charge virale diminue donc jusqu'à ne plus être détectable, c'est-à-dire avec les méthodes actuelles, qu'elle tombe en dessous de 50 copies par mL. Cette diminution de la charge virale conduit dans la plupart des cas à une augmentation du nombre de CD4, ceux-ci n'étant plus attaqués par le virus [Battegay et al., 2006]. Dans les premières semaines après l'initiation de la HAART, on observe une rapide augmentation de CD4 mémoires, suivie d'une augmentation plus lente, toujours majoritairement de CD4 mémoires. Le patient est alors moins susceptible d'être infecté par des maladies opportunistes et son espérance de vie augmente, se rapprochant de celles de personnes non infectées par le VIH, dans le cas où ses concentrations de CD4 se maintiennent au-dessus de 500 par μL [Lewden et al., 2007]. Le traitement est jugé efficace lorsque la charge virale devient indétectable, ce qui signifie qu'il empêche bien la réplication virale, son but premier. Le taux de CD4 est aussi un indicateur de son succès, les deux mesures étant des indicateurs du risque de maladie opportuniste et de la survie du patient [Phillips et al., 1994, Berry et al., 2002]. Lorsque la charge virale devient indétectable, la plupart des patients retrouvent des taux de CD4 similaires à ceux de pré-infection ; cependant ce n'est pas le cas chez une proportion non

négligeable de patients [Kelley et al., 2009]. Même chez les patients dont la charge virale devient indétectable et atteignant un taux de CD4 similaire à des niveaux pré-infection, il n'est pas possible d'arrêter le traitement, à cause de la présence de réservoirs viraux (voir la Section 1.7).

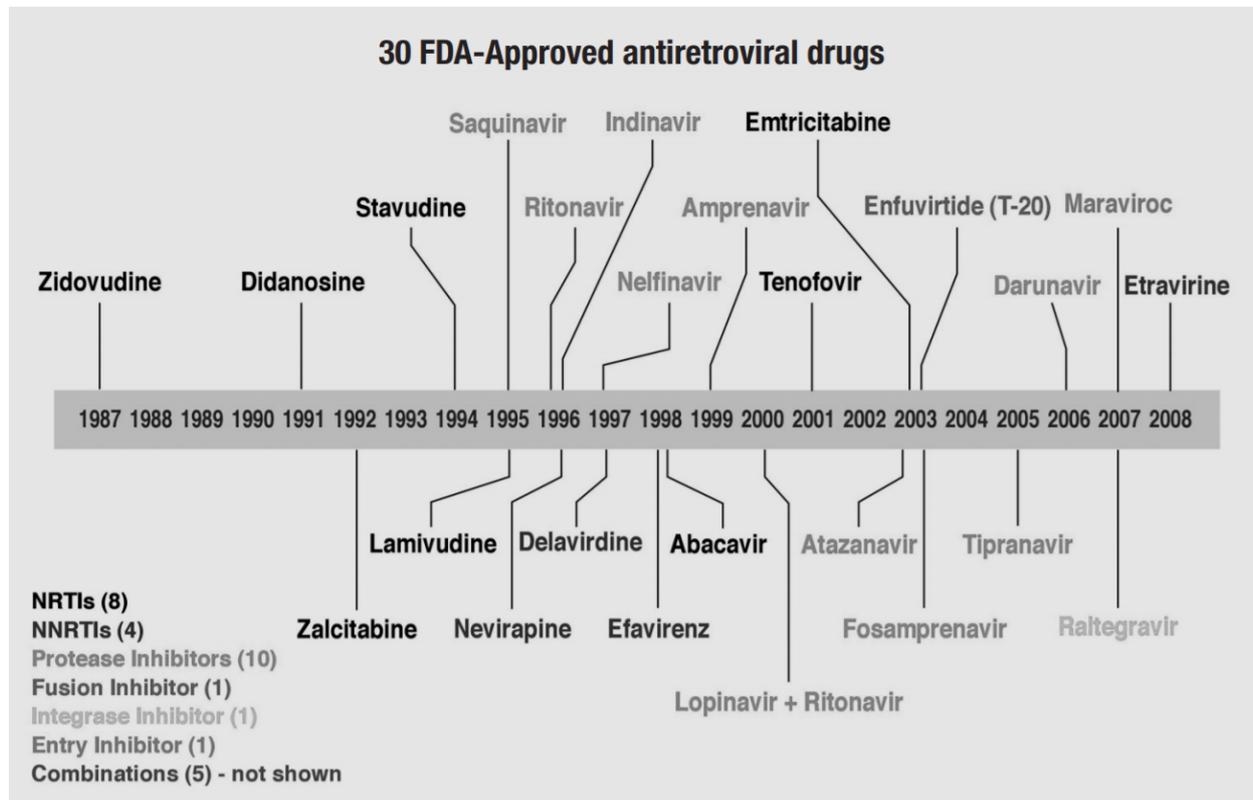


FIGURE 6 – Historiques des antirétroviraux acceptés par la FDA (United States Food and Drug Administration) jusqu'en 2008. Figure tirée de [Palmisano and Vella, 2011]

1.5 Patients à faible réponse immunologique

Description de la catégorie des "Patients à faible réponse immunologique" : Suite à la mise sous traitement antirétroviraux, le but est d'obtenir une diminution de la charge virale, ou réponse virologique, ce qui est dans la plupart des cas suivi par une augmentation des taux de CD4, ou réponse immunologique ; [Thiébaud et al., 2005] décrivent les cas où ces réponses sont discordantes, c'est à dire que l'une des réponses est présente mais l'autre non. Certains patients infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral ont des difficultés à reconstituer leur immunité, malgré des charges virales indétectables [Moore and Keruly, 2007, Kelley et al., 2009]. Bien qu'il n'existe pas de consensus sur le nom de cette catégorie de patients ou sur le critère à partir duquel les patients sont classés dans cette catégorie, nous utiliserons pour ce travail le nom de "Patients à faible réponse

immunologique" ; cela concernera les patients ayant des niveaux de CD4 en dessous de 500 cellules par μL [Baker et al., 2008], tout en étant sous HAART depuis au moins un an avec des charges virales indétectables. Ce taux de CD4 reste faible, même après des années de traitement, suggérant un effet plateau [Kelley et al., 2009, García et al., 2004, Tarwater et al., 2001], bien que l'on observe parfois chez certains patients une légère augmentation au cours du temps [Lewden et al., 2007, Hunt et al., 2003].

Il peut sembler contre-intuitif qu'une HAART empêchant la réplication virale n'ait pas pour conséquence le rétablissement de taux de CD4 normaux, étant donné que ceux-ci ne subissent plus de nouvelles infections. Toutefois, il faut comprendre que l'infection VIH, si elle n'est pas traitée rapidement, perturbe de façon durable le système immunitaire. On observe ainsi des phénomènes d'inflammation et d'immunosénescence, qui provoquent le vieillissement prématuré des patients, et l'homéostasie du système immunitaire est également perturbée [Deeks, 2011, Deeks et al., 2012]. Le mécanisme empêchant une reconstitution de taux normaux de CD4 n'est toujours pas bien compris, mais plusieurs pistes sont explorées. Ainsi, une prolifération plus faible des CD4 mémoires est observée chez ces patients [Benveniste et al., 2005], ainsi qu'une altération des tissus ganglionnaire [Schacker et al., 2002], une diminution de la production thymique [Teixeira et al., 2001] ; mais aussi une présence plus importante des cellules T_{reg} produisant à la fois des cytokines induisant une apoptose des CD4 et des cytokines immunosuppressives, ce qui pourrait découler d'une perméabilité intestinale altérée activant des mécanismes inflammatoires [Brenchley et al., 2006, Piconi et al., 2010, Piconi et al., 2011].

Si le mécanisme n'est pas très clair, il a été montré que le risque de ne pas reconstituer un taux normal de CD4 est fortement corrélé avec le taux de CD4 auquel le patient commence la thérapie HAART. [Kelley et al., 2009] ont montré que les patients commençant la thérapie avec des niveaux inférieurs à 100 CD4 par μL avaient 44 % de chances de devenir des patients à faible réponse immunologique ; ce nombre tombait à 5 % lorsque le patient commençait la thérapie avec plus de 300 CD4 par μL . Il semble que commencer la thérapie durant la primo-infection constitue un facteur clef de la reconstitution immunitaire [Kelley et al., 2009, Hocqueloux et al., 2013]. D'autres facteurs influencent ce risque dans une moindre mesure, comme l'âge des patients [Lederman et al., 2000, Kalayjian et al., 2003] ou le niveau de charge virale au début de la thérapie [Renaud et al., 1999]. Le pourcentage de patients pouvant être considérés comme étant à faible réponse immunologique est difficilement estimable, étant donné qu'il dépend fortement du niveau de CD4 auquel la thérapie a été commencée. Or, le dépistage devient de plus en plus efficace, et les recommandations de début de thérapie évoluent. Ainsi, à l'heure actuelle, la mise sous traitement est proposée dès le dépistage,

tandis qu'avant 2015, cela n'était fait que si le patient tombait en dessous de 500 CD4 par μL , et à des niveaux encore plus bas avant 2013. Par conséquent, le taux de CD4 en début de thérapie change en moyenne d'année en année, ce qui change donc le taux de patients à faible réponse immunologique. Plusieurs articles ont estimé ce pourcentage dans la population des patients infectés par le VIH, qui varie d'environ 5 % à 40 % [Grabar et al., 2000, Saison et al., 2014, Kelley et al., 2009]. [Bouteloup et al., 2017] présentent les résultats de l'étude COHERE, un regroupement de 35 cohortes d'observation du VIH en Europe, dont la cohorte Aquitaine [Bonnet et al., 2007]. Au total, 28 992 patients ayant commencé un traitement à base d'antirétroviraux entre 2005 et 2010 y sont suivis. Sur les courbes de référence des CD4 présentées par [Bouteloup et al., 2017], on peut voir qu'après un an d'antirétroviraux, les taux de CD4 de ces patients suivis sont en médiane à 420 cellules par μL .

Conséquences d'un niveau de CD4 inférieur à 500 cellules par μL : Si la thérapie HAART diminue le risque de maladies opportunistes, l'espérance de vie reste plus faible chez les patients à faible réponse immunologique que chez les sujets non infectés [Therapy Cohort Collaboration et al., 2008]. Cette différence s'explique notamment par une plus grande mortalité et morbidité de maladies qui ne sont pas directement liées au SIDA, telles que les maladies cardiovasculaires ou les cancers [Cascade Collaboration et al., 2006, Saison et al., 2014, Deeks and Phillips, 2009], et par un risque plus élevé de progression clinique [Grabar et al., 2000]. Le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL est associé au risque de développer des comorbidités avec des maladies non associées au SIDA [Friis-Møller et al., 2003]. Une cohorte étudiée par [Lewden et al., 2007] a montré que les patients parvenant à se maintenir au-dessus de 500 CD4 par μL avaient une espérance de vie comparable aux personnes non infectées par le VIH.

Les patients à faible réponse immunologique constituent donc une proportion non négligeable des patients infectés par le VIH et leur situation a des impacts sur leur qualité et leur espérance de vie. Il n'existe à ce jour aucune thérapie mise sur le marché pour pallier leur déficience immunitaire, bien que des traitements par immunothérapie soient à l'étude (voir Section 1.6). Ces patients constituent les sujets de cette thèse.

Influence du rapport CD4/CD8 : Dans ces travaux, nous nous sommes focalisés sur le critère du temps passé en dessous de 500 CD4 par μL ; or, un autre critère peut être pris en compte : le rapport du nombre de CD4 sur le nombre de CD8. Dans la population générale, un faible rapport CD4/CD8 est associé à l'immunosénescence [Wikby et al., 1994]. Chez les patients infectés par le VIH et sous traitement HAART depuis des années, un faible

taux CD4/CD8 est associé à une plus grande morbidité et mortalité de maladies non liées au SIDA, comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires, y compris chez les patients ayant des taux normaux de CD4 [Serrano-Villar et al., 2014, Serrano-Villar et al., 2013, Mussini et al., 2015]. Ces travaux suggèrent que ce rapport CD4/CD8 devrait être utilisé conjointement au taux de CD4 chez les patients sous traitement HAART, afin d'identifier les patients à risque pour les maladies non-infectieuses. Dans cette thèse, nous n'utilisons pas ce rapport, car nous nous sommes basés d'une part sur les travaux montrant que le temps passé au-dessus de 500 CD4 par μL était un bon indicateur du risque de comorbidités [Friis-Møller et al., 2003, Lewden et al., 2007], et d'autre part car nous avons pris comme base les essais de phase I/II INSPIRE présentés dans la Section 1.8, qui utilisent le critère de 500 CD4 par μL . Néanmoins, les travaux statistiques qui seront présentés dans la Section 9 sont adaptables à d'autres types de critères ; si le rapport CD4/CD8 se montrait pertinent cliniquement en plus du temps passé au-dessus de 500 CD4 par μL , nous pourrions intégrer ce critère à nos modèles.

1.6 Immunothérapie

1.6.1 Utilisation et développement des immunothérapies :

Les immunothérapies ont pour but de lutter contre une maladie en ciblant le système immunitaire au lieu de la maladie directement. Grâce aux connaissances sur les différents récepteurs et cytokines qui modulent les réponses immunitaires, il devient possible d'activer ou d'inhiber certaines cellules en espérant avoir un impact positif sur la maladie. [Leach et al., 1996] ont identifié en 1996 que le récepteur CTLA-4 régulait négativement l'activation des cellules T. En bloquant ce récepteur avec des anticorps, ils ont observé une réaction immunitaire contre des tumeurs chez la souris. Cette expérience a ouvert la porte au développement de l'immunothérapie en oncologie, qui montre aujourd'hui de nombreux résultats positifs [Couzin-Frankel, 2013, Pardoll, 2012, Kantoff et al., 2010, Gotwals et al., 2017, Thomas and Kabbinar, 2015]. Des dizaines de types différents d'immunothérapies sont maintenant approuvés ; une liste non exhaustive peut être trouvée dans la revue de [Galluzzi et al., 2014]. Elles ont par la suite été envisagées dans d'autres situations, par exemple pour lutter contre les allergies [Bousquet et al., 1998], contre l'asthme [Calamita et al., 2006], ou même contre les fausses couches répétées [Porter et al., 2006].

Le VIH ciblant le système immunitaire, les immunothérapies ont été considérées pour soutenir ce dernier [Jarvis et al., 2012, Anderson et al., 1991, Riddell et al., 1992]. Dans le cas des patients à faible réponse immunologique, deux cytokines ont été testées, afin

de favoriser la reconstitution des CD4 : l'interleukine-2 [Kovacs et al., 1995, Lévy et al., 2005, Levy et al., 2003] et l'interleukine-7 [Fry et al., 2003, Levy et al., 2009b, Levy et al., 2012].

1.6.2 Interleukine 2 et VIH

L'interleukine 2 (ou IL2) fait partie de la classe des interleukines, un sous type de cytokines (décrits Section 1.2.2), utilisées principalement entre les lymphocytes. Elle stimule la production des lymphocytes T et favorise la création de lymphocytes T mémoires effectrices. Elle joue aussi un rôle dans la protection contre les maladies auto-immunitaires en stimulant la production des cellules T_{reg} . L'IL2 a montré de bons résultats en immunothérapie dans la lutte contre le cancer [Rosenberg, 2014, Krieg et al., 2010] mais aussi contre les maladies auto-immunes [Boyman et al., 2006]. L'IL2 stimulant la production des lymphocytes T, elle a, en premier lieu, été considérée dans le cadre de l'infection au VIH pour augmenter le nombre de CD4 et améliorer la réponse immunitaire [Kovacs et al., 1995], ainsi que pour diminuer la taille du réservoir viral [Chun et al., 1999].

L'IL2 est donc apparue comme un bon candidat pour reconstituer l'immunité des patients à faible réponse immunologique. En 2002, des injections d'IL2 ont permis de reconstituer un taux normalisé de CD4 plus rapidement que sous antirétroviraux seuls, lors de l'essai clinique COSMIC portant sur 56 patients infectés par le VIH, sans impacter le réservoir [Stellbrink et al., 2002]. L'IL2 a également montré de bons résultats concernant l'augmentation du nombre de CD4; malgré cela les essais cliniques SILICAAT [Levy et al., 2009a] et ESPRIT [Losso and Abrams, 2009] ont montré l'absence de bénéfices cliniques en ce qui concerne l'espérance de vie et la comorbidité de maladies opportunistes ou non liées au SIDA [Abrams et al., 2009]. L'IL2 a un effet positif sur le nombre de cellules T CD8 et CD4, mais augmente en même temps le nombre de cellules T_{reg} , qui limitent la réponse immunitaire [Weiss et al., 2010]. Les deux phénomènes se compensant, l'utilisation de l'IL2 n'apporte pas de bénéfices clinique [Boyman and Sprent, 2012].

1.6.3 Interleukine 7 et VIH

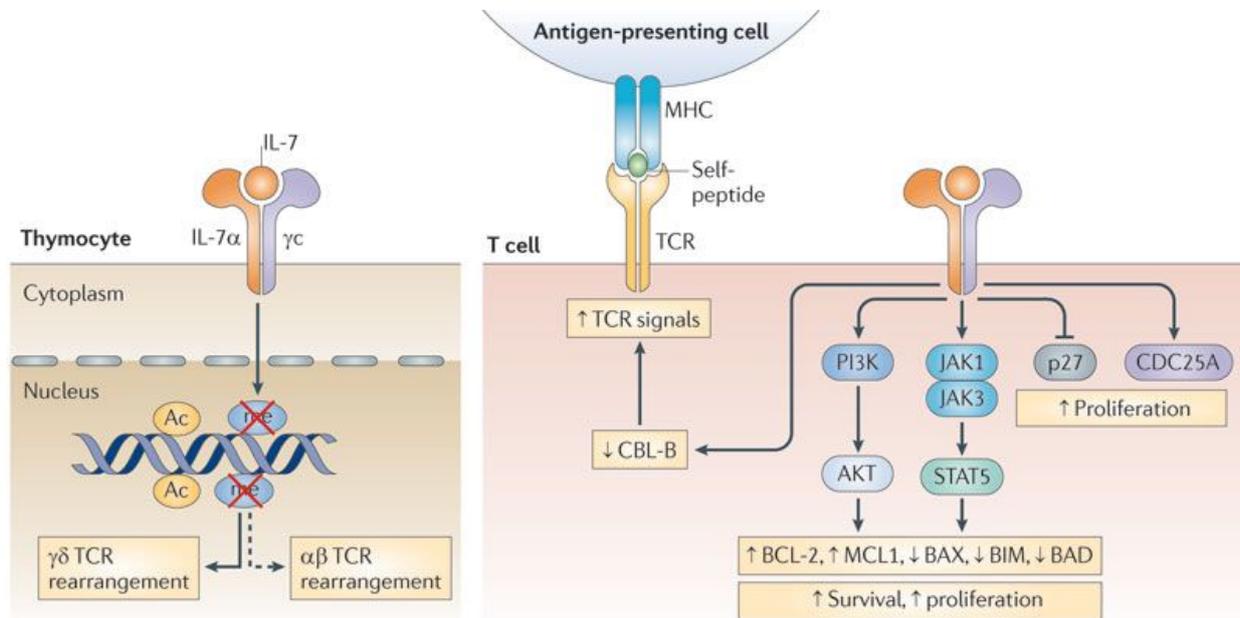
L'interleukine 7 : L'interleukine 7 (ou IL7) est une cytokine produite par les cellules stromales du thymus, et par des cellules dendritiques des nodules lymphatiques, découverte en 1988 [Namen et al., 1988]. Elle a un impact sur le développement des cellules T dans le thymus, ainsi que sur leur survie, leur prolifération et leur maturation [Beq et al., 2004, Tan et al., 2001, Bradley et al., 2005]. De plus, l'IL7 limite l'apoptose des CD4 et des lymphocytes

T CD8 [Vassena et al., 2007]. Elle est donc un facteur clef de l'homéostasie du système immunitaire, et semble favoriser le maintien des CD4, en stimulant à la fois leur production et leur prolifération, ainsi qu'en limitant la mort cellulaire. [Mackall et al., 2011] présentent les différentes voies de signalisation conduisant l'IL7 à maintenir l'homéostasie des cellules T, qui sont schématisées dans la Figure 7, ainsi que son implication dans les différences cellules T, récapitulée dans la Figure 8. [Lundström et al., 2012] récapitulent les différents processus dans lesquels elle est impliquée, et son importance dans différentes luttes contre les maladies.

Utilisations de l'IL7 : L'implication de l'IL7 dans de nombreux processus immunitaires en fait un candidat intéressant pour des immunothérapies dans de nombreuses situations. Des injections d'IL7 exogènes ont été réalisées dans différents essais cliniques, dans le but d'étudier son effet sur des cancers ou sur différentes infections (VIH mais aussi hépatite C ou B). [Mackall et al., 2011] récapitulent les différentes possibilités thérapeutiques de l'IL7, par exemple dans la lutte contre le cancer [Sportès et al., 2010, Colombetti et al., 2009], l'utilisation comme adjuvant pour des vaccins [Melchionda et al., 2005] ou en administration après greffe [Min et al., 2002].

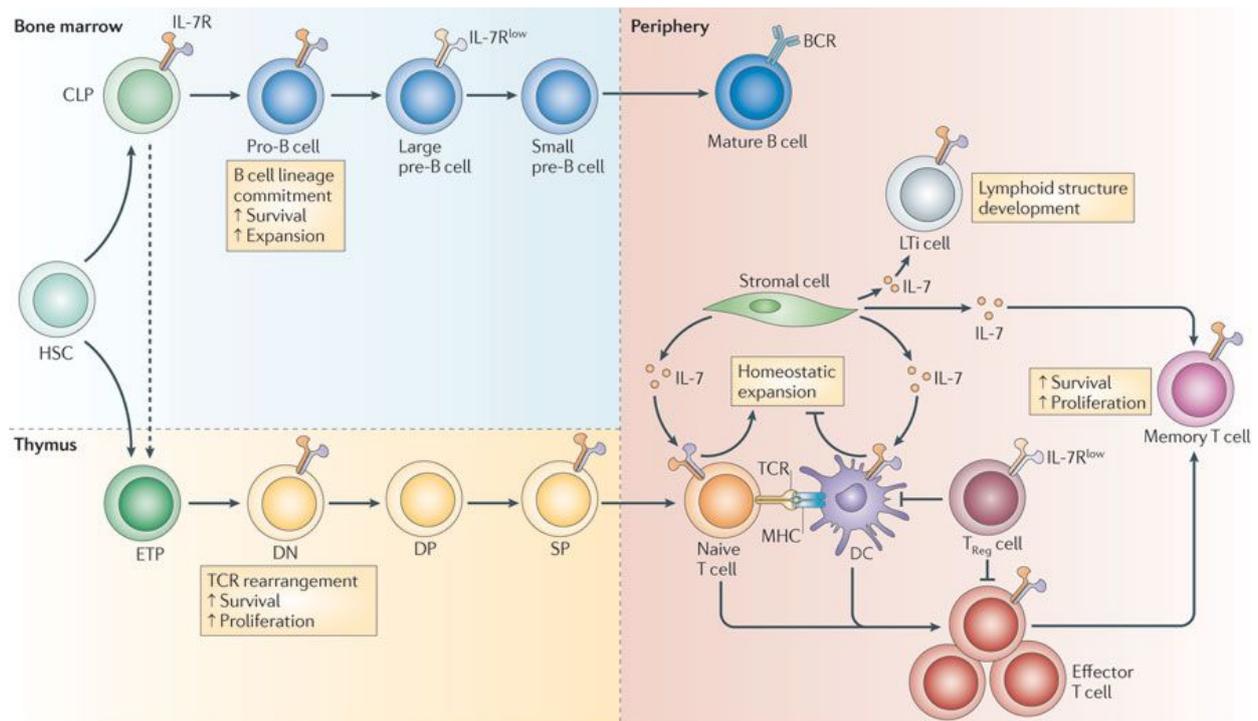
IL7 et les patients à faible réponse immunologique : On observe chez les patients à faible réponse immunologique une augmentation de la concentration d'IL7 dans le sang, probablement suite à une diminution du nombre de récepteurs disponibles [Saidakova et al., 2014, Mastroianni et al., 2001]. La sensibilité à l'IL7 des CD4 est diminuée [Shive et al., 2014], et son accès est réduit, en partie du fait de dépôts de collagène dans les ganglions lymphatiques [Zeng et al., 2011]. Or, l'IL7 joue un rôle important dans l'homéostasie des CD4, en participant à leur maturation, en augmentant leur prolifération et en diminuant leur mort cellulaire. L'injection d'IL7 exogène semble donc constituer une possibilité thérapeutique appropriée pour ces patients. Des premiers essais cliniques ont permis de conclure que l'administration d'IL7 avait des effets positifs sur le nombre de CD4 chez les singes, sans avoir d'effets toxiques [Fry et al., 2003].

Chez les patients à faible réponse immunologique, les premiers essais concernant l'administration d'IL7 exogène ont été présentés en 2009. Ceux-ci avaient pour but de s'assurer de la tolérance à l'IL7 de ces patients, d'évaluer l'efficacité des injections pour augmenter le taux de CD4 et de déterminer les doses adéquates. [Sereti et al., 2009] ont conduit un essai avec une escalade de doses chez des patients ayant un nombre de CD4 supérieur à 100 par μL . Ils concluent que la dose maximale supportée est de 30 μg par kg corporel, et que



Nature Reviews | Immunology

FIGURE 7 – Schéma simplifié de différents processus de signalisations de l'IL7. L'IL7 interagit avec les cellules via le récepteur IL7 composé d'une partie appelée l'IL-7 α et d'une partie constituée d'un récepteur de cytokine classique γc . L'interaction de l'IL7 avec les thymocytes (lymphocytes se différenciant dans le thymus) participe au réarrangement des TCR (T cell receptor), favorisant leur maturation. En interagissant avec les cellules T, l'IL7 initie des voies de signalisation via plusieurs kinases (JAK1, JAK3 et PI3K), induisant une phosphorylation et une activation de transcription (STAT5), ce qui augmente l'expression de molécules anti-apoptose (BCL-2, MCL1), ou au contraire diminue l'expression de molécules d'apoptose (BAX, BIM, BAD). Ces modifications entraînent donc une limitation de la mort cellulaire. Cette interaction diminue aussi la production d'autres kinases comme la p27 ou la CDC25A, ce qui stimule la prolifération ; les signaux TCR sont eux aussi stimulés. L'ensemble de ces processus soulignent l'importance de l'IL7 dans l'homéostasie. Figure tirée de [Mackall et al., 2011]



Nature Reviews | Immunology

FIGURE 8 – Récapitulatif de l'impact de l'IL7 sur différents types de lymphocytes T (action dans les encadrés jaunes). Après différenciation depuis les cellules souches (HSC), l'IL7 intervient à la fois dans le thymus et la moelle épinière pour favoriser le développement des cellules B et T. Par la suite l'IL7, produite par les cellules stromales, agit pour stimuler l'expansion homéostatique, la survie, la prolifération et le développement des cellules T en périphérie. Figure tirée de [Mackall et al., 2011]

les injections d'IL7 conduisent à une augmentation de tous les sous-types de CD4 observés, particulièrement les CD4 mémoires centrales. En revanche, les T_{reg} n'augmentaient pas, ce qui constitue un signe positif après l'échec de l'IL2.

[Levy et al., 2009b] ont aussi évalué, avec un essai de phase I/IIa, l'impact de l'IL7 sur le nombre de CD4 et de CD8 ainsi que les effets secondaires, chez 13 patients à faible réponse immunologique. Après s'être assurés de la non-toxicité de ces injections et avoir remarqué des effets positifs sur les taux de CD4, les essais INSPIRE ont été lancés, en utilisant une nouvelle formulation glycosylée de l'IL7 exogène. L'étude des données de ces essais est le sujet de cette thèse, et leur description ainsi que leurs conclusions sont décrites dans la Section 1.8.

1.7 Enjeux autour du réservoir

1.7.1 Existence de différents réservoirs

Même lorsque le taux de virus circulant est trop bas pour être détectable, l'arrêt du traitement se traduit inmanquablement par une reprise de la réplication virale et donc par une forte augmentation du taux de virus. Ceci a donc conduit les chercheurs à supposer l'existence d'un réservoir viral, que les traitements actuels ne parviennent pas à éliminer [Finzi et al., 1999]. L'origine de ce réservoir est probablement multiple; de nombreuses hypothèses ont été formulées à ce sujet.

On considère que des virus sont probablement intégrés à des cellules dendritiques folliculaires, dont la libération lente pourrait expliquer la reprise de la virémie [Hlavacek et al., 2000]. Des résultats suggèrent également la présence d'un réservoir dans le tractus urogénital chez l'homme [Zhu et al., 1996]. Des zones "sanctuaires", où les traitements n'auraient que faiblement accès, sont également considérées. Le système nerveux central pourrait notamment être un réservoir viral [Glass and Johnson, 1996], en partie car certaines molécules antirétrovirales utilisées pour le traitement du VIH peinent à entrer dans celui-ci [Enting et al., 1998], outre le fait que les cellules infectées sont quiescentes. Cependant, certaines études suggèrent qu'il serait possible d'éliminer ce réservoir avec certains types d'antirétroviraux [Pierson et al., 2000].

Le réservoir principal est constitué de CD4 mémoires quiescentes infectées [Chun et al., 1997], qui ne produisent pas de virus. Ce réservoir est établi lors des premières semaines de l'infection [Chun et al., 1998]. Ces cellules sont principalement situées dans les tissus lymphoïdes périphériques et circulent en permanence entre ces tissus. Les CD4 sont des cellules immunitaires qui s'activent au contact d'un antigène, comme décrit dans la Section

1.2.2. Si la plupart meurent, certaines, bien qu'infectées, retournent à un état de repos en tant que cellules mémoires [Mackay, 1992].

On observe la présence de cellules latentes infectées ayant le virus non intégré ou intégré. Dans le second cas, la plupart des CD4 ayant intégré le virus meurent en raison de la forte production de virus et de ses effets cytopathiques. Cependant, si les cellules sont actives au moment de l'infection mais sont en train de passer à un état de repos, elles peuvent survivre à l'intégration du virus et devenir des CD4 quiescentes infectées ayant intégré le virus [Stevenson, 1997]. Les cellules mémoires quiescentes infectées ne produisent pas de virions ; toutefois au contact de leurs antigènes spécifiques, elles peuvent se réactiver [Zack et al., 1990], donc en produire.

Il a été montré que plus le traitement à base d'antirétroviraux a été commencé tôt, moins ce réservoir sera important [Strain et al., 2005]. Il a été supposé que, malgré le traitement antirétroviral, de faibles réplifications virales à bas niveau pouvaient avoir lieu et infecter de nouvelles cellules, ce qui maintenait l'existence du réservoir [Chun et al., 2003] ; cependant, le VIH mute de façon très rapide. Or, le réservoir viral ne semble pas évoluer du point de vue génétique, ce qui permet de douter de cette possibilité [Kieffer et al., 2004]. Une autre possibilité, la plus probable actuellement, est que la longue durée de vie de ces cellules, plusieurs années pour certaines, ainsi leur prolifération, permet la stabilité et le maintien de ce réservoir [van Grevenynghe et al., 2008]. De plus, lors de l'infection, les CD8, qui normalement détruisent les cellules infectées chez les patients infectés, diminuent. Ceci a pour conséquence de diminuer la clairance du virus, donc de maintenir le réservoir [Bucy, 1999]. Une revue de [Pierson et al., 2000] dresse un descriptif des réservoirs possibles et de leurs différents mécanismes, de manière plus exhaustive.

[Chomont et al., 2009] ont observé deux réservoirs distincts, constitués principalement de deux sous-types de cellules CD4 : les cellules T mémoires centrales (T_{CM}) et les cellules T mémoires transitionnelles (T_{TM}). Le premier, constitué des cellules T_{CM} est dû à la très longue durée de vie de ces cellules [Riou et al., 2007]. Cette étude [Chomont et al., 2009] a aussi montré que ce réservoir diminuait très lentement au cours du temps et qu'il est donc peu maintenu. Sa stabilité serait donc principalement due à la longue durée de vie de ses cellules et il pourrait éventuellement disparaître. Le second réservoir, constitué de cellules T_{TM} pourrait se maintenir grâce à une prolifération homéostatique des cellules infectées. [Chomont et al., 2009] soulignent l'importance de commencer le traitement tôt, dans la mesure où cela limiterait la taille du réservoir total, ce qui avait déjà été montré par plusieurs études [Strain et al., 2005, Plana et al., 2000, Jain et al., 2013].

Éliminer le réservoir est un enjeu majeur de la lutte contre le VIH, celui-ci étant une

barrière à la guérison du VIH. Si des cas rares de rémission sont observés, ils constituent des exceptions, non reproduites jusque-là. Pour la majorité des personnes, détruire le réservoir viral reste le seul espoir de rémission.

1.7.2 Stratégie d'élimination du réservoir

La décroissance du réservoir constitué de CD4 quiescentes est extrêmement lente chez un patient sous antirétroviraux (avec une demi-vie estimée à 44 mois) [Siliciano et al., 2003]; on ne peut donc pas compter sur cette décroissance naturelle pour éliminer complètement le réservoir. L'une des principales stratégies est la technique dite "kick and kill" qui consiste à activer ces cellules afin qu'elles produisent le virus, qui sera alors éliminé par le système immunitaire (éventuellement stimulé via la vaccination) [Cillo et al., 2014, Siliciano, 2014]. La cellule alors activée meurt tout en produisant le virus, le réservoir est donc diminué si le traitement antirétroviral (et le système immunitaire stimulé) empêche les virions produits d'infecter de nouvelles cellules. Il a été montré que seulement 12 % des provirus (rétrovirus à l'intérieur des cellules) non induits étaient encore intacts, les autres ayant subi des mutations létales [Ho et al., 2013]. De plus, seulement 1.5 % des provirus sont induits lors d'une réactivation de la cellule T. Les autres provirus ne sont donc pas susceptibles de relancer l'infection; il convient par conséquent de cibler ces 1.5 % par la stratégie "kick and kill", les autres ne pouvant être activés simplement [Cillo et al., 2014].

Des molécules pouvant induire une activation des cellules quiescentes ont été testées, notamment SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid); si certaines études ont conclu à de bons résultats [Archin et al., 2009], il a toutefois été montré que cette molécule n'induisait la production que de 0.079 % des provirus ce qui indique qu'elle ne suffit pas seule à éliminer ce réservoir [Cillo et al., 2014]. Enfin, des interleukines (notamment l'interleukine 7 et l'interleukine 2) ont été candidates pour l'activation du réservoir; cette approche sera davantage développée dans la partie suivante.

Une autre stratégie consisterait en l'utilisation d'un vaccin qui stimule la réponse par CTL (Lymphocyte T cytotoxique, les cellules détruisant les autres cellules infectées), qui détruiraient ainsi les CD4 avant qu'elles ne retournent dans un état de repos. Ceci empêcherait la création d'un réservoir [Siliciano, 2014]. Un résumé de ces techniques possibles est présenté dans la Figure 9 ci-dessous. [Spivak and Planelles, 2016] résumant en 2016 les différentes tentatives d'éradication du réservoir viral. Les inhibiteurs des voies de signalisation des kinases Jak-STAT constituent également des traitements prometteurs pour limiter le réservoir [Gavegnano et al., 2017, Gadina et al., 2018]. [Chun et al., 2015] expliquent à quel point l'éradication de ces réservoirs représente l'un des plus grands défis de la recherche

contre le VIH.

1.7.3 Potentiels effets de l'IL7 sur les réservoirs et impact

[Vandergeeten et al., 2013] ont effectué une étude in vivo, observant l'impact de l'IL7 sur la taille et la diversité génétique du réservoir viral, chez des patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral. Ils en ont conclu que les injections d'IL7 augmentent la production virale des cellules actives produisant déjà des virus ; ce n'est cependant pas le cas des cellules quiescentes, qui n'en produisent pas à la base. Enfin, selon eux, les injections d'IL7 augmentent la taille du réservoir et maintiennent sa diversité génétique. Ainsi les pics de production de virus observés précédemment par [Levy et al., 2009b] pourraient venir d'une faible population de cellules actives produisant le virus. Cette étude doit être nuancée par d'autres études ayant montré le contraire [Scripture-Adams et al., 2002, Wang et al., 2005], d'autant plus que l'effet des injections d'IL7 sur le réservoir est pour le moment peu étudié. Enfin, une hypothèse encore non étudiée est qu'un facteur de restriction appelé SAMHD1, découvert récemment [Laguette et al., 2011], serait inhibé par les injections d'IL7, ce qui favoriserait la production de virus. En 2016, [Katlama et al., 2016] décrivent les résultats de l'essai EraMune-01, qui avait pour but de tester l'effet de l'IL7 pour diminuer la taille du réservoir. Les injections d'IL7 favorisant la prolifération des CD4, celles-ci ont été administrées en même temps qu'une intensification du traitement HAART afin de stimuler le réservoir, tout en empêchant de nouvelles infections. [Katlama et al., 2016] observent une augmentation du nombre de copies d'ADN viral ainsi que du nombre de CD4, mais l'augmentation du réservoir n'est pas associée à une augmentation de sa diversité génétique, ce qui indique qu'il n'y a probablement pas eu de nouvelles infections. L'augmentation observée est attribuée selon eux à l'augmentation des cellules centrales mémoires plus importante que celle des autres sous types de CD4, les centrales mémoires étant l'un des sous type principal du réservoir. De plus, un an après les injections d'IL7, le taux de copies d'ADN viral par PBMC (cellules mononuclées du sang périphérique) revient à son niveau initial.

D'autres études ont mis en évidence la possibilité que l'IL7 augmente la réplication du VIH [Smithgall et al., 1996]. Lors des essais des injections d'IL7 sur les patients à faible réponse immunologique, [Sereti et al., 2009], et [Levy et al., 2009b, Levy et al., 2012] n'ont pas observé de changement de la proportion des cellules infectées, le nombre de CD4 infectées augmentant proportionnellement au nombre total de CD4. Ceci n'indique pas nécessairement qu'il y a de nouvelles infections ; l'IL7 augmentant la prolifération et la survie des CD4, cela implique l'augmentation du nombre de CD4, qu'elles soient infectées ou non. [Logerot et al., 2018] observent une augmentation de cette proportion 28 jours après le début d'un

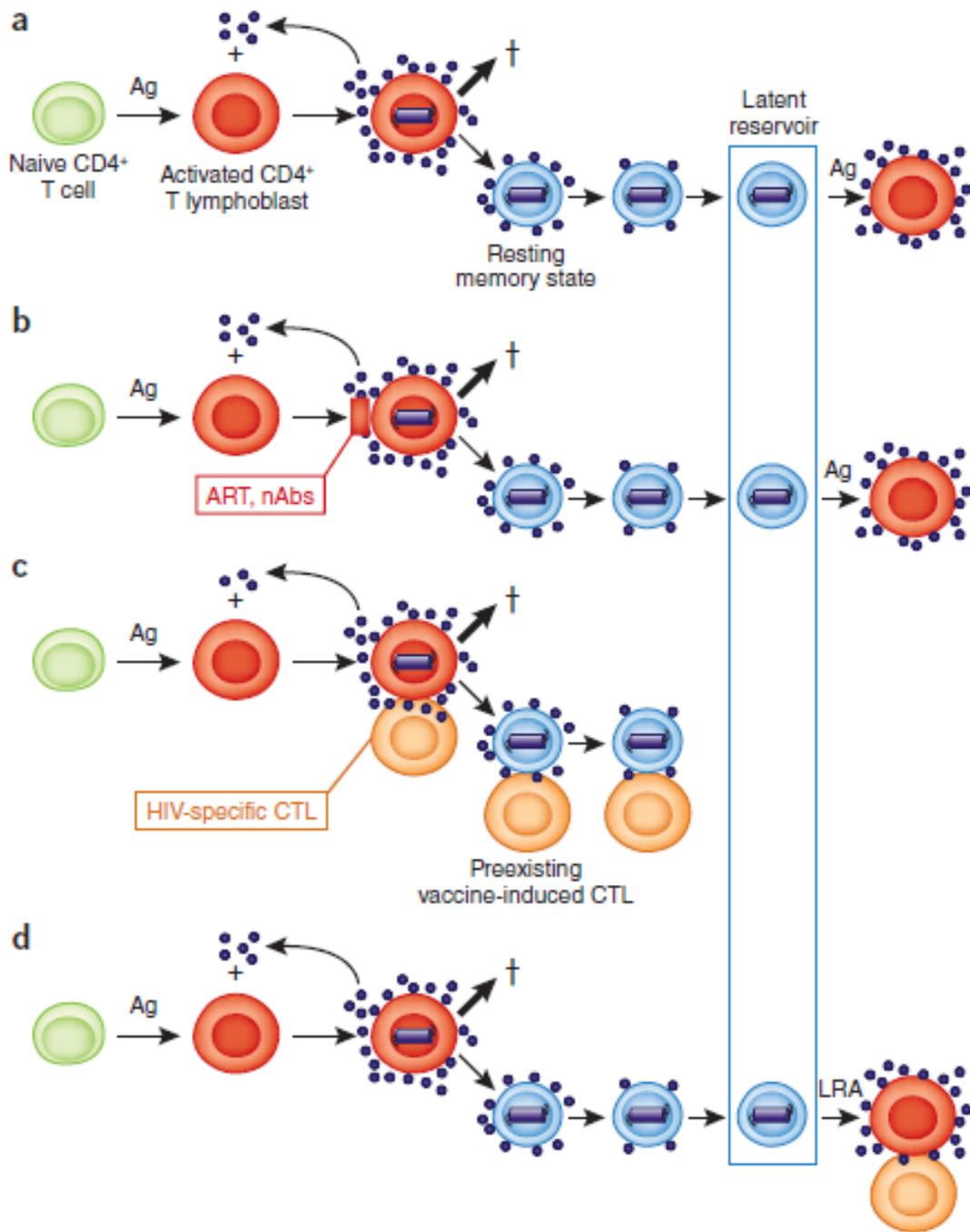


FIGURE 9 – Figure tirée de la revue de Siliciano [Siliciano, 2014] (a) : mécanisme classique, les cellules naïves sont activées par leurs antigènes, puis sont infectées par le VIH. Une grande partie meurt, mais une petite partie retourne à l'état de repos en tant que cellules mémoires infectées ce qui constitue un réservoir. Si elles rencontrent de nouveau leur antigène, elles sont réactivées et produisent éventuellement des virus, ce qui empêche la guérison (b) : en cas de traitement antirétroviral, les nouvelles infections et la réplication du virus sont bloquées mais cela intervient trop tard, une fois le réservoir constitué (c) : Un vaccin stimulant les CTL pourrait induire la destruction des cellules infectées avant la constitution d'un réservoir (d) : stratégie kick and kill, si le réservoir est déjà constitué, on stimule les cellules latentes pour ensuite les éliminer

cycle d'IL7 (trois injections espacées d'une semaine), suivie d'une diminution au troisième mois, à des valeurs plus faibles qu'à l'origine. Ils concluent que cela est probablement dû à de nouvelles infections, puis que le réservoir est diminué grâce à une élimination des cellules infectées entre le 27^{ème} jour et le troisième mois. Cependant nous pensons que conclure à de nouvelles infections est hâtif et que d'autres processus pourraient expliquer cette évolution. Déterminer l'impact de l'IL7 sur le réservoir viral chez les patients à faible réponse immunologique est crucial avant d'envisager une utilisation de l'IL7 chez ces patients ; il s'agit du sujet du Chapitre 4.

1.8 Etudes INSPIRE

[Levy et al., 2009a] présentent en 2009 les résultats d'un premier essai visant à s'assurer de la non-toxicité des injections d'interleukine 7 humaine recombinante (CYT107) chez 14 patients infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral depuis au moins deux ans et dont les taux de CD4 étaient trop bas (entre 100 et 400 cellules/ μ L), mais ayant une charge virale non détectable plusieurs mois avant les essais. Les patients ont reçu au total huit injections de deux différentes doses (3 ou 10 μ g/*Kg*) trois fois par semaine sur un total de 16 jours, pour une durée de suivi de 48 semaines au total. [Levy et al., 2009a] ont observé une augmentation liée à la dose du nombre de CD4 et CD8, naïves et mémoires, sans souligner d'effets secondaires particuliers. Les données utilisées dans ce travail sont issues des essais de phase I/II, INSPIRE 1, 2 et 3. Ces essais étudient l'effet d'injections d'IL7 (CYT107) sur des patients ayant les mêmes critères d'inclusion que pour l'essai précédent. Un total de 138 patients a été analysé dans ce travail. Ces essais ont été menés entre 2007 et 2013 en Europe, Afrique et Amérique du Nord pour les essais INSPIRE 1, 2 et 3. Ces patients étaient informés et ont donné leur consentement avant le début de ces essais.

1.8.1 INSPIRE 1

L'essai de phase I/II INSPIRE a testé les effets de l'IL7 exogène (CYT107), chez des patients caractérisés de "Patients à faible réponse immunologique". Il s'agit d'un essai multicentrique testant l'effet d'injections de cycles d'IL7, contrôlé en simple aveugle avec un placebo. Les 27 patients inclus dans l'étude étaient tous infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral, dont la charge virale était contrôlée (< 50 copies/*mL*) depuis au moins un an. Leurs taux de CD4 devaient être compris entre 100 et 400 CD4 par μ L. L'IL7 exogène était administrée sous forme de cycle, soit une injection par semaine pour un total de trois injections, avec trois doses testées : 10 (7 patients), 20 (8 patients) et 30 (6 patients) μ g par

kG. Les patients étaient répartis de façon aléatoire avec deux patients de plus par groupe de dose recevant un placebo, pour un total de 27 patients dont 21 ayant reçu de l'IL7.

De nombreux marqueurs immunologiques mais aussi cliniques comme les effets secondaires étaient mesurés, ainsi que des données pharmacocinétiques. Parmi eux, figuraient les CD4 ainsi que leurs sous populations (naïves, mémoires centrales, centrales effectrices, transitionnelles mémoires), les CD8, les T_{reg} , les cellules exprimant le marqueur de prolifération Ki67 (parmi les différentes populations cellulaires mesurées), ou encore l'ARN et l'ADN viral. Les mesures du taux de CD4 sanguin étaient effectuées sur tous les patients chaque semaine pendant les cinq premières semaines, puis à la semaine 8, et enfin tous les trois mois. Le marqueur de prolifération Ki67 était mesuré aux jours 0, 7, 14 et 28 ainsi qu'à la semaine 12. L'ADN viral était mesuré pour la plupart des patients aux jours 0, 28 et au troisième mois, certains ont eu des mesures réalisées plus tard (environ 30 patients ont une mesure après le sixième mois).

[Levy et al., 2012] présentent les résultats de cette étude et concluent que l'administration de cycles d'IL7 exogène conduit à une augmentation rapide du taux de CD4 de façon dose-dépendante. Les caractéristiques à l'origine des patients sont présentées Table 1. La dose optimale, c'est-à-dire celle permettant la plus forte augmentation de CD4 tout en ne présentant pas d'effets secondaires, a été déterminée à $20 \mu g/kg$, avec une augmentation moyenne de 323 cellules/ μL , 12 semaines après l'administration ; cette augmentation restait durable jusqu'à un an. La proportion de cellules T_{reg} diminuait, ce qui montre que, bien que leur nombre absolu ait légèrement augmenté, ce ne sont pas les principales touchées par l'administration d'IL7, contrairement à ce qui a été observé avec l'IL2. Des blips de répliation virale ont été observés chez près de la moitié des patients mais de façon peu fréquente, aléatoire, et en dehors des moments où l'IL7 était administrée, ce qui laisse à penser qu'il s'agit de répliations à bas bruit comme on les observe parfois, et non d'un effet de l'IL7. Enfin, étant donné que l'ADN implique qu'il est nécessairement intégré dans une cellule hôte, l'ADN viral peut être considéré comme étant un indicateur indirect du nombre de CD4 infectées. Celui-ci augmente mais de façon proportionnelle à l'augmentation de CD4. Comme on peut l'observer dans la Figure 10, l'augmentation du nombre total de CD4 après un cycle d'injection est rapide, atteignant un pic une semaine après la dernière injection, puis décroît lentement jusqu'à un nombre de CD4 plus haut qu'à l'origine. Néanmoins, pour maintenir le patient au-dessus de la limite de 500 CD4 par μL , qui a été montré comme étant un critère majeur de risque de comorbidité (voir Section 1.5), il est nécessaire de répéter les cycles d'injections d'IL7. [Thiébaud et al., 2014] ont montré, grâce à un modèle mathématique (voir Section 3), que des cycles d'injections répétées toutes les 52 semaines

pouvaient maintenir les patients au-dessus de cette limite. Cette fréquence d'administration étant assez faible pour être envisageable, cette conclusion a mené aux essais INSPIRE 2 et 3, qui testent les cycles répétés d'IL7.

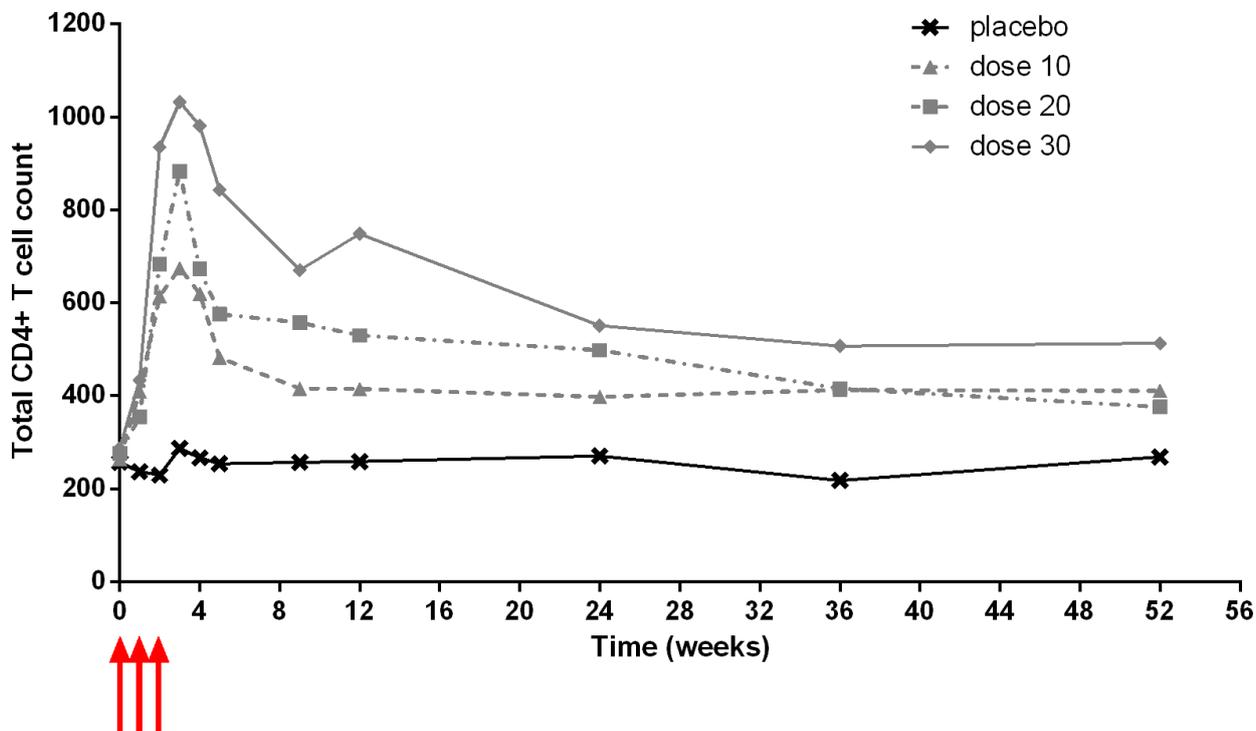


FIGURE 10 – Évolution du nombre de CD4 après administration d'IL7. Flèches rouges : temps des injections. Ligne noire : évolution chez les patients ayant reçu un placebo. Ligne grise en pointillés et triangle : évolution chez les patients ayant la dose de $10 \mu\text{g}/\text{Kg}$. Ligne grise en pointillé et carré : évolution chez les patients ayant la dose de $20 \mu\text{g}/\text{Kg}$. Ligne grise pleine et losange : évolution chez les patients ayant la dose de $30 \mu\text{g}/\text{Kg}$ [Levy et al., 2012]

1.8.2 INSPIRE 2 et 3

Les études INSPIRE 2 et 3 ont étudié les effets de cycles d'injections répétées, avec une dose de $20 \mu\text{g}/\text{kg}$, chez 87 patients ayant les mêmes conditions d'accès que pour INSPIRE. Après une phase de screening visant à s'assurer que les patients correspondaient bien aux critères d'inclusion, un premier cycle d'injections était administré lors d'une phase d'induction. À partir du troisième mois, le patient se rendait à des contrôles trimestriels. Si, au cours d'un de ces contrôles, le taux de CD4 était descendu en dessous de $550 \text{ cellules}/\mu\text{L}$, un

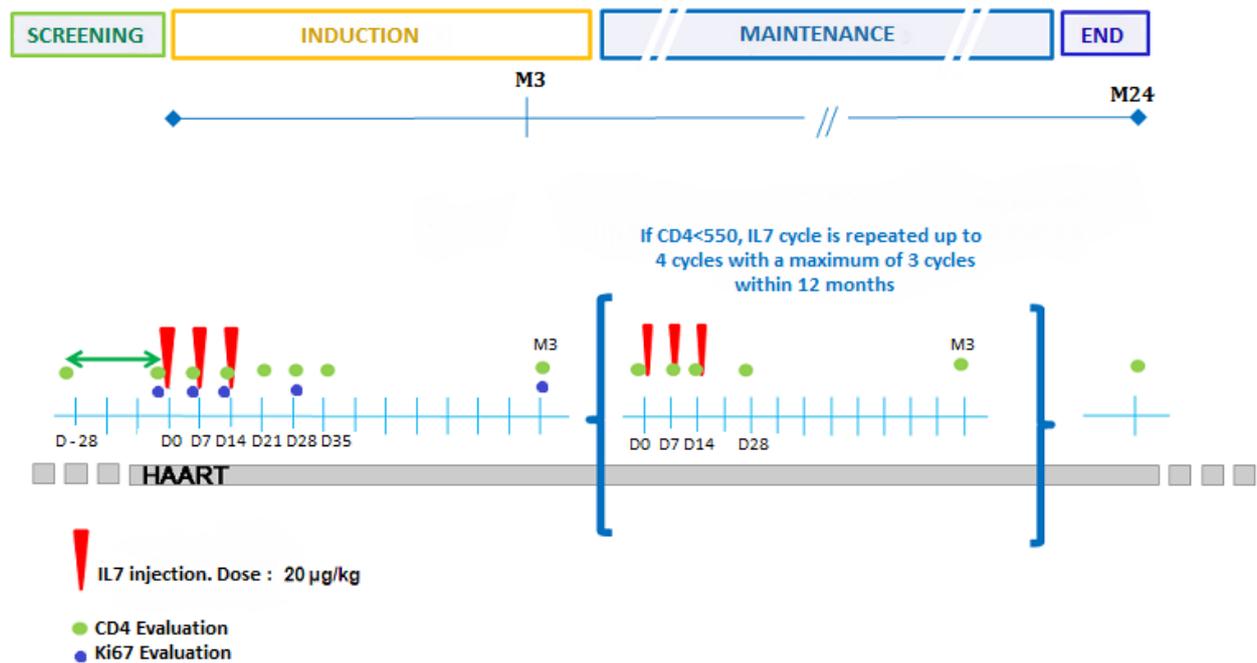


FIGURE 11 – Protocole des études INSPIRE2 et du bras non-contrôle d'INSPIRE3. Après une période de screening pour vérifier que les patients entrent bien dans les conditions, un premier cycle est administré (triangle rouge) au jour 0, commençant ainsi la période d'induction. Trois mois après, à la visite de contrôle, commence la période de maintenance : un nouveau cycle est administré si le patient est mesuré en dessous de 550 CD4 par μL , avec une visite de contrôle tous les trois mois. Les CD4 et Ki67 sont mesurés respectivement aux points bleus et verts. Figure adaptée de [Thiébaud et al., 2016]

TABLE 1 – Paramètres à l'origine des patients de INSPIRE, avec la médiane et les quartiles pour chaque caractéristique. Table adaptée de [Levy et al., 2012]

Caractéristiques	Placébo	10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	30 $\mu\text{g}/\text{Kg}$
N	6	8	10	8
Âge (années)	53 (48–59)	43 (27–66)	42 (35–52)	49 (41–52)
Sexe (% femmes)	50	37.5	10	0
Temps depuis diagnostic (années)	14 (3–24)	5 (2–22)	5 (2–8)	21 (19–23)
Durée de ART (années)	9 (3–17)	4 (1–16)	1 (1–3)	6 (1–15)
CD4 (par μL)	280 (203–344)	268 (152–373)	240 (197–323)	276 (207–370)
CD8 (par μL)	502 (393–1123)	761 (530–857)	659 (376–1090)	415 (209–1524)

nouveau cycle était alors administré, avec un maximum de quatre cycles sur 21 mois, et de trois cycles par an ; cette période de contrôle correspond à la phase de maintenance ayant pour but de maintenir le patient au-dessus de 500 CD4 par μL , pour une durée totale de suivi de deux ans. Dans l'essai INSPIRE 3, un groupe contrôle était suivi pendant une année avant de commencer le premier cycle, avant d'être suivi de la même façon que les autres patients. Pour INSPIRE 2, 23 patients sont tous traités ; pour INSPIRE 3, deux groupes de patients randomisés le sont, répartis entre un groupe de patients traité dès le début, et un groupe contrôle de 24 patients. Le design d'INSPIRE 2 et du bras non-contrôle d'INSPIRE 3 est présenté dans la Figure 11, sur laquelle on peut voir les temps de mesure des CD4 et du marqueur de prolifération Ki67. Si les cycles comprennent normalement trois injections, certains sont incomplets (une ou deux injections) : sur un total de 197 cycles administrés, 42 le sont de façon incomplète.

[Sereti et al., 2014] analysent le premier cycle d'INSPIRE 2 et concluent à une augmentation significative du nombre de CD4, ainsi qu'à une amélioration de la barrière intestinale, dont la dégradation était suspectée d'être une des causes possibles de la difficulté à reconstituer un taux de CD4 supérieur à 500 par μL [Piconi et al., 2010, Piconi et al., 2011].

[Thiébaud et al., 2016] présentent une analyse complète des essais INSPIRE 2 et 3. La Table 2 présente les différentes caractéristiques des patients à l'origine ainsi que les caractéristiques des cycles qu'ils ont reçus. La Figure 12 présente les dynamiques des CD4 après administration d'un premier cycle d'IL7 chez les patients de INSPIRE 2 et 3, ainsi que la différence entre la dynamique d'un premier cycle et d'un second cycle, et entre les cycles de une, deux ou trois injections. Comme pour INSPIRE 1, les injections d'IL7 étaient bien tolérées et une augmentation significative du nombre de CD4 mémoires et naïves a été observée, tandis que la population des T_{reg} n'augmentait pas significativement. Quelques blips

TABLE 2 – Paramètres à l'origine des patients de INSPIRE, avec la médiane et les quartiles pour chaque caractéristique, ainsi que les caractéristiques des cycles administrés. Table adaptée de [Thiébaud et al., 2016]

Caractéristiques	INSPIRE 2	INSPIRE 3
N (traités et analysés)	23	84
Âge (années)	47 (42–51)	43 (37–51)
Sexe (% femmes)	13.1	34.1
Temps depuis diagnostic (années)	8 (4–20)	6 (3–13)
Durée de ART (années)	5 (4–16)	4 (3–6)
CD4 (par μL)	263 (191–320)	266 (215–326)
CD8 (par μL)	604 (405–867)	633 (457–843)
Durée de suivi (mois)	23 (22–24)	22 (20–23)
Temps entre deux cycles (mois)	12 (6–12)	6 (6–9)
Nombre de cycles commencés	2 (1.5–2)	2 (1–2)
Nombre d'injections	5 (3–6)	5 (3–6)

de réplication virale apparaissent de façon aléatoire chez quelques patients (entre 13 et 17 % pour des blips au-dessus de 200 copies par mL) et ne semblent pas liés aux périodes d'injections. Les injections répétées ont permis de maintenir les patients au-dessus de 500 CD4 par μL avec un temps passé au-dessus de cette limite de 13.7 mois en médiane. Si le taux de CD4 à l'origine était prédictif du risque de passer en dessous de 550 CD4 par μL , les autres variables étudiées (âge, sexe, origine ethnique, nombre d'injections dans un cycle, temps depuis le diagnostic du VIH, durée du traitement HAART, niveaux d'ADN viraux, état lors du diagnostic) ne présentaient pas d'associations significatives. Ces essais ont par la suite été utilisés pour un modèle mathématique de l'effet de l'IL7, qui sera développé en Section 4 [Jarne et al., 2017].

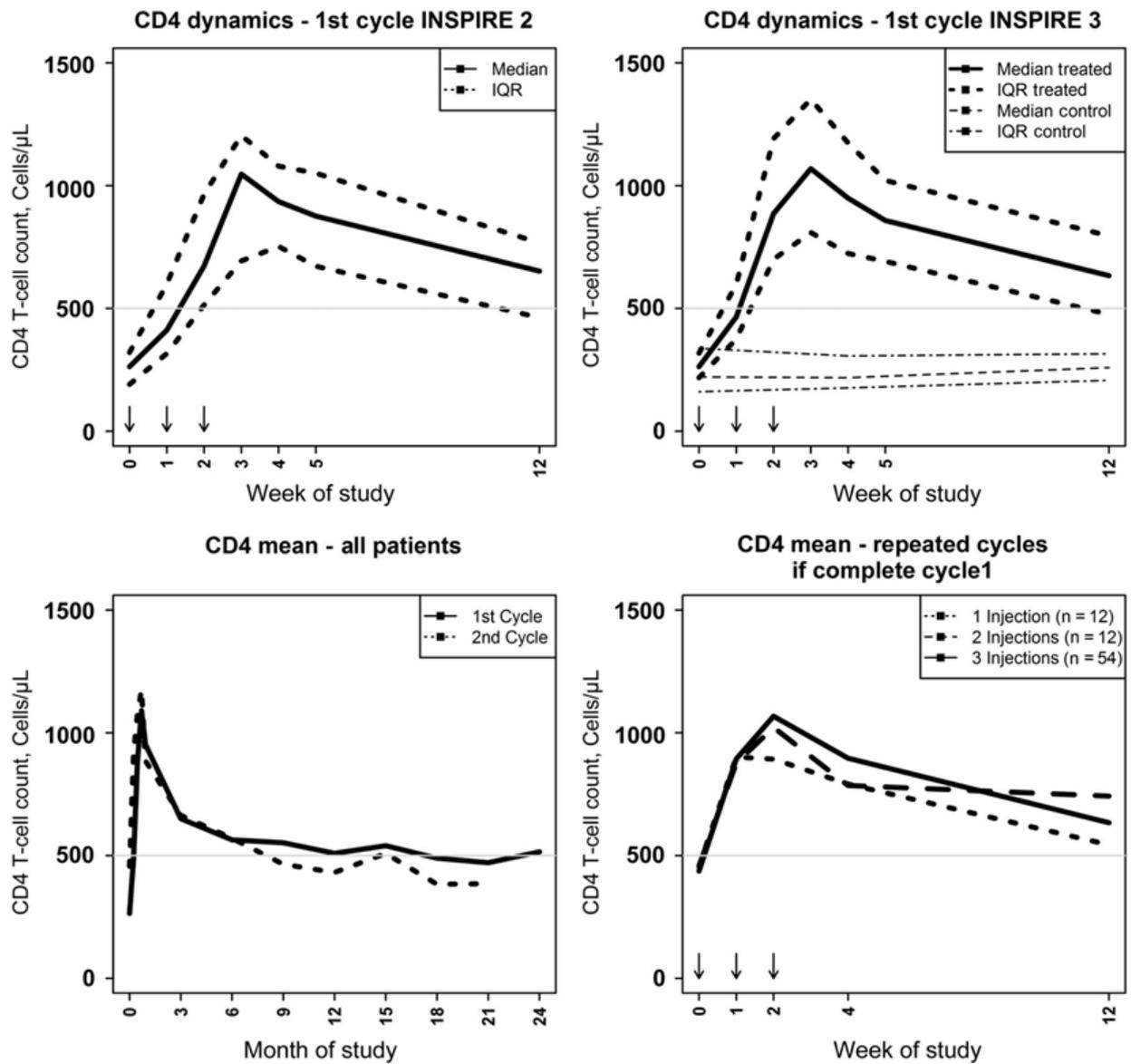


FIGURE 12 – Dynamique des CD4 après administration d'un cycle d'IL7 dans les essais INSPIRE 2 et 3. En haut : dynamique après un premier cycle pour les patients de INSPIRE 2 (gauche) et INSPIRE 3 (droite); en bas à gauche : dynamique après un premier et un second cycle; en bas à droite : dynamique après un cycle de une, deux ou trois injections. Figure tirée de [Thiébaud et al., 2016]

2 Statistiques et modélisations autour du VIH

2.1 Cadre général des modèles mécanistes et notations

Les systèmes dynamiques déterministes basés sur des équations différentielles ordinaires (ODE en anglais) simulent des interactions entre différentes populations ou compartiments. Si ces systèmes sont utilisés dans de nombreux domaines (chimie, physique, etc.), ils sont employés dans la biologie depuis plus d'un siècle. Ils ont été introduits pour modéliser des interactions entre des proies et des prédateurs, avec le système de Lotka-Volterra [Lotka, 1925, Volterra, 1926], présenté en 1925. En épidémiologie, ils ont commencé à être utilisés au même moment [M'Kendrick, 1925] avec les modèles SI (sains-infectés), SIS (où l'on peut guérir et redevenir sain) et SIR (où l'on ne peut plus retomber malade une fois guéri) [Hethcote, 2000], ce qui permet de prédire l'évolution d'une épidémie. Aujourd'hui, ils sont largement employés pour décrire des phénomènes biologiques, que ce soit pour des questions écologiques [Holmes et al., 1994], pour des modèles pharmacodynamiques à compartiments [Gabrielsson and Weiner, 2001], ou encore pour modéliser des maladies infectieuses et le système immunitaire [Molina-París and Lythe, 2011, Nowak et al., 2000]. Ils sont par exemple utilisés dans le cadre du VIH [Perelson and Ribeiro, 2013, De Boer and Perelson, 2013, Lavielle et al., 2011], de l'hépatite C [Guedj et al., 2010, Ke et al., 2015], ou d'autres processus liés à la santé [Crauste et al., 2008].

Dans le cas des modèles non linéaires à effets mixtes basés sur des équations différentielles ordinaires, ou NLME-ODE, nous utilisons ici trois modèles : le modèle ODE, le modèle statistique des paramètres, et le modèle d'observations. Pour un patient i , à chaque temps t , le modèle ODE s'écrit sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \frac{dX^i(t)}{dt} = f(X^i(t), \boldsymbol{\xi}^i) \\ X^i(0) = h(X^i(0)) \end{cases} \quad (1)$$

Avec $X^i(t) = [X_1^i(t), \dots, X_K^i(t)]$, le vecteur d'état composé de K compartiments, et $\boldsymbol{\xi}^i = (\boldsymbol{\xi}_1^i, \dots, \boldsymbol{\xi}_{n_p}^i)$ le vecteur des n_p paramètres biologiques du modèle. L'évolution des trajectoires du vecteur d'état dépendent donc du vecteur des paramètres ; elles sont liées par la fonction bijective et deux fois dérivable f . La condition initiale du système est déterminée par la fonction h , elle aussi bijective et deux fois dérivable.

Afin d'obtenir une approche populationnelle qui tienne compte des données longitudinales de plusieurs patients, nous utilisons des modèles non linéaires à effet mixtes sur les paramètres du système. Chaque paramètre $l = 1, \dots, n_p$ du vecteur $\boldsymbol{\xi}^i$ peut donc s'écrire de

la façon suivante :

$$\tilde{\xi}_l^i = \Phi_l + \beta_l z_l^i + u_l^i \quad (2)$$

Une transformation logarithmique est effectuée pour s'assurer de la positivité des paramètres dans notre contexte biologique : $\tilde{\xi}_l^i = \log(\xi_l^i)$. Le paramètre est donc modélisé par un effet fixe Φ_l , constant dans la population, un effet aléatoire u_l^i appliqué sur n_q paramètres qui représente la variabilité inter-individuelle de variance w_l , avec $u_l^i \sim \mathcal{N}(0, w_l)$, et un effets fixe β_l sur n_e covariables explicatives z_l^i .

En général nous n'observons pas directement les vecteurs d'états, mais un nombre M de biomarqueurs à des temps t_{ijm} pour le patient i , pour le biomarqueur $m = 1, \dots, M$ et aux temps d'observations j . Nous utilisons une fonction k_m , qui relie les observations des biomarqueurs aux compartiments du vecteur d'état. Le modèle d'observation s'écrit donc comme suit :

$$Y_{ijm}^i = k_m(X(\xi^i, t_{ijm})) + \epsilon_{mj}^i, \quad \epsilon_{mj}^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_m^2) \quad (3)$$

Dans notre cas particulier nous utiliserons dans la Section 9 une transformation à la racine quatrième et nous utiliserons la fonction $g_m = (k_m(X))^4$, donc :

$$Y_{ijm}^i = g_m(\xi^i, t_{ijm})^{0.25} + \epsilon_{mj}^i, \quad \epsilon_{mj}^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_m^2) \quad (4)$$

La variable ϵ_{mj}^i représente la variable de bruit sur le biomarqueur m ; cela inclut l'erreur de mesure mais aussi les différentes variations biologiques non incluses dans le modèle ODE, par exemple dans le cas des mesures de CD4, les variations diurnes.

Par la suite, le but sera d'estimer l'ensemble des paramètres de modèle, c'est à dire les paramètres biologiques ξ , les écarts types des effets aléatoires w , les effets des covariables β et les variances des variables de bruits σ . Cet ensemble de paramètres est noté comme suit :

$$\theta = [(\phi_k)_{k=1, \dots, n_p}, (\beta_k)_{k=1, \dots, n_e}, (w_k)_{k=1, \dots, n_q}, (\sigma_k)_{k=1, \dots, M}] \quad (5)$$

2.2 Modélisations mécanistes et VIH

La modélisation par des modèles déterministes de la dynamique du virus du VIH a commencé il y a presque 20 ans, et a permis de mieux appréhender le fonctionnement du virus dans l'organisme. En effet, les observations cliniques des patients infectés par le VIH et la forme de l'évolution de la maladie (stagnation pendant des années) ont permis de créer

des premiers modèles très simples ayant pour but de mieux comprendre les phénomènes sous-jacents.

Les premiers modèles ont été formulés par [Ho et al., 1995] ainsi que par [Wei et al., 1995] en 1995 ; ils contiennent une seule équation différentielle représentant la dynamique du virus : $\frac{dV}{dt} = P - cV$, avec P les CD4 produisant du virus, V le nombre de virus et c la clairance du virus. Ainsi, en utilisant des données, une première estimation de la clairance a pu être calculée, ce qui a permis de déduire que la demi-vie du virus était proche d'une heure [Ramratnam et al., 1999, Ho et al., 1995]. Par la suite, [Perelson et al., 1996b] ont formulé un modèle plus complexe de type proie-prédateur, à l'instar de ceux décrits par Lotka-volterra [Lotka, 1925, Volterra, 1926]. Ce modèle ne comprenait que trois compartiments, les cellules infectées I , les cellules cibles non infectées T (principalement les CD4) et les virus libres :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - \beta VT \\ \frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I \\ \frac{dV}{dt} = pI - cV \end{cases} \quad (6)$$

Avec les cellules cibles produites à un taux constant de λ et mourant à un taux d_T par cellule, qui sont infectées à un taux de βVT . Elles se transforment alors en cellules infectées I qui meurent à un taux δ . Ces cellules infectées produisent alors des virus libres (virions) à un taux p par cellule ; ces virions sont éliminés à un taux de clairance c par virion.

Ce premier modèle est extrêmement simplifié et ne tient pas compte de nombreux phénomènes (comme la réaction immunitaire). Cependant, il s'est montré assez efficace en première approche pour modéliser des données d'infection du VIH [Phillips, 1996].

Les observations de l'évolution du nombre de copies de virus circulant ont mis en évidence la phase de latence décrite Section 1.3, montrant une période où la quantité de virus est stable. Cela se traduit mathématiquement par des dérivées nulles durant ces phases. Ainsi, on obtient l'équation $p = cV$. En mesurant V , l'estimation de c a conduit à une estimation de p à 10^{10} virions produits quotidiennement [Perelson et al., 1996b].

Cette estimation, couplée à des estimations du taux de mutation par réplication et des données sur la taille du génome du VIH ont permis d'avoir une idée du nombre de mutations pouvant se produire quotidiennement [Perelson et al., 1996a]. Ceci a ainsi permis de se rendre compte que le virus se réplique et mute extrêmement rapidement, et donc de comprendre la nécessité de traiter le VIH par plusieurs molécules et ainsi d'éviter l'apparition de résistances.

Cet exemple de raisonnement, pourtant avec de nombreuses hypothèses et simplifications,

montre que la modélisation du VIH par des modèles mathématiques à équations différentielles a permis de faire avancer la recherche sur le VIH. Ce modèle simple a ensuite été adapté de nombreuses fois : en introduisant des paramètres liés au traitement, ou en ayant des paramètres non linéaires. Par exemple, il est possible d'introduire des inhibiteurs de transcriptase inverse qui limitent l'infection des cellules, modifiant ainsi le terme β du modèle précédent par $(1 - \epsilon_{RTI})\beta$, avec ϵ_{RTI} un nombre entre 0 et 1 caractérisant l'efficacité de l'inhibiteur de transcriptase inverse [Perelson and Ribeiro, 2013]. Pour modéliser des inhibiteurs de protéase, qui vont empêcher la maturation du virus, la population de virus est séparée en deux compartiments, les matures et les non matures. Ces modèles ont montré une bonne adéquation avec des données [Wei et al., 1995].

[Perelson, 2002, Perelson and Ribeiro, 2013] dressent un résumé de certains modèles étudiés sur le VIH, ainsi que les conclusions de ces modèles. D'une façon générale, ils ont apporté de l'information, même si les modèles ne sont qu'une approximation. Des modèles mathématiques à équations différentielles ont été utilisés pour tenter de mieux comprendre le réservoir viral. Ainsi, à partir du premier modèle (6) présenté, il est possible d'introduire une modification de la ligne liée aux cellules infectées (I) :

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I + \alpha L \quad (7)$$

Ici le terme αL est ajouté, avec L représentant le réservoir et α un taux d'activation des cellules latentes [Perelson et al., 1997].

Un système étudiant spécifiquement les cellules infectées a également été mis en place, pour des patients sous traitement (avec le nombre de cellules infectées I augmenté uniquement grâce au réservoir)[Müller et al., 2002] :

$$\begin{cases} \frac{dL}{dt} = -(\alpha + \delta_L)L \\ \frac{dI}{dt} = \alpha L - \delta I \\ \frac{dV}{dt} = pI - cV \end{cases} \quad (8)$$

Ici, le réservoir diminue avec un taux d'activation α et un taux de mort cellulaire δ_L , le nombre de cellules infectées augmente grâce au taux d'activation α et ces cellules meurent à un taux δ . Le compartiment des virus reste inchangé, avec une production p par cellule infectée et une clairance c par virus. Ce modèle prédit une décroissance du nombre de virus et du réservoir de façon exponentielle.

Cependant, le taux d'activation du réservoir est probablement loin d'être constant, car chaque cellule mémoire est potentiellement activée par un antigène spécifique. Or, certains

sont très rares, et sont donc associés à un taux d'activation faible, tandis que d'autres sont plus communs et seront donc associés à un taux d'activation plus élevé. Pour intégrer cette disparité, un terme d'intégration peut être introduit :

$$L(t) = e^{-\delta L t} \int_0^{\alpha_{max}} L_0(\alpha) e^{-\alpha t} d\alpha \quad (9)$$

Ce résultat donne alors une décroissance en deux phases, ce qui est en accord avec certaines études précédentes [Blankson et al., 2000].

Dans notre cas, nous nous intéressons à l'effet de l'IL7 sur les CD4. Avant les injections, les patients sont considérés comme étant en équilibre homéostatique au niveau des CD4 et ayant des charges virales non détectables, donc *a priori* sans nouvelles infections. L'IL7 agit sur la prolifération, la production et la mort cellulaire de ces cellules. Un modèle de CD4 à double compartiment représentant l'homéostasie des CD4 avec des cellules quiescentes et proliférantes est donc pertinent. De tels modèles ont été décrits en 2001 par [Yates and Callard, 2001] sur l'homéostasie des lymphocytes T (incluant donc CD4 et CD8) sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = rY - aX - dX \\ \frac{dY}{dt} = aX + cY - rY - fY^2 \end{cases} \quad (10)$$

Avec X les cellules quiescentes et Y les cellules proliférantes, c'est-à-dire ici celles qui expriment le marqueur de prolifération Ki67. Les cellules quiescentes meurent à un taux d , passent à un état proliférant suite à un stimulus (facteur de croissance ou présence d'antigène) à un taux a . Les cellules proliférantes deviennent quiescentes à un taux r , se divisent à un taux c et meurent à un taux f considéré ici comme un taux d'apoptose lorsque deux cellules sont en contact, d'où le terme quadratique. Le modèle a ensuite été légèrement modifié [Yates et al., 2007], puis, après avoir introduit un paramètre de production thymique [Bains et al., 2009], il a été utilisé dans le cadre de l'infection par le VIH chez des enfants traités sous antirétroviraux [Lewis et al., 2013]. En 2013, [Hapuarachchi et al., 2013] utilisent ces précédent travaux pour proposer le modèle d'homéostasie suivant :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \theta + 2rY - aX - dX \\ \frac{dY}{dt} = aX - rY - \mu \end{cases} \quad (11)$$

Avec les mêmes paramètres que l'équation (10), et un paramètre de production thymique θ , et une mort cellulaire μ des cellules proliférantes (Y). Le passage de l'état quiescent à

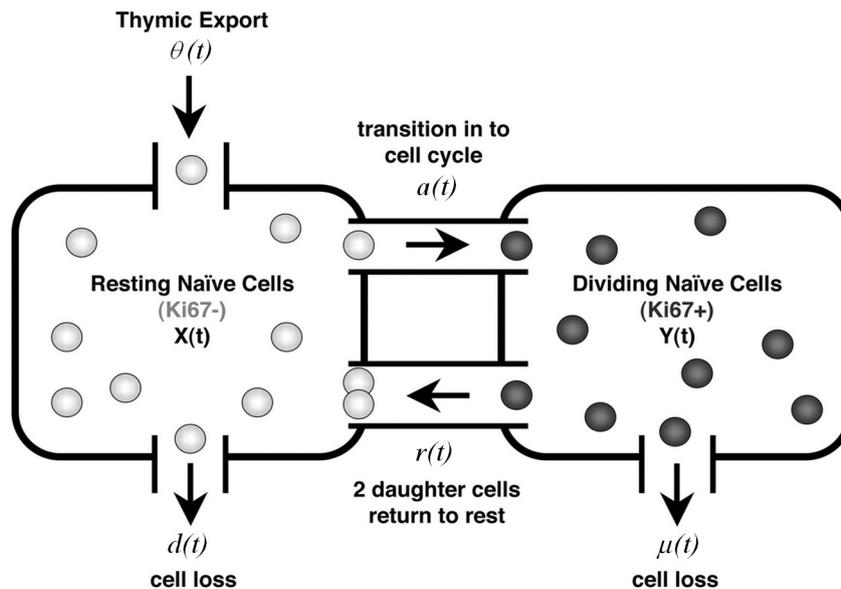


FIGURE 13 – Représentation graphique du modèle ODE de l’homéostasie des CD4, Figure adaptée de [Bains et al., 2009]

proliférant est lié à la division cellulaire en deux cellules. Ce modèle est représenté graphiquement par [Bains et al., 2009] en Figure 13. Des modèles similaires séparant cellules naïves et mémoires ont été proposés par [Hazenberget al., 2004].

D’autres modèles tenant compte d’une différence entre cellules quiescentes et cellules proliférantes dans le cadre de l’infection VIH ont été proposé, par exemple par De Boer et Perelson [De Boer and Perelson, 1998]. La plupart de ces modèles utilisent 3 compartiments : celui des cellules quiescentes, celui des cellules cibles (ou "target" en anglais) et celui du virus et/ou des cellules infectées. Sous HAART, le compartiment des virus est non-observable et il n’y a normalement pas de nouvelles infections. On peut donc reformuler un modèle similaire sans le compartiment viral. Cependant, les cellules cibles englobent plus de cellules que celles que nous considérons comme proliférantes ici. Afin de modéliser l’effet de l’IL7 sur les CD4, un modèle similaire à celui proposé par l’équation (43) est utilisé dans la Section 3.

2.3 Estimations des modèles NLME-ODE

2.3.1 Différentes méthodes d’estimations

Pour estimer les paramètres des modèles NLME-ODE, la plupart des méthodes sont paramétriques et supposent la normalité des observations, bien que des méthodes non paramétriques existent, mais restent peu utilisées [Wang et al., 2014]; des méthodes fonctionnelles existent également, où les paramètres sont représentés comme des fonctions, comme

l'a introduit Ramsay [Ramsay, 2005]. Deux approches d'estimation peuvent être généralement utilisées : les méthodes "patient par patient" et les méthodes populationnelles. Dans le premier cas, les paramètres de chaque patient sont estimés ; ces méthodes ne permettent toutefois pas de prendre en compte l'intégralité de l'information, ce qui impose parfois de fixer des paramètres si le modèle en comporte beaucoup [Dixit and Perelson, 2005], sans quoi le modèle peut ne pas être identifiable. Ici, nous utilisons des méthodes d'estimations paramétriques et populationnelles : les paramètres sont estimés avec l'intégralité des données à chaque fois, et des effets aléatoires sur certains paramètres permettent de tenir compte de la variabilité inter-individuelle.

Dans le domaine de la pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD), où les modèles NLME-ODE sont très utilisés pour étudier l'évolution de concentrations de médicaments dans différents compartiments corporels, trois logiciels sont particulièrement utilisés : MONOLIX [Lavielle and Mentré, 2007, Kuhn and Lavielle, 2005], NONMEN [Beal et al., 1992] et PHOENIX-NLME (Pharsight Corporation). Ces logiciels reposent sur une implémentation "user-friendly", notamment de l'algorithme SAEM (Approximation Stochastique de l'Espérance Maximisation), ou de l'une de ses variantes. Il s'agit d'une variation stochastique de l'algorithme EM [Dempster et al., 1977], qui est lui-même un algorithme de maximisation de la vraisemblance en deux étapes : une étape "E" (expectation) et une phase "M" (maximisation) où des variables sont successivement évaluées puis maximisées, jusqu'à atteindre une maximisation de la vraisemblance. La variante SAEM remplace la première étape par une approximation stochastique, ce qui permet d'augmenter les chances de converger vers un maximum global plutôt que local [Kuhn and Lavielle, 2005]. Néanmoins, à chaque étape, le pas de déplacement se réduit, ce qui force une convergence potentiellement sur un minimum local, bien que différentes méthodes et diagnostics (implémentés entre autres sur MONOLIX) permettent d'éviter ce problème et de vérifier que l'on ait bien atteint un maximum global. Cet algorithme SAEM est aussi disponible sur R via le package saemix [Comets et al., 2011] et sur Matlab avec la fonction nlemfitsa. Dans ces travaux, nous avons ponctuellement utilisé MONOLIX, mais la plupart du temps, les résultats n'étaient pas satisfaisants avec nos modèles. Nous avons plutôt recouru à une méthode initialement proposée par [Guedj et al., 2007], avec une approche d'estimation directe de la maximisation de la vraisemblance, et étendue par Drylewicz et al [Drylewicz et al., 2012], puis par [Prague et al., 2013a] pour être implémentée dans NIMROD.

2.3.2 NIMROD

Formulation de la vraisemblance : Le paramètre de bruit étant supposé normal, la vraisemblance du patient i , conditionnellement à ses effets aléatoires, peut se noter comme suit [Guedj et al., 2007] :

$$p(y_i|u^i, z^i, \theta) = \mathcal{L}_{i|u^i} = \prod_{m=1}^M \prod_{j=1}^{K_m} \frac{1}{\sigma_m \sqrt{2\pi}} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{Y_{mj}^i - k_m(X(t_{ijm}, \xi^i))}{\sigma_m} \right)^2 \right], \quad (12)$$

avec k_m défini selon l'équation (3). Ce qui nous donne la vraisemblance individuelle après intégration par rapport aux effets aléatoires :

$$p(Y^i|z^i, \theta) = \mathcal{L}_i = \int_{u \in \mathbb{R}^q} \mathcal{L}_{i|u^i} \phi(u) du \quad (13)$$

Avec ϕ la densité normale. Si on considère ensuite $L_i = \log(\mathcal{L})$ la log-vraisemblance du patient i , alors on obtient la log-vraisemblance totale, calculée par une quadrature adaptative gaussienne [Guedj et al., 2007] :

$$L = \sum_{i=1}^n L_i \quad (14)$$

Par la suite, pour l'optimisation, [Guedj et al., 2007] utilisent des scores calculés conditionnellement aux effets aléatoires, dérivés de la formule de Louis. Pour les effets fixes ϕ , un score est défini tel que :

$$U^{\phi_i}(Y^i|u^i, \theta) = \frac{\partial L_i}{\partial \xi_l^i} = \sum \frac{1}{\sigma_m^2} \frac{\partial k_m(X^i(t_{ijm}, \xi^i))}{\partial \xi_l^i} [Y_{mj}^i - k_m(X(t_{ijm}, \xi^i))] \quad (15)$$

Pour le score des autres paramètres, il convient de se référer à [Guedj et al., 2007]. Les contributions individuelles aux scores $U^i(\theta)$ sont ensuite obtenues par intégration, comme pour la vraisemblance.

Pénalisation de la vraisemblance et prise en compte des *a priori* : Lors de la mise en place de modèles biologiques, les paramètres introduits ont une interprétation biologique ; il existe donc parfois des connaissances sur ces paramètres. Il est alors intéressant d'intégrer ce savoir afin d'estimer les paramètres, cela pouvant parfois éviter la non-identifiabilité de certains modèles. Les approches bayésiennes, par Monte-Carlo Markov Chain (MCMC) sont souvent utilisées, par exemple avec WinBUGS [Lunn et al., 2000] ou Stan [Carpenter et al., 2017], mais celles-ci peuvent nécessiter un temps trop long de calcul dès que les modèles sont complexes [Prague et al., 2013a, Drylewicz et al., 2012]. En utilisant une approximation normale des distributions *a posteriori*, donc en estimant et optimisant un Maximum *a posteriori*

(MAP), l'information est prise en compte, tout en ayant une équivalence asymptotique au maximum de vraisemblance [Diaconis and Freedman, 1986]. Le théorème de Bernstein-Von Mises nous indique que la distribution *a posteriori* converge vers une distribution normale [Van der Vaart, 2000]. [Prague et al., 2013a] utilisent une fonction de pénalisation de la vraisemblance appelée $J(\theta)$, qui prend en compte les *a priori* sur les paramètres. En appliquant le théorème de Bayes, on obtient la log-vraisemblance pénalisée :

$$L^P(Y, \theta) = L(Y, \theta) - J(\theta)$$

Le paramètre de maximum *a posteriori* est alors $\theta_{MAP} = \operatorname{argmax}(L^P(Y, \theta))$ qui est l'estimateur de θ , dont la distribution *a posteriori* est estimée. La vraisemblance pénalisée est quant à elle estimée par une loi normale d'espérance θ_{MAP} et de variance $H^{-1}(\theta_{MAP})$, l'inverse de la hessienne de $L^P(Y, \theta)$ appliquée au mode de θ_{MAP} : $H(\theta) = \frac{\partial^2 L^P(\theta)}{\partial \theta^2}$.

Maximisation de la vraisemblance pénalisée : Afin de trouver θ_{MAP} , il est nécessaire de maximiser la vraisemblance pénalisée. Pour ce faire, un algorithme similaire à Newton-Raphson est proposé. Cet algorithme itératif permettant de trouver un extremum local consiste à se déplacer sur l'espace à explorer, ici la surface de dimension égale au nombre de paramètres à estimer, en suivant les pentes (qui correspondent ici au score U) et la courbure (donnée par la hessienne H). D'une itération à l'autre on peut écrire :

$$\theta_{k+1} = \theta_k - H^{-1}(\theta_k)U(\theta_k) \quad (16)$$

Si la hessienne n'est pas inversible, Marquardt propose une alternative, où H est remplacé par $H + \lambda I$, avec λ un coefficient et I la matrice identité. Lorsque le modèle est complexe, ces calculs peuvent être coûteux en temps, y compris lorsque la matrice H est inversible. Pour cela, une adaptation de cet algorithme est implémentée dans NIMROD, appelée le Robust Variant Scoring (ou RVS) et développée par [Commenges et al., 2006]. Ainsi, la matrice H est remplacée par G , qui correspond à la variance des scores. Dans notre cas pour tenir compte des *a priori*, G est pénalisée par la dérivée seconde de J . Ceci nous donne :

$$G^P(\theta) = \sum_{i=1}^n U^i(\theta)U^{iT}(\theta) - \frac{1}{n}U(\theta)U^T(\theta) + \frac{\partial^2 J(\theta)}{\partial \theta^2} \quad (17)$$

Dans NIMROD, le RVS et l'algorithme de Marquard sont implémentés, permettant le passage de l'un à l'autre. Trois critères de convergence sont utilisés. Le premier vérifie que la distance entre deux itérations successives de paramètres est petite : $\Delta(\theta_1, \theta_2) < \nu_1$. Le deuxième vérifie le même point au niveau de la log-vraisemblance : $\Delta(L(\theta_1), L(\theta_2)) < \nu_2$. Le

troisième critère permet de s'assurer que la convergence ne se fait pas sur un extremum local. Proposé par [Commenges et al., 2006], le RDM (relative distance to maximum) représente le ratio de l'erreur d'estimation numérique sur l'erreur statistique. On cherche donc à avoir $\text{RDM}(\theta) < \nu_3$, avec $\nu_3 < 1$.

Validation du modèle : Plusieurs outils peuvent être utilisés pour valider l'adéquation d'un modèle aux données, qu'ils soient visuels (observation des courbes d'ajustements aux données, Visual Predictive Check, etc.), ou quantitatifs (comparaison des vraisemblances). [Commenges et al., 2007] proposent un critère basé sur une approximation de cross-validation, le LCVa, qui permet de tenir compte de la pénalisation des paramètres. Plus ce critère est faible, meilleur sera le modèle.

Globalement, à chaque étape d'amélioration d'un modèle, nous évaluons d'une part si les données semblent mieux ajustées au niveau des prédictions individuelles (par exemple si un phénomène observé par les données comme un pic est bien modélisé), et d'autre part les critères tels que la vraisemblance et le LVCa. Une modification, complexifiant mathématiquement le modèle et augmentant les temps de calcul, ne sera retenue que si elle améliore à la fois ces critères quantitatifs, mais aussi si elle permet de mieux expliquer les données.

2.4 Optimisation des traitements et théorie du contrôle

Les deux notions de médecine personnalisée et d'optimisation des traitements se ressemblent, dans la mesure où toutes deux recherchent des traitements plus efficaces et adaptés, en maximisant l'effet thérapeutique, tout en minimisant les contraintes. S'il est possible de dire que la médecine personnalisée a en quelque sorte toujours été pratiquée, dans le sens où les doses administrées sont adaptées à l'âge, au sexe ou au poids des personnes depuis bien longtemps, le terme a pris de plus en plus d'importance ces dernières années.

[Schleidgen et al., 2013] proposent une analyse intéressante du terme "personalized medicine" grâce à une revue systématique de la littérature. Ce terme se réfère de nos jours à la démarche d'adapter le traitement le plus précisément possible, en utilisant des données phénotypiques (sexe, âge, etc.) mais aussi génotypiques (données d'expression de certains gènes par exemple), immunologiques (biomarqueurs notamment) et/ou cliniques (réponse au traitement, effets secondaires, etc.) [Ginsburg and Willard, 2009, Hamburg and Collins, 2010, Ziegler et al., 2012, Schork, 2015]. Le traitement peut alors être adapté patient par patient, ou plus généralement grâce à une stratification basée sur des variables préalablement identifiées comme pertinentes.

L'optimisation des traitements suit une démarche similaire, sans pour autant impliquer nécessairement une personnalisation. Le but est de trouver un bon équilibre entre la volonté d'éradiquer ou de contrôler la maladie (ou ses symptômes), et le fait qu'une dose trop importante, ou administrée de façon trop fréquente, risque de provoquer des effets secondaires, des contraintes physiques ou même économiques. Ces contraintes, si elles sont trop importantes, rendent le traitement peu susceptible d'être prescrit, ou peuvent diminuer l'adhérence au traitement. Cette optimisation peut se faire à un niveau simple, comme lors des essais de phase I/II où la dose optimale est recherchée, ou à des niveaux plus complexes avec des méthodes statistiques plus sophistiquées, comme le contrôle optimal. Il est alors toujours question de se poser la question du coût, implicitement ou explicitement : est-ce que quelques effets secondaires ou des administrations, parfois peu agréables, très fréquentes, sont supportables au regard de l'apport thérapeutique ? Les cliniciens peuvent aider à mieux définir ce qui est acceptable ou non et ainsi optimiser le traitement en question pour l'ensemble de la population, même si cette optimisation peut être adaptée aux caractéristiques du patient. Toutefois, l'impact du coût sur les personnes dépend souvent en réalité des patients, certains acceptant par exemple de revenir souvent pour une visite, tandis que d'autres préfèrent les espacer le plus possible. Il est alors possible de laisser un certain choix au patient ou à son praticien, apportant ainsi une approche personnalisée de l'optimisation du traitement au niveau du coût.

Les méthodes de personnalisation du traitement sont utilisées en oncologie depuis plusieurs années. Selon le type de cancer, de nombreuses options sont possibles, telles que la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore la chirurgie. La médecine personnalisée a permis d'aider à déterminer le choix de thérapie et de molécules à utiliser. [Mok, 2011] proposent une revue de la littérature concernant la médecine personnalisée et le cancer des poumons, qui expose les défis et progrès liés à celle-ci ; [Cho et al., 2012] font de même dans le domaine du cancer du sein. Dans le cas du VIH, le traitement étant à vie et les mutations du virus fréquentes, ce qui implique une grande variété génétique d'un patient à l'autre, la médecine personnalisée semble appropriée. Elle n'est pour le moment pas aussi développée que dans le cadre du cancer, mais notamment est explorée pour déterminer quelle molécule utiliser afin d'éviter les résistances virales [Lengauer et al., 2014] ou les interactions pharmacogénomiques [Sim and Ingelman-Sundberg, 2011, Haas et al., 2011], pour proposer des interruptions de traitement contrôlées [Rosenberg et al., 2007], ou encore ajuster la dose [Prague et al., 2012].

[Robins, 2004] et [Murphy, 2003] ont proposé des outils afin d'aider à la réalisation d'essais cliniques qui pourraient déterminer comment stratifier les patients pour une personnalisation

des traitements. Cette approche, appelée parfois "smart trial", permet de créer des arbres de décision, en explorant les différentes possibilités de traitements. La condition posée est que ces traitements envisagés soient tous "faisables" : la probabilité d'associer un traitement à un patient est toujours non nulle. Une fois ces études réalisées, il est possible d'attribuer à un patient le traitement qui lui correspond le plus grâce aux arbres de décision créés. Ces méthodes impliquent de tester toutes les combinaisons possibles, mais les approches par Marginal Structural Models (ou MSM) permettent d'analyser les essais où il n'est pas possible d'avoir un bras contrôle (dans le cas où ce ne serait pas éthique par exemple)[Robins et al., 2000, VanderWeele, 2009, Petersen et al., 2006]. [Moodie et al., 2007] proposent une comparaison des approches par MSM et g-calcul, développées par [Robins et al., 1992]. Ces méthodes ont par la suite été utilisées à de nombreuses reprises, pour personnaliser les traitements [Huang et al., 2014, Murphy et al., 2007, Petersen et al., 2007, Jiang et al.,]. Cependant, afin de déterminer l'arbre de décision le plus approprié, donc de personnaliser le traitement, ces méthodes de "smart trial" nécessitent que tous les facteurs confondants soient observés.

Comme souligné par [Prague et al., 2017], ce problème est évité par une approche mécaniste, qui modélise l'évolution de certains biomarqueurs d'intérêt en ayant des paramètres biologiques pouvant dépendre de ces facteurs confondants non observés. Ces modèles peuvent alors être estimés sur des données cliniques, comme l'ont fait [Wu et al., 2008, Putter et al., 2002, Huang et al., 2006]. L'introduction d'effets mixtes sur les paramètres permet de tenir compte de la variabilité inter-individuelle ; lorsque les estimations sont effectuées, il est possible de prédire l'évolution des biomarqueurs d'intérêt. Ces modèles NLME-ODE peuvent alors également être estimés sur les données cliniques, comme décrit dans la Section 2.3. Une fois les estimations disponibles, [Rosenberg et al., 2007] décrivent comment il serait possible d'utiliser ces modèles afin d'individualiser des traitements, ce qui a été utilisé dans le domaine pharmacocinétique-pharmacodynamique [Ke et al., 2015, Toffoli et al., 2004], ainsi que par [Prague et al., 2012]. Ces derniers proposent une adaptation de la dose d'anti-rétroviraux chez des patients infectés par le VIH en utilisant ces modèles, en adoptant une approche bayésienne pour prédire les dynamiques individuelles. Ces modèles dynamiques peuvent aussi être exploités par le contrôle optimal, en utilisant le principe de Pontryagin [Pontryagin, 2018], ou la programmation dynamique [Bellman, 1954], bien que ces méthodes ne tiennent pas suffisamment compte de l'incertitude sur les paramètres. Les approches bayésiennes et par contrôle optimal en utilisant un modèle NLME-ODE seront décrites dans le cadre de l'IL7 Sections 8 et 9.

Chapitre 2 : Modélisation et prédictions

3 Modélisation d'un seul cycle d'IL7

3.1 Premier modèle

Comme on a pu le voir Section 2.2, la modélisation par modèle mécaniste a permis, par le passé, de mieux comprendre certains phénomènes auxquels la biologie seule ne pouvait apporter de réponse, notamment dans le domaine du VIH, où les modèles mécanistes ont permis une estimation du taux de mutation du virus. Les injections d'IL7 sont parvenues à remonter les taux de CD4 comme on peut le voir Figure 10 ; toutefois, le mécanisme d'action de ces injections restait inconnu. [Thiébaud et al., 2014] ont modélisé l'impact de l'IL7 sur le nombre de CD4 avec des modèles NLME-ODE, similaires à ceux proposés par [Bains et al., 2009] et [Hapuarachchi et al., 2013]. Ainsi, si on supposait auparavant un effet de l'IL7 sur la prolifération, sur la survie des CD4 et sur la thymopoïèse (voir Section 1.6), il restait à déterminer la contribution quantitative des injections d'IL7 exogène sur chacun de ces mécanismes. À partir des données de l'étude de phase I/II INSPIRE (présentée Section 1.8), [Thiébaud et al., 2014] ont donc conçu un modèle à équations différentielles incluant un effet des injections sur chacun des paramètres impliqués dans ces mécanismes, afin d'estimer ces paramètres, donc de connaître l'implication de chaque mécanisme dans l'augmentation des CD4 observée suite aux injections. En utilisant Ki-67, un marqueur de la prolifération, ils ont modélisé les cellules proliférantes et celles non proliférantes.

Le modèle de base, sans injection d'IL7, peut s'écrire comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \lambda + 2\rho P - \mu_Q Q - \pi Q \\ \frac{dP}{dt} = \pi Q - \rho P - \mu_P P \end{cases} \quad (18)$$

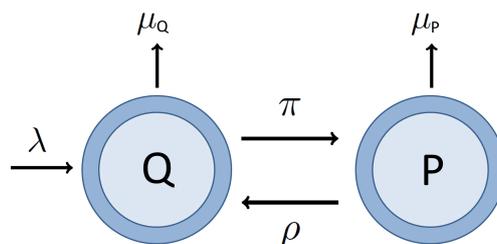


FIGURE 14 – Représentation graphique du modèle ODE à compartiment

Ici, P représente le nombre de cellules proliférantes, qui donnent des cellules non proliférantes à un taux ρ , et qui meurent à un taux μ_P . Q représente le nombre de cellules non proliférantes (quiescentes), produites à un taux constant λ , qui deviennent proliférantes à un taux π , et qui meurent à un taux μ_Q . Les CD4 regroupent ici tous les sous-types cellulaires, sans différencier les cellules naïves des cellules mémoire. La signification de chaque paramètre peut être trouvée Table 13. Les cellules modélisées ici représentent les CD4 en général, et non les cellules infectées.

La condition initiale pour un patient i est à l'équilibre : $\frac{dQ}{dt}(0, \boldsymbol{\xi}^i) = 0$; $\frac{dP}{dt}(0, \boldsymbol{\xi}^i) = 0$, ce qui nous donne comme point initial : $Q(0, \boldsymbol{\xi}^i) = \frac{\lambda^i(\rho^i + \mu_P^i)}{\pi^i(\mu_P^i - \rho^i) + \mu_Q^i(\rho^i + \mu_P^i)}$; $P(0, \boldsymbol{\xi}^i) = \frac{\lambda^i \pi^i}{\pi^i(\mu_P^i - \rho^i) + \mu_Q^i(\rho^i + \mu_P^i)}$. Différents scénarios sont proposés pour tester l'effet de l'IL7 sur différents paramètres :

- Scénario 1 : les injections d'IL7 n'ont un effet que sur le taux de prolifération π , on transforme donc $\pi^i = \pi_0 + \nu_0 \text{trt}^i + \nu_1 \text{dose}^i$, avec trt valant 0 pour le placebo et 1 pour les injections d'IL7. La covariable dose peut valoir 0 (en cas de placebo) ou 1, 2 ou 3 selon les doses reçues.
- Scénario 2 : les injections d'IL7 ont un effet sur le taux de prolifération π (modélisé de la même façon que pour le scénario 1), et un effet sur le taux de mort des cellules non proliférantes μ_Q . Une modification de ce paramètre identique à celle de π était proposée : $\mu_Q^i = \mu_{Q0} + \gamma_0 \text{trt}^i + \gamma_1 \text{dose}^i$.
- Scénario 3 : les injections d'IL7 ont un effet sur le taux π (de la même façon que pour le scénario 1) ainsi que sur le taux de production λ : $\lambda^i = \lambda_0 + \eta_0 \text{trt}^i + \eta_1 \text{dose}^i$.

Les modifications des taux étaient effectives uniquement pour un temps compris entre $t=0$ (début des injections) et $t=16$ (fin des injections). Afin de tenir compte de la variabilité inter-individuelle, [Thiébaud et al., 2014] ont déterminé que les deux paramètres pour lesquels il était le plus pertinent d'inclure un effet aléatoire étaient λ et ρ . Le modèle statistique du scénario 2 peut donc s'écrire sous cette forme :

$$\begin{cases} \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}_0 + l_i \\ \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \mathbb{1}_{t>16}(\nu_0 \text{trt}^i + \nu_1 \text{dose}^i) \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}_0 + r_i \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_{Q0} + \mathbb{1}_{t>16}(\gamma_0 \text{trt}^i + \gamma_1 \text{dose}^i) \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_{P0} \end{cases} \quad (19)$$

Avec l_i et r_i les effets aléatoires de distribution normale : $l_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\lambda^2)$ et $r_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\rho^2)$.

Dans les données INSPIRE, les biomarqueurs observés sont le nombre total de CD4 et le

nombre de CD4 proliférantes ; les variables P et Q ne sont donc pas directement observées. Pour lier les observations des M biomarqueurs (ici $M = 2$) aux solutions de l'ODE, une fonction g est utilisée : $Y_{mq}^i = g_m(\boldsymbol{\xi}^i, t_q)^{0.25} + \epsilon_{mj}^i$, $m = 1, \dots, M$. Y_{1j}^i correspond à la racine 4^{ème} du nombre de CD4 observé et Y_{2k}^i à la racine 4^{ème} du nombre de CD4 proliférantes observé (via Ki67) pour le patient i aux temps t_{ij} ($j = 1, \dots, J^i$) et t_{ik} ($k = 1, \dots, K^i$), respectivement. Le passage à la racine 4^{ème} est utilisé afin d'obtenir une homoscedasticité des observations, comme décrit par [Thiébaud et al., 2014]. Cela nous donne ce modèle d'observations :

$$\begin{cases} Y_{1j}^i &= [P(t_{ij}, \boldsymbol{\xi}^i) + Q(t_{ij}, \boldsymbol{\xi}^i)]^{0.25} + \epsilon_{1j}^i \\ Y_{2k}^i &= P(t_{ik}, \boldsymbol{\xi}^i)^{0.25} + \epsilon_{2k}^i \end{cases} \quad (20)$$

Les variables de bruit sont normalement distribuées : $\epsilon_{1j}^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_1^2)$, $\epsilon_{2k}^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_2^2)$. Ces variables de bruit tiennent compte de l'erreur de mesure des biomarqueurs, mais aussi des variations biologiques, qui ne sont pas incluses dans le modèle.

Les résultats des estimations du modèle grâce à NIMROD, en utilisant les données INSPIRE, ont montré que le premier scénario (augmentation de π uniquement) expliquait moins bien l'augmentation du nombre de CD4 que les deux autres, ce qui indique que l'augmentation de la prolifération n'est pas le seul phénomène existant. Ces résultats sont en accord avec certaines études précédentes, montrant une augmentation de la survie des CD4 avec des injections d'IL7 [Seddon et al., 2003]. De plus, des augmentations de la thymopoïèse avaient aussi été observées [Okamoto et al., 2002], bien que d'autres études aient remis en question cette augmentation in vivo [Sportès et al., 2008]. Entre le deuxième et troisième scénario, le deuxième a été retenu comme le plus pertinent et le mieux ajusté aux données ; ceci a conduit à utiliser ce modèle-là.

3.2 Prédiction de la répétition des cycles

Le premier essai INSPIRE a montré de bons résultats concernant l'augmentation du nombre de CD4 après une injection d'un cycle d'IL7. Néanmoins, comme on peut le voir Figure 10, une semaine après la dernière injection, le taux de CD4 diminue lentement ; bien qu'au bout d'un an, il soit toujours légèrement supérieur à son taux initial, il passe de nouveau en dessous de 500 CD4 par μL . Il est donc nécessaire de répéter les cycles d'IL7 régulièrement, afin de maintenir de façon permanente le patient au-dessus de cette limite. Cependant, s'il est nécessaire d'avoir des cycles administrés très régulièrement, cette thérapie n'est probablement pas envisageable du fait de la pénibilité du traitement (trois

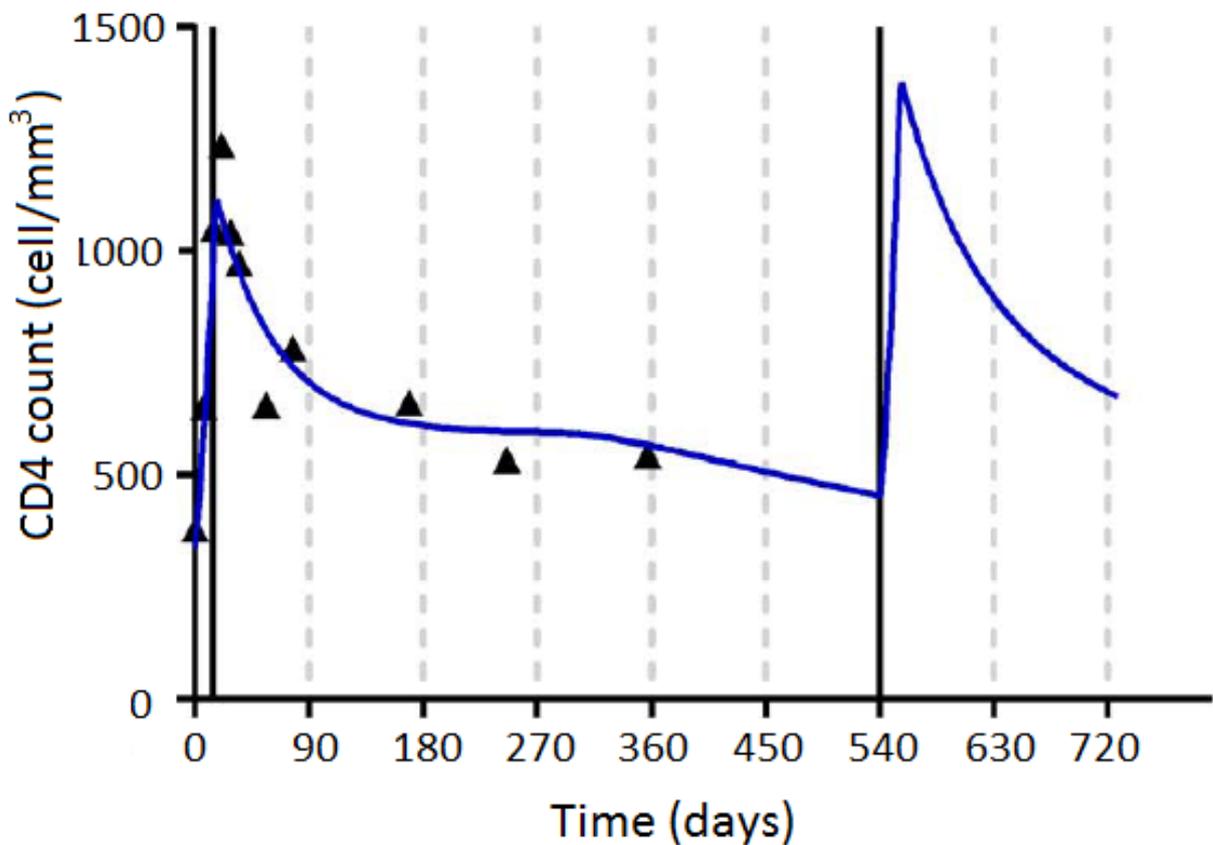


FIGURE 15 – Un des scénarios testé par [Thiébaud et al., 2014]. Les lignes grises pointillées correspondent aux temps des visites ; un nouveau cycle (ligne noire verticale) est administré lorsque le patient est sous 500 CD4 lors d'une visite. La ligne bleue correspond à la prédiction du patient selon le scénario (ici, on considère que l'effet du second cycle est le même que le premier et que l'effet sur la mort cellulaire dure entre neuf mois et deux ans)

injections espacées d'une semaine). Par ailleurs, des injections très régulières pourraient éventuellement faire apparaître des effets secondaires qui ne sont pas observés lors d'un simple cycle ou lors de cycles répétés assez éloignés les uns des autres.

[Thiébaud et al., 2014] ayant développé un modèle mécaniste qui s'ajuste bien aux données et qui donne des résultats biologiques cohérents, ce modèle a été utilisé afin de prédire sur plusieurs patients à quelle fréquence il serait nécessaire de leur administrer un cycle d'IL7, afin de les maintenir au-dessus de 500 CD4 par μL . Plusieurs scénarios ont été simulés, en supposant qu'un deuxième cycle puisse avoir un effet plus faible que le premier cycle administré ; l'ensemble des scénarios testé est décrit par [Thiébaud et al., 2014]. L'effet de l'IL7 sur la mort cellulaire étant un effet à long terme, différentes durées d'effet ont également été simulées. Un exemple de l'un des scénarios testés est présenté Figure 15 et

montre, chez un patient, l'évolution du nombre de CD4 sur une période de deux ans. Pour ce scénario, le temps médian entre deux cycles est estimé à 360 jours ; pour le scénario le plus pessimiste (second cycle n'ayant plus d'effet sur la mort cellulaire, effet diminué de moitié sur la prolifération, et courte durée de l'effet sur la mort cellulaire du premier cycle), ce temps est estimé à 90 jours. Ces durées étant raisonnables, cela a permis de mettre en place les essais INSPIRE 2 et 3, qui évaluent les cycles répétés d'IL7, ce qui souligne l'impact d'un modèle mécaniste sur le développement de l'IL7, et plus généralement sur la recherche clinique.

4 Modélisation des cycles répétés

4.1 Modifications du premier modèle

Dans le but d'améliorer le modèle présenté par [Thiébaud et al., 2014], [Jarne et al., 2017] proposent quelques modifications du modèle dans l'article "Modeling CD4+ T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous Interleukin 7", présenté en Annexe A. Les effets des injections d'IL7 sur π et ρ sont introduits comme étant dose-dépendants à la puissance 0.25 de la dose, ce qui a été déterminé par profil de vraisemblance. De même, la durée de l'effet sur la prolifération a également été déterminée par profil de vraisemblance et fixée à sept jours après chaque injection. L'effet sur μ_Q est un effet de longue durée ; l'effet commence donc à partir de deux jours après une injection, puis reste constant pendant 360 jours (12 mois), avant de diminuer linéairement jusqu'à sa valeur d'origine pendant encore 360 jours. Les effets aléatoires sur λ et ρ ainsi que la transformation logarithmique sont conservés. Le modèle statistique peut donc s'écrire sous la forme :

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}_0 + l_i \\ \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi d_i^{0.25} \mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}} \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}_0 + r_i \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_{Q_0} + \beta_{\mu_Q} f^i(t) d_i^{0.25} \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_{P_0} \end{array} \right. \quad (21)$$

Avec l_i et r_i les effets aléatoires normalement distribués : $l_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\lambda^2)$ et $r_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\rho^2)$. Les effets sur π sont constants pendant sept jours après chaque injection puis disparaissent. N_t^i fournit le nombre d'injections que le patient i a reçues jusqu'au temps t , donc $\mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}}$

TABLE 3 – Estimations du modèle basique modifié par [Jarne et al., 2017]

Paramètre	Nom	Unitées	Estimation moyenne (sd)
λ	Taux de production	cellules. $\mu\text{L}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	19.4 (1.2)
ρ	Taux de réversion	jour $^{-1}$	1.97 (0.19)
π	Taux de prolifération	jour $^{-1}$	0.041 (0.005)
μ_Q	Taux de mortalité des cellules P	jour $^{-1}$	0.104 (0.008)
μ_P	Taux de mortalité des cellules Q	jour $^{-1}$	0.212 (0.04)
β_π	Effet de l'IL7 sur π	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	0.99 (0.06)
β_{μ_Q}	Effet de l'IL7 sur μ_Q	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	-0.31 (0.02)
σ_λ	Écart type des effets aléatoires sur λ	cellules. $\mu\text{L}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	0.25 (0.03)
σ_ρ	Écart type des effets aléatoires sur ρ	jour $^{-1}$	0.53 (0.1)
σ_1	Paramètre de bruit des CD4	cellules $^{0.25}$	0.25 (0.003)
σ_2	Paramètre de bruit des CD4 proliférantes	cellules $^{0.25}$	0.3 (0.02)
VP	Vraisemblance pénalisée		-338.7
VNP	Vraisemblance non pénalisée		-327.4
LVCa			2.558

est une fonction indicatrice qui vaut 1 si une injection a été administrée au cours des sept derniers jours

L'effet sur μ_Q est un effet de longue durée. Si T_t^i est le temps de la dernière injection reçue par le patient i au temps t , alors l'effet sur μ_Q est représenté par la fonction $\beta_{\mu_Q} f(t)$, avec f :

$$f^i(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } 2 + T_t^i < t \leq 360 + T_t^i \\ 1 - (t - 360)/360 & \text{if } 360 + T_t^i < t \leq 720 + T_t^i \\ 0 & \text{if } 720 + T_t^i < t \end{cases} \quad (22)$$

Le modèle d'observation reste le même que pour celui de Thiébaud et al [Thiébaud et al., 2014] présenté Section 3. Les estimations obtenues par NIMROD avec les données des essais INSPIRE sont présentées Table 13.

4.2 Modèle PK-PD

Bien que donnant de bons résultats et des courbes d'ajustement satisfaisantes, l'effet de l'IL7 sur la prolifération a été fixé par profil de vraisemblance comme étant constant durant

TABLE 4 – Estimations des paramètres PK en échelle logarithmique. Table adaptée de la thèse d’Ana Jarne [Munoz, 2015]

Paramètre	Nom	Unités	Estimation
k_a	Taux d’absorption de l’IL7	h^{-1}	-2.67
cl	clairance de l’IL7	h^{-1}	-1.01
k_{pt}	Absorption du plasma vers les tissus	h^{-1}	-4.22
k_{tp}	Absorption des tissus vers le plasma	h^{-1}	-4.22
V_0	Volume de distribution dans le compartiment plasmatique	m^3	-2.55
V_T	Volume de distribution dans le compartiment tissulaire	m^3	-3.10

les sept jours suivant une injection, ce qui paraît trop brusque pour correspondre à la réalité biologique. D’un point de vue biologique, il semble plus pertinent de faire dépendre cet effet de la concentration d’IL7 dans le sang.

La pharmacocinétique(PK) étudie l’évolution d’un médicament dans le corps et peut donc retracer la concentration d’une molécule dans un compartiment donné. La modélisation PK-PD peut être utile dans le cas du VIH, notamment pour suivre l’évolution des antirétroviraux après administration. Dans le cas de l’IL7, l’évolution de la concentration dans le sang après injection est peu connue. Lors de l’essai INSPIRE, des mesures PK ont été effectuées : la concentration dans le sang d’IL7 était mesurée aux heures 0, 2, 4, 6, 24 et 96 après la première injection, ainsi qu’avant la seconde et la troisième injections, et sept jours après la dernière injection. Dans sa thèse supervisée par Rodolphe Thiébaud et Daniel Commenges, Ana Jarne a proposé un modèle PK-PD afin d’introduire un effet de l’IL7 dépendant de sa concentration dans le sang. Pour ce faire, Ana Jarne a formulé un modèle PK-PD inspiré de [Prague et al., 2013b]; il s’agit d’un modèle à trois compartiments : le compartiment local (C_L), représentant le lieu d’administration, le compartiment plasmatique (C_P) et le compartiment tissulaire (C_T). Il peut être écrit comme ceci :

$$\begin{cases} \frac{dC_L}{dt} = -k_a C_L \\ \frac{dC_P}{dt} = \frac{k_a C_L}{V_0} + \frac{k_{tp} V_T C_T}{V_0} - k_{pt} C_P - cl C_P \\ \frac{dC_T}{dt} = \frac{k_{tp} V_T C_T}{V_0} - k_{tp} C_T \end{cases} \quad (23)$$

Les paramètres biologiques intervenant dans le modèle sont présentés Table 4, ainsi que leurs estimations avec NIMROD en échelle logarithmique. Pour une question d’identifiabilité, les taux k_{pt} et k_{tp} sont fixés comme étant égaux.

Afin de tenir compte de la concentration d'IL7 pour définir l'effet sur la prolifération, le paramètre π est modifié pour avoir la forme suivante :

$$\tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi \text{conc}^\nu \quad (24)$$

Par profil de vraisemblance, Ana Jarne a déterminé que le compartiment tissulaire était plus adapté que le compartiment plasmatique pour intervenir dans l'effet de l'IL7, et ν a été déterminé à 0.40, ce qui modifie π de la façon suivante :

$$\tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi C_T^{0.40} \quad (25)$$

Cette modification permet une modélisation plus réaliste de l'effet de l'IL7 plutôt qu'un effet de la dose qui modifie abruptement la prolifération. Cependant, le modèle n'a pas amélioré la vraisemblance ou le LVCa tout en étant beaucoup plus complexe.

C'est pour cette raison qu'un autre type de modification a été testé, avec une forme sigmoïde permettant un effet intermédiaire entre celui présenté équation (25) et le modèle avec la dose. La modification de π est donc écrite :

$$\tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi \frac{1 - e^{-\alpha C_T(t)}}{1 + e^{-\alpha C_T(t) - \gamma}} \quad (26)$$

Le paramètre γ a été estimé à 1.69 et le paramètre α estimé par profil de vraisemblance. Cependant, encore une fois, le modèle n'a pas amélioré la vraisemblance de façon assez importante pour justifier l'utilisation la concentration plutôt que de la dose. Comme ce modèle complexifie l'estimation, le modèle avec la dose est conservé.

4.3 Modèle à effet différentiel et effet cycle

En observant les données, il apparaît que certains patients ont reçu des cycles incomplets. Le nombre de CD4 augmente plus fortement lorsque le patient a reçu un cycle complet que lorsqu'il n'a eu qu'une seule injection ; aucune différence majeure n'est toutefois observée lorsqu'il n'en reçoit que deux par rapport à un cycle complet. On peut donc se poser la question de l'utilité de cette dernière injection. Pour évaluer l'effet de chaque injection à l'intérieur d'un cycle, il est possible d'indiquer que chaque injection est associée à un effet différent. Dans le modèle statistique, ces effets sont représentés par β_{π_k} , avec k valant 1, 2 ou 3 en fonction de la première, deuxième ou troisième injection du cycle.

Lors de la modélisation de cycles répétés, on peut se poser la question de savoir si les cycles répétés ont le même effet que le premier cycle d'induction ou non. En effet, les niveaux de CD4 au début d'un second cycle sont *a priori* plus élevés que les valeurs initiales, le patient recevant un nouveau cycle dès qu'il est mesuré en dessous de 550 CD4 par μL , tandis qu'à l'initialisation, il est nécessairement en dessous de 400 CD4 par μL . Des anticorps contre l'IL7 exogène pourraient aussi apparaître ce qui limiterait l'effet des injections. Pour évaluer si les cycles de la phase de maintenance ont un effet moindre que le premier cycle administré, un effet cycle sur la prolifération est introduit avec le paramètre β_C . Le modèle statistique incorporant cet effet cycle ainsi qu'un effet différent pour chaque injection s'écrit donc de la façon suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}_0 + l_i \\ \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \left[\beta_C \mathbb{1}_{\{C^i(t) > 1\}} + \sum_{k=1}^3 \mathbb{1}_{\{N_t^i = k\}} \beta_{\pi_k} d_i^{0.25} \right] \mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-\tau}^i = 1\}} \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}_0 + r_i \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_{Q_0} + \beta_{\mu_Q} f^i(t) d_i^{0.25} \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_{P_0} \end{array} \right. \quad (27)$$

Avec l_i et r_i les effets aléatoires normalement distribués : $l_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\lambda^2)$ et $r_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\rho^2)$; $C^i(t)$ compte le nombre de cycles et β_C représente l'effet cycle; β_{π_k} est l'effet de l'IL7 sur la prolifération avec $k = 1 \dots 3$. La fonction f de l'effet sur μ_Q est la même que pour le modèle présenté Section 4.1, équation 22.

La Table 5 présente les résultats de l'estimation avec NIMROD en utilisant les données des trois essais INSPIRE. On peut voir que l'effet cycle est effectivement présent et que les cycles de la phase de maintenance sont donc moins efficaces que le cycle initial. L'effet de chaque injection sur la prolifération est de plus en plus faible au sein même d'un cycle, mais les deux premières injections ont des effets à peu près similaires ($\beta_{\pi_1} = 0.93$ et $\beta_{\pi_2} = 0.71$) tandis que la dernière injection est bien plus faible ($\beta_{\pi_3} = 0.23$); ceci confirme que celle-ci est moins efficace, donc potentiellement peu utile. La Figure 16 représente les courbes d'ajustement données par NIMROD sur six patients des essais INSPIRE, les lignes noires correspondant aux courbes d'ajustement, les points noirs les observations, et les lignes verticales les temps des injections.

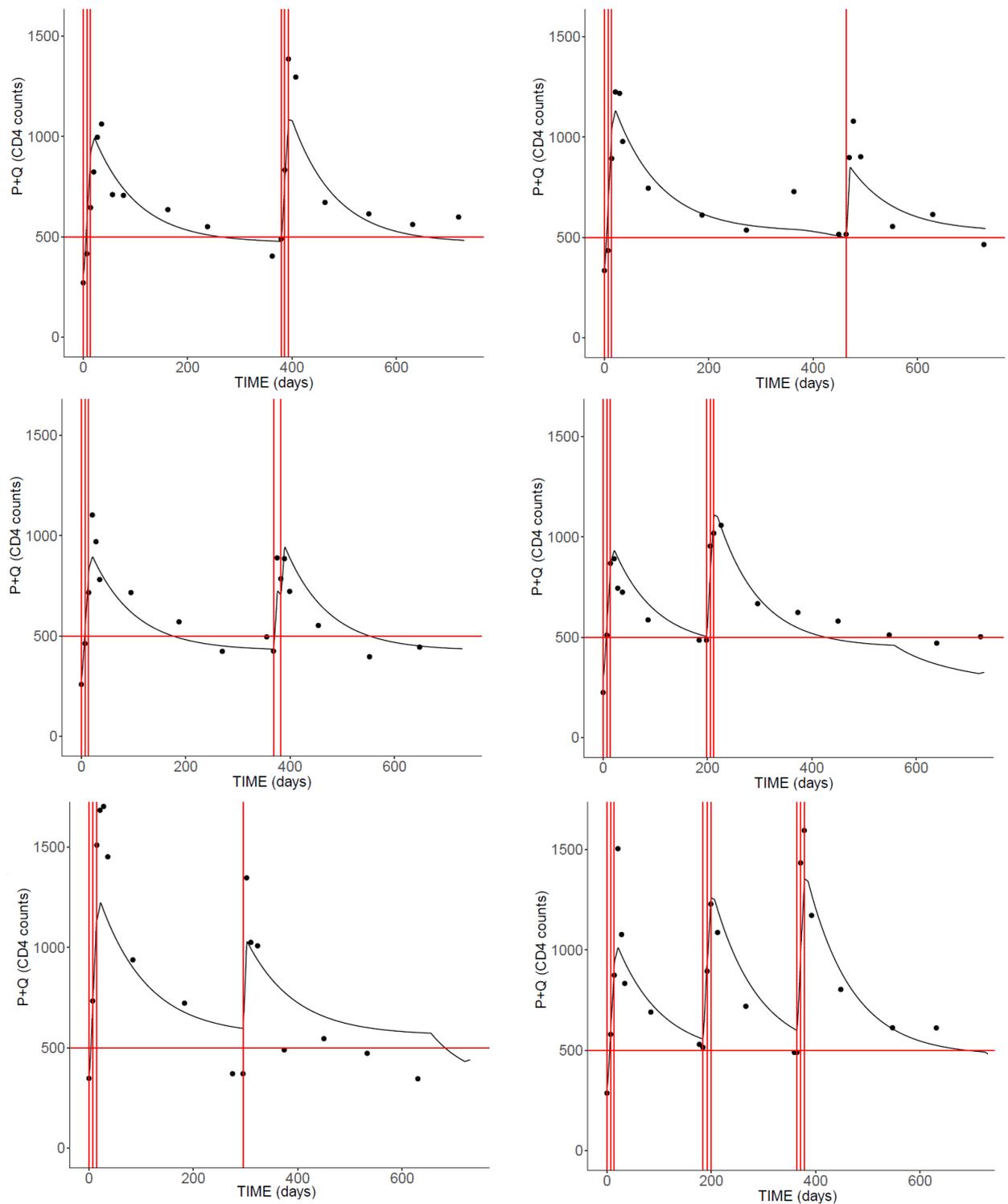


FIGURE 16 – Courbes d’ajustement des CD4 obtenus par NIMROD pour le modèle à effet différentiel et effet cycle, présentées pour six patients de INSPIRE (patients choisis aléatoirement). Points noirs : observations. Lignes noires : courbes d’ajustement données par NIMROD. Lignes rouges verticales : temps des injections. Ligne rouge horizontale : limite de 500 CD4

TABLE 5 – Paramètres du modèle à effet différentiel et à effet cycle et leurs estimations par NIMROD, adapté de [Jarne et al., 2017]

Paramètre	Nom	Unités	Estimation moyenne (sd)
λ	Taux de production	cellules. $\mu\text{L}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	5.32 (0.33)
ρ	Taux de réversion	jour $^{-1}$	2.44 (0.23)
π	Taux de prolifération	jour $^{-1}$	0.06 (0.004)
μ_Q	Taux de mortalité des cellules P	jour $^{-1}$	0.07 (0.005)
μ_P	Taux de mortalité des cellules Q	jour $^{-1}$	0.08 (0.02)
β_{π_1}	Effet de l'IL7 sur π (Injection 1)	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	0.93 (0.04)
β_{π_2}	Effet de l'IL7 sur π (Injection 2)	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	0.71 (0.04)
β_{π_3}	Effet de l'IL7 sur π (Injection 3)	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	0.23 (0.04)
β_{μ_Q}	Effet de l'IL7 sur μ_Q	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	-0.08 (0.006)
β_C	Effet cycle de l'IL7	jour $^{-1}$	-0.16 (0.02)
σ_λ	Écart type des effets aléatoires sur λ	cellules. $\mu\text{L}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	0.24 (0.03)
σ_ρ	Écart type des effets aléatoires sur ρ	jour $^{-1}$	0.52 (0.08)
σ_1	Paramètre de bruit des CD4	cellules $^{0.25}$	0.29 (0.003)
σ_2	Paramètre de bruit des CD4 proliférantes	cellules $^{0.25}$	0.28 (0.02)
VP	Vraisemblance pénalisée		-618.6
VNP	Vraisemblance non pénalisée		-609.4
LVCa			4.76

4.4 Modèle avec Feedback

Par l'homéostasie, les processus biologiques contiennent souvent naturellement un mécanisme de feedback : il s'agit d'adapter la production d'une certaine unité en fonction de l'abondance de celle-ci. Dans le système immunitaire, les cytokines permettent aux différentes cellules immunitaires de communiquer entre elles, et interviennent pour réguler les populations cellulaires. Incorporer ce mécanisme au modèle impliquerait de complexifier celui-ci en ajoutant de nombreux compartiments ; c'est pour cette raison qu'ajouter un terme mathématique de feedback représentant cet effet est plus pertinent. Plusieurs façons d'ajouter ce terme ont été considérées (voir la thèse d'Ana Jarne [Munoz, 2015] pour plus de détails) ; celle qui a été retenue comme la plus adaptée au modèle et aux données est la

TABLE 6 – Paramètres du modèle à effet différentiel, effet cycle et feedback et leurs estimations par NIMROD, adapté de la thèse de Ana Jarne [Munoz, 2015]

Paramètre	Nom	Unités	Estimation moyenne (sd)
λ	Taux de production	cellules. $\mu L^{-1} \cdot jour^{-1}$	1.32 (0.21)
ρ	Taux de réversion	jour $^{-1}$	2.86 (0.24)
π	Taux de prolifération	jour $^{-1}$	0.139 (0.009)
μ_Q	Taux de mortalité des cellules P	jour $^{-1}$	0.079 (0.005)
μ_P	Taux de mortalité des cellules Q	jour $^{-1}$	0.109 (0.02)
β_{π_1}	Effet de l'IL7 sur π (Injection 1)	jour $^{-1} \cdot \mu g^{-1}$	0.81 (0.04)
β_{π_2}	Effet de l'IL7 sur π (Injection 2)	jour $^{-1} \cdot \mu g^{-1}$	0.63 (0.04)
β_{π_3}	Effet de l'IL7 sur π (Injection 3)	jour $^{-1} \cdot \mu g^{-1}$	0.21 (0.04)
β_{μ_Q}	Effet de l'IL7 sur μ_Q	jour $^{-1} \cdot \mu g^{-1}$	-0.06 (0.005)
β_C	Effet cycle de l'IL7	jour $^{-1}$	-0.15 (0.02)
σ_λ	Écart type des effets aléatoires sur λ	cellules. $\mu L^{-1} \cdot jour^{-1}$	0.6 (0.1)
σ_ρ	Écart type des effets aléatoires sur ρ	jour $^{-1}$	0.44 (0.07)
σ_1	Paramètre de bruit des CD4	cellules $^{0.25}$	0.29 (0.004)
σ_2	Paramètre de bruit des CD4 proliférantes	cellules $^{0.25}$	0.3 (0.02)
VP	Vraisemblance pénalisée		-598.0
VNP	Vraisemblance non pénalisée		-584.5
LVCa			4.56

suivante :

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \lambda + 2\rho P - \mu_Q Q - \pi Q \frac{1}{(P+Q)^\nu} \\ \frac{dP}{dt} = \pi Q \frac{1}{(P+Q)^\nu} - \rho P - \mu_P P \end{cases} \quad (28)$$

Le paramètre ν lié au feedback a été estimé par profil de vraisemblance à $\nu = 1$. Le modèle statistique reste le même que celui présenté précédemment, avec un effet différent pour chaque injection et un effet cycle. La Table 6 présente les estimations des différents paramètres du modèle.

Au final, les courbes ajustées restent similaires et le LVCa reste proche de celui trouvé avec le modèle sans feedback, bien que légèrement amélioré (4.567 contre 4.762). Cette différence n'est pas assez importante pour justifier l'ajout de ce terme de feedback, qui complexifie le

modèle d'un point de vue mathématique et en augmente le temps de calcul, sans l'améliorer significativement.

5 Qualité des ajustements

En estimant nos modèles, plusieurs critères nous permettent de nous assurer qu'ils sont satisfaisants. En premier lieu, le LVCa présenté Section 2.3.2 permet de comparer les modèles, tandis que la vraisemblance peut servir d'indication pour vérifier à quel point nous sommes proches des données. Regarder les courbes ajustées individuelles constitue une bonne indication visuelle pour savoir si le modèle est bien adapté : même avec une vraisemblance satisfaisante, il est possible d'avoir par exemple du mal à ajuster un pic de CD4. La Figure 16 montre les courbes d'ajustement de quelques patients, sur lesquelles on peut voir que le modèle semble correspondre aux données et qu'il ne semble pas y avoir de tendances particulières sur les erreurs de prédiction, bien que sur certains patients, le pic observé soit plus haut que les courbes ajustées. Pour s'assurer que notre modèle est satisfaisant, nous avons réalisé plusieurs tests. La Figure 17 représente le QQ-plot pour vérifier la normalité des erreurs sur le nombre de CD4. La Figure 18 montre les résidus en fonction des valeurs prédites pour les CD4 ce qui nous permet de vérifier qu'il n'existe pas de tendance et qu'il y a homoscedasticité.

Outre ces deux tests, nous avons utilisé un Visual Predictive Check (VPC), un outil permettant de vérifier l'adéquation des modèles basés sur des effets mixtes non linéaires. Pour cela, nous avons réalisé 2000 répliques des données des trois essais, en simulant les patients à partir de la loi *a posteriori* du modèle présenté Table 5. Pour les trajectoires de ces patients, nous avons gardé les mêmes temps de mesure que ceux des essais, en ajoutant des erreurs de mesure à l'aide de l'estimation du paramètre de bruit. Cela nous a donc donné 2000 jeux de données identiques en termes de temps de mesure et de nombre de patients à ceux des trois essais INSPIRE, mais dont les valeurs sont simulées avec notre modèle. Le VPC compare alors les percentiles des vraies données à ceux simulés. Comme les temps des cycles répétés varient entre les patients, nous n'avons conservé que les premiers cycles, donc seulement les temps inférieurs à 180, afin que tous les patients n'aient qu'un seul cycle à ce moment. Le VPC du modèle a été réalisé grâce au package `vpc` sur R ; il est présenté Figure 19. Les lignes noires représentent la médiane ainsi les 5 % et 95 % des données observées des essais INSPIRE ; les bandes bleues représentent les intervalles de confiance obtenus avec les données simulées de ces mêmes percentiles. Ici, on peut voir que la plupart du temps, les courbes représentant les données observées se situent bien dans

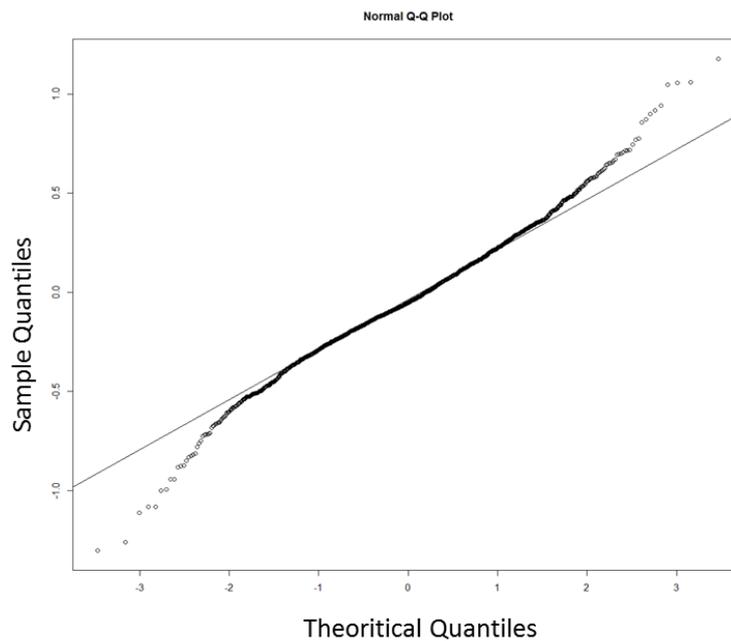


FIGURE 17 – QQ-plot des CD4 pour le modèle

les bandes des intervalles de confiance, ce qui nous rassure quant à l'adéquation de notre modèle aux données. Néanmoins, pour la courbe de médiane, le pic n'est pas parfaitement modélisé. Ceci indique qu'un modèle d'erreur proportionnel serait peut-être plus adapté. Nous avons conscience de cette difficulté à modéliser le pic mais ce qui nous intéresse ici est le comportement à long terme. Cela nous indique également qu'en simulant des données ayant le même design que les essais INSPIRE, à l'aide des *a posteriori* donnés par le modèle, nous pouvons obtenir des données similaires aux vraies données d'INSPIRE.

6 Comparaisons de différents protocoles et investigation de l'utilité de la troisième injection

Le modèle, incluant un effet différent sur π des trois injections d'un même cycle, nous montre que l'effet de la dernière injection est inférieur à celui des deux premières (voir Table 5). De plus, certains patients d'INSPIRE et INSPIRE 2 et 3 ont parfois reçu des cycles incomplets, et si un cycle d'une seule injection semble moins efficace que les cycles complets, les cycles de deux injections n'ont pas paru moins efficaces. Pour ces raisons, nous nous sommes demandé si cette dernière injection était vraiment utile. Afin de vérifier cela, nous avons simulé quatre protocoles ayant des nombres d'injections différentes, dans le but

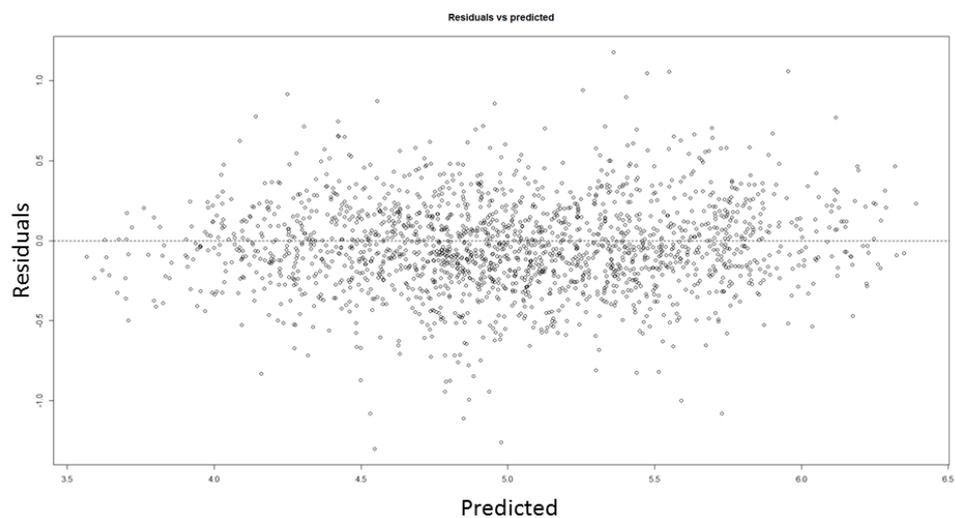


FIGURE 18 – Résidus des CD4 en fonction des valeurs prédites

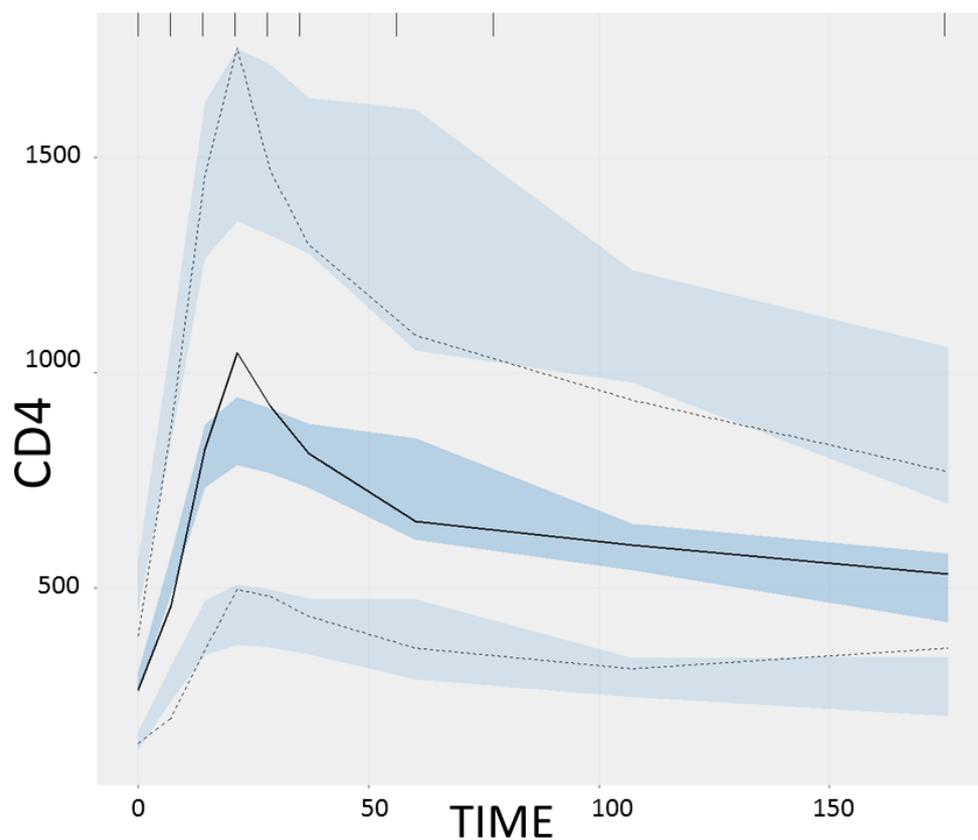


FIGURE 19 – Visual Predictive Check du modèle à effet différentiel et effet cycle.

de les comparer. En utilisant les estimations données par le modèle présenté Section 4.3, nous avons simulé 200 jeux de paramètres selon les distributions *a posteriori* présentées Table 5 ; pour chacun de ces jeux nous avons simulé 100 variables aléatoires afin de disposer de 100 patients par jeu de paramètres. Les critères d'inclusion des études INSPIRE étaient appliqués afin de reproduire une population de "Patients à faible réponse immunologique".

Les quatre protocoles sont simulés sur une durée totale de quatre ans. Le protocole A représente le protocole original de l'étude INSPIRE, avec une visite tous les trois mois et un cycle de trois injections administrées dès que le patient est mesuré en dessous de 550 CD4 par μL . Le protocole B contient un premier cycle d'initiation de trois injections ; les cycles suivants, lors de la période de maintenance, ne comportaient que deux injections. Le protocole C contient également un premier cycle de trois injections, et les suivants de une injection. Enfin, le protocole D ne contient que des cycles de deux injections, y compris pour le premier cycle d'induction. Pour chacun des patients simulés, les trajectoires sont simulées d'après le modèle Section 4.3, et les protocoles sont appliqués. Il convient de noter qu'on connaît la vraie trajectoire ; la décision d'injecter ou non est faite à partir de la courbe simulée et non à partir d'observations simulées, ce qui élimine le paramètre de bruit qui peut engendrer des erreurs de décisions. Ce choix est dû au fait qu'on cherche ici à évaluer l'intérêt des cycles de trois injections par rapport à des cycles ayant moins d'injections, et comparer les protocoles, sans introduire d'erreur de mesure, ce qui permet de voir la contribution directe du nombre d'injections sur les critères sans introduire une autre source d'erreur, donc de variabilité.

Trois critères sont comparés : le nombre total d'injections reçues, le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL , et la moyenne des CD4 du patient sur toute la durée du protocole. Nous avons séparé les résultats en trois catégories : "Faible répondant" (ensemble des patients), "Très faible répondant" (patients dont le compte de CD4 au début était < 200) et "Répondant intermédiaire" (patients dont le compte de CD4 au début était > 300). Les résultats sont présentés Table 7. La médiane de ces critères y est présentée, ainsi que l'écart type lié uniquement à la variabilité des paramètres estimés et non aux effets aléatoires.

On peut remarquer que, pour la population générale des "Faibles répondants", les protocoles A, B, et D sont similaires en termes de temps passé en dessous de 500 CD4 par μL et en termes de moyenne de CD4, tandis que le protocole D est celui avec le moins d'injections (seulement 18 contre 27 pour le protocole A). Cela confirme qu'un protocole avec seulement deux injections par cycle peut augmenter tout aussi efficacement le nombre de CD4 qu'un protocole avec trois injections. Le protocole C, avec des cycles de seulement une injection en phase de maintenance, permet de réduire le nombre d'injections, mais cela se fait au

détriment du temps passé au-dessus de 500 CD4 par μL : on passe de 81 jours en médiane pour le protocole A à 114 jours pour le protocole C. Ceci nous montre qu'une seule injection n'est pas suffisante.

Chez les "Très faible répondant", les résultats sont les mêmes, avec une différence encore plus marquée pour le protocole C en termes de temps passé en dessous de 500 CD4 par μL : le temps y est plus que doublé, avec en médiane de 998 jours pour le protocole C contre 396 jours pour le protocole A.

En revanche, la population des "Répondant intermédiaire" pourrait se contenter de cycles d'une injection : le temps passé en dessous de 500 CD4 μL est le même dans tous les protocoles (cinq jours en médiane) et le protocole C permet de passer de 15 injections pour le protocole A à seulement huit injections. Nous pouvons donc en conclure qu'en général, un protocole avec deux injections à chaque cycle est conseillé, mais que pour les patients dont les valeurs de CD4 à l'origine ne sont pas encore trop faibles (entre 300 et 400), des cycles d'une seule injection pourraient suffire.

Ce travail montre que le protocole utilisé lors des essais INSPIRE n'est pas optimal. Si un protocole avec seulement deux injections semble plus adapté, on peut se demander si l'on pourrait encore améliorer les résultats. Le fait que différentes catégories de patients n'aient pas le même protocole optimal parmi ceux essayés nous indique qu'adapter les traitements aux données des patients pour tenir compte des différentes dynamiques serait plus approprié et améliorerait les bénéfices des injections d'IL7.

TABLE 7 – Comparaison de la médiane (et de l'écart type) de trois critères sur quatre protocoles d'une durée de quatre ans. Les trois critères évalués sont : le nombre d'injections reçues, le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL , et la moyenne des CD4 sur la durée du protocole. Protocole A : cycles de trois injections. Protocole B : un premier cycle de trois injections suivi par des cycles de deux injections. Protocole C : un premier cycle de trois injections suivi par des cycles d'une injection. Protocole D : cycles de deux injections. L'écart type correspond uniquement à l'incertitude sur les paramètres. "Très faible répondant" correspond à un compte initial de CD4 inférieur à 200. "Répondant intermédiaire" correspond à un compte initial de CD4 supérieur à 300. Table issue de [Jarne et al., 2017]

	A	B	C	D
"Faible répondant"				
Nombre d'injections reçues	27 (1.8)	19 (0.9)	13 (1.2)	18 (0.9)
Temps passé sous CD4/ μL (jours)	81 (43.8)	78 (41.1)	114 (63.7)	78 (41.1)
Moyenne des CD4	641 (8.2)	633 (8.4)	599 (4.5)	633 (8.4)
"Très faible répondant"				
Nombre d'injections reçues	39 (5.7)	29 (3.8)	19 (0)	28 (3.8)
Temps passé sous CD4/ μL (jours)	396 (96.6)	409 (102.9)	998 (306.3)	409 (102.9)
Moyenne des CD4	599 (27.8)	591 (28.7)	475 (53.5)	592 (28.8)
"répondant intermédiaire"				
Nombre d'injections reçues	15 (2.2)	11 (1.5)	8 (1.1)	10 (1.5)
Temps passé sous CD4/ μL (jours)	5 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.2)
Moyenne des CD4	650 (8.7)	641 (8.4)	613 (4.9)	642 (8.4)

Chapitre 3 : Optimiser l'administration d'IL7

7 Introduction

Les modèles mécanistes basés sur des équations différentielles et intégrant des effets mixtes (NLME-ODE) ont montré de bonnes qualités, permettant de comprendre l'effet des injections. Grâce à une approche populationnelle incluant des effets aléatoires, ces modèles sont capables de prédire la réponse individuelle aux injections avec une bonne précision. Comme vu dans la Section 6, le protocole originalement proposé pourrait être améliorable, la troisième injection semblant parfois ne pas être nécessaire. Le protocole original prévoit des visites tous les trois mois avec une injection lorsque le patient est mesuré sous 550 CD4 ; les temps des nouvelles injections varient donc selon les patients, bien que le critère de décision soit fixe et pas toujours adapté au patient. Avoir réussi à modéliser la dynamique des CD4 après injections d'IL7 chez ces patients permet d'envisager des protocoles qui tiendraient compte de ces trajectoires individuelles afin de s'adapter au mieux aux patients, et ainsi d'optimiser le traitement.

Deux approches sont ici envisagées : la théorie du contrôle optimal telle que proposée par [Costa et al., 2016], et une approche bayésienne afin d'estimer les effets aléatoires pour ensuite adapter les injections d'IL7, comme [Prague et al., 2012] l'ont proposé pour adapter les doses des traitements antirétroviraux, ou encore [Tomer et al., 2017], qui se basent sur des modèles conjoints pour proposer un planning de visites pour le dépistage du cancer de la prostate. La première approche permet une optimisation globale, tandis que la deuxième permet de mieux tenir compte des questions statistiques, comme l'incertitude sur les paramètres et sur les observations.

8 Contrôle optimal

8.1 Théorie du contrôle optimal

La théorie du contrôle optimal peut être abordée avec deux approches : celle du principe de maximum de Pontryagin [Pontryagin, 2018], et la programmation dynamique [Bellman, 1954], introduite par Bellmann que [Bertsekas, 2005] décrit dans son livre sur le sujet. La première approche peut être appliquée dans le cadre de la résolution de problèmes biologiques

impliquant des ODE, en formulant le problème sous la forme :

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), u(t)) \quad (29)$$

Avec u la fonction contrôle dont la solution de l'équation différentielle dépend. La fonction contrôle u représente l'ensemble des actions sur lesquelles on a un contrôle et que l'on cherche à optimiser, par exemple dans le cadre de traitements, des temps ou des doses à administrer. À partir de cette équation, une fonction de coût est alors formulée, qui dépend de la résolution de l'équation différentielle, donc de la fonction contrôle, reposant sur un équilibre à trouver entre effets positifs et négatifs. Dans le cadre de traitements, cette fonction de coût peut par exemple être définie par des valeurs de biomarqueurs que l'on veut maintenir dans un certain intervalle : des doses élevées peuvent aider à maintenir ces biomarqueurs dans les intervalles voulus, mais, en revanche, impacter négativement d'autres mesures incluses dans la fonction coût.

Déterminer la fonction de contrôle u , donc quelles actions effectuer afin de minimiser la fonction coût, est l'objectif du contrôle optimal. Celui-ci a été utilisé pour optimiser le schéma d'administration de traitements dans le cadre de différentes maladies [Bara et al., 2017, Bayón et al., 2016], comme l'immunothérapie contre le cancer [Cappuccio et al., 2007], ou encore optimiser la vaccination [Pappalardo et al., 2010]. Dans le cadre du VIH, le contrôle optimal permet de déterminer le meilleur schéma d'administration d'antirétroviraux [Fister et al., 1998] ; [Stengel, 2008] utilise le principe de Pontryagin pour optimiser le traitement antirétroviral, afin de limiter les mutations du virus sous traitement ; [Ko et al., 2006] utilisent le principe de programmation dynamique pour optimiser des interruptions de traitement supervisées. Les modèles biologiques ont souvent une part de stochasticité, que ce soit du fait d'une variabilité inter-individus ou d'une stochasticité dans la dynamique observée qui est prise en compte dans les paramètres du modèle. Les modèles stochastiques sont la plupart du temps des combinaisons des phénomènes de diffusion, de mouvement déterministe, et/ou de sauts aléatoires. Dans le cadre de modèles déterministes ayant des sauts d'état stochastiques, le principe de Pontryagin n'est pas utilisable tel quel, d'où l'utilisation de modèles basés sur des Piecewise Deterministic Markov Processes, ou PDMP, introduits par Davis en 1984 [Davis, 1984], qui couvrent de tels processus.

Le cadre mathématique développé par [Costa et al., 2016] est adapté à notre but d'optimisation des injections d'IL7. Cette application du contrôle optimal à l'IL7 a particulièrement été développée en collaboration avec la doctorante Chloé Pasin ; il s'agit d'un des travaux de sa thèse supervisée par Rodolphe Thiébaud et François Dufour. Ce travail a été publié dans

l'article "Controlling IL-7 injections in HIV-infected patients" du Bulletin of Mathematical Biology [Pasin et al., 2018]; l'article peut être trouvé en Annexe B, et le lecteur peut s'y référer pour plus de détails.

8.2 Utilisation des Piecewise Deterministic Markov Processes et notations

Lors d'un processus PDMP, un vecteur d'état x appartenant à un espace d'état X suit un flot défini $\phi(x, t)$ à partir d'un point initial x_0 . Le processus suit ce flot jusqu'à ce qu'un saut se produise à un temps T_1 , soit aléatoirement suivant une loi de Poisson de paramètre η , soit lorsque x atteint une frontière de son espace d'état X . La nouvelle position de x est alors déterminée par une mesure de transition $R(\cdot|\phi(x, T_1))$. Le vecteur d'état x continue de suivre le flot ϕ depuis sa nouvelle position x_1 , jusqu'au prochain saut. Plus formellement, voici les notations qui seront utilisées dans la suite de ce travail, adaptées depuis [Costa et al., 2016] et décrites par [Pasin et al., 2018] dans le cadre de l'IL7 :

- Le vecteur d'état x appartient à l'espace d'état X , un ouvert de \mathbb{R}^n , $n \in \mathbb{N}$. ∂X est la frontière de l'espace d'état X .
- $\phi(x, t) : \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}^d$ est le flot du processus.
- $\Xi = \{x \in \partial X : x = \phi(y, t) \text{ avec } y \in X \text{ et } t \in \mathbb{R}\}$ représente la frontière dite active du processus. On notera ensuite $\bar{X} = X \cup \Xi$. Si le processus atteint la frontière active, un saut se produit.
- $t^* = \inf\{t \in \mathbb{R}_+ : \phi(x, t) \in \Xi\}$ est défini pour tout $x \in \bar{X}$ comme le plus petit temps pour que le flux atteigne la frontière active.
- A est l'ensemble des actions, dans notre cas uniquement possibles lorsque x atteint la frontière active. $A(x) \subset A$ représente l'ensemble des actions possibles pour un x donné.
- η représente le paramètre des sauts aléatoires qui arrivent de façon spontanée selon une loi de type Poisson.
- le noyau de transition $R(\cdot|\phi(x_s, t_s), d)$ donne la position après un saut, en considérant x_s l'état avant le saut, t_s le temps associé, et $d \in A(x_s)$ l'action appliquée si cela est possible.

D'autres notations sont définies par [Costa et al., 2016] de façon plus formelles mais ne sont pas développées ici, soit car elles ne sont pas utilisées pour notre application, soit pour ne pas se focaliser sur des détails techniques qui sont décrits par [Costa et al., 2016] ainsi que par [Pasin et al., 2018]. Le processus est représenté Figure 20. Une fois le processus

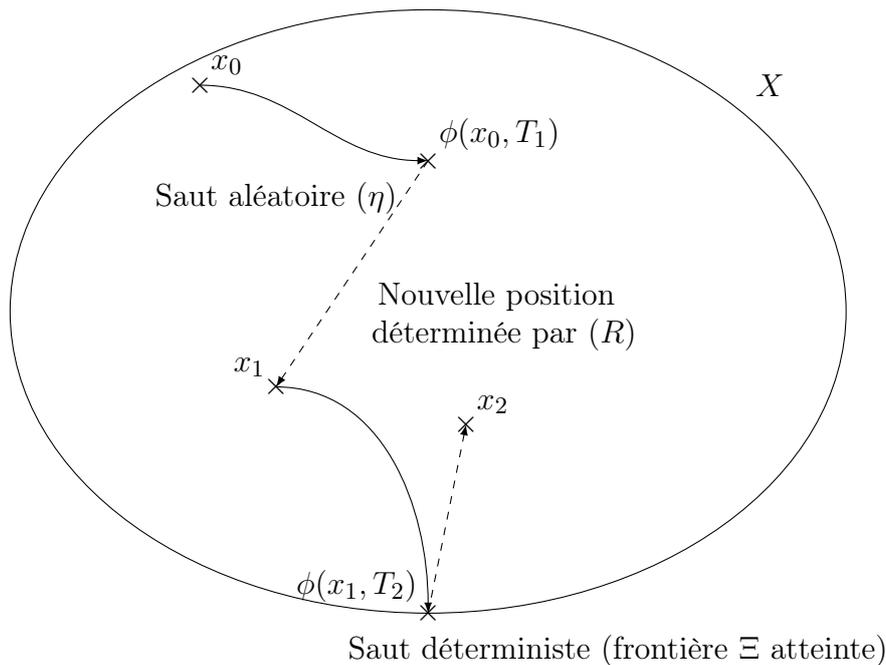


FIGURE 20 – Figure représentant un processus PDMP : le vecteur d'état commence à x_0 et suit le flux ϕ jusqu'à ce qu'un saut aléatoire d'intensité η se produise au temps T_1 . Sa nouvelle position x_1 est déterminée par R , et le processus continue de suivre le flux depuis sa nouvelle position, jusqu'à toucher la frontière Ξ au temps T_2 . Un saut déterministe se produit alors ; la nouvelle position x_2 est calculée avec le noyau R .

décrit, chaque action possible correspond à un coût, un ensemble d'actions représentant une stratégie. Le but du contrôle optimal sera alors de trouver la stratégie qui minimise un critère combinant le coût des actions sur un horizon de temps fini représentant la durée du protocole.

8.3 Adaptation au problème de l'IL7

Une fois les éléments du processus PDMP définis, il a fallu adapter ce cadre mathématique à notre problématique de l'IL7. Pour ce faire, nous avons utilisé une version simplifiée du modèle présenté Section 4.3, du fait du temps de calcul important et de la complexité numérique de la méthode, ce qui sera décrit dans la Section 8.4. Le modèle ODE reste le même, mais ici seule la prolifération π est modifiée par l'administration d'IL7. L'effet cycle n'a pas été pris en compte, mais une stochasticité a été introduite pour représenter le fait que l'effet d'une injection peut durer moins de sept jours, de façon aléatoire. On peut donc écrire $\tilde{\pi} = \tilde{\pi}_0 + \beta_{\pi}^n d(\gamma)^{0.25} \mathbf{1}_{t \in [t_{inj}, t_{inj} + \tau]}$, avec $\gamma = 1, \dots, 3$ représentant l'indice des doses

possibles, $d = (d_0, d_1, d_2)$. Lorsque la dose d_k est injectée, alors $\gamma(d_k) = k + 1$. Dans notre application, d prend les valeurs $d = (0, 10, 20)$; $\gamma = 1$ indique alors une dose nulle, donc l'absence d'injection. τ représente le temps de fin de l'effet de l'injection, stochastique mais inférieur à sept jours. Le patient est supposé parfaitement connu, il n'y a pas de modèle d'observation : la valeur de son nombre de CD4 ($P+Q$) et celle de son nombre de cellules proliférantes (P) sont connues à tout moment, car le patient est observé tous les jours et ses paramètres sont connus. Le but est donc de trouver le schéma d'administration des doses pour que celui-ci soit optimal, et non de déterminer le moment opportun pour administrer un cycle, contrairement à la méthode décrite dans la Section 9. En effet, le moment auquel le patient atteint 500 CD4 est connu : il n'y a donc pas d'erreur possible quant au moment adéquat pour administrer un nouveau cycle. À l'inverse, dans le cas de l'autre approche décrite dans la Section 9, le patient n'est observé que lors de ses visites de contrôle, et ces observations sont faites avec des erreurs de mesure; l'enjeu principal est alors de savoir quand il est nécessaire d'administrer un nouveau cycle.

Le vecteur d'état est défini de la façon suivante : $x = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, q)$, avec γ défini ci-dessus, n le nombre d'injections reçues lors du dernier cycle d'injections (ou du cycle en cours), σ le temps depuis la dernière injection, θ le temps depuis le début du protocole (avec $\theta = 1$ lorsque la première injection est administrée) et p et q les valeurs des compartiments P et Q . Le patient est observé jusqu'à un temps d'horizon fini, noté T_h ; le processus se trouve alors dans un état final appelé Δ , où plus rien ne se passe, tel que $\Delta = (0, 0, 0, T_h, 0, 0)$. On définit alors l'espace d'état comme étant $X = \tilde{X} \cup \Delta$ avec :

$$\begin{aligned} \tilde{X} = \{1, \dots, 3\} \times \{1, \dots, 3\} \times \{1, \dots, T_h - 7(n-1)\} \\ \times \{1, \dots, T_h\} \times \{p_{\min}, \dots, p_{\max}\} \times \{q_{\min}, \dots, q_{\max}\} \end{aligned} \quad (30)$$

Entre le début du processus ($\theta = 1$) et la fin, ϕ est défini de la façon suivante : $\phi(x, t) = (\gamma, n, \sigma + t, \theta + t, P(t, \gamma, n), Q(t, \gamma, n))$ pour $x = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, q)$. À la fin du protocole, on obtient $\phi(\Delta, t) = \Delta$. Ainsi, lorsqu'il n'y a pas de saut, le temps total θ et le temps depuis la dernière injection σ augmentent, les trajectoires de p et q évoluent tandis que les autres paramètres du modèle restent fixes.

Deux types de sauts peuvent intervenir : les sauts aléatoires et les sauts lorsque le processus atteint une frontière (déterministes). Le premier type de saut apparaît ici lorsqu'après une injection, le paramètre π revient à sa valeur de base de façon aléatoire. Ceci est représenté par la variable τ dans la transformation de π : $\tilde{\pi} = \tilde{\pi}_0 + \beta_{\pi}^n d(\gamma)^{0.25} \mathbb{1}_{t \in [t_{inj}, t_{inj} + \tau]}$. La variable τ suit une loi exponentielle de paramètre ν . Si après une injection, la variable τ prend une valeur inférieure à sept, un saut aléatoire se produit, et π reprend sa valeur de

base; γ prend donc la valeur de 1 (correspondant à une dose nulle). Autrement, un saut déterministe se produit, le processus atteignant une frontière. Nous avons défini cinq frontières X_i :

- $\Xi = \{x : \theta = 1\}$ est une frontière artificielle lorsque $\theta = 1$ qui permet de commencer le protocole; à ce moment, la première injection est administrée. Les valeurs p et q prennent les valeurs initiales du patient qui sont connues : P_0 et Q_0 , γ prend la valeur de dose choisie, et $n = 1$.
- $\Xi_2 = \{x : \theta > T_h\}$ est une frontière qui permet d'arrêter le processus lorsque le temps atteint l'horizon; le processus est alors placé dans l'état final.
- $\Xi_3 = \{x : n < 3, \sigma = 7, \theta < T_h\}$ est une frontière atteinte lorsque sept jours se sont écoulés depuis une injection à l'intérieur d'un cycle, et qu'il ne s'agit pas de la dernière injection; une autre injection est dans ce cas administrée. γ prend la valeur de la dose choisie, n augmente de 1, et le temps depuis la dernière injection, σ , passe à 0.
- $\Xi_4 = \{x : n = 3, \sigma > \sigma_{min}, \theta < T_h, p + q < 500\}$ représente la frontière qui permet l'administration d'un nouveau cycle d'IL7 lorsque le compte de CD4 tombe en dessous de 500 par μL . Cela n'est possible que si un certain temps σ_{min} s'est écoulé depuis le dernier cycle. Un nouveau cycle est initié, donc γ prend une valeur supérieure à 1, σ passe à 0 et $n = 1$.
- $\Xi_5 = \{x : \gamma > 1, n = 3, \sigma = 7, \theta < T_h\}$ est une frontière artificielle lorsque l'effet de la dernière injection du cycle d'une dose non nulle dure sept jours; π retourne alors à son niveau de base : γ prend la valeur de 1.

Le noyau R , associé aux transitions possibles lors de sauts spontanés ($x \in \tilde{X}$ ou déterministes $x \in \Xi$), s'écrit donc de la façon suivante :

$$\begin{aligned}
R(dy|x, d) = & \delta_{(\gamma(d), 1, 0, 1, P_0, Q_0)}(dy) \mathbb{1}_{\{x \in \Xi_1\}} + \delta_{\Delta}(dy) \mathbb{1}_{\{x \in \Xi_2\}} \\
& + \delta_{(\gamma(d), n+1, 0, \theta, p, q)}(dy) \mathbb{1}_{\{x \in \Xi_3\}} + \delta_{(\gamma(d), 1, 0, \theta, p, q)}(dy) \mathbb{1}_{\{x \in \Xi_4\}} \\
& + \delta_{(1, n, \sigma, \theta, p, q)}(dy) \mathbb{1}_{\{x \in \Xi_5\}} + \delta_{(1, n, \sigma, \theta, p, q)}(dy) \mathbb{1}_{\{x \in \tilde{X}\}}
\end{aligned} \tag{31}$$

Dans notre application, les actions ne sont possibles que lorsque l'on détermine une dose : le choix est entre une dose de 0, 10 ou 20. Cette action se porte donc sur la valeur γ ; celle-ci est choisie lorsqu'une injection est administrée, donc aux frontières Ξ_1 (début du protocole), Ξ_4 (début d'un nouveau cycle), et Ξ_3 (nouvelle injection lors d'un cycle). Lorsqu'un cycle commence, la dose administrée est nécessairement non nulle, donc $A(x) = \{d_1, d_2\}$ pour $x \in \Xi_1 \cup \Xi_4$. À l'intérieur d'un cycle, on peut choisir parmi toutes les doses possibles, y compris une dose nulle, ce qui correspond à ne pas faire d'injection. Les actions possibles sont donc : $A(x) = \{d_0, d_1, d_2\}$ pour $x \in \Xi_3$. Les sauts aléatoires et les autres frontières ne

correspondent pas à des injections ; aucune action n'est donc possible. Une fois le processus défini, le but est alors d'optimiser le protocole ; la question qu'il convient de se poser est la suivante : quelles actions prendre à chaque fois que nous en avons la possibilité ? Pour y répondre, il est nécessaire de définir une fonction de coût que l'on cherche à minimiser. Nous souhaitons à la fois éviter que le patient passe du temps en dessous de 500, ce qui est possible même en l'observant à tout moment, étant donné qu'un temps minimum σ_{min} entre deux injections est imposé, et éviter un nombre trop élevé d'injections. Cette fonction de coût peut être séparé en deux parties : le coût "graduel" C^g , qui peut arriver au long du flux et prend en compte le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL , et le coût "impulsionnel" C^i qui arrive au moment où l'on touche une frontière correspondant à une injection (et que cette injection est de dose non nulle). Ces deux coûts sont définis de la façon qui suit :

$$\begin{cases} C^g = \frac{1}{30} \mathbb{1}_{p+q < 500} \mathbb{1}_{\theta > 1} \\ C^i = \mathbb{1}_{x \in \Xi_1 \cup \Xi_4} + \mathbb{1}_{\gamma(d) > 1} \mathbb{1}_{x \in \Xi_3} \end{cases} \quad (32)$$

8.4 Contrôle optimal et problèmes numériques

La théorie de contrôle optimal exposée par [Costa et al., 2016] est ensuite adaptée à notre problématique d'IL7, dont le modèle est formulé Section 8.3. Une stratégie possible est définie par $u : X \rightarrow A$, qui à un x donné, associe une action ; l'ensemble de toutes ces stratégies possibles est noté \mathcal{U} . Le but du contrôle optimal est donc de trouver quelle stratégie optimise le coût. Pour cela, à chaque stratégie et à chaque x , un critère d'optimisation \mathcal{V} est défini en fonction du vecteur x , de la stratégie u et des paramètres du modèle (voir [Costa et al., 2016] Section 2.2). Pour chaque $x \in \bar{X}$, la suite de fonctions $\{W_q\}_{q \in \mathbb{N}}$ est définie sur l'espace d'état telle que :

$$\begin{cases} W_{q+1}(x) = \mathfrak{B}W_q(x) \\ W_0 = -K_A \mathbb{1}_{A_{\epsilon_1}}(x) - (K_A + K_B) \mathbb{1}_{A_{\epsilon_1}^c}(x) \end{cases} \quad (33)$$

Avec K_A et K_B des constantes définies par [Costa et al., 2016], $A = \{x \in X : t^*(x) > \epsilon_1\}$, et \mathfrak{B} un opérateur défini par [Costa et al., 2016] qui se construit à partir des éléments du modèle (le noyau R , le flux ϕ , les fonctions de coût C^g et C^i , et ν l'intensité des sauts aléatoires). L'explicitation de cet opérateur figure dans l'article de [Pasin et al., 2018] en Annexe B.

D'après le théorème 1 de [Pasin et al., 2018] et tiré de [Costa et al., 2016], cette suite de fonctions $\{W_q\}_{q \in \mathbb{N}}$ converge vers une fonction W définie telle que :

- $W(x_0) = \inf_{u \in \mathcal{U}} (\mathcal{V}(u, x_0))$ avec \mathcal{V} le critère d'optimisation
- Une fonction $\hat{\psi} : \Xi \rightarrow A$ est mesurable, qui associe une action $\hat{\psi}(z) \in A(z)$ à tout élément de la frontière $z \in \Xi$ tel que :

$$C^i(z, \hat{\psi}(z)) + RW(z, \hat{\psi}(z)) = \inf_{d \in A(z)} \{C^i(z, d) + RW(z, d)\} \quad (34)$$

Ainsi, le coût optimal est obtenu par la valeur $W(x_0)$. La stratégie optimale est obtenue lorsque, alors que le processus atteint un point z de la frontière Ξ , l'action appliquée est celle minimisant le critère $C^i(z, d) + RW(z, d)$ avec $d \in A(z)$. L'objectif est donc de déterminer cette fonction W .

[Pasin et al., 2018] utilisent une approximation de l'opérateur \mathfrak{B} qui permet de considérer que pour tout x , $W_{q+1}(x)$ est une combinaison linéaire d'autres $W_q(x_m)$ qui dépendent du vecteur d'état x . Ainsi, une matrice M , correspondant à toutes les combinaisons de paramètres possibles en ayant discrétisé les valeurs de temps, de p et de q , évalue W_q en chaque point, ce qui permet de calculer l'itération suivante. Construire la matrice et ordonner les indices de façon à ce que celle-ci soit stable d'une itération à une autre (pour que la façon de combiner linéairement les éléments permettant de construire l'itération suivante soit possible) a été une des étapes nécessaires à l'application à notre modèle ; le processus complet est décrit dans [Pasin et al., 2018], Section 4 et Annexe B.

8.5 Etude de simulation

Nous avons estimé les paramètres du modèle d'ODE réduit (effet uniquement sur π et pas d'effet cycle), mais sans inclure de stochasticité avec τ , sur les patients des études INSPIRE. À partir des distributions *a posteriori*, les paramètres de 50 "pseudo-patients" ont été tirés afin de simuler l'efficacité du contrôle optimal sur des patients. Les simulations ont été réalisées par [Pasin et al., 2018] sur un horizon de $T_h = 365$ jours. Pour chaque patient, la valeur de la fonction W est calculée en tout point de la grille grâce à la convergence de la suite $\{W_q\}$, ce qui détermine le coût optimal. Le protocole correspondant à la stratégie optimale est ensuite comparé à cinq protocoles, les protocoles A (trois injections par cycle), B (trois injections au premier cycle puis deux injections), C (trois injections au premier cycle puis une injection), et D (deux injections par cycle) présentés Section 6, et le protocole E avec des cycles d'une injection à chaque fois. Les cycles sont administrés dès que le patient atteint 500 CD4 par μL , si le temps minimum σ_{min} (ici fixé à deux mois) entre deux cycles s'est écoulé. Étant donné qu'il existe une stochasticité induite par la durée de l'effet sur la prolifération π , à chaque patient suivant le même protocole, plusieurs trajectoires sont possibles. Pour

chaque patient, sur chaque protocole, [Pasin et al., 2018] calculent par Monte-Carlo le coût moyen, minimal (lorsque l'effet dure à chaque fois sept jours) et l'écart type.

Les différents protocoles sont comparés Figure 21 en fonction de leur coût et de trois critères : le nombre de CD4 moyen, le temps passé sous 500 CD4 et le nombre d'injections. Les patients ont été séparés, selon leurs niveaux de CD4 à l'origine, en trois catégories : Très faible : $100 < \text{CD4} < 200$; Faible : $200 < \text{CD4} < 300$; Intermédiaire : $300 < \text{CD4} < 400$. On constate que le coût est plus faible sur le protocole suivant la stratégie optimale que sur les autres protocoles, ce indépendamment de la catégorie. En termes de temps passé sous 500 CD4, la stratégie optimale équivaut aux protocoles A, B et D qui sont ceux donnant les valeurs les plus faibles sur ce critère, tandis que les protocoles C et E sont au-dessus. En revanche, le nombre d'injections donne également des valeurs parmi les plus faibles pour la stratégie optimale, comme c'est le cas pour les protocoles C et E, tandis que les protocoles A, B et D comportent plus d'injections. La stratégie optimale est donc la meilleure à la fois en ce qui concerne le temps passé sous 500 CD4 par μL mais aussi au niveau du nombre d'injections, ce qui n'est pas le cas des autres protocoles. C'est sur ces deux critères que la fonction de coût est basée et qui sont donc optimisés ; cela montre que nous avons réussi à optimiser le protocole selon le critère choisi. Le nombre moyen de CD4 est plus élevé sur les protocoles A, B et D que sur le protocole optimal, mais ce critère n'était pas pris en compte pour l'optimisation.

La stratégie optimale est calculée pour chaque patient ; elle diffère donc entre tous les patients. Néanmoins, selon la catégorie à laquelle le patient appartient, des stratégies "types" se profilent. Afin de mettre en évidence ces différentes stratégies, [Pasin et al., 2018] prennent l'exemple de trois patients, appartenant aux catégories "Très faible" (patient 1), "Faible" (patient 2) et "Intermédiaire" (patient 3). Pour le patient 1, la stratégie optimale consiste en deux cycles de deux injections puis des cycles d'une injection. Pour le patient 2, elle consiste en un cycle de deux injections puis des cycles d'une injection. Enfin pour le patient 3, elle consiste uniquement en des cycles d'une injection. Ces stratégies optimales ont la même logique : au début, des cycles de deux injections sont nécessaires pour remonter les niveaux de CD4 du patient ; par la suite les cycles d'une injection permettent de maintenir le patient au-dessus de 500. Le patient va alors avoir des cycles réguliers mais d'une seule injection. La Figure 22 illustre pour les patients 1 ("très faible") et 3 ("intermédiaire") les trajectoires possibles entre le contrôle optimal et le protocole A. La trajectoire correspondant au coût minimum (c'est-à-dire où les effets de l'IL7 ont duré sept jours pleins) figure en lignes pleines ; d'autres trajectoires possibles (dues à la stochasticité impliquant que l'effet de l'IL7 peut durer moins de sept jours aléatoirement) sont en pointillés. On peut voir que le protocole A

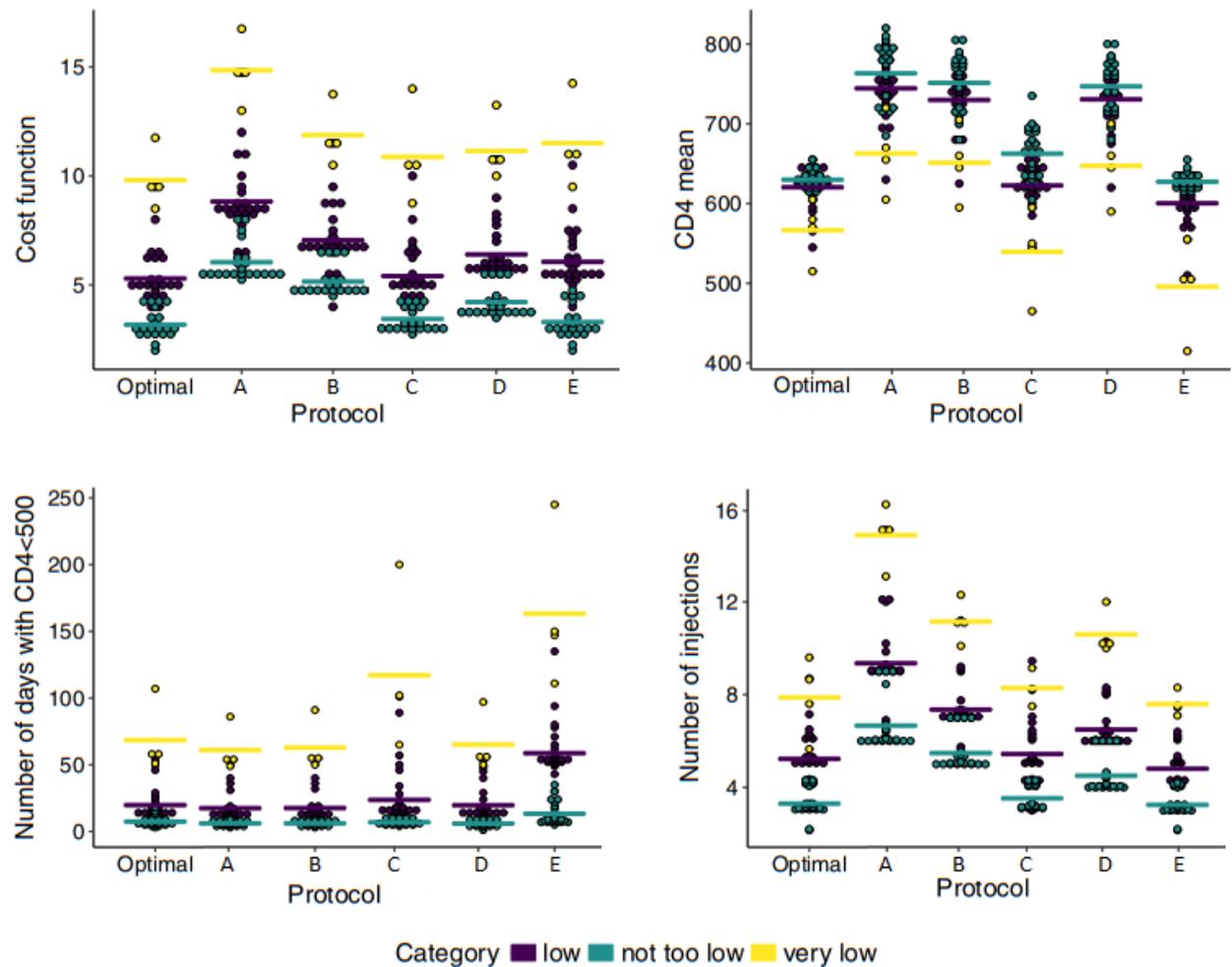


FIGURE 21 – Boxplot de comparaison de différents protocoles sur les critères du nombre moyen de CD4, du temps passé sous 500 CD4 et du nombre d’injections, ainsi que la fonction coût. Les patients sont séparés en trois catégories, selon leurs CD4 à l’origine. Très faible : $100 < CD4 < 200$. Faible : $200 < CD4 < 300$. Intermédiaire : $300 < CD4 < 400$. Adapté de [Pasin et al., 2018]

implique des cycles plus espacés mais de trois injections à chaque fois, tandis que la stratégie optimale cherche à remonter le patient au-dessus de 500 CD4 par μL dans un premier temps, puis à le maintenir au-dessus de cette limite, grâce à des cycles d'une seule injection à chaque fois. Les différents critères et coûts des protocoles sur les patients 1, 2 et 3 sont présentés dans l'article de [Pasin et al., 2018], qui se trouve en Annexe B.

Ainsi sur les 50 patients, nous pouvons constater que la stratégie optimale est trouvée et que les critères que nous voulions optimiser sont bel et bien meilleurs que les autres stratégies testées. Dans [Pasin et al., 2018], on note que le coût associé à la stratégie optimale est très proche du coût optimal déterminé avec la fonction W ; ceci confirme que les approximations numériques ayant dû être faites permettent tout de même de déterminer quelle est la stratégie optimale (ou s'en approchant grandement). Bien que le modèle ait dû être simplifié et que certains impératifs ne soient cliniquement pas possibles (comme une observation à chaque temps), cette étude est une "preuve de concept", et a réussi à mettre en évidence le fait que le contrôle optimal, tel que décrit par [Costa et al., 2016], peut s'appliquer à notre problématique de l'IL7 ; plus généralement, qu'il trouve sa place dans nos recherches d'améliorations de traitements. Les stratégies "types" selon la valeur du patient à l'origine constituent quant à elles de bons indicateurs, pour effectuer des recommandations selon les stratifications des patients.

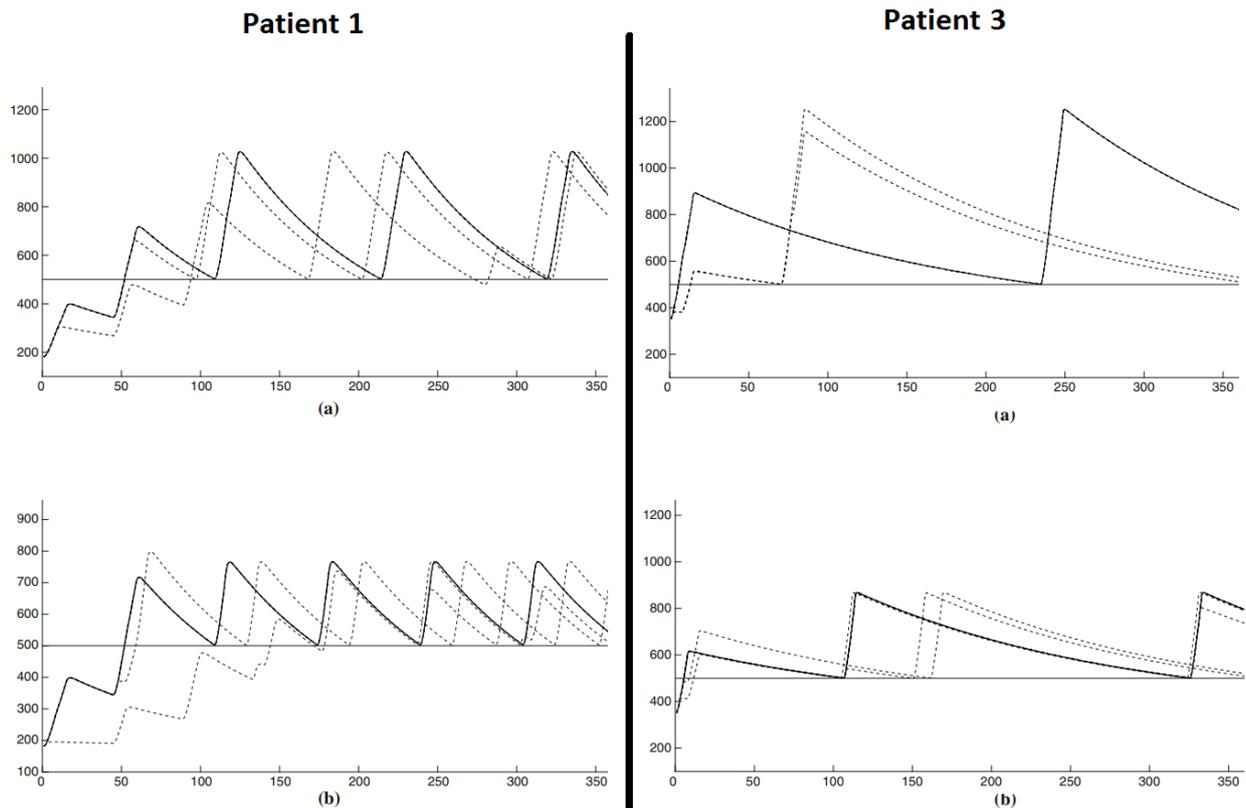


FIGURE 22 – Comparaison des trajectoires pour les patients 1 et 3, en haut (a) la trajectoire du protocole A, en bas (b) la trajectoire selon la stratégie optimale. Les lignes pleines indiquent la "meilleure" trajectoire, c'est-à-dire celle où l'effet de l'IL7 dure sept jours à chaque fois, les lignes pointillées d'autres trajectoires possibles pour le même patient et la même stratégie lorsque l'effet de l'IL7 est stochastique. Adapté de [Pasin et al., 2018]

9 Approche bayésienne

9.1 Objectifs et méthode générale

L'approche par contrôle optimal permet d'optimiser le nombre d'injections administrées de façon globale mais présente des lacunes pour son application clinique en cas concrets. Comme expliqué Section 8.3, elle suppose que la trajectoire et les paramètres individuels du patient sont parfaitement connus, et que celui-ci est observé en continu, ce qui permet de savoir quand le patient atteint la limite des 500 CD4, donc d'administrer un cycle d'IL7 au bon moment.

En réalité, le patient n'est observé que lorsqu'il rend visite à son médecin, pour une visite de contrôle ou pour recevoir des injections, et les erreurs de mesure font que sa trajectoire n'est pas connue. Pour cette raison, le protocole d'INSPIRE 2 et 3 contrôlait le patient tous les trois mois, et un nouveau cycle était administré lorsque le nombre de CD4 du patient était mesuré en dessous d'un seuil de 550 CD4 par μL , en ayant pour but de le maintenir au-dessus de 500 CD4. Cette limite fixée à 550 CD4 prend une légère marge, d'une part car le patient n'est vu que tous les trois mois, et d'autre part à cause des erreurs de mesure possibles. Cependant, les patients ayant des dynamiques de CD4 différentes entre eux, ce critère fixe n'est pas toujours adapté. Le taux de CD4 va rapidement décroître chez certains, ce qui fait que, même s'ils sont mesurés au-dessus de 550 CD4, ils passeront un temps significatif en dessous de 500 avant le prochain rendez-vous. Chez d'autres, au contraire, la décroissance est lente, et cette limite de 550 sera trop élevée ; ils risquent de se voir administrer un nouveau cycle inutilement. Enfin, les erreurs de mesure, parfois assez importantes, font que se baser uniquement sur une seule mesure pour prendre une décision n'est pas très adapté. Pour y remédier, nous proposons quatre protocoles adaptatifs basés sur des prédictions réalisées avec les observations du patient et le modèle mécaniste présenté Section 4.3. Le but de ces protocoles est de limiter le temps passé en dessous de 500 CD4, tout en contrôlant le nombre d'injections reçues. Ce travail a fait l'objet d'une publication "Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts" acceptée dans le journal *Statistics in Medicine*, et qui se trouve en Annexe C.

Le modèle mécaniste présenté Section 4.3 modélise la dynamique des CD4 après un cycle d'IL7. Les paramètres du modèle ont été estimés sur les données des essais INSPIRE avec NIMROD, ce qui nous donne les paramètres de population. Seuls deux effets aléatoires tiennent compte de la variabilité inter-individuelle : les taux de production λ et de réversion ρ . Sur ces deux paramètres, nous disposons de la moyenne estimée sur la population ainsi

que de la variance de leurs effets aléatoires, σ_λ^2 et σ_ρ^2 . Pour prédire la trajectoire d'un nouveau patient, il suffit donc de connaître ces deux paramètres. Avec les estimations des paramètres du modèle et l'information du patient i disponible au temps k , que l'on appelle $H_i^{t_k}$, nous utilisons un algorithme MCMC pour échantillonner la distribution *a posteriori* des paramètres individuels λ_i et ρ_i . La trajectoire des CD4 donnée par le modèle mécaniste dépend simplement d'un jeu de paramètres ξ^i ; ainsi, en disposant de ce jeu de paramètres, on connaît parfaitement l'évolution des CD4. Pour une distribution des paramètres donnée, on peut calculer la distribution de n'importe quelle quantité liée à l'évolution des CD4. Ces prédictions sont alors utilisées pour adapter le traitement du patient. Lorsque le patient vient par la suite pour une nouvelle visite de contrôle ou l'administration d'un cycle d'IL7, de nouvelles mesures sont disponibles. L'information disponible sur ce patient est donc mise à jour : $H_i^{t_k} \subset H_i^{t_{k+1}}$; la prédiction devient ainsi de plus en plus précise.

Pour échantillonner les effets aléatoires, nous utilisons un algorithme MCMC appelé Metropolis Within Gibbs [Gilks et al., 1995]. Pour cela, à chaque itération q du MCMC, les valeurs λ_{iq} et ρ_{iq} sont échantillonnées successivement depuis une fonction instrumentale : dans notre cas, il s'agit de l'*a priori*. Lors de la première visite de contrôle, donc de la première réalisation du MCMC, cet *a priori* est simplement la loi postérieure estimée par NIMROD : l'écart type est celui estimé par NIMROD sur le paramètre (respectivement, $sd_\lambda = 0.061$ et $sd_\rho = 0.093$ sur les paramètres en échelle logarithmique, voir [Jarne et al., 2017]), combiné à l'écart type de l'effet aléatoire (respectivement, $\sigma_\lambda = 0.24$ et $\sigma_\rho = 0.52$, voir Table 5), la variabilité de ces paramètres venant à la fois de l'erreur d'estimation et de la variabilité inter-individuelle. Pour les contrôles suivants, la distribution donnée par le MCMC précédent est utilisée comme nouvel *a priori*.

Une fois que la valeur λ_{iq} est échantillonnée depuis la fonction instrumentale, celle-ci est comparée à la valeur précédente : $\lambda_{i(q-1)}$. Le rapport de vraisemblance entre les deux valeurs multiplié par le rapport de probabilité d'être échantillonnée depuis l'*a priori* est calculé. Si ce rapport est supérieur à 1, la nouvelle valeur est alors "meilleure" que l'ancienne et est donc conservée. Si le rapport est inférieur à 1, la nouvelle valeur est conservée avec une probabilité égale à la valeur du rapport. Si cette nouvelle valeur n'est pas conservée, alors λ_{iq} prend la valeur de $\lambda_{i(q-1)}$. Lorsque la valeur de λ_{iq} est validée, le même processus est répété pour ρ_{iq} . Le processus est répété un nombre de fois suffisant, ce qui nous donne une estimation de la distribution du jeu paramètre $\hat{\xi}^i$ du patient i .

La vraisemblance, utilisée lors de la procédure, est celle présentée par [Guedj et al., 2007] :

$$L_i = \prod_{m=1}^M \prod_{j=1}^{K_m} \frac{1}{\sigma_m \sqrt{2\pi}} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{Y_{mj}^i - g_m(t_{ijm}, \xi^i)^{0.25}}{\sigma_m} \right)^2 \right]$$

Comme présentée par Van der vaart [Van der Vaart, 2000] d'après le théorème de Doob, la distribution du paramètre $\widehat{\xi}^i$ avec les données du patient i au temps t_k ($H_i^{t_k}$) converge vers le Dirac de la vraie valeur des paramètres, $\delta(\xi^i)$, lorsque k tend vers l'infini.

Nous avons proposé deux approches de protocoles adaptatifs basés sur les prédictions : la première approche est basée sur un critère adaptatif d'injections (ACI) et la seconde sur un temps adaptatif des injections (ATI). Chacune des approches possède un protocole alternatif, où les injections peuvent aussi être adaptées à l'intérieur d'un cycle, ce qui nous donne au total quatre protocoles.

9.2 Vérification sur des données réelles

Le modèle mécaniste a montré une bonne adéquation aux données réelles INSPIRE, ce qui nous a conduits à l'utiliser pour échantillonner les distributions et pour prédire la dynamique des CD4. Cependant, nous devons nous assurer que la méthode présentée Section 4.1 permet bien de prédire lorsqu'il s'agit de vraies données. Pour ce faire, nous avons exclu 10 patients de nos données, puis de nouveau estimé les paramètres du modèle mécaniste sur le jeu de données réduit. Pour un patient exclu i et à chaque temps de contrôle (en général tous les trois mois), l'algorithme MCMC nous donne une distribution de la concentration de CD4 aux temps d'observations t_j . À chaque itération q du MCMC, un jeu de paramètres ξ^{iq} est échantillonné, ce qui nous donne une valeur de CD4 aux temps d'observations du patient t_{ij} : $CD4_{jq}^i = P(t_{ij}, \xi^{iq}) + Q(t_{ij}, \xi^{iq})$. En ajoutant la variable de bruit, dont l'écart type a été estimé Table 5, on obtient aussi une valeur d'observation prédite : $Y_{1jq}^i = (CD4_{jq}^i)^{0.25} + \epsilon_{1jq}^i$. Ayant ces deux valeurs à chaque itération, on obtient une distribution de la valeur prédite de CD4 et des observations à chaque temps t_{ij} . La Figure 23 présente ces distributions pour quatre de ces patients exclus. Les distributions sont prédites à partir du troisième mois, en utilisant les données précédentes, et mises à jour à chaque visite. La ligne noire représente la moyenne des distributions prédites ; la bande bleu clair représente 95% de l'intervalle de crédibilité, la bande bleu foncé représente 95% de l'intervalle de prédiction des observations. Ces deux intervalles sont calculés en éliminant 2.5% des valeurs extrêmes de chaque côté de la distribution. Comme on peut le voir, les observations se trouvent effectivement dans les intervalles de prédiction des observations, ce qui est un bon indicateur de la bonne calibration de nos prédictions.

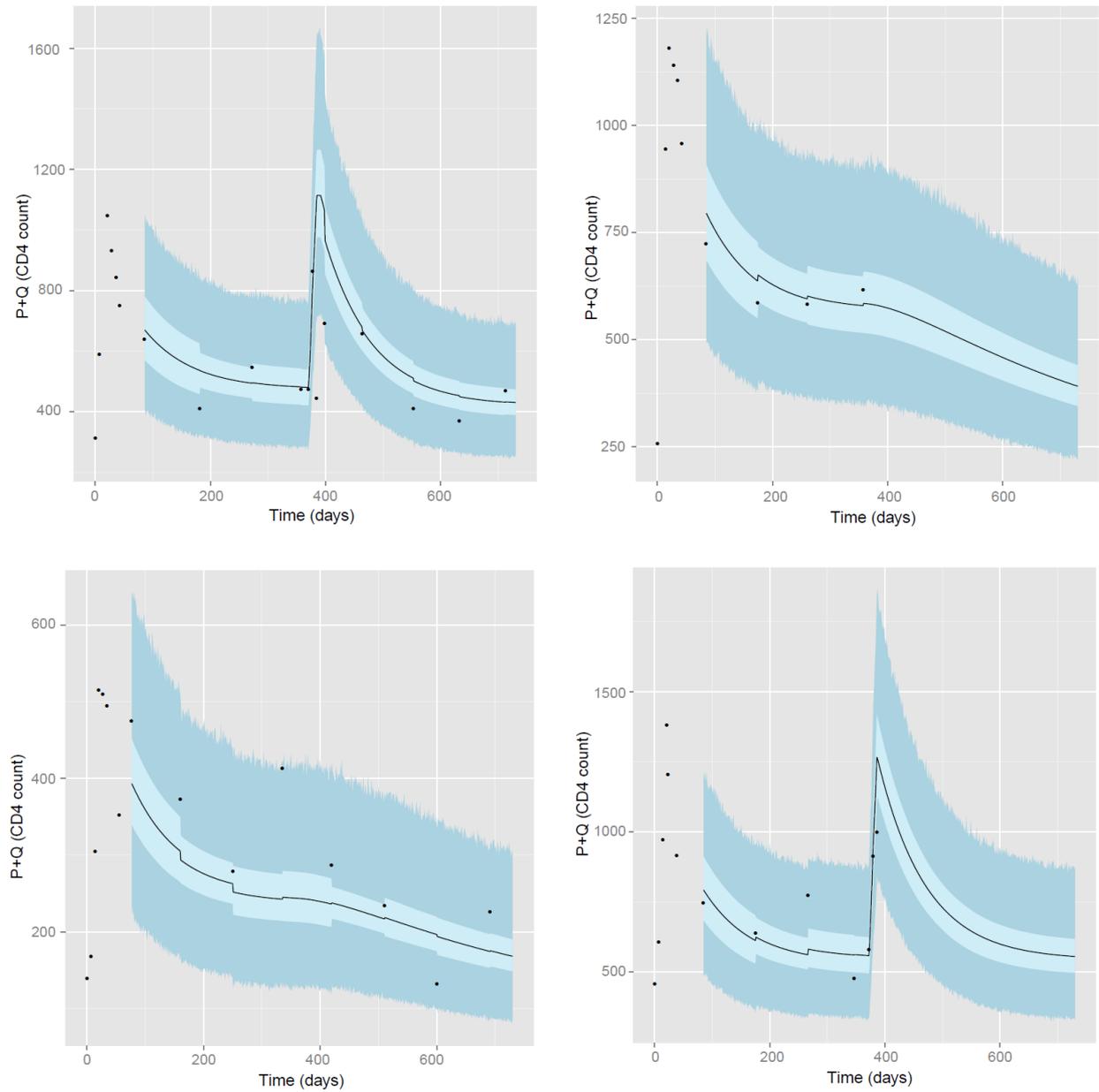


FIGURE 23 – Exemple sur les données de quatre patients des essais INSPIRE. Données et prédiction de l'évolution des CD4 par notre méthode ; les trajectoires sont prédites à partir de la première visite de contrôle (à trois mois) puis à chaque visite de contrôle. Points noirs : observations. Courbe noire : moyenne des prédictions. Bande bleu clair : 95% de l'intervalle de crédibilité des trajectoires des CD4. Bande bleu foncé : 95% de l'intervalle de prédiction des observations.

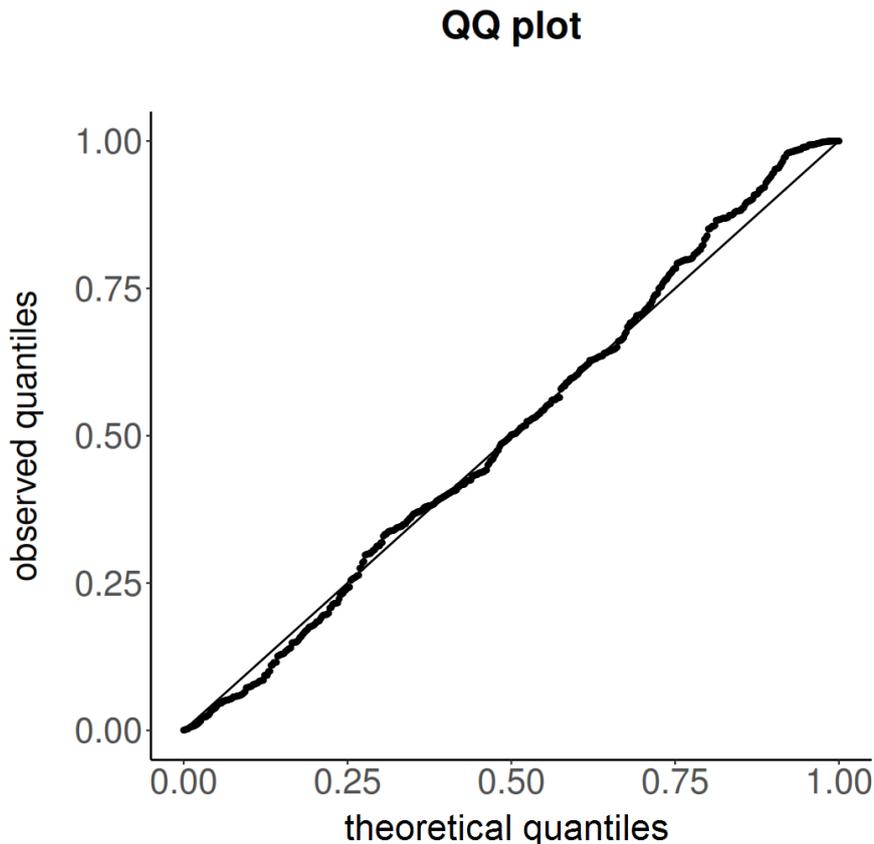


FIGURE 24 – QQ-plot des quantiles observés VS quantiles prédits avec notre méthode

Afin de nous assurer qu'il n'existait pas de tendance et que les observations sont bien réparties dans les distributions prédites, nous avons réalisé une analyse de quantile. Le processus précédent est répété 10 fois, ce qui nous donne un total de 100 patients qui ont été exclus des données pour lesquels les distributions des observations sont ensuite prédites. Les quantiles des données observées dans les observations prédites sont évalués grâce à un QQ-plot, présenté Figure 24. On peut y voir qu'effectivement, les quantiles observés sont les mêmes que les quantiles prédits, ce qui nous confirme la justesse de nos prédictions.

9.3 Présentation des protocoles

Nous proposons quatre protocoles adaptatifs. Dans le reste de ce document, nous désignerons le protocole original des essais INSPIRE par le terme ORI (pour "original"). Ce protocole consiste en un premier cycle de trois injections, puis des visites tous les trois mois avec une administration d'un nouveau cycle dès que le nombre de CD4 chez le patient est mesuré en dessous de 550 CD4. Cependant, nous n'imposons pas de nombre maximum de cycles ou de durée minimale entre deux cycles, bien que le fait que le patient n'ait de visites

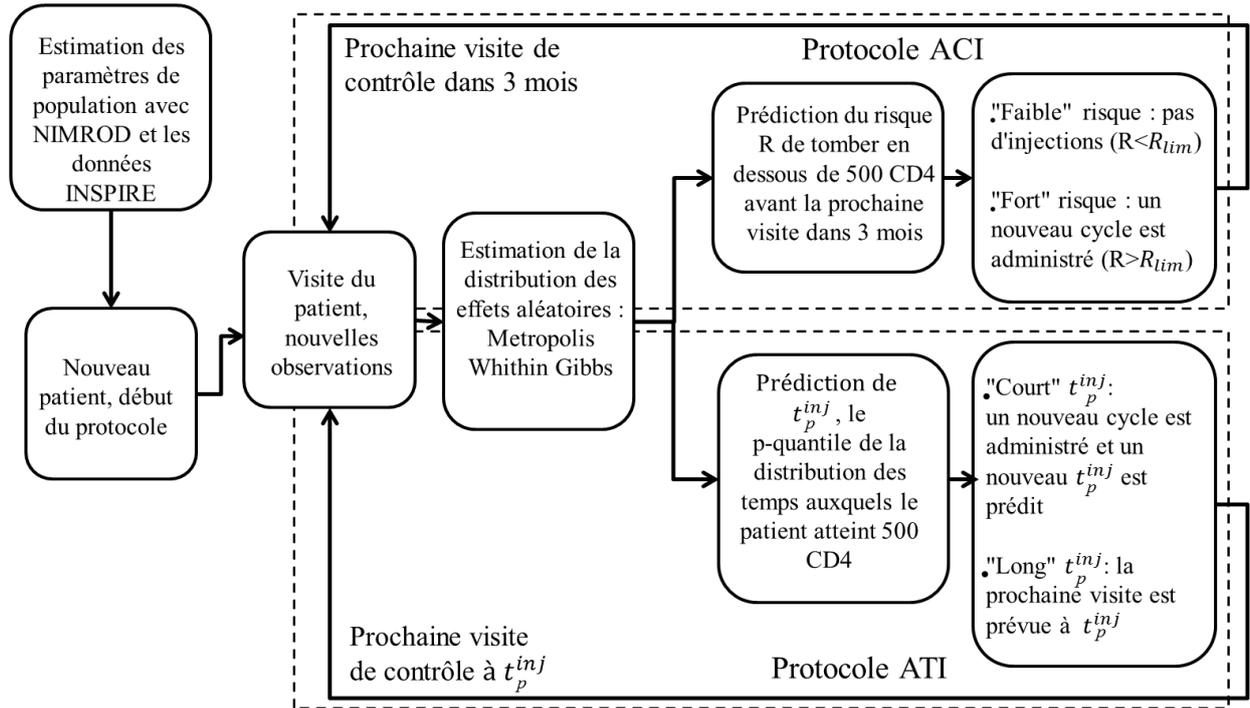


FIGURE 25 – Flowchart des différents protocoles.

de contrôle que tous les 3 mois impose qu'il y ait ce temps-là entre deux cycles au minimum.

9.3.1 Adaptive Criterion of Injections (ACI)

Le protocole ACI conserve des visites de contrôle tous les trois mois, tout comme le protocole ORI, mais adapte le critère des injections en fonction du patient, au lieu d'avoir un critère fixe à 550 CD4. Pour cela, à chaque visite de contrôle, nous prédisons le risque R que la concentration de CD4 passe en dessous de la limite de 500 par μL avant la prochaine visite de contrôle, si un nouveau cycle n'est pas administré à cette visite. Avec le MCMC, nous obtenons une distribution des paramètres aléatoires comme présenté Section 9.1, ce qui nous donne directement la distribution des CD4 trois mois plus tard, donc le calcul de R :

$$R(\hat{\xi}^i | H_i^{t_k}) = P(g_1(t_k + t_{\text{visit}}, \hat{\xi}^i) > 500 | H_i^{t_k}),$$

avec t_{visit} correspondant au temps entre deux visites de contrôle, ici trois mois. La valeur du risque R est alors comparée à un risque limite, R_{lim} (par exemple 10%). Si $R > R_{lim}$, alors le risque que le patient passe en dessous de 500 CD4 par μL est trop grand ; un nouveau cycle est donc administré. Si, au contraire, $R < R_{lim}$ alors un nouveau cycle n'est pas nécessaire, et le patient revient à la prochaine visite de contrôle trois mois plus tard. À chacune de ces

visites, le MCMC donne à nouveau la distribution des paramètres du patient, et est mis à jour avec les nouvelles observations ; un nouveau risque R est alors calculé, les décisions sont prises grâce à cette valeur et tiennent ainsi compte de toutes les mesures du patient et de sa dynamique propre pour ajuster le traitement.

9.3.2 Adaptive Time of injection (ATI)

Les visites de contrôle trimestrielles ont l'avantage d'être similaires au protocole mis en place et permettent de revoir le patient régulièrement. Cependant, certains patients auraient besoin de visites plus fréquentes, tandis que d'autres peuvent avoir des visites plus espacées, ce qui évite des déplacements et des mesures inutiles. Pour adapter les temps des visites du patient afin qu'il ne vienne que lorsqu'il en a besoin, nous proposons le protocole ATI, où les temps de visites sont adaptés selon les caractéristiques du patient. Le patient commence un premier cycle d'injections, et sa première visite de contrôle a lieu trois mois plus tard. On note t^{inj} tel que $g_1(t^{\text{inj}}, \widehat{\xi}^i) = 500$, le temps auquel le patient atteindra cette limite de 500 CD4 par μL . À partir de la première visite de contrôle, le MCMC nous permet d'échantillonner la distribution des paramètres du patient, donc la distribution des t^{inj} . À partir de cette distribution, t^{inj_p} le p quantile (par exemple le 0.1 quantile) de cette distribution est sélectionné : $\mathcal{P}(t^{\text{inj}} < t_p^{\text{inj}}) = p$. Cela nous donne le temps auquel le patient devrait revenir, car cela représente le moment où il pourrait atteindre la limite de 500 CD4 par μL avec un risque p . Si ce temps est plus faible qu'une limite de temps fixée, dans notre cas un mois, alors il n'est pas nécessaire de faire revenir le patient aussi rapidement ; un nouveau cycle est donc administré immédiatement. Si le temps t^{inj_p} est supérieur à la limite, le patient revient à ce temps-là. Nous avons fixé le temps minimum entre la fin d'un cycle et le début du suivant à un mois, afin d'éviter une fréquence trop élevée d'administration des cycles ; ce temps minimum étant cliniquement pertinent.

9.3.3 Adaptation du nombre d'injections : Protocoles ACIC et ATIC

Au cours de la Section 4.3, nous avons remarqué que trois injections n'étaient pas forcément pertinentes : d'une part l'estimation du β_{π_3} montre que la dernière injection a un effet bien plus faible que les deux premières ; d'autre part, la simulation des quatre protocoles Section 6 conclut qu'un protocole à deux injections au lieu de trois permet de diminuer globalement le nombre d'injections reçues sans augmenter le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL . L'approche par le contrôle optimal présentée Section 8 montre que des cycles à deux injections optimisent souvent le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL par

rapport au nombre d'injections. Ici nous proposons une alternative aux protocoles ACI et ATI en choisissant le nombre d'injections à administrer à chaque cycle. Ce choix est basé sur un principe : diminuer le cycle d'une injection est acceptable si cela n'influence pas la prochaine visite. Il s'agit donc d'une optimisation "locale" qui s'intéresse à l'impact de la décision de modifier le nombre d'injections, mais seulement à un terme relativement court. Contrairement au contrôle optimal, il n'est donc pas possible de savoir si une décision, par exemple celle d'administrer seulement deux injections au lieu de trois, aura au final un impact négatif sur la globalité du protocole pour le patient. Cependant une étude de simulation présentée Section 9.4 permet de comparer, sur de nombreux critères, les protocoles, donc de voir si l'adaptation du nombre d'injections que nous proposons a un impact positif. Nous proposons par conséquent une modification des protocoles ACI et ATI que nous appelons respectivement ACIC et ATIC, le C à la fin des noms de protocoles représentant le fait que le nombre d'injections est adapté à l'intérieur d'un cycle.

- Protocole ACIC : lorsque l'on prend la décision d'administrer un nouveau cycle, la question est de savoir si le choix de diminuer le nombre d'injections influera celui d'administrer un cycle d'injections ou non à la prochaine visite de contrôle. Pour cela, nous comparons le risque de tomber en dessous de 500 CD4 à deux visites de contrôle plus tard (puisque à la visite actuelle, la décision d'un nouveau cycle est déjà prise, ce sera donc à la prochaine visite que l'on devrait calculer ce risque 3 mois plus tard pour prendre une décision) dans le cas où l'on administre un cycle de trois, deux ou une seule injection : $R(\widehat{\xi}_j^i | H_i^{t_k}) = \mathcal{P}(g_1(\widehat{\xi}_j^i, t_k + 2t_{\text{visit}}) > 500 | H_i^{t_k})$, avec j ($j = 1, \dots, 3$) étant le nombre d'injections du cycle, $\widehat{\xi}_j^i$ dépendant du nombre d'injections comme présenté dans l'équation (44). Si, dans tous les cas, un cycle d'injections sera nécessaire à la prochaine visite, c'est-à-dire que $R(\widehat{\xi}_3^i | H_i^{t_k})$ est supérieur à R_{lim} , on considère que le patient aura besoin d'un cycle de trois injections. Si ce n'est pas le cas et que $R(\widehat{\xi}_2^i | H_i^{t_k})$ et $R(\widehat{\xi}_1^i | H_i^{t_k})$ sont tous les deux inférieurs à R_{lim} , une seule injection est administrée : cela signifie qu'une seule injection plutôt que deux ou trois ne changera pas la décision de la prochaine visite. Si $R(\widehat{\xi}_2^i | H_i^{t_k})$ est inférieur à R_{lim} mais que ce n'est pas le cas de $R(\widehat{\xi}_1^i | H_i^{t_k})$, un cycle de deux injections est administré : le fait de diminuer à une seule injection impliquerait qu'il sera nécessaire au prochain cycle d'administrer à nouveau un cycle d'injections, ce qui ne serait pas le cas avec deux injections. Si seulement $R(\widehat{\xi}_3^i | H_i^{t_k})$ est inférieur à R_{lim} , un cycle de trois injections est nécessaire.
- Protocole ATIC : Lorsque l'on prend la décision d'administrer un nouveau cycle, le prochain t^{inj_p} est calculé dans les cas où une, deux ou trois injections sont adminis-

trées : $t^{\text{inj}1_p}$, $t^{\text{inj}2_p}$ et $t^{\text{inj}3_p}$. La différence relative du temps de prochaine visite entre deux et trois injections est alors calculée : $d_3 = \frac{t^{\text{inj}2_p} - t^{\text{inj}3_p}}{t^{\text{inj}3_p}}$. Si d_3 est supérieur à d_{lim} , trois injections sont administrées : cela signifie que le temps de prochaine visite aurait été trop avancé avec deux injections par rapport à une limite donnée. Autrement, le même processus est répété pour choisir entre une et deux injections : $d_2 = \frac{t^{\text{inj}1_p} - t^{\text{inj}2_p}}{t^{\text{inj}2_p}}$; si d_2 est supérieur d_{lim} , deux injections sont administrées ; autrement, une seule injection est administrée. Ici la valeur de d_{lim} est prise à 10%, car cette limite est cliniquement pertinente, ce qui signifie qu'on accepte de diminuer le nombre d'injections si cela ne modifie que de 10% le temps de la prochaine visite de contrôle.

9.4 Simulation

9.4.1 Méthode de simulation

Afin de comparer les quatre protocoles proposés entre eux et par rapport au protocole original (ORI), nous avons réalisé une étude de simulation. Pour ce faire, chaque protocole est simulé sur 150 "pseudo-patients" sur une période de deux ans. Les paramètres de ces patients sont ceux estimés par NIMROD sur les données des 138 patients des essais INSPIRE, auxquels des effets aléatoires sont ajoutés (voir Table 5). Ces effets aléatoires sur λ et ρ sont générés en utilisant la variance des effets aléatoires estimée par NIMROD. Afin de répliquer une population de "Faible répondant" telle qu'utilisée pour les essais INSPIRE, seuls les pseudo-patients ayant un nombre de CD4 compris entre 100 et 400 par μL sont conservés. Les trajectoires des patients sont ensuite simulées avec le package DeSolve de R [Soetaert et al., 2010] qui résout numériquement les ODE pour un jeu donné de paramètres ξ^i . La résolution utilise la méthode "Isodes" tirée du solveur ODE de FORTRAN ayant le même nom [Hindmarsh, 1992] et basée sur la méthode d'Adams-Moulton. Pour chaque patient, des observations sont simulées aux jours (0, 7, 14, 21, 55, 90), le dernier temps étant celui de la visite de contrôle où la première décision doit être prise. Pour cela, une variable de bruit est ajoutée aux valeurs de CD4 de la trajectoire du patient (selon l'équation (20) Section 3). Chaque fois qu'une décision est prise, de nouvelles observations sont générées pour prendre en considération cette décision : si un cycle est administré, les observations suivantes sont réalisées aux temps des injections et à la prochaine visite de contrôle ; autrement l'observation suivante est générée uniquement au prochain temps de contrôle. À chaque temps, on observe à la fois le nombre total de CD4 et le nombre de cellules proliférantes.

Pour les protocoles ACI et ACIC, nous avons simulé les protocoles avec des valeurs de risque limite R_{lim} de 0.05, 0.1 et 0.2. Pour les protocoles ATI et ATIT, nous avons

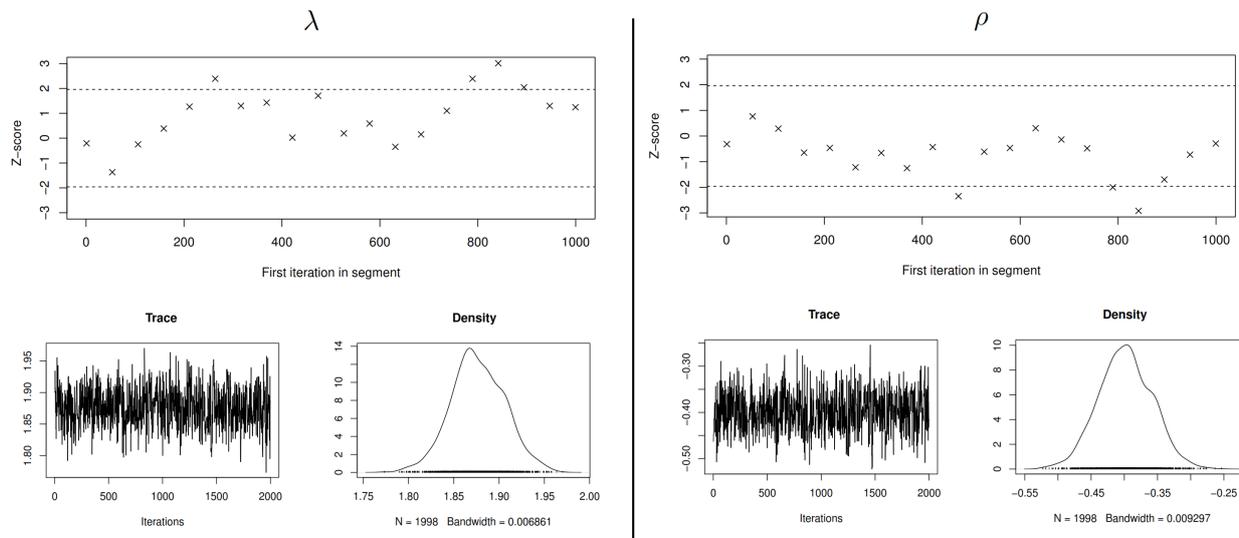


FIGURE 26 – Geweke diagnostic, trace et densité de la chaîne MCMC pour les paramètres λ et ρ d'un patient aléatoire.

utilisé les valeurs de quantiles 0.05, 0.1 et 0.2 pour calculer t_p^{inj} . L'algorithme de MCMC réalise 5000 itérations avec une phase de Burn-in de 1000 et un thinning de 2. Afin de s'assurer de la convergence des chaînes, nous avons utilisé le diagnostic de Heidel chaque fois que le MCMC est utilisé. Ce test s'assure que les valeurs sont échantillonnées depuis une distribution stationnaire, et est validé dans 95% des cas sur les deux paramètres à la fois. Ce test a été appliqué en utilisant le package CODA de R [Plummer et al., 2006]. D'autres diagnostics de convergence ont été testés, mais, comme il s'agit de diagnostics visuels, seul un nombre réduit de chaînes ont été testées de façon aléatoire. La Figure 26 présente ces diagnostics pour λ et ρ sur un patient au hasard. Le premier diagnostic figurant en haut est celui de Geweke, représentant la consistance de la chaîne. Si la moyenne de la chaîne reste constante entre différents segments de la chaîne, les points doivent rester entre les deux lignes pointillées. Si la chaîne a convergé, alors celle-ci représente un échantillonnage de la même distribution quel que soit le moment où l'on se situe sur la chaîne ; ainsi, la moyenne de la chaîne devrait être constante à tout instant. On peut voir Figure 26 que certains points se situent en dehors des deux lignes, ce qui pourrait indiquer que la chaîne n'a peut-être pas convergé. Lors d'une application clinique développée Section 9.7, ces diagnostics pourront être observés afin de vérifier si le résultat donné par la méthode est fiable. La trace représente la variation du paramètre au cours des itérations et ne devrait pas présenter de tendance. La densité des paramètres devrait avoir une distribution normale.

9.4.2 Résultats de l'étude de simulation

Résultats sur l'ensemble des patients : Afin de comparer les différents protocoles, nous avons utilisé huit critères : le nombre moyen de CD4 sur la durée du protocole, le temps passé en dessous de 500 CD4, le nombre de cycles administrés, le nombre de visites (incluant les visites pour les injections dans un cycle), le nombre d'injections, le nombre de cycles d'une, de deux et de trois injections (sachant que le premier cycle est compris dans le nombre de cycles à trois injections, ce qui est toujours le cas étant donné que tous les protocoles commencent automatiquement par un cycle de trois injections). Les résultats sont présentés Table 8. Nous considérons la valeur R_{lim} (pour ACI et ACIC) et le p quantile (pour ATI et ATIC) sous le terme de "seuil" dans les deux cas, car ils représentent tous les deux une valeur limite pour la décision. Comparés au protocole original (ORI), les quatre protocoles adaptatifs diminuent fortement le temps passé en dessous de 500 CD4, tandis que le nombre de visites est comparable (légèrement augmenté pour le protocole ACI, et diminué pour les protocoles ATI et ATIC). Le nombre d'injections est plus élevé pour le protocole ACI que pour le protocole ORI, mais cette augmentation est moins importante pour le protocole ACIC, où le nombre d'injections par cycle est adapté. Le nombre d'injections est similaire entre les protocoles ORI et ATI, tandis qu'il est diminué pour le protocole ATIC. On peut donc voir que l'objectif global de diminuer le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL , sans pour autant augmenter de façon importante le nombre d'injections, est bien atteint.

La moyenne des CD4 est plus élevée pour les protocoles ACI et ACIC que pour les protocoles ATI et ATIC (similaires au protocole ORI sur ce critère), car le but des protocoles ATI et ATIC est de commencer un cycle juste avant que le patient n'atteigne la limite de 500 CD4, alors que les protocoles ACI et ACIC imposent des visites tous les trois mois. Ainsi, avec les protocoles ACI et ACIC, un cycle est parfois administré alors que le patient aurait pu attendre un peu, car il a encore des valeurs assez élevées de CD4 mais n'aurait pas pu attendre trois mois pour la prochaine visite de contrôle. Cela signifie que lorsqu'un nouveau cycle est initié, pour les protocoles ATI et ATIC, les taux de CD4 sont censés être proches de 500, mais seront plus élevés pour le protocole ACI et ACIC, impliquant une moyenne globalement plus élevée sur l'ensemble du protocole. Ceci est dû au fait que le critère que nous voulions optimiser est celui du temps passé en dessous de 500 CD4 par μL . Ce choix est motivé par des raisons cliniques [Lewden et al., 2007], et pour se rapprocher des objectifs d'INSPIRE, donc pouvoir se comparer au protocole utilisé lors de l'essai. Cependant, notre méthode est facilement modifiable et peut inclure d'autres critères

lors des décisions; s'il apparaît que le nombre moyen de CD4 est pertinent cliniquement, nous pourrions l'implémenter.

L'analyse de sensibilité sur la valeur du seuil montre que pour les protocoles ACI et ACIC, le risque R_{lim} n'impacte de façon significative les résultats sur aucun des critères. Pour les protocoles ATI et ATIC, le p -quantile à 0.05 n'augmente pas la fréquence des cycles ou des visites mais réduit le temps passé en dessous de 500 CD4 en moyenne. Le p -quantile à 0.2, quant à lui, donne de moins bons résultats avec un temps passé en dessous de 500 supérieur, sans pour autant réduire le nombre de cycles administrés.

La figure 27 représente les boxplots de quatre critères : le temps passé en dessous de 500 CD4, le nombre de visites, le nombre moyen de CD4 et le nombre d'injections pour chaque protocole avec le seuil de 0.05. On peut observer que la médiane du temps passé sous 500 CD4 est à 0 pour chaque protocole adaptatif, alors qu'elle se situe autour de 100 jours pour le protocole ORI. Les protocoles ATI et ATIC ont des troisièmes quantiles plus élevés que les protocoles ACI et ACIC, mais les extrêmes sont plus faibles. En effet, les protocoles ATI et ATIC permettent des visites fréquentes pour les patients ayant une forte décroissance de CD4 tandis que les protocoles ACI et ACIC imposent des visites tous les trois mois, fréquence qui peut être insuffisante pour ces patients. De façon globale, il est clair que les quatre protocoles adaptatifs ont de meilleurs résultats concernant le temps passé sous 500 CD4 que le protocole ORI. Pour les autres critères, les protocoles comparés ont des distributions similaires, avec une moyenne de CD4 plus élevée pour les protocoles ACI et ACIC et un nombre de visites et d'injections réduit pour les protocoles ATIC.

Globalement, le protocole ATIC avec le p -quantile à 0.05 permet un meilleur équilibre entre tous les critères, avec un temps passé sous 500 CD4 parmi les plus faibles tandis que le nombre d'injections et de visites est aussi parmi les plus faibles. Comparé au protocole ORI, le temps passé en dessous de 500 CD4 est divisé par six, et six visites et une injection sont évitées sur une période de deux ans.

Analyse des protocoles stratifiés sur le nombre de CD4 au temps d'origine :

Au cours de la Section 6, différents protocoles sont comparés en faisant varier le nombre d'injections par cycle. La conclusion était que des cycles de deux injections étaient plus adaptés qu'un protocole avec des cycles de trois injections, le nombre total d'injections étant réduit sans pour autant impacter les autres critères. Cependant, lorsque les patients sont classés par groupe en fonction de leur nombre de CD4 à l'origine, on remarque que,

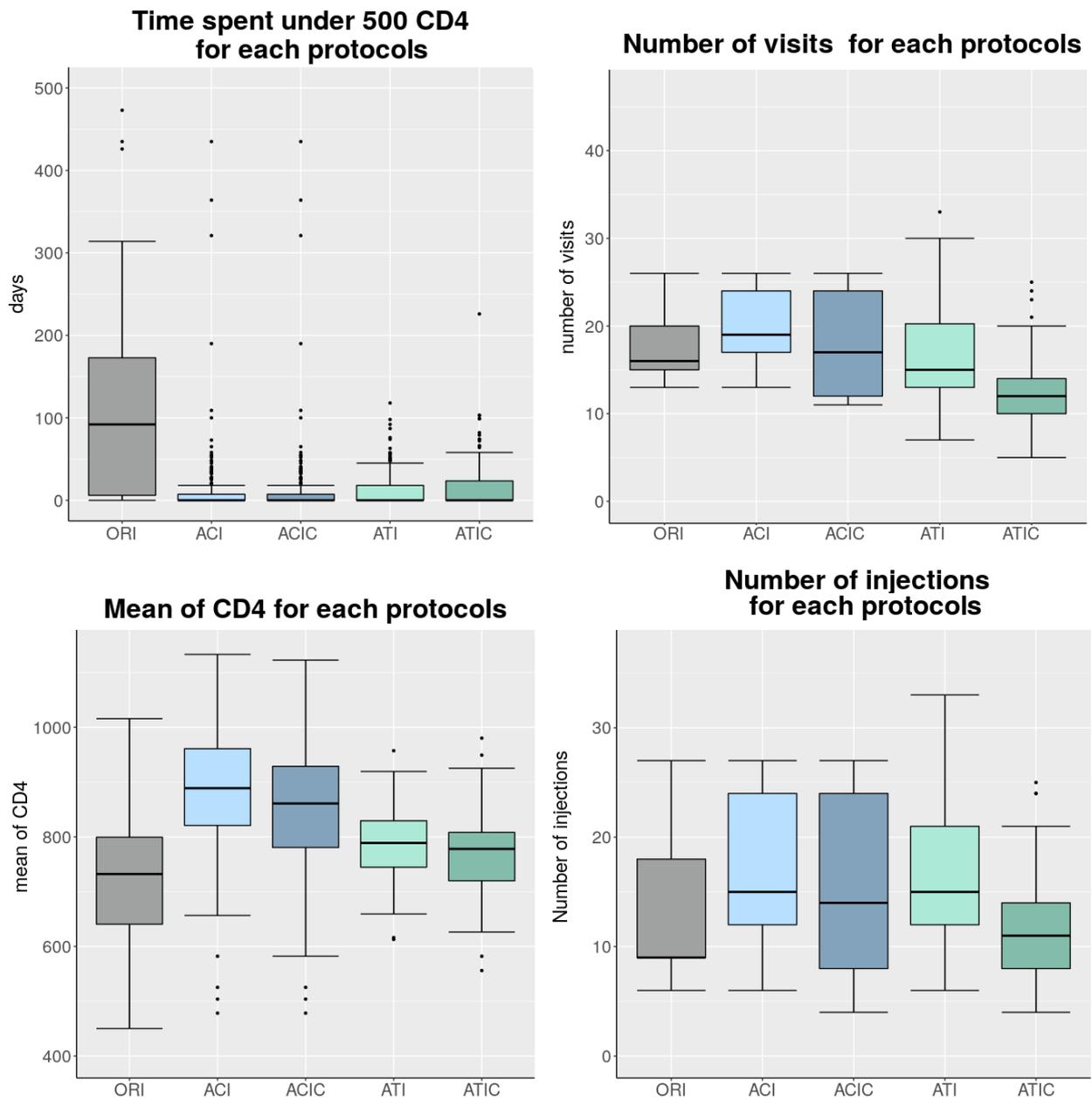


FIGURE 27 – Boxplot représentant le temps passé sous 500 CD4 par μL , le nombre de visites, le nombre moyen de CD4 et le nombre d’injections pour chaque protocole au seuil de 0.05. Les valeurs sont celles de 150 pseudo-patients pour une durée de protocole de deux ans.

TABLE 8 – Comparaison des quatre protocoles adaptatifs (ACI, ACIC, ATI, ATIT) et du protocole original (ORI). Huit critères sont présentés : le nombre moyen de CD4 (CD4), le temps passé en dessous de 500 CD4 par μL (T500), le nombre de cycles (Nb Cycles), le nombre de visites (NB visites), le nombre d'injections (NB inj) et le nombre de cycles d'une, de deux ou de trois injections (respectivement C1, C2, et C3). Ces critères sont calculés sur 150 pseudo-patients sur une période de deux ans de protocole. Les moyennes et quantiles (ou écart type pour la moyenne de CD4) sont présentés. "Seuil" signifie R_{lim} (pour ACI et ACIC) ou p quantile (pour ATI et ATIC).

Protocole	Seuil CD4	T500 (jours)	Nb Cycles	Nb visites	Nb inj	C_1	C_2	C_3	
	moy (sd)	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	
ORI	-	722 (112)	107 [6;173]	4.5 [3;6]	18 [15;20]	13 [9;18]	0	0	4.5 [3;6]
	0.05	882 (146)	18[0;7]	5.9 [4;8]	20 [17;24]	18 [12;24]	0	0	5.9 [4;8]
ACI	0.1	866 (143)	19 [0;18]	5.8 [4;8]	20 [17;24]	17 [12;24]	0	0	5.8 [4;8]
	0.2	837(137)	21 [0;25]	5.6 [4;8]	20 [17;24]	17 [12;24]	0	0	5.6 [4;8]
ACIC	0.05	853 (124)	17 [0;7]	6.1 [5;8]	18 [12;24]	15 [8;24]	0.8 [0;2]	1.3 [0;2]	4.0 [1;8]
	0.1	830 (146)	19[0;20]	6.0 [5;8]	18 [12;24]	15 [7;24]	0.9 [0;2]	1.2 [0;2]	3.9 [1;8]
	0.2	804 (130)	23[0;26]	5.8 [4;8]	17 [11;23]	14 [7;23]	0.9 [0;2]	1.1 [0;2]	3.8 [1;7]
ATI	0.05	785 (71)	13[0;18]	5.0 [4;7]	16 [13;20]	15 [12;21]	0	0	5 [4;7]
	0.1	764(67)	19 [0;32]	4.9 [3;6]	15 [12;18]	15 [9;18]	0	0	4.9 [3;6]
	0.2	743 (64)	28[0;48]	4.7 [3;6]	15 [11;18]	14 [9;18]	0	0	4.7 [3;6]
ATIC	0.05	769 (72)	16 [0;24]	5.4 [4;7]	12 [10;14]	12 [8;14]	0.6 [0;1]	3.5 [2;5]	1.4 [1;2]
	0.1	744 (71)	23[0;33]	5.1 [4;7]	12 [9;14]	11 [8;14]	0.6 [0;1]	3.3[2;5]	1.3 [1;2]
	0.2	716 (72)	36 [0;60]	4.9 [3;7]	12 [9;14]	11 [6;14]	0.5 [0;1]	3.0 [1;5]	1.4 [1;2]

pour les patients classifiés comme "répondant intermédiaire", c'est-à-dire avec une valeur de CD4 comprise entre 300 et 400 par μL , le meilleur protocole n'est pas le même que le meilleur protocole pour l'ensemble de la population. Pour ces patients-là, des cycles d'une seule injection pouvaient encore améliorer les résultats.

Pour voir si un comportement similaire peut apparaître avec nos protocoles adaptatifs, nous avons classé les patients en trois catégories : "Faible répondant" avec des CD4 à l'origine entre 200 et 300 par μL , "Répondant intermédiaire" avec des CD4 à l'origine entre 300 et 400 par μL , et "Très faible répondant" avec des CD4 à l'origine entre 100 et 200 par μL . La Table 9 compare les différents critères pour les protocoles en séparant les patients selon ces groupes. Dans chaque catégorie, 100 patients sont simulés pour un total de 300 patients.

En conclusion, pour les patients du groupe "Intermédiaire", les protocoles ont des résultats similaires en termes de temps passé sous 500 CD4, mais le protocole ATIC est optimal pour limiter le nombre de visites et d'injections. Pour les patients du groupe "Faible répondant", les protocoles ATI et ATIC sont optimaux, avec un temps passé en dessous de 500

légèrement plus faible pour le protocole ATI mais avec deux injections supplémentaires sur les deux ans du protocole. En revanche, pour le groupe des "Très faibles répondants", le protocole ATI est clairement supérieur. En effet, ces patients ont des difficultés à se maintenir au-dessus de 500 CD4 et trois injections par cycle sont donc nécessaires, tandis que le protocole ATIC prédit la plupart du temps seulement deux injections. Pour ces patients, les protocoles ACI et ACIC ne donnent pas de très bons résultats en termes de temps passé sous 500 CD4, car ils ont besoin de cycles plus rapprochés qu'une fois tous les trois mois, au moins au début du protocole.

TABLE 9 – Comparaison des quatre protocoles adaptatifs et du protocole original avec une classification des patients selon leur nombre de CD4 à l’origine. Très faible : $100 < CD4 < 200$. Faible : $200 < CD4 < 300$. Intermédiaire : $300 < CD4 < 400$. Huit critères sont présentés ainsi que leurs moyennes et quartiles (écart type pour la moyenne de CD4) ; “Seuil” représente R_{lim} (pour ACI et ACIC) ou p quantile (pour ATI et ATIC).

Protocole	Seuil CD4	T500 (jours)	Nb Cycles	Nb visites	Nb inj	C_1	C_2	C_3	
	moy (sd)	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	moy[Q1;Q3]	mean[Q1;Q3]	
"Très faible"									
ORI	-	619 (100)	251 [151;329]	7.2 [7.0;8.0]	23 [22;24]	21 [21;24]	0	0	7.2 [7.0;8.0]
	0.05	812 (205)	140 [35;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [25;26]	27 [24;27]	0	0	8.6 [8.0;9.0]
ACI	0.1	807 (197)	140 [35;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [25;26]	27 [24;27]	0	0	8.6 [8.0;9.0]
	0.2	795 (202)	140 [37;112]	8.5 [8.0;9.0]	25 [25;26]	27 [24;27]	0	0	8.5 [8.0;9.0]
ACIC	0.05	809 (205)	140 [37;112]	8.6 [8.0;9.0]	26 [25;27]	25 [24;27]	0 [0.0;0.0]	0.3 [0.0;0.0]	8.3 [8.0;9.0]
	0.1	807 (219)	140 [39;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [24;27]	25 [24;27]	0.0 [0.0;0.0]	0.3 [0.0;0.0]	8.2 [8.0;9.0]
	0.2	803(203)	140 [35;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [24;26]	25 [24;27]	0.0 [0.0;0.0]	0.3 [0.0;0.0]	8.2 [8.0;9.0]
ATI	0.05	773 (167)	52 [35;65]	7.8 [7.0;8.0]	22 [21;24]	21 [21;24]	0	0	7.8 [7.0;8.0]
	0.1	756 (150)	54 [35;70]	8.0 [7.0;8.0]	22 [20;24]	21 [21;24]	0	0	8.0 [7.0;8.0]
	0.2	737 (174)	59 [38;75]	7.8 [7.0;8.0]	22 [20;24]	21 [21;24]	0	0	7.8 [7.0;8.0]
ATIC	0.05	741(68)	73 [39;96]	8.7 [7.0;9.0]	19 [16;20]	19 [16;20]	0.3 [0.0;1.0]	6.5 [6.0;7.0]	1.9 [1.0;2.0]
	0.1	730 (68)	76 [41;100]	8.4 [7.0;9.0]	18 [15;20]	18 [15;20]	0.3 [0.0;1.0]	6.5 [5.0;7.0]	1.7 [1.0;2.0]
	0.2	729 (74)	81 [43;101]	8.5 [7.0;9.0]	18[15;20]	19 [15;20]	0.3 [0.0;1.0]	6.4 [5.0;7.0]	1.8 [1.0;2.0]
"Faible "									
ORI	-	697 (79.7)	141 [83;188]	4.7 [3.0;6.0]	18 [15;20]	15 [9;18]	0	0	4.7 [3.0;6.0]
	0.05	913 (119)	15 [0;0]	6.6 [5.0;8.0]	22 [19;24]	21 [15;24]	0	0	6.6 [5.0;8.0]
ACI	0.1	899 (110)	16 [0;0]	6.5 [5.0;8.0]	21 [19;24]	18 [15;24]	0	0	6.5 [5.0;8.0]
	0.2	867 (103)	18 [0;18]	6.3 [5.0;8.0]	22 [19;24]	18 [15;24]	0	0	6.3 [5.0;8.0]
ACIC	0.05	878 (119)	17 [0;4]	6.7[5.0;8.0]	19 [16;25]	17 [12;24]	0.5 [0.0;0.0]	1.6 [0.0;3.0]	4.6 [1.0;8.0]
	0.1	864 (125)	18 [0;10]	6.6 [5.0;8.0]	17 [15;24]	17 [11;24]	0.6 [0.0;0.0]	1.6 [0.0;3.0]	4.5 [1.0;8.0]
	0.2	865 (103)	18 [0;12]	6.6 [5.0;8.0]	19 [15;24]	17 [11;24]	0.5 [0.0;0.0]	1.6 [1.0;3.0]	4.5 [1.0;8.0]
ATI	0.05	801 (100)	8 [0;4]	5.5 [4.0;6.0]	17 [14;18]	15 [12;18]	0	0	5.5 [4.0;6.0]
	0.1	774 (105)	14 [0;18]	5.4 [4.0;6.0]	16 [13;18]	15 [12;18]	0	0	5.4 [4.0;6.0]
	0.2	751 (98)	27 [0;48]	5.2 [4.0;6.0]	16 [13;18]	15 [12;18]	0	0	5.2 [4.0;6.0]
ATIC	0.05	782 (73)	14 [0;15]	6.0 [5.0;7.0]	13[11;14]	13 [10;14]	0.6 [0.0;1.0]	4.0 [3.0;5.0]	1.4 [1.0;2.0]
	0.1	753 (72)	23 [0;31]	5.7 [4.0;7.0]	13 [10;14]	12 [10;14]	0.6 [0.0;1.0]	3.8 [3.0;5.0]	1.3 [1.0;2.0]
	0.2	753 (79)	27 [0;39]	5.7 [5.0;7.0]	13[11;14]	12 [10;14]	0.5 [0.0;1.0]	3.8 [3.0;5.0]	1.4 [1.0;2.0]
"Intermédiaire"									
ORI	-	781 (62)	21 [3;14]	3.2 [3.0;3.0]	15 [14;15]	15 [15;15]	0	0	3.2 [3.0;3.0]
	0.05	821 (68)	1 [0;0]	3.6 [2.0;5.0]	16 [13;18]	12 [6;15]	0	0	3.6 [2.0;5.0]
ACI	0.1	798 (65)	4 [0;0]	3.4 [2.0;4.0]	16 [13;17]	9 [6;12]	0	0	3.4 [2.0;4.0]
	0.2	769 (45)	4 [0;0]	3.1 [2.0;4.0]	15 [13;18]	9 [6;12]	0	0	3.1 [2.0;4.0]
ACIC	0.05	762 (68)	1 [0;0]	3.9 [2.0;5.0]	12 [11;13]	7 [4;9]	1.7[1.0;2.3]	0.9 [0.0;1.0]	1.2 [1.0;1.0]
	0.1	750 (65)	1 [0;0]	3.8 [2.0;4.3]	12 [11;12]	7 [4;8]	1.8 [1.0;3.0]	0.8 [0.0;1.0]	1.2 [1.0;1.0]
	0.2	745 (45)	3 [0;0]	3.7 [2.0;5.0]	12 [11;12]	7 [4;8]	1.7[1.0;3.0]	0.8 [0.0;1.0]	1.2 [1.0;1.0]
ATI	0.05	777 (56)	2 [0;0]	3.1 [2.0;4.0]	11 [8;13]	9 [6;12]	0	0	3.1 [2.0;4.0]
	0.1	761 (55)	5 [0;0]	3.0 [2.0;4.0]	11 [8;13]	9 [6;12]	0	0	3.0 [2.0;4.0]
	0.2	735 (67)	11 [0;6]	2.7 [2.0;3.0]	10 [8;11]	9 [6;9]	0	0	2.7 [2.0;3.0]
ATIC	0.05	749 (72)	2 [0;0]	3.3 [2.0;4.0]	9 [7;10]	7 [4;9]	0.7 [0;1]	1.4 [0;2]	1.2 [1.0;1.0]
	0.1	729 (67)	6 [0;0]	3.1 [3.0;4.0]	9 [6;10]	7 [4;8]	0.7 [0.0;1.0]	1.2 [0.0;2.0]	1.2 [1.0;1.0]
	0.2	725 (70)	7 [0;0]	3.0[2.0;4.0]	8 [6;10]	6 [4;8]	0.7 [0.0;1.0]	1.1 [0.0;2.0]	1.2 [1.0;1.0]

Illustration sur deux patients : Pour illustrer les différences entre les protocoles adaptatifs et l'original, la Figure 28 montre la dynamique des CD4 pour les trois protocoles ORI, ACI et ATI, avec la valeur seuil de 0.1 pour deux pseudo-patients. La ligne noire représente la vraie trajectoire connue et les observations sont représentées par les points noirs. Le protocole ORI utilise à chaque fois la dernière observation pour la décision d'un nouveau cycle, en la comparant avec la limite de 550 CD4. Les protocoles adaptatifs, quant à eux, estiment une distribution des effets aléatoires du patient, ce qui donne une distribution de CD4 à chaque temps. Ainsi les protocoles adaptatifs utilisent ces distributions pour prendre une décision, tandis que le protocole ORI n'utilise que l'observation du temps de contrôle actuel. Les 95% de l'intervalle de crédibilité des CD4 sont représentés par une bande bleu clair ; les protocoles adaptatifs se basent sur cette prédiction pour leurs décisions. À chaque temps, la distribution des observations est aussi prédite en ajoutant une variable de bruit aux CD4 prédits, comme cela a été fait Section 9.2. Les 95% de l'intervalle de prédiction des observations sont représentés par une bande bleu foncé. À chaque temps de contrôle, de nouvelles mesures sont disponibles, ce qui permet d'ajuster les prédictions des effets aléatoires, donc les prédictions des distributions de CD4 et des observations.

Pour le Patient 1, le protocole ORI prédit un cycle d'injections lors des deuxième, troisième et septième visites, car les observations à ces temps-là se situent en dessous de 550 CD4. Cependant, ces cycles n'étaient pas nécessaires, car le patient présente une dynamique de CD4 ayant une décroissance relativement lente. Le protocole ACI a effectivement prédit qu'un nouveau cycle n'est nécessaire qu'à la cinquième visite. Le protocole ATI prédit un nouveau cycle à un temps légèrement plus élevé que le protocole ACI, et permet de n'avoir que deux visites de contrôle à la place de huit pour les protocoles ACI et ORI.

À l'opposé, le Patient 2 présente une dynamique de décroissance rapide de CD4 et le protocole ORI ne parvient pas à détecter qu'un cycle d'injections est nécessaire à la première visite, ainsi qu'à la deuxième et à la cinquième visite, ce qui implique un long temps passé sous la limite de 500 CD4. Les protocoles ACI et ATI ont au contraire réussi à prédire que de nouveaux cycles étaient nécessaires, et ceux-ci sont administrés aux bons moments. Le protocole ATI permet d'espacer un peu plus les injections que le protocole ACI et évite des visites de contrôle qui ne sont pas nécessaires.

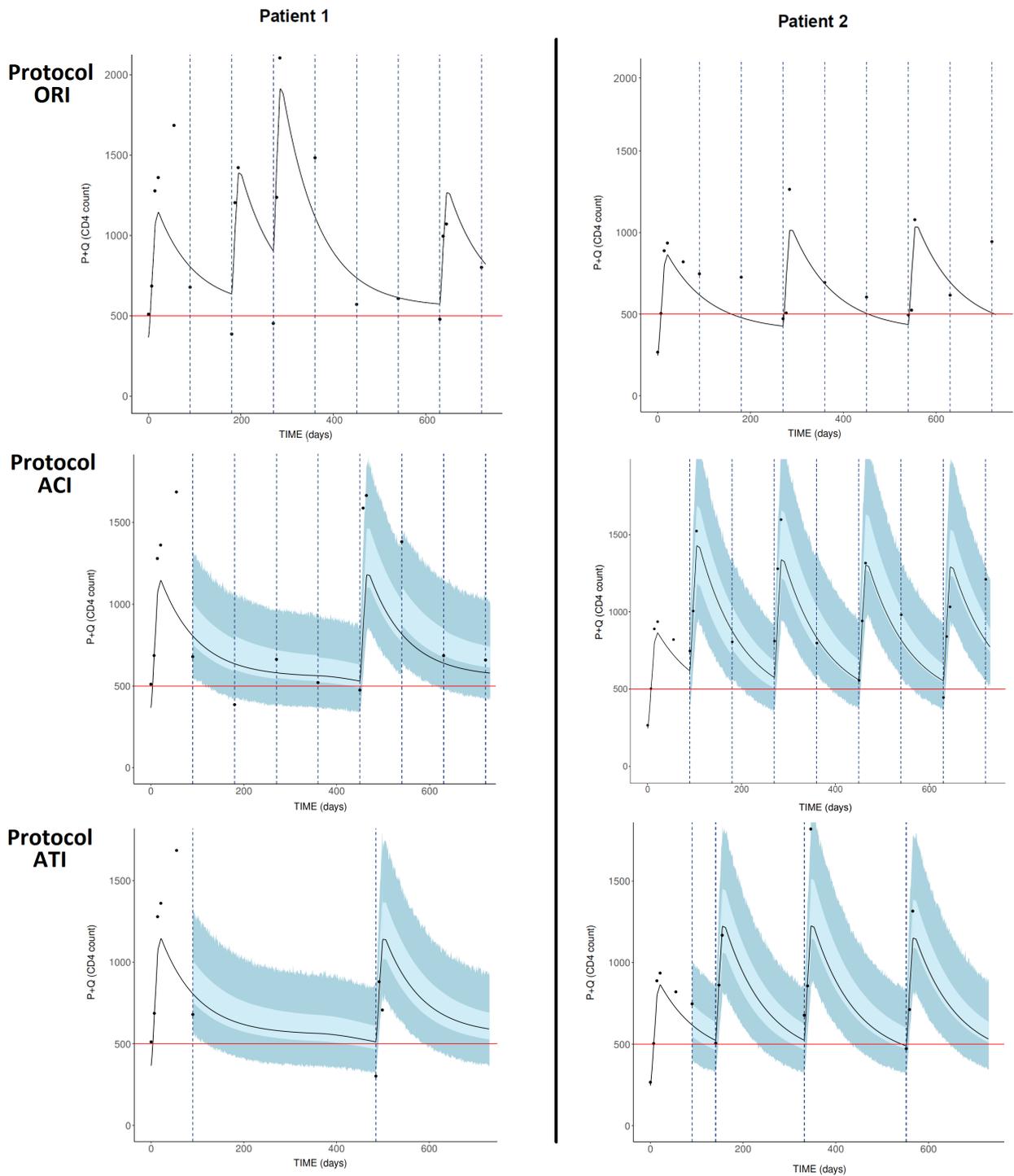


FIGURE 28 – Comparaison des trois protocoles pour deux patients aléatoires. ORI : protocole original, ACI : protocole Adaptive Criterion of Injection, ATI : protocole Adaptive Time of Injections. Points noirs : observations. Ligne noire : trajectoire simulée. Ligne horizontale : limite de 500 CD4. Ligne verticale en pointillés : temps des visites de contrôle. Bande claire : 95 % intervalle de crédibilité des trajectoires. Bande foncée : 95 % intervalle de prédiction des observations.

9.5 Etude de la fiabilité des décisions

Dans l'ensemble, les quatre protocoles adaptatifs montrent de bons résultats sur les critères qui nous intéressent. À chaque fois qu'une décision doit être prise, les protocoles adaptatifs se basent sur des distributions prédites et prennent une décision avec un certain risque (la valeur de seuil), tandis que le protocole ORI se base sur l'observation du temps de visite. Ces protocoles peuvent donc prendre des décisions qui n'étaient pas les plus adéquates. Pour évaluer ce taux de "mauvaise décision", nous avons calculé quatre indicateurs à partir des simulations effectuées. Pour les protocoles ACI et ACIC, nous avons deux critères :

- Le critère N_{01} représente le nombre de fois où le protocole a décidé de ne pas administrer un cycle d'injections, mais où le patient est néanmoins passé sous 500 CD4 avant la visite suivante. La proportion de cette erreur est calculée en divisant N_{01} par le nombre de fois où le protocole a décidé de ne pas administrer un cycle, N_0 . Si cette valeur est élevée, le protocole n'arrive pas à détecter lorsqu'un cycle est nécessaire ; il n'est donc pas assez sensible.
- Le critère N_{10} représente le nombre de fois où le protocole a décidé d'un nouveau cycle mais où le patient n'aurait pas atteint la limite des 500 CD4 s'il n'y avait pas eu de cycle administré. La proportion de cette erreur est calculée en divisant N_{10} par le nombre de fois où le protocole a prédit qu'un nouveau cycle était nécessaire, N_1 . Si cette valeur est élevée, cela signifie que le protocole prédit trop souvent des cycles alors qu'ils ne sont pas nécessaires ; il n'est donc pas assez spécifique.

Nous avons calculé ces taux d'erreur pour le protocole ORI car les protocoles ORI, ACI et ACIC suivent le même déroulement : les temps de contrôle sont les mêmes et la décision d'administrer ou non un cycle est prise. Pour les protocoles ATI et ATIC, nous avons calculé deux autres indicateurs :

- $N_{t_{\text{long}}}$ représente le nombre de fois où le protocole a prédit un prochain temps de visite à t^{inj_p} mais où le patient a atteint la limite des 500 CD4 avant ce temps de visite.
- $N_{t_{\text{short}}}$ représente le nombre de fois où le protocole prédit un prochain temps de visite à t^{inj_p} mais lorsque le patient vient à cette visite, un cycle n'est pas nécessaire et n'est donc pas administré.

Le nombre $\frac{N_{\text{error}}}{N_{\text{tot}}}$ représente le taux total d'erreur, bien qu'il ne signifie pas la même chose pour les protocoles ORI, ACI et ACIC ($N_{\text{error}} = N_{10} + N_{01}$) et pour les protocoles ATI et ATIC ($N_{\text{error}} = N_{t_{\text{short}}} + N_{t_{\text{long}}}$). La Table 10 présente ces différents indicateurs.

TABLE 10 – Évaluation des décisions prises pour les quatre protocoles adaptatifs proposés (ACI, ACIC, ATI and ATIC) ainsi que pour le protocole original (ORI), aux seuils 0.05, 0.1 et 0.2.

Protocole	Seuil	$\frac{N_{01}}{N_0}$	$\frac{N_{10}}{N_1}$	$\frac{N_{long}}{N_{tot}}$	$\frac{N_{short}}{N_{tot}}$	$\frac{N_{error}}{N_{tot}}$
		moyenne (sd)	moyenne (sd)	moyenne (sd)	moyenne (sd)	moyenne (sd)
ORI	-	0.47 (0.38)	0.25 (0.36)	-	-	0.27 (0.13)
	0.05	0.001 (0.01)	0.38 (0.38)	-	-	0.19 (0.16)
	0.1	0.017 (0.10)	0.36 (0.37)	-	-	0.18 (0.15)
ACI	0.2	0.015 (0.05)	0.27 (0.35)	-	-	0.11 (0.11)
	0.05	0.010 (0.08)	0.40 (0.37)	-	-	0.22 (0.18)
	0.1	0.038 (0.15)	0.36 (0.36)	-	-	0.20 (0.15)
ACIC	0.2	0.060 (0.16)	0.29 (0.34)	-	-	0.17 (0.14)
	0.05	-	-	0.05 (0.14)	0.07 (0.15)	0.12 (0.19)
	0.1	-	-	0.11 (0.21)	0.09 (0.16)	0.20 (0.27)
ATI	0.2	-	-	0.18 (0.27)	0.09 (0.16)	0.28 (0.31)
	0.05	-	-	0.06 (0.16)	0.10 (0.16)	0.16 (0.22)
ATIC	0.1	-	-	0.13 (0.24)	0.11 (0.16)	0.23 (0.28)
	0.2	-	-	0.21 (0.29)	0.12 (0.17)	0.33 (0.31)

Ces résultats montrent que, pour le protocole ORI, lorsqu'une décision est prise de ne pas administrer un nouveau cycle, la moitié du temps (0.5), cette décision était mauvaise. Pour le protocole ACI, le taux d'erreur est fortement réduit et se situe autour de 0.001 pour un risque R de 0.05, et autour de 0.015 pour des risques R de 0.1 et 0.2. Pour le protocole ACIC, les résultats sont similaires, hormis la sensibilité $\frac{N_{01}}{N_0}$ qui est plus élevée (jusqu'à un taux d'erreur de 0.06 pour un risque à 0.2), car le nombre d'observations est plus faible, donc les estimations légèrement moins précises.

La décision pour un nouveau cycle d'injections pour les protocoles ACI et ACIC présente des taux d'erreur plus élevés, avec un taux à 0.38 pour un risque R de 0.05, qui diminue lorsque R augmente, descendant jusqu'à 0.27 ; c'est un taux similaire au protocole ORI. Ces taux d'erreur semblent élevés, mais cela ne signifie pas que l'algorithme donne de mauvaises prédictions : si la vraie valeur de CD4 à la prochaine visite est supérieure à 500 CD4 mais en est proche, l'algorithme peut prédire correctement la valeur de CD4, mais comme la queue de la distribution est prise en compte pour la décision (les derniers 5, 10 et 20 %), le protocole prend quand même la décision d'administrer un nouveau cycle. Le protocole est implémenté de cette façon car le fait d'avoir un cycle d'injections trop tôt n'a pas de

conséquences graves ; cela est en effet compensé à la visite suivante dans la plupart des cas. Au contraire il est important de réduire le taux N_{01} , car il signifie que le patient passe un certain temps en dessous de 500 CD4, ce que nous voulons éviter.

Les taux d'erreur entre les protocoles ATI et ATIC sont similaires, avec une proportion de N_{short} autour de 0.1 et une proportion de N_{long} à 0.05 pour le p -quantile 0.05, 0.1 pour le p -quantile 0.1 et 0.2 pour le p -quantile 0.2. Ce taux peut sembler élevé, surtout pour le p -quantile de 0.2, mais cela n'a pas un impact fort la plupart du temps. En effet, lorsque le temps prédit est trop long (N_{long}), le patient passe en dessous de 500 CD4 avant le temps de visite prévue, mais seulement quelques jours, la plupart du temps. Comme la Section 9.4.2 le décrit, le temps passé sous 500 CD4 reste faible en moyenne.

9.6 Sensibilité aux changements de modèle et aux erreurs

Les simulations effectuées utilisent le modèle présenté Section 4.3 ainsi que l'estimation des paramètres de ce modèle, qui sont présentés dans la Table 5, afin de simuler les paramètres, trajectoires et observations des pseudo-patients. Pour ce faire, les paramètres estimés sur la population sont pris ; des effets aléatoires sont ajoutés sur λ et ρ . Dans la partie liée à l'estimation et la prédiction, ce sont les mêmes paramètres de population et le même modèle qui sont utilisés. Cela élimine donc les erreurs qui pourraient être liées à une mauvaise spécification du modèle ou à des erreurs d'estimation. Dans la réalité, la partie estimation de l'algorithme utilisera ces paramètres et ce modèle mais rien ne nous dit que les vrais patients suivront bien ce modèle. Les courbes d'ajustement produites par NIMROD sur les vrais patients, ainsi que la Section 9.2 où nous avons évalué les capacités prédictives de notre méthode sur les vraies données, nous suggèrent cependant que les résultats seraient quand même satisfaisants sur des nouveaux patients. Pour essayer d'évaluer à quel point notre modèle serait sensible aux erreurs d'estimations de NIMROD, nous avons introduit ces erreurs dans la simulation. Les paramètres des pseudo patients sont simulés depuis les distributions postérieures de la Table 5. Ainsi, l'erreur d'estimation de NIMROD est prise en compte puisque chaque paramètre, y compris ceux n'ayant pas d'effets aléatoires, est simulé avec une variance liée à cette erreur d'estimation (néanmoins largement inférieure à la variance liée à la variabilité inter-individuelle des effets aléatoires). La méthode de prédiction est alors la même que précédemment, en considérant les paramètres non aléatoires comme étant fixes à la valeur de mode donnée par NIMROD Table 5. Trois cents pseudo-patients sont simulés sur une durée de deux ans pour les quatre protocoles adaptatifs et le protocole original.

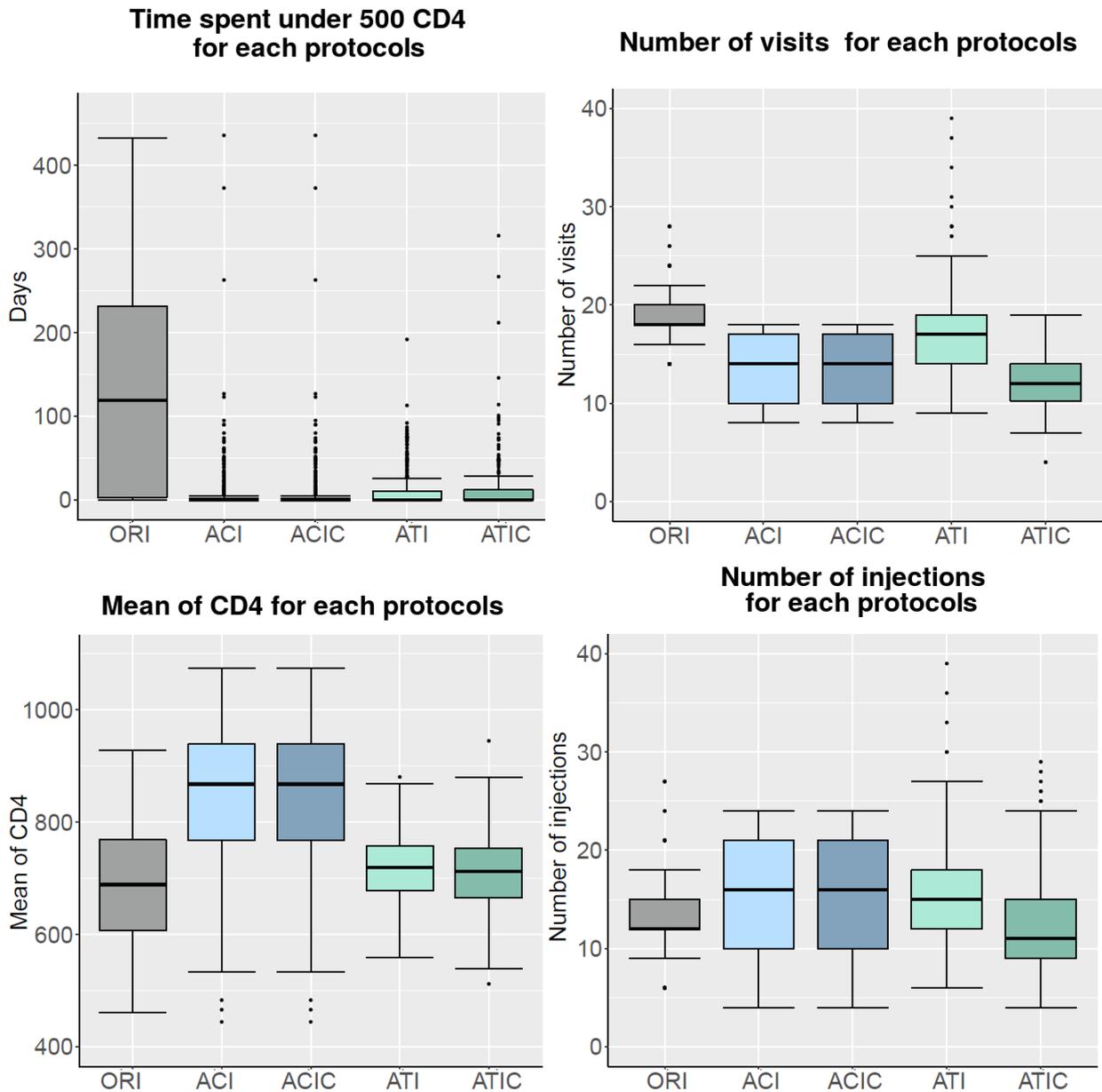


FIGURE 29 – Boxplot représentant le temps passé sous 500 CD4 par μL , le nombre de visites, le nombre moyen de CD4 et le nombre d’injections pour chaque protocole au seuil de 0.05. Les valeurs sont celles de 300 pseudo-patients pour une durée de protocole de deux ans, simulés en tenant compte de l’erreur d’estimation de NIMROD sur tous les paramètres.

La Figure 29 représente le boxplot de ce test comparant les quatre protocoles adaptatifs et le protocole original sur quatre critères : le temps passé en dessous de 500 CD4, la moyenne de CD4, le nombre de visites et le nombre d'injections. On peut y voir que même avec une erreur d'estimation, les protocoles adaptatifs ont des comportements similaires à ceux qui étaient simulés sans introduire cette erreur d'estimation.

Si le modèle est utilisé de façon clinique, alors le modèle mécaniste actuel (présenté Section 4.3) sera implémenté, bien que la réalité soit plus complexe : de nombreux compartiments et interactions ne sont pas représentés. Le modèle a montré de bonnes qualités prédictives et d'ajustement, mais il faudrait s'assurer qu'en application réelle, il puisse fournir des prédictions pertinentes. Une façon de valider la souplesse de notre méthode consisterait à simuler les patients avec un modèle mal-spécifié, qui introduise par exemple des compartiments non observés. Il serait possible d'utiliser notamment le modèle proposé par Ana Jarne dans sa thèse, qui introduit une distinction entre les cellules naïves et mémoires [Munoz, 2015] ; elle n'a pas été retenue car cet ajout complexifiait le modèle sans l'améliorer significativement. Simuler les pseudos-patients avec de tels modèles puis utiliser notre méthode actuelle avec le modèle complet pour simuler les protocoles permettrait de réellement tester l'impact d'un modèle mal-spécifié sur notre méthode. Il est néanmoins essentiel de ne pas introduire de mauvaise spécification trop importante : il faut que le modèle de simulation reste plausible par rapport aux données réelles, sans quoi la méthode ne produira pas de bons résultats, dus à des données peu crédibles plutôt qu'à une mauvaise méthode. Il faudra alors sélectionner un modèle qui a pu donner des ajustements satisfaisants sur les données INSPIRE.

9.7 Développement d'un outil pour le clinicien

Les protocoles adaptatifs que nous proposons montrent de bons résultats ; il est important que, dans le cas où ces protocoles soient effectivement utilisés lors d'essais cliniques, l'interface soit facile d'utilisation. Nous avons pour cette raison développé une application Shiny. Il suffit de rentrer les mesures du patient, et de cliquer sur un bouton "calculer" pour que les recommandations des quatre protocoles et un graphique de prédiction s'affichent. Pour les personnes souhaitant changer les valeurs par défaut du protocole, comme les valeurs de risque (par défaut à 0.1), cela est possible via un onglet spécial. Un onglet concernant les paramètres propres au MCMC est également disponible : par défaut, il est laissé à une valeur faible afin d'obtenir rapidement un résultat ; dans le cas où il serait réellement utilisé, une valeur par défaut plus élevée sera rentrée, afin de s'assurer de la convergence du MCMC et d'obtenir un résultat fiable. Il est également possible d'indiquer des *a priori* dans le cas où

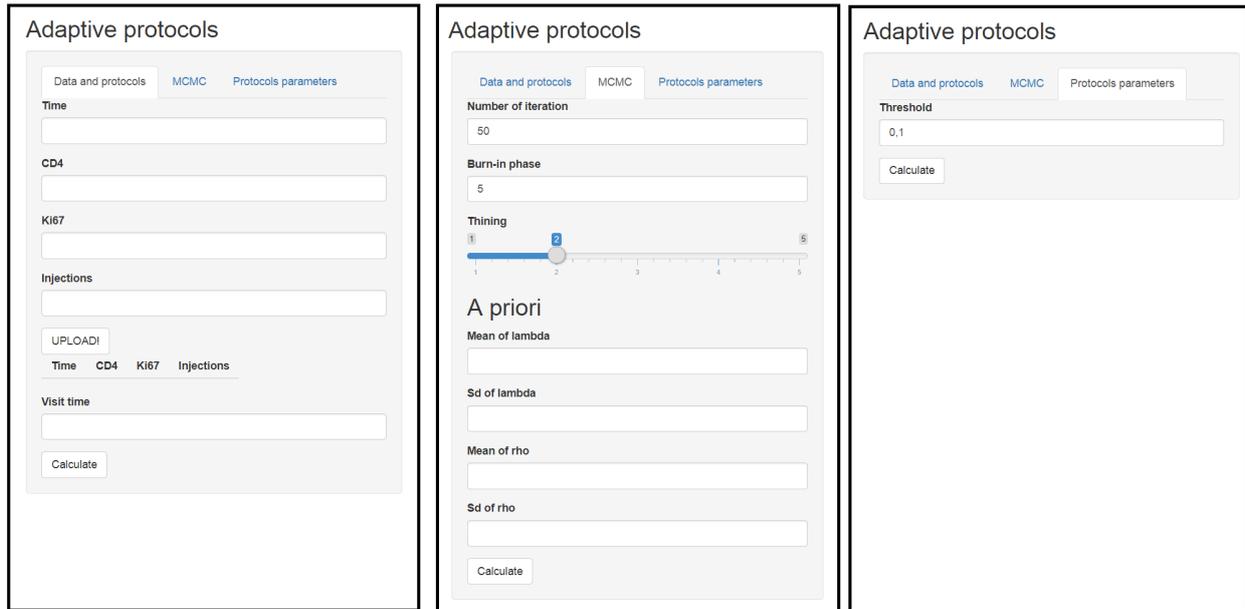


FIGURE 30 – Présentation des différents onglets de l'application Shiny : A gauche l'onglet principal où le clinicien peut indiquer les observations du patient ; au milieu les paramètres de MCMC ; à droite les paramètres du modèle pouvant être modifiés.

des prédictions aient déjà été effectuées pour un patient. La Figure 30 présente ces différents onglets.

Lorsque le clinicien rentre les valeurs du patient, il doit rentrer chaque mesure une à une. Pour chacune d'entre elles, il saisit les valeurs du temps d'observation, du compte de CD4 (en cellules par μL), le nombre de cellules proliférantes Ki67, et enfin, le fait qu'il y ait eu oui ou non une injection à ce temps-là (1 si une injection a été administrée, 0 sinon). S'il ne rentre pas de valeur dans une case, cette donnée est considérée manquante. À chaque ligne saisie, le tableau des valeurs se met à jour et un graphique présente les observations sur le nombre de CD4 en fonction du temps. La Figure 31 (partie A) montre des données saisies pour un patient au hasard. Si la visite à laquelle la décision doit être prise est à un temps différent de la dernière mesure, le clinicien peut indiquer le temps de cette visite dans la case "visite" ; sinon le dernier temps de mesure est considéré comme étant la visite où la décision doit être prise. Une fois ces données rentrées, le clinicien appuie sur le bouton "calculate". L'application affiche alors un graphique de prédiction ainsi que les décisions des différents protocoles. Selon celui qu'il a décidé de suivre, la marche à suivre lui est clairement indiquée. Un exemple est montré Figure 31 (partie B). Sur ce graphique, la courbe noire représente la médiane des prédictions de la trajectoire des CD4. Les bandes claires sont les bandes de prédiction des CD4, la bande gris clair avant la visite, et la bande bleu clair après la visite.

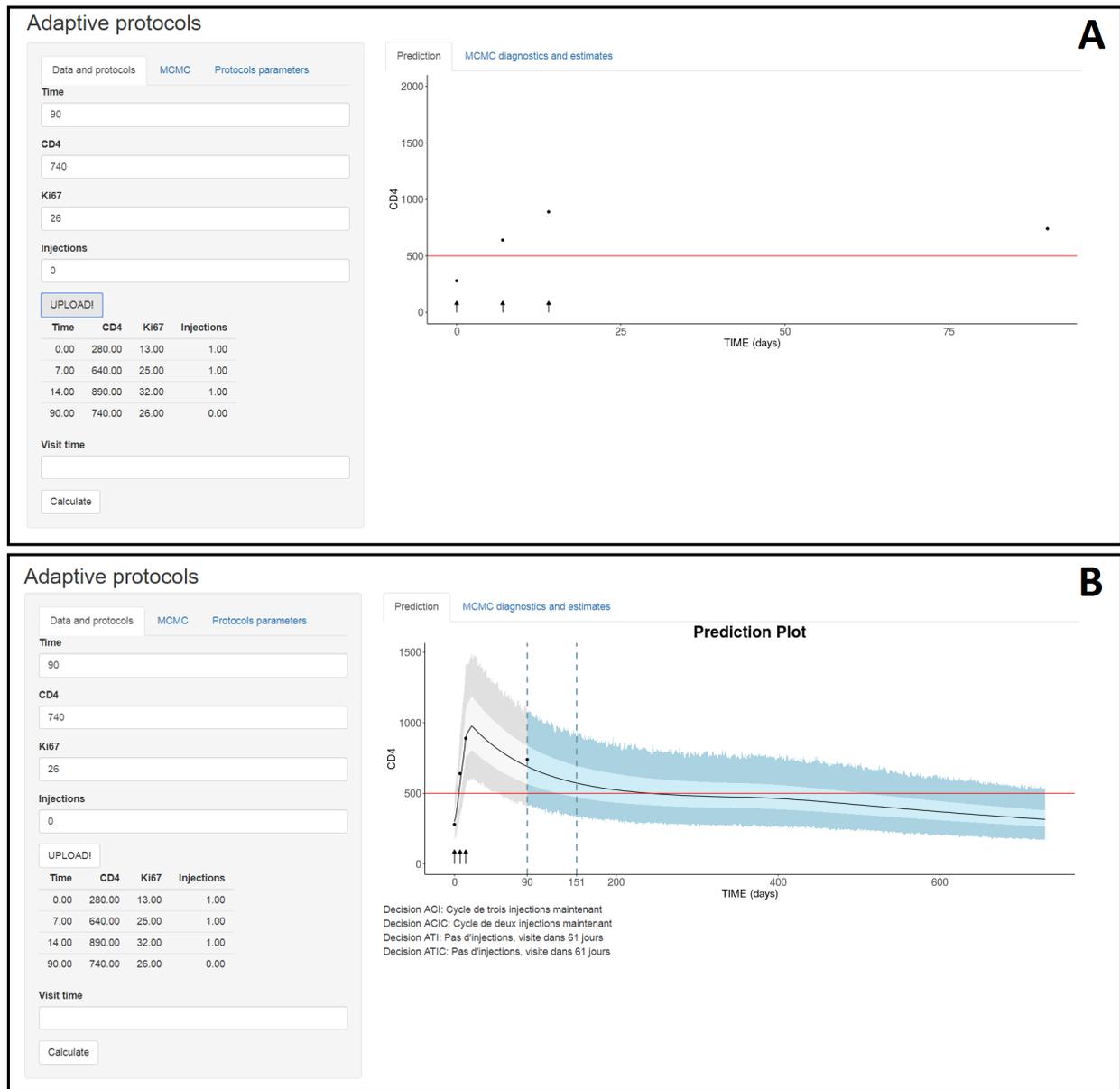


FIGURE 31 – Utilisation de l’application Shiny. A : le clinicien rentre les données qui s’affichent alors sous forme d’un tableau de données et un graphique représentant les observations des CD4 est affiché ; les flèches indiquent les temps d’injections. Si le temps de visite du patient correspond à la dernière observation, le champ "visite" est laissé à 0 ; sinon on peut rentrer ce temps de visite. B : une fois appuyé sur "calculate" l’algorithme estime les paramètres individuels du patient et renvoie un graphique de prédictions ainsi que les recommandations des quatre protocoles. Points noirs : observations ; Ligne rouge verticale : limite des 500 CD4 ; ligne verticale en pointillés : temps de visite et temps de prochaine visite pour ATI et ATIC ; ligne noire : médiane des prédictions de la trajectoire de CD4 ; Bande claire : 95 % de l’intervalle de crédibilité des trajectoires ; Bande foncée : 95 % de l’intervalle de prédiction des observations.

Les bandes foncées correspondent aux intervalles de confiance des observations, gris foncé avant la visite et gris bleu après la visite. La ligne rouge verticale symbolise la limite des 500 CD4. Cette différence entre couleur et noir et blanc est faite afin de distinguer la partie où se trouvent les observations et la partie purement en prédiction, car non observée. Le temps de la visite actuelle est indiqué grâce à une ligne en traits bleus verticaux ; si les protocoles ATI et ATIC conseillent une visite dans un certain temps donné, ce temps est aussi indiqué par une ligne similaire. Afin de s'assurer que les résultats sont fiables et que le MCMC a bien convergé, le test de Heidel (présenté Section 9.4) est réalisé, et la normalité des distributions obtenues sont vérifiées avec un test de Shapiro-Wilk. Si les tests ne sont pas vérifiés, alors au lieu d'avoir une indication pour les protocoles, il est indiqué que les résultats ne sont pas fiables, et il est alors conseillé de faire de nouveau l'estimation avec soit un nombre plus grand d'itérations, soit une phase de Burn-in plus longue. Un onglet "MCMC diagnostics and estimates" permet de voir en détail l'échantillonnage des deux paramètres. La Figure 32 présente cet onglet.

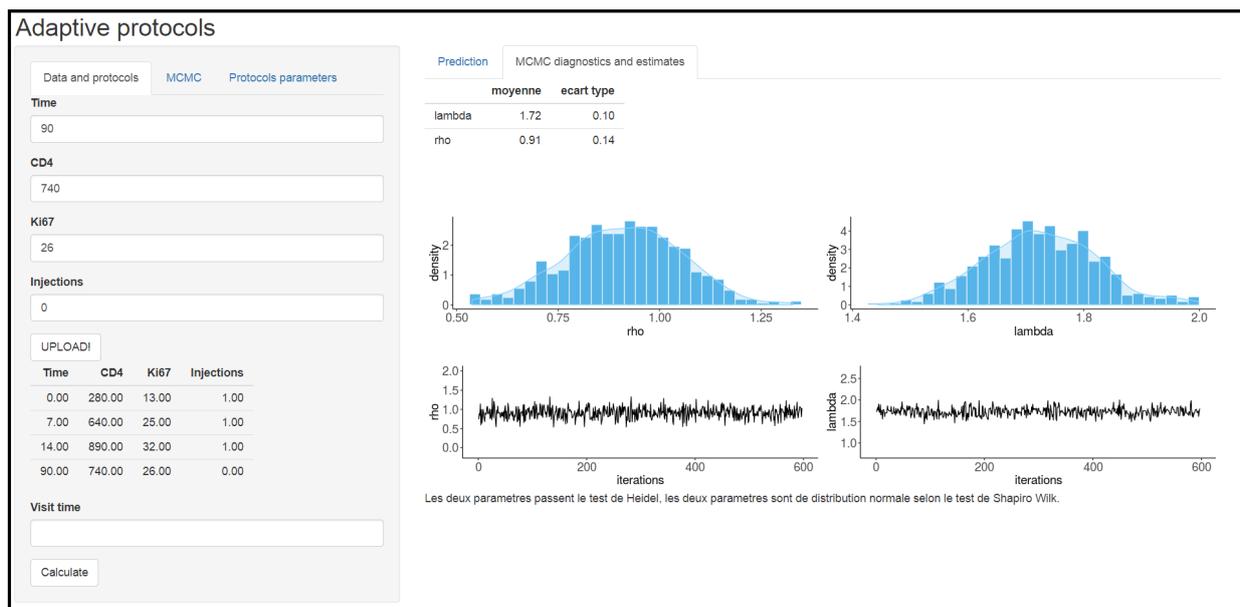


FIGURE 32 – Onglet représentant les distributions et la trace des paramètres échantillonnés, ainsi que les résultats des tests de Heidel et de Shapiro-Wilk. La moyenne et variance des distributions sont données.

Cette version de l'application a été réalisée en fonction de ce qui nous semblait pertinent cliniquement, mais elle peut facilement être modifiée, donc évoluer en fonction des besoins. Par exemple, il serait possible de récupérer un fichier de données en le chargeant plutôt qu'en le saisissant au clavier. Si un des protocoles est testé en essai cli-

Time	CD4	Ki67	Injections	Time	CD4	Ki67	Injections	Time	CD4	Ki67	Injections
0.00	150.00	5.00	1.00	0.00	280.00	13.00	1.00	0.00	380.00	21.00	1.00
7.00	390.00	10.00	1.00	7.00	640.00	25.00	1.00	7.00	760.00	31.00	1.00
14.00	510.00	13.00	1.00	14.00	890.00	32.00	1.00	14.00	1250.00	39.00	1.00
90.00	420.00	6.00	0.00	90.00	740.00	26.00	0.00	90.00	860.00	34.00	0.00

FIGURE 33 – Données de trois patients "type" que l'on peut rentrer dans l'application pour essayer différentes configurations.

nique, il serait possible de n'afficher que celui-ci. Enfin, nous avons déterminé plusieurs paramètres cliniques dans nos protocoles, comme celui fixant à 30 jours le temps minimum entre la fin d'un cycle et le début d'un suivant. Selon le clinicien, il serait possible de modifier ce temps minimum. L'application est actuellement en ligne sous le lien : <https://lauravillain.shinyapps.io/protocoles2/>. S'il est possible de rentrer des valeurs fictives, la Figure 33 présente trois exemples de patients différents que l'on peut utiliser dans l'application. Afin de faire rapidement un essai de l'application, le nombre d'itérations est fixé à un nombre faible, ce qui donne un temps de calcul inférieur à 5 minutes ; un nombre d'itérations aussi faible ne permet pas d'avoir une convergence la plupart du temps, en cas d'utilisation réelle il sera fixé à une valeur plus élevée. Avec un nombre d'itérations de MCMC fixé à 5000, le calcul nécessite environ deux heures.

10 Comparaison des deux approches et conclusion

Nous avons présenté deux approches différentes ayant le même objectif : améliorer le schéma de l'administration des cycles d'IL7 chez les " Patients à faible réponse immunologique". Dans les deux cas, le but est de limiter le temps passé en dessous de la limite de 500 CD4 par μL , tout en contrôlant le nombre d'injections. Les approches sont différentes, et les résultats le sont donc aussi, même si les deux approches ont atteint leurs objectifs.

L'approche par contrôle optimal part du principe que le patient est connu et observé à tout moment, donc que le moment auquel il faut administrer un cycle est connu : c'est celui où le patient atteint 500 CD4 par μL . De plus, la dynamique des CD4 du patient suit parfaitement le modèle mécaniste, et ses paramètres sont connus (même si la sensibilité a été évaluée par [Pasin et al., 2018] et montre que le modèle reste relativement souple). Il s'agit alors de savoir combien d'injections administrer et à quelle dose. Cette question est plus complexe qu'il n'y paraît, en tenant compte du fait que l'administration d'une,

de deux ou de trois injections à un certain temps influence tout le cours du protocole, et donc le prochain temps d'injections. L'approche du contrôle optimal est par conséquent forcément globale, avec un grand nombre de combinaisons d'actions possibles, qui influent toutes sur le déroulement du protocole. Le but du contrôle optimal est alors d'essayer de déterminer quelle est la meilleure stratégie à adopter, en évaluant les évolutions possibles sur toutes les combinaisons possibles de notre variable d'état et en déterminant la stratégie qui permet d'obtenir un coût minimal. Cette approche est donc coûteuse en temps de calcul et nécessite une mémoire importante pour la création des grilles des combinaisons de la variable d'état ; il était donc nécessaire de simplifier le modèle. Cependant, elle permet d'adopter une stratégie globale : on sait qu'une action prise à un temps t sera optimale pour l'intégralité du protocole.

L'approche bayésienne utilise des méthodes mathématiques plus classiques mais se rapproche davantage de l'application clinique : seules les observations du patient sont utilisées ; on cherche alors à déterminer les distributions des paramètres du patient afin de prédire son évolution. Le défi est ici autre : le temps adéquat pour réaliser un nouveau cycle n'est pas connu et le premier but consiste à déterminer ce temps le plus précisément possible. Deux façons de réaliser cet objectif sont comparées : soit les visites ne sont que tous les trois mois et il faut donc savoir à quelle visite il est nécessaire ou non d'administrer un cycle ; soit les temps des visites sont prédits, il faut donc pouvoir prédire le temps auquel il sera le plus pertinent que le patient revienne. Une fois cela réalisé, une modification a permis de déterminer le nombre d'injections nécessaire, comme dans le cas de l'approche par contrôle optimal. Or, ce choix du nombre d'injections dans l'approche bayésienne est une optimisation locale qui évalue l'impact de la décision sur la prochaine visite mais pas plus loin. L'algorithme est relancé à chaque visite du patient pour mettre à jour l'information disponible, donc gagner en précision ; les décisions prises sont indiquées à chaque visite. Le temps de calcul est d'environ deux heures, ce qui permet de lancer le calcul dès que les résultats des analyses du patient sont connus, en amont de la visite du patient chez le clinicien. Il convient de noter que le contrôle optimal favorise des cycles d'une ou de deux injections, mais jamais de trois injections, tandis que, dans nos protocoles, ils sélectionneront au contraire rarement les cycles d'une injection. Cela est dû au fait que le contrôle optimal considère de la même façon une injection, que ce soit par le fait de faire plusieurs cycles ou d'avoir plusieurs injections dans un cycle. Ainsi, trois cycles de deux injections sur une période donnée seront considérés de la même façon que six cycles d'une seule injection. Dans le cadre de l'ATIC, diminuer d'une injection n'est possible que si le temps de la prochaine visite n'est diminué que de $d_{lim} = 10\%$. Cela veut dire qu'ici, on privilégie le fait d'admi-

TABLE 11 – Comparaison des deux méthodes utilisées sur plusieurs points

	Approche Bayésienne	Approche Contrôle optimal
Nature de l'approche		
Objectifs	Déterminer le bon moment pour un nouveau cycle ou une prochaine visite et optimiser localement la dose	Optimiser globalement le nombre d'injections et la dose
Modèle ODE	Modèle complet (Section 4.3)	Modèle simplifié
Stochasticité	Due à l'incertitude des paramètres du patient	Introduite dans le modèle ODE
Méthode mathématique	Basée sur une estimation bayésienne des paramètres	Basée sur le contrôle optimal avec PMPD
Input		
Prérequis	Les observations du patient nous donnent une distribution des paramètres du patient (prise en compte de la variabilité/ de l'erreur)	Les observations du patient nous donnent un set de paramètres du patient (pas d'erreur d'estimation prise en compte)
Suivi requis	Libre (non imposé par la méthode, plus de mesures impliquent une meilleure précision)	Imposé par la discrétisation choisie
Output		
Résultats obtenus	Indication locale (injection, prochain temps ...)	Stratégie globale
Temps de calcul	2h à chaque visite de contrôle	de 5 jours à 6h pour tout le protocole, dépend du schéma de discrétisation choisi

nistrer moins de cycles, quitte à faire plus d'injections par cycle. Si on diminue cette valeur de d_{lim} , cela favorisera plutôt des cycles d'une ou deux injections, quitte à devoir revenir plus souvent ensuite pour de nouveaux cycles, donc se rapprocher des résultats du contrôle optimal. La Table 11 récapitule les différences entre les approches.

Le contrôle optimal est davantage une "preuve de concept" et montre que le contrôle optimal tel que décrit par [Costa et al., 2016] peut être appliqué à nos problématiques ; ici l'approche bayésienne est plus adaptée à une application clinique. En effet, le contrôle optimal tel qu'appliqué ici implique une observation constante et parfaite du patient, ce qui est cliniquement impossible. Une option possible consisterait à observer le patient pendant une période assez longue pour apprendre la dynamique du patient (à l'image du MCMC de l'approche bayésienne pour estimer les paramètres du patient), mais la stochasticité du modèle introduite par la variable τ impose d'observer le patient à tout moment à l'intérieur d'un cycle d'injections. L'approche par contrôle optimal est particulièrement intéressante en cas de stochasticité à l'intérieur du modèle, comme elle a été introduite ici avec la variable τ . Mais dans le cas de l'IL7, cette stochasticité n'est pas observée sur les patients, et les modèles mécanistes développés sans celle-ci ont montré de bons résultats. C'est pour cette raison que l'approche bayésienne marche particulièrement bien. Le contrôle optimal serait donc plus approprié à des modèles où l'approche bayésienne est plus compliquée (ou n'est pas possible), par exemple dans la modélisation de mutation du virus où il est nécessaire d'avoir de la stochasticité dans le modèle d'ODE. Cependant on a pu constater l'apparition

de stratégies "types" selon la catégorie du patient, ce qui pourrait être utile pour avoir une idée de la stratégie optimale après stratification des patients.

L'approche bayésienne a été développée de telle sorte qu'elle est devenue un outil pour le clinicien, permettant de coller le plus possible au besoin réel. Cette approche pourrait prochainement être utilisée lors d'un essai clinique, afin de comparer l'un des protocoles adaptatifs au protocole original.

Chapitre 4 : Effet de l'interleukine sur le réservoir viral

11 Le réservoir viral et les données INSPIRE

Le réservoir viral constitue la principale barrière à la guérison de l'infection du VIH, celui-ci empêchant l'arrêt des antirétroviraux sous peine d'un rebond rapide de la virémie. Chez les patients sous antirétroviraux, ce réservoir, constitué principalement de CD4 infectées quiescentes, reste relativement stable, et diminue légèrement au cours du temps. Les injections d'IL7 chez les patients à faible réponse immunologique ont pour effet d'augmenter le nombre de CD4; il s'agit donc de savoir si ces injections ont un effet durable sur le réservoir viral constitué de CD4 quiescentes. Lors des trois essais INSPIRE, le nombre de copies d'ADN viral par μL est mesuré. Bien qu'il existe quelques cas d'infections multiples ou de double intégration de virus, nous considérons ici qu'une copie d'ADN viral représente une cellule infectée, ceci étant le cas pour la majorité des cellules [Josefsson et al., 2013]. Ainsi, la mesure d'ADN viral est une bonne indication du nombre de cellules infectées. Ces mesures sont effectuées pour la majorité des patients aux visites J0, J28 et M3; ces mesures correspondent au début de l'étude (première injection), et approximativement au jour 28 et au 3^{ème} mois de l'étude. Quelques patients (N=30) possèdent aussi une mesure autour du 6^{ème} mois. L'ARN viral était aussi mesuré pour tous les patients à chaque semaine lors d'un cycle, et aux visites de contrôles. Environ 30 % présentent un blip de réplication virale lors d'un cycle d'IL7, mais seuls 15 % en ont un supérieur à 100 copies par mL. La Figure 34 présente des spaghetti-plot des patients aux trois visites, parmi ceux ayant eu un cycle d'injections d'IL7 et des mesures d'ADN (soit 107 patients), représentant l'évolution de l'ADN viral ainsi que l'évolution de la proportion d'ADN viral sur le total de CD4. Les lignes rouges pointillées représentent les données des patients dont la proportion d'ADN viral a augmenté entre la visite J0 et la visite J28 (donc ayant une pente positive entre ces deux mesures), les lignes bleues celles où cette proportion a diminué (en gris ceux qui n'ont pas eu de visite à J28, soit 17 patients).

On observe que le nombre de copies d'ADN viral augmente après les injections d'IL7, puis diminue à nouveau pour la plupart des patients. Cette évolution est logique et attendue sachant que les injections d'IL7 activent la prolifération des CD4, infectées ou non, sept jours après chaque injection. La question est de savoir si la proportion de cellules infectées, évaluée

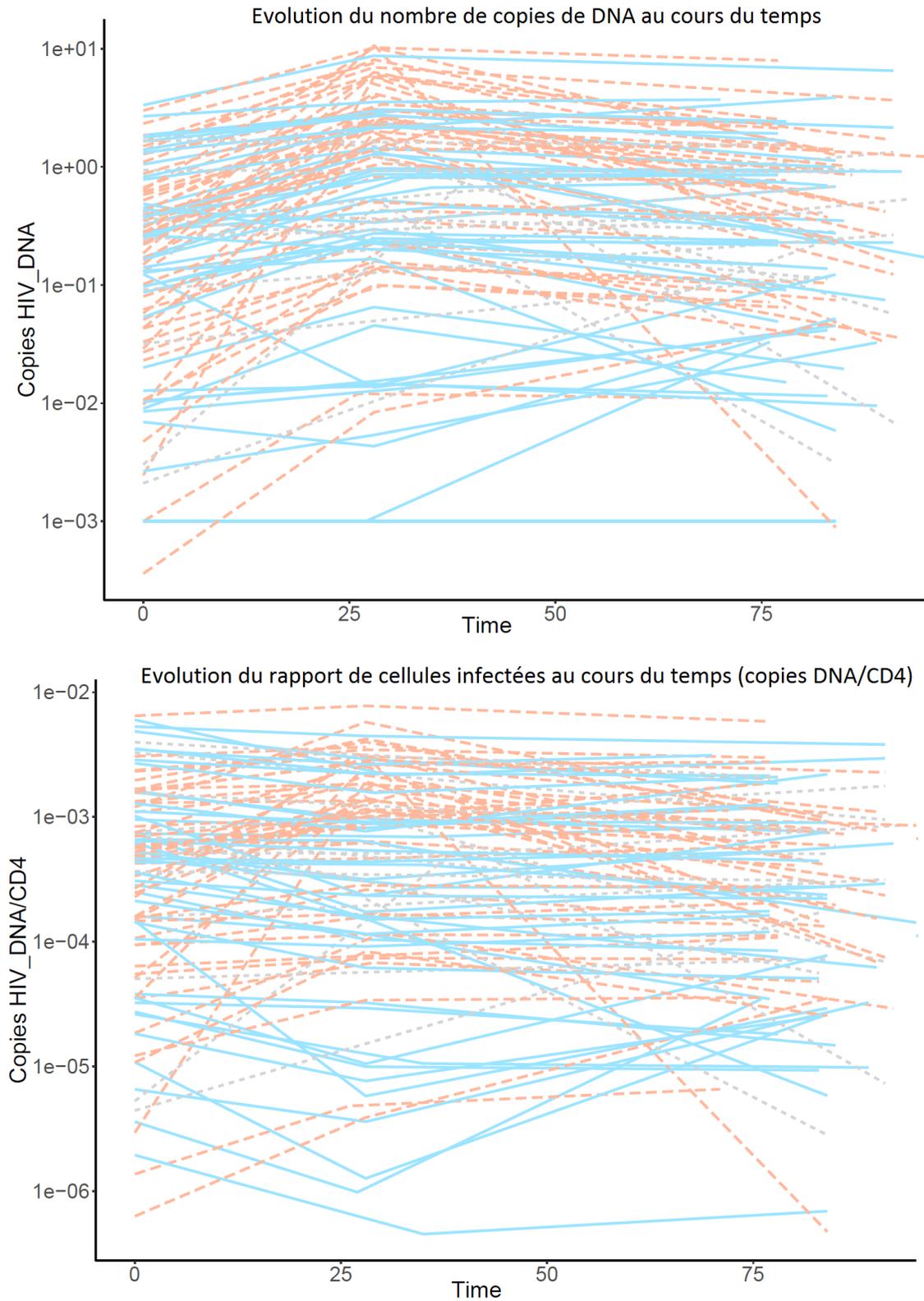


FIGURE 34 – Spaghetti plot de l'évolution du nombre de copies d'ADN viral et du rapport ADN par nombre de CD4, en échelle logarithmique. Les données des patients ayant reçu un cycle d'injection au temps 0 sont représentées. En bleu et ligne pleine, figurent les données des patients dont le rapport a diminué entre le jour 0 et le jour 28 ; en rouge pointillé, ceux dont ce rapport a augmenté ; en gris pointillé court, ceux n'ayant pas de mesures à ce temps.

par le rapport du nombre de copies d'ADN viral et du nombre de CD4 total, augmente ou non : si celle-ci reste constante, l'IL7 n'a pas d'effet spécifique sur le réservoir viral en dehors du fait d'agir sur la prolifération et la mort cellulaire des CD4, de la même façon, qu'elles soient infectées ou non. En revanche, si la proportion augmente, cela pourrait indiquer de nouvelles infections et donc constituer un frein à l'utilisation de l'IL7 comme immunothérapie chez des personnes infectées par le VIH. Sur la Figure 34, on voit que chez certains patients, la proportion semble augmenter puis diminuer, tandis que chez d'autres, elle diminue puis augmente. Pour évaluer les changements, deux approches sont considérées : un simple test de comparaison de moyennes sur données appariées entre les différentes visites, et un modèle linéaire mixte.

11.1 Comparaisons des moyennes

Afin d'observer si la proportion de cellules infectées évolue entre les différentes visites, nous effectuons un test de moyennes sur données appariées. La Figure 35 représente les données des visites J0, J28 et M3 ainsi que les tests de comparaison de moyenne entre J0-J28 et J0-M3, pour le nombre de copies d'ADN viral ainsi que pour la proportion ADN viral/CD4. Le code couleur est le même que précédemment, avec en rouge, ceux dont la proportion a augmenté entre J0 et J28, en bleu, ceux dont la proportion a diminué entre ces deux mêmes visites. On peut constater que sur le nombre total d'ADN viral, on a bien une augmentation significative entre les jours 0 et les visites suivantes, indiquant que les injections d'IL7 augmentent le nombre de CD4 infectées, particulièrement au 28^{ème} jour. Au niveau de la proportion cependant, on observe une augmentation significative (p -value=0.03) entre les visites J0 et J28, avec une moyenne qui passe de 0.0009 ($Q1=10^{-4}; Q3=10^{-3}$) pour la mesure J0, à 0.0012 ($Q1=10^{-4}; Q3=2.10^{-3}$) pour la mesure J28. Cette augmentation est suivie d'une diminution entre les visites J0-M3, significative elle aussi (p -value=0.04), avec une moyenne à la mesure M3 de 0.0007 ($Q1=7.10^{-5}; Q3=9.10^{-4}$). Ces résultats sont différents de ceux présentés par [Levy et al., 2012], qui n'incluaient toutefois que les patients du premier essai INSPIRE (soit seulement 21 patients traités), où la concentration d'ADN viral par mL augmente bien mais pas le taux de copies d'ADN sur le nombre de CD4. Ils sont en revanche similaires à ceux trouvés par [Logerot et al., 2018], qui concernent uniquement les données INSPIRE 3. Ces tests ne font que des comparaisons de moyennes deux à deux, en regroupant les données selon leurs "visites" (à noter que sous l'appellation "J28" normalement effectuée au jour 28, en réalité les temps des visites varient entre 26 et 30 jours, et la même disparité est constatée pour la visite "M3"). Afin de tenir compte de l'intégralité des données, y

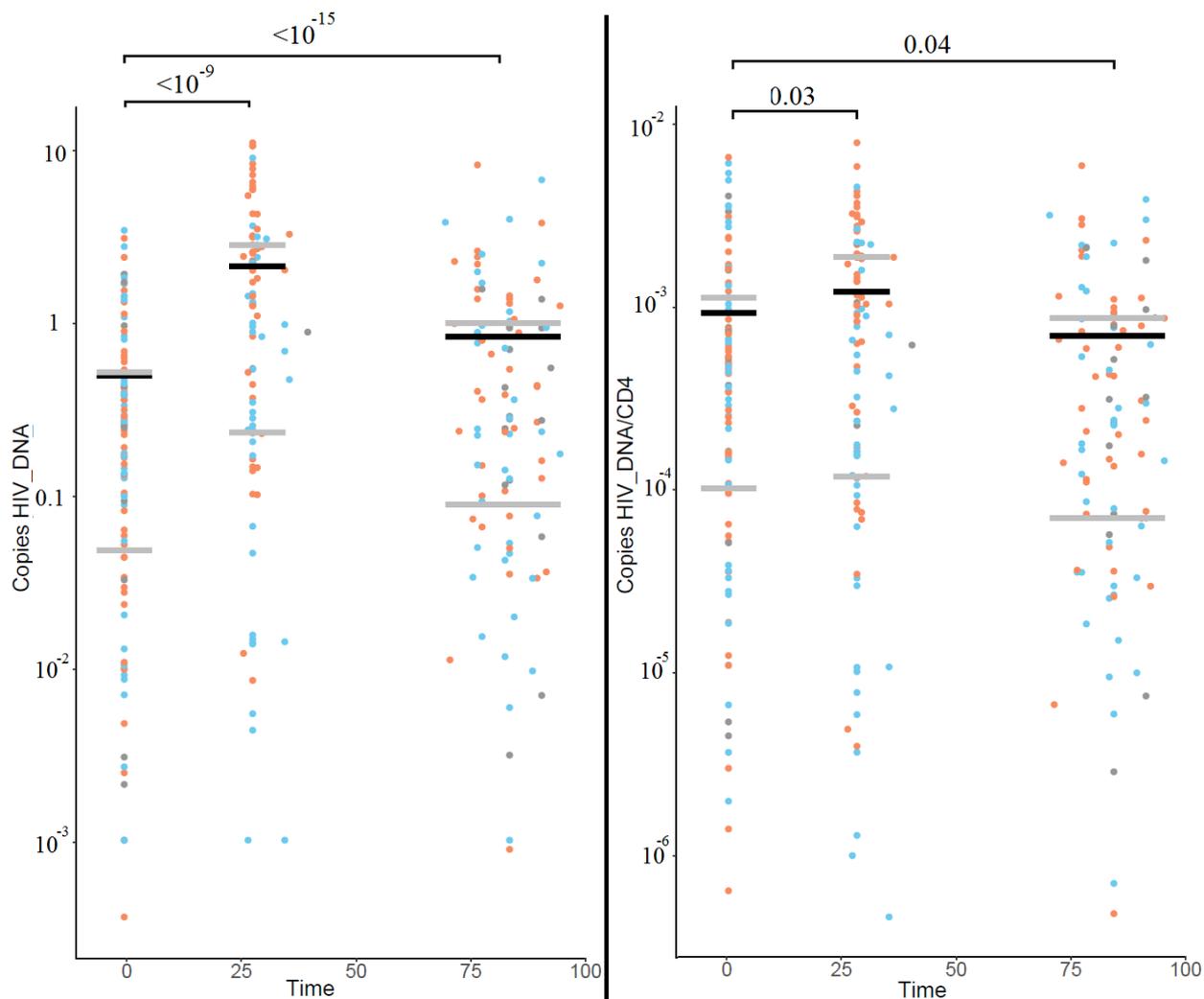


FIGURE 35 – Comparaison des visites J0, J28 et M3 sur le nombre de copies d'ADN viral et sur le rapport copies d'ADN/CD4. La moyenne de chaque mesure est représentée par une barre noire. En bleu figurent les patients dont le rapport a diminué entre le jour 0 et le jour 28 ; en rouge ceux dont ce rapport a augmenté ; et en gris ceux n'ayant pas de mesures à ce temps. Les quantiles 0.25 et 0.75 sont représentés par une ligne grise.

compris les patients n'ayant pas eu de mesures d'ADN viral à l'une des visites (soit 17 patients), nous utilisons des modèles linéaires mixtes, pour tenter d'évaluer l'évolution de la proportion de cellules infectées.

11.2 Modèles linéaires mixtes

Lorsque les rapports des cellules infectées aux mesures J0 et J28 sont comparées, une augmentation suivie d'une diminution à la visite M3 est observée. Cependant, les comparaisons de moyennes simples ne prennent pas en compte l'intégralité des données ou les dynamiques inter-individuelles possibles. Nous avons essayé de décrire ces données à l'aide de modèles linéaires mixtes, afin d'avoir une meilleure idée des dynamiques présentes. Pour cela, on considère que le nombre de copies d'ADN viral par mL correspond à la concentration de cellules infectées par mL, en partant du principe que la majorité des cellules infectées contiennent une seule copie d'ADN viral [Josefsson et al., 2013]. Il convient de noter que même si le rapport entre nombre de copies et nombre de cellules infectées n'était pas de 1, celui-ci n'a pas de forte influence pour nos études étant donné que nous nous intéressons à l'évolution au cours du temps de la concentration de cellules infectées et non pas à son nombre absolu. Pour se ramener à la même unité que la concentration de CD4 mesurée, cette valeur est alors exprimée en copies par μL , ce qui représente alors le nombre de cellules infectées par μL ; cette valeur est alors notée $CD4^*$.

Modèle proportionnel : La première hypothèse que l'on peut formuler est que les injections d'IL7 augmentent les niveaux de CD4 de façon identique entre cellules infectées et non infectées. Cela implique que le nombre de cellules infectées ($CD4^*$) augmente de façon proportionnelle au nombre total de CD4, comme l'avaient montré [Levy et al., 2012] sur l'essai INSPIRE, bien que nous ayons observé une moyenne globalement légèrement plus élevée à la deuxième visite. Comme on peut le voir Figure 34, les patients ont des évolutions différentes les uns des autres.

Si cette hypothèse est vraie, alors pour chaque patient i , la proportion de cellules infectées p_i reste constante, chaque patient ayant une proportion de base différente. Nous introduisons le modèle suivant :

$$CD4_i^*(t) = p_i CD4_i^\gamma(t) \quad (35)$$

Si notre hypothèse est vraie, alors $\gamma = 1$. Afin d'estimer γ , le logarithme est appliqué à l'équation (35) ce qui nous donne un modèle linéaire mixte :

$$\ln(\text{CD4}_{ij}^*) = \alpha_i + \gamma \ln(\text{CD4}_{ij}) + \epsilon_{ij} \quad (36)$$

avec $\alpha_i = \ln(p_i)$ et $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_i)$.

Modèle temporel : Une autre façon de modéliser la proportion est proposée, en incluant cette fois l'effet du temps après administration d'un cycle d'IL7. Les injections ayant lieu aux temps 0, 7 et 14 (les données ne concernent que le premier cycle), si les injections d'IL7 modifient la proportion des cellules infectées, celle-ci devrait évoluer au cours du temps.

Afin de tester si la proportion reste constante au cours du temps, nous utilisons la proportion de cellules infectées $f = \frac{\text{CD4}^*}{\text{CD4}}$ et nous proposons un modèle linéaire mixte incluant une pente sur le paramètre du temps. Cela permet de tester si globalement, la proportion augmente ou non après les injections d'IL7. Si notre hypothèse selon laquelle il n'y a pas de changement global de proportion est vraie, le paramètre de pente devrait être nul. Une transformation logarithmique est appliquée, d'une part pour s'assurer de la positivité des estimations (la proportion de cellules infectées étant par nature positive), d'autre part pour améliorer l'homoscédasticité du modèle. Pour chaque patient i , le modèle s'écrit comme suit :

$$\ln(f_{ij}) = \alpha_0 + a_{0i} + (\alpha_1 + a_{1i})t_{ij} + (\alpha_{0tr} + \alpha_{1tr}t_{ij})\mathbb{1}_{\{\text{treated}=1\}} + \epsilon_{ij} \quad (37)$$

Avec $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{ij})$. Un effet aléatoire est appliqué à l'intercept ($a_{0i} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{a_{0i}})$), la proportion de cellules infectées variant d'un individu à l'autre. Comme présenté Figure 34, les patients semblent avoir des dynamiques différentes ; un effet aléatoire est donc également introduit sur la pente ($a_{1i} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{a_{1i}})$). Afin d'évaluer l'impact des injections IL7 sur l'évolution de cette proportion, un facteur "traitement" est introduit, qui vaut 1 lorsque des injections ont été administrées.

En comparant les moyennes des proportions entre les jours 0 et 28, puis entre le jour 0 et le troisième mois, une augmentation puis une diminution de la proportion est constatée en moyenne. Un terme quadratique du temps est ainsi introduit :

$$\ln(f_{ij}) = \alpha_0 + a_{0i} + (\alpha_1 + a_{1i})t_{ij} + (\alpha_{0tr} + \alpha_{1tr}t_{ij})\mathbb{1}_{\{\text{treated}=1\}} + (\alpha_2 + a_{2i})t_{ij}^2 + \epsilon_{ij} \quad (38)$$

Avec $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{ij})$. Les mêmes paramètres sont alors estimés, ainsi qu'un effet aléatoire sur l'effet quadratique ($a_{2i} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{a_{2i}})$).

Afin de s'assurer que les évolutions de proportion constatées sont bien dues aux injections d'IL7, les mêmes modèles sont évalués sur les données des patients ayant reçu des placebos.

Résultats : Les résultats des trois modèles sont présentés Table 12. Les estimations, écarts types et p-values sont représentés.

Pour le premier modèle, γ est estimé à une valeur de 1.1 et un écart type à 0.13, ce qui donne un intervalle de confiance à 95% de [0.86; 1, 36]. Cet intervalle contient la valeur 1, ce qui signifie que notre hypothèse de proportion ne peut pas être rejetée. Cependant, la valeur estimée reste possiblement plus grande que 1, ce qui donnerait $f_i = p_i CD4^\nu$ avec $\nu = \gamma - 1$. Si $\nu > 0$, ce qui est le cas si $\gamma > 1$, le rapport augmente lorsque le nombre de CD4 augmente, ce qui est en accord avec l'évolution constatée de la moyenne entre les différentes visites.

Le modèle temporel estime l'effet du temps à $\alpha_1 = 0.0002$ avec une p-value associée de 0.9 ce qui indique que le temps n'a globalement pas d'effet sur la proportion. L'effet du traitement sur cette pente est estimé à $\alpha_{1tr} = -0.001$, avec une p-value de 0.5, indiquant que les injections d'IL7 n'ont pas d'effet global sur l'évolution de la proportion. Cependant, l'effet aléatoire sur la pente est estimé à 0.003 avec une p-valeur associée estimée à 0.0013. Ceci indique qu'il n'y a pas d'effet global du temps en moyenne sur les patients, mais que certains patients ont des trajectoires individuelles en augmentation ou en diminution au niveau de leur proportion de cellules infectées. Avec le modèle quadratique, les paramètres liés à cet effet quadratique sont non significatifs.

Les deux approches par modèles mixtes nous indiquent qu'il n'existe globalement pas de tendance : avec un modèle linéaire, l'estimation de la pente est nulle, tandis que la forme quadratique n'est pas appropriée. Cependant, bien que ne prenant pas en compte l'ensemble des données lors de l'analyse, les comparaisons de moyennes entre les visites deux à deux indiquent bien une augmentation de la proportion de cellules infectées, suivie d'une diminution. Ce qui nous indique que nos modèles n'ont pas détecté de tendance générale mais qu'il existe bien un changement significatif entre ces temps spécifiques.

Le fait que la proportion de cellules infectées soit, trois mois après le premier cycle, plus faible qu'à l'origine indiquerait que le réservoir n'augmente pas de façon définitive suite aux injections mais qu'il augmente simultanément aux CD4 non infectées, et même de façon plus faible sur le long terme. Cette diminution pourrait éventuellement être attribuée à une stimulation des cellules infectées quiescentes : lorsque le virus se réactive, ces cellules meurent sans pour autant avoir de nouvelles infections grâce aux traitements antirétroviraux (effet similaire à la stratégie "Kick and Kill" présentée Section 1.7). En revanche, le fait que la proportion soit plus élevée à la visite du jour 28 pose question : comment expliquer cette augmentation? L'article de [Logerot et al., 2018] attribue cette évolution à de nouvelles infections, en le justifiant par le fait que les cellules naïves sont celles ayant le plus proliféré après les injections d'IL7. Or, il s'agit de la population cellulaire la moins représentée dans

Modèle	Paramètre	Estimation	IC	p-value
Modèle de proportion	$\ln(p_0)$	-8.20	[-9.77 ; -6.61]	$< 10^{-4}$
	$\sigma_{\ln(p_i)}$	1.69	[1.44 ; 1.98]	$< 10^{-4}$
	γ	1.11	[0.86 ; 1.36]	$< 10^{-4}$
Modèle temporel	α_0	-7.8	[-8.6 ; -7.0]	$< 10^{-4}$
	$\sigma_{a_{0i}}$	1.8	[1.5 ; 2.2]	$< 10^{-4}$
	α_1	0.0002	[-0.0024 ; 0.0007]	0.9
	$\sigma_{a_{1i}}$	0.003	[0.001 ; 0.006]	0.0016
	α_{0tr}	0.38	[-0.4 ; 1.2]	0.37
	α_{1tr}	-0.001	[-0.004 ; 0.002]	0.5
Modèle temporel quadratique	α_0	-7.8	[-8.5 ; -7.1]	$< 10^{-4}$
	$\sigma_{a_{0i}}$	1.84	[1.6 ; 2.2]	$< 10^{-4}$
	α_1	0.0004	[-0.003 ; 0.004]	0.8
	$\sigma_{a_{1i}}$	0.01	[0.006 ; 0.017]	0.01
	α_2	10^{-6}	$[-10^{-5} ; 10^{-5}]$	0.8
	$\sigma_{a_{2i}}$	$2.6 \cdot 10^{-5}$	$[-10^{-5} ; 10^{-5}]$	0.6
	α_{0tr}	0.37	[-0.5 ; 1.2]	0.38
	α_{1tr}	-0.001	[-0.004 ; 0.002]	0.56

TABLE 12 – Estimations des différents paramètres sur les trois modèles proposés.

le réservoir, cette augmentation de proportion constatée ne peut selon [Logerot et al., 2018] donc pas être dû à un effet plus important sur les cellules constituant le réservoir viral, elle serait donc due à de nouvelles infections. Cependant rien n'indique *a priori* que l'IL7 stimule de nouvelles infections ; si quelques blips de réplifications ont été observés, ils sont décorrélés des injections d'IL7. L'étude de ces blips de réplification virale sera plus approfondie Section 13. Pour tenter de savoir si les injections d'IL7 favorisent de nouvelles infections et s'il est possible de trouver d'autres alternatives produisant la même dynamique sans impliquer d'infections, nous avons essayé d'utiliser une approche basée sur la modélisation mécaniste.

12 Tentatives de modélisations mécanistes

Les approches mécanistes ont permis de répondre à des questions quant à la nature des processus biologiques, notamment lorsqu'elles ont été appliquées au virus du VIH, et plus récemment pour comprendre l'effet de l'IL7 sur le nombre de CD4. Nous avons donc tenté de modéliser le compartiment des cellules infectées de façon mécaniste. Dans un premier temps, l'objectif est d'arriver à formuler un modèle satisfaisant de la dynamique de ces cellules (avec ou sans intervention d'IL7) ; une fois ce modèle validé, il s'agit de l'utiliser afin d'étudier l'impact des injections d'IL7 sur les compartiments infectés. Le modèle mécaniste proposé peut être représenté par la Figure 36, et être traduit en modèle ODE :

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = & \lambda - \pi Q + 2\rho P - \mu_Q Q, \\ \frac{dP}{dt} = & \pi Q - \rho P - \mu_P P - \gamma PP^*, \\ \frac{dQ^*}{dt} = & -\pi Q^* + 2\rho P^* - \mu_Q Q^*, \\ \frac{dP^*}{dt} = & \pi Q^* - \rho P^* - \mu_{P^*} P^* + \gamma PP^*. \end{cases} \quad (39)$$

Les cellules CD4 proliférantes non infectées sont représentées par P, celles proliférantes infectées par P*, les cellules quiescentes non infectées par Q et les cellules quiescentes infectées par Q*. Ces différentes populations évoluent et sont reliées par les mêmes paramètres biologiques que ceux présentés Table 13, avec un paramètre d'infections γ qui relie les CD4 proliférantes infectées (qui relâcheraient des virions) et les CD4 proliférantes non infectées (qui seraient la cible des virions).

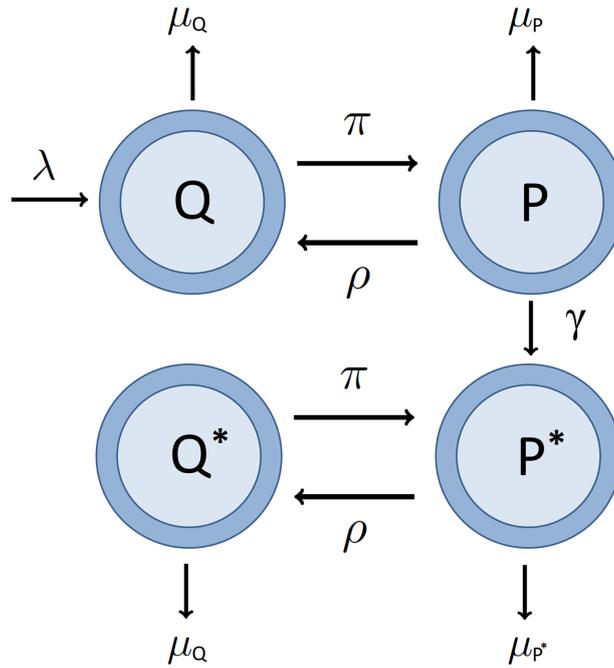


FIGURE 36 – Représentation schématisée des quatre compartiments du modèle NLME-ODE utilisé. Q : CD4 quiescente non infectée ; P : CD4 proliférante non infectée ; Q* : CD4 quiescente infectée ; P* : CD4 proliférante infectée

12.1 Modèle sans infections : $\gamma = 0$

La première approche de modèle simple a été de considérer qu’une cellule infectée ne différait pas d’une cellule non infectée, en dehors du fait que celle-ci possède de l’ADN viral intégré. En cas de réactivation, elle pourrait donc se répliquer mais potentiellement mourir rapidement comme toute cellule activée. Ainsi, le modèle d’ODE du compartiment des cellules infectées est le même que celui des cellules non infectées, en dehors du paramètre de mort cellulaire des cellules infectées, et du fait qu’il n’existe pas de production de cellules infectées. Comme peu de données existent sur l’ADN viral, les compartiments des cellules infectées et non infectées sont modélisés conjointement, même s’il n’y a pas de lien entre les deux : comme les paramètres sont communs en dehors de μ_P , cela permet d’apporter plus de données pour l’estimation. Dans un premier temps, on fixe $\gamma = 0$, ce qui implique que les deux sous-populations, cellules infectées et non infectées, ne sont pas reliées, en raison de l’hypothèse selon laquelle, sous traitement antirétroviral, il n’y a pas de nouvelles infections. Cette hypothèse se base sur le fait que, chez ces patients, la charge virale est indétectable ; des études ont montré que le réservoir viral se maintiendrait principalement par une prolifération ou par une expansion clonale plutôt que par des nouvelles infections [Kieffer et al., 2004, Maldarelli et al., 2014, Chomont et al., 2009]. De même, les effets

aléatoires ont été précédemment identifiés comme portant sur λ et ρ , afin de tenir compte de la variabilité inter-individuelle. Nous avons donc pour chaque patient $i = 1, \dots, n$:

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}_0 + l_i, \\ \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi \text{dose}_i^{0.25} \mathbf{1}_{N_t^i - N_{t-7}^i = 1}, \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}_0 + r_i, \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_{Q_0} + \beta_{\mu_Q} \text{dose}_i^{0.25} \mathbf{1}_{t > 2}, \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_{P_0}, \\ \tilde{\mu}_{P^*}^i(t) = \tilde{\mu}_{P_0^*}. \end{array} \right. \quad (40)$$

Le modèle statistique présenté est similaire à celui présenté Section 4.1. Dans un premier temps, l'amélioration du modèle avec l'introduction des trois β_π , de l'effet cycle β_C et d'un effet plus complexe sur μ_Q comme présenté Section 4.3, ne sont pas pris en compte. Le but ici est de commencer avec un modèle aussi simple que possible et de l'améliorer progressivement.

Avec maintenant quatre compartiments et un biomarqueur observé de plus, les cellules infectées représentées par $CD4^{*i}_j$, le modèle statistique peut être formulé comme ceci :

$$\left\{ \begin{array}{l} (CD4^i_j)^{0.25} = (P^i(t_{ij}) + P^{*i}(t_{ij}) + Q^i(t_{ij}) + Q^{*i}(t_{ij}))^{0.25} + \epsilon_{ij1}, \\ (P^i_j)^{0.25} = (P^{*i}(t_{ij}) + P^i(t_{ij}))^{0.25} + \epsilon_{ij2}, \\ (CD4^{*i}_j)^{0.25} = (P^{*i}(t_{ij}) + Q^{*i}(t_{ij}))^{0.25} + \epsilon_{ij3}, \end{array} \right. \quad (41)$$

Avec $\epsilon_{ij1} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{CD4}^2)$, $\epsilon_{ij2} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_P^2)$ et $\epsilon_{ij3} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{CD4^*}^2)$. Pour les points de départ de notre système, $(X^i(0))$, nous considérons que les compartiments de cellules non infectées sont à l'équilibre avant les injections d'IL7. Nous utilisons donc les équilibres du système comme point de départ. En l'absence de lien entre les compartiments infectés et non infectés, ces équilibres sont les mêmes que présentés Section 3. En ce qui concerne les cellules infectées, le système donne un équilibre nul, nous ne pouvons donc pas utiliser l'équilibre comme point de départ. Les niveaux de CD4 sont stables chez les patients infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral, mais le réservoir viral décroît lentement, il n'y a donc pas équilibre avant les injections d'IL7 [Siliciano et al., 2003]. Pour Q^*_0 et P^*_0 , nous estimons les points de départ grâce au modèle mixte modélisant l'évolution de la proportion en fonction du temps (équation 38). Les paramètres du modèle ont été estimés par NIMROD sur les données des essais INSPIRE. La Table 13 présente les estimations.

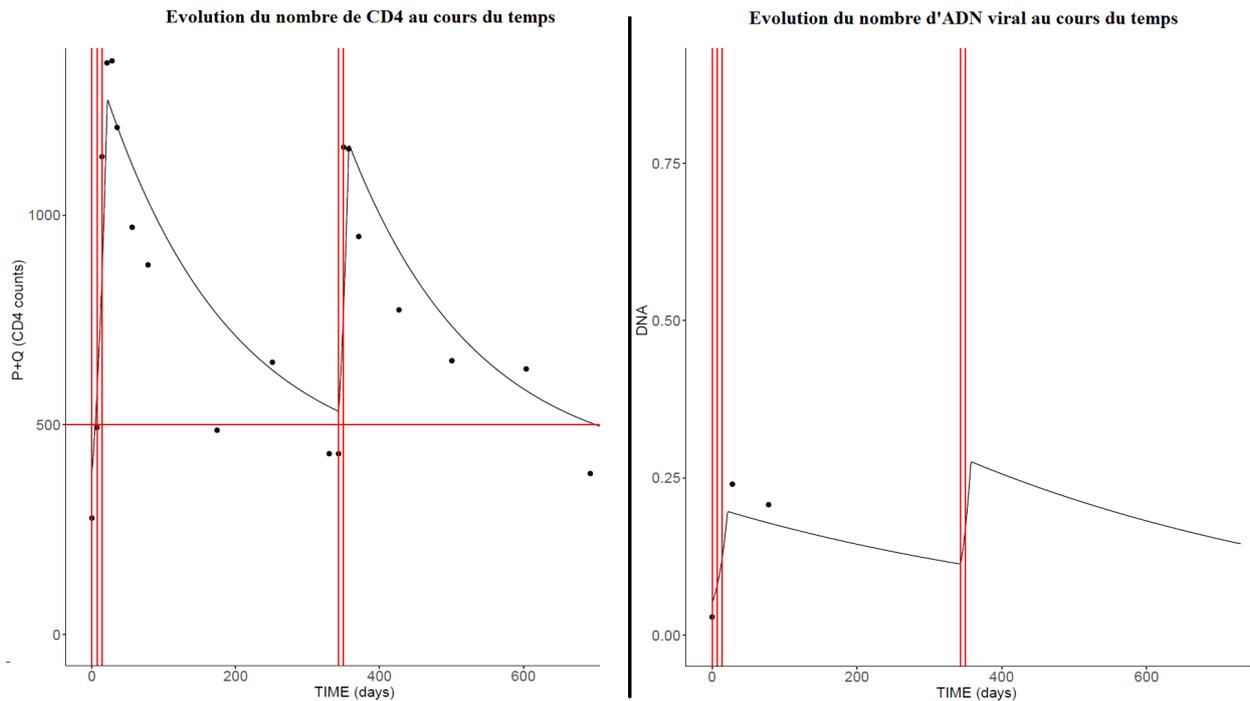


FIGURE 37 – Évolution du nombre de CD4 et d'ADN viral pour un patient au hasard. Points noirs : observations. Lignes noires : courbes d'ajustement données par NIMROD. Lignes rouges verticales : temps des injections. Ligne rouge horizontale : limite de 500 CD4

Les paramètres estimés semblent cohérents par rapport aux connaissances biologiques et aux précédentes estimations, et les trajectoires estimées présentées Figure 37 semblent correctes bien que l'on puisse constater que peu de données sur l'ADN viral sont disponibles. Toutefois, on peut observer que la mort cellulaire des cellules infectées proliférantes est plus faible que celle des cellules non infectées. Ceci est contre-intuitif, étant donné que ces cellules devraient avoir une durée de vie impactée par l'infection du VIH, et donc mourir plus rapidement. Une explication serait que comme les paramètres sont implémentés comme étant identiques entre cellules infectées et non infectées, en dehors de μ_P , mais qu'il n'y a pas de production de cellules infectées, contrairement aux non infectées (avec le paramètre λ), le paramètre μ_{P^*} sera alors estimé plus faible qu'il ne devrait l'être s'il y a un apport extérieur de cellules infectées ou si d'autres paramètres sont différents. Pour améliorer le modèle, deux possibilités existent : introduire un apport de cellules infectées (via des infections et donc $\gamma > 0$ ou via un paramètre λ qui représenterait l'apport dans le sang de cellules infectées qui sont présentes dans les tissus), ou permettre à plus de paramètres de différer entre cellules infectées et non infectées. La première option est choisie, car elle nous permet de vérifier si l'IL7 a un effet sur l'infection ; la deuxième solution implique en outre d'augmenter

TABLE 13 – Estimations du modèle à quatre compartiments sans effet sur l'infection.

Paramètre	Nom	Unités	Estimation moyenne (sd)
λ	Taux de production	cellules. $\mu\text{L}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	2.83 (0.28)
ρ	Taux de réversion	jour $^{-1}$	1.91 (0.15)
π	Taux de prolifération	jour $^{-1}$	0.041 (0.001)
μ_Q	Taux de mortalité des cellules P	jour $^{-1}$	0.04 (0.001)
μ_P	Taux de mortalité des cellules Q	jour $^{-1}$	0.251 (0.012)
μ_P^*	Taux de mortalité des cellules Q^*	jour $^{-1}$	0.084 (0.01)
β_π	Effet de l'IL7 sur π	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	0.87 (0.02)
β_{μ_Q}	Effet de l'IL7 sur μ_Q	jour $^{-1}.\mu\text{g}^{-1}$	-0.008 (0.006)
σ_λ	Écart type des effets aléatoires sur λ	cellules. $\mu\text{L}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	0.58 (0.06)
σ_ρ	Écart type des effets aléatoires sur ρ	jour $^{-1}$	0.45 (0.05)
σ_1	Paramètre de bruit des CD4	cellules $^{0.25}$	0.32 (0.002)
σ_2	Paramètre de bruit des CD4 proliférantes	cellules $^{0.25}$	0.27 (0.001)
σ_3	Paramètre de bruit des CD4 infectées	cellules $^{0.25}$	0.27 (0.007)
VP	Vraisemblance pénalisée		-1394
VNP	Vraisemblance non pénalisée		-1384
LVCa			10.1

considérablement le nombre de paramètres à estimer ce qui pourrait ne pas être réalisable avec les données dont nous disposons.

12.2 Modèle avec infection : $\gamma > 0$

En ayant $\gamma > 0$, une possibilité d'infection entre les cellules proliférantes saines P et proliférantes infectées P^* est introduite. Le modèle statistique est similaire mais modifié afin d'ajouter le paramètre γ , ainsi qu'un paramètre β_γ qui permettrait d'estimer si l'IL7 a un effet sur de nouvelles infections.

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}_0 + l_i \\ \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi \text{dose}_i^{0.25} \mathbb{1}_{N_t^i - N_{t-\gamma}^i = 1} \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}_0 + r_i \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_{Q_0} + \beta_{\mu_Q} \text{dose}_i^{0.25} \mathbb{1}_{N_t^i > 2} \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_{P_0} \\ \tilde{\gamma}^i(t) = \tilde{\gamma} + \beta_\gamma \text{dose}_i^{0.25} \mathbb{1}_{N_t^i > 2} \end{array} \right. \quad (42)$$

Cependant nous n'avons pas réussi à estimer ce modèle, ni avec NIMROD ni avec MONOLIX. En réalisant des simulations avec des valeurs de γ variant dans des valeurs de paramètres réalistes, nous avons remarqué que le modèle n'est probablement pas identifiable en pratique : dans les zones réalistes de ce paramètre, il n'influence presque pas la dynamique des courbes.

Nous n'avons pas réussi à tirer de conclusions avec ce modèle à quatre compartiments pour plusieurs raisons : le peu de données disponibles pour l'ADN viral, surtout à long terme, empêche d'avoir une estimation cohérente d'un point de vue biologique. Les paramètres estimés donnent des courbes telles que le nombre de cellules infectées devient nul quelques mois après les injections, ce qui n'est pas cohérent biologiquement : le fait qu'il n'y ait aucune observation à ces instants empêche une estimation correcte. Il serait alors nécessaire d'avoir au moins une mesure à plus d'un an de la dernière injection, ce qui donnerait une estimation du moment où le modèle se stabilise. Il est également impossible d'estimer un effet différentiel des injections (avec l'introduction de β_π différents) sans mesures au cours d'un même cycle. De plus, la nature du modèle sans infection fait que l'équilibre des compartiments infectés est à 0, ce qui est cohérent puisque celui-ci diminue progressivement, même s'il mettrait des années pour disparaître, ce qui n'arrive jamais dans les faits. Or, forcer les paramètres des cellules infectées à être identiques à ceux des cellules non infectées donne des estimations qui produisent cet équilibre nul trop rapidement. Introduire un paramètre d'infection aurait pu aider à maintenir un nombre de cellules infectées cohérent ; des articles suggèrent que le réservoir ne se maintient pas du fait de nouvelles infections, mais plutôt par prolifération. Une autre possibilité serait d'introduire un terme de feedback à l'image de ce qui a été présenté Section 4.4, mais étant donné que le nombre de cellules non infectées est largement supérieur au nombre de cellules infectées (de l'ordre de 10^3 plus grand), ce terme de feedback devrait être propre aux cellules infectées afin de stabiliser ce compartiment. Or, il semble peu probable qu'il y ait un phénomène d'homéostasie qui ne touche que les cellules infectées.

Ces résultats nous indiquent que soit le modèle reste approprié, mais sans nouvelles données sur le réservoir viral à des temps plus informatifs (par exemple au moment du pic puis à distance des injections), il serait impossible d'avoir des estimations convaincantes, soit certaines hypothèses de construction de notre modèle sont fausses. En réalité, une des principales hypothèses est que les cellules infectées sont similaires à celles non infectées, car il n'y a pas de raison que la présence d'ADN viral change le comportement d'une cellule, à l'exception d'une possible mort cellulaire plus élevée en cas de réactivation puis de production de virus. Si cela est vrai, nous avons négligé le fait qu'en réalité, si l'infection ne va pas changer le comportement d'une cellule, toutes les sous-populations cellulaires n'ont

pas la même probabilité d'être infectées. En effet, le virus infecte plus facilement les cellules mémoires activées.

Ainsi, les cellules non infectées représentées par P et Q dans nos modèles sont en réalité constituées d'une multitude de sous-types de cellules CD4 (naïves, mémoires centrales, etc. ; voir Section 13) dans certaines proportions, tandis que les cellules infectées ne sont pas représentées par les mêmes proportions de sous-types de CD4. Or, ces sous-types de cellules n'ont pas les mêmes dynamiques et les mêmes paramètres, comme le soulignent [Chomont et al., 2009]. Pour ces raisons, l'hypothèse de base consistant à fixer presque tous les paramètres comme étant les mêmes entre cellules non infectées et infectées est fautive. Cependant, estimer le modèle présenté à l'équation 39 en introduisant des paramètres différents entre cellules infectées et non infectées n'est pas possible du fait du grand nombre de paramètres présents. Pour cela un modèle similaire à celui présenté Section 4.1 est alors utilisé pour estimer les paramètres sur les cellules du réservoir viral uniquement, en considérant encore une fois que la concentration d'ADN viral traduit la concentration de cellules infectées dans le sang.

12.3 Modélisation à deux compartiments et simulations

Les populations cellulaires correspondant au réservoir sont différentes de celles correspondant aux CD4 circulants, d'où l'introduction d'un modèle avec des paramètres différents de ceux estimés sur la population des CD4. Pour cela nous utilisons le modèle présenté Section 4.1 :

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \lambda + 2\rho P - \mu_Q Q - \pi Q \\ \frac{dP}{dt} = \pi Q - \rho P - \mu_P P \end{cases} \quad (43)$$

Ici, le paramètre λ ne représente pas une production cellulaire, mais plutôt un apport de cellules infectées dans le sang depuis les tissus ; ce paramètre est supposé comme étant faible. Le réservoir étant principalement constitué de cellules mémoires, il est possible que l'effet de l'IL7 ne soit pas identique sur ces cellules à celui qui a été déterminé sur l'ensemble des CD4. Un effet "délai" de l'IL7 sur ces cellules, qui pourrait éventuellement être expliqué par des dispositions différentes dans les tissus, entraînerait une décroissance plus tardive des cellules mémoires, donc des cellules infectées, par rapport à l'ensemble des CD4 ; cela impliquerait alors une légère augmentation de la proportion de cellules infectées à la mesure J28. Il n'est pas possible de savoir si cela est effectivement le cas : seules des mesures aux jours 0, 28 et au troisième mois sont disponibles. Le pic observé sur les cellules CD4 a lieu sept jours

après la dernière injection ; or, s'il existe effectivement un effet "délai", le pic des cellules infectées qui sera observé aura lieu plus tardivement. Les patients ayant pour la plupart des cycles complets, le pic de CD4 se produit pour la majorité au 21^{ème} jour. Des observations à ce temps seraient donc nécessaires : si on observe plus de copies d'ADN à J21 qu'à J28 alors le pic a bien lieu à J21 et notre hypothèse serait fautive ; en revanche, une mesure plus faible à J21 qu'à J28 serait une confirmation que l'IL7 agit plus longtemps pour les cellules infectées que pour les non infectées, ce qui pourrait être dû à un effet pharmacocinétique de l'IL7. Cette hypothèse est néanmoins à nuancer avec le fait que pour le moment il n'y a pas d'observations biologiques qui appuieraient ce mécanisme. Les observations des sous-populations cellulaires, qui sont décrites Section 13, n'ont été effectuées que sur un petit nombre de patients et aux temps J14 et J28, et non pas au moment supposé du pic, ce qui ne permet donc pas de conclure sur un effet "délai" sur les cellules mémoires par rapport au reste des CD4.

Pour évaluer si cette hypothèse expliquerait l'évolution de l'ADN viral ainsi que celle de la proportion de cellules infectées, nous pouvons simuler différents scénarios. Pour ce faire, l'évolution du nombre de CD4 est supposée suivre le modèle estimé Section 4.3, c'est-à-dire celui ayant montré les meilleurs résultats. Pour les cellules infectées, un modèle similaire à celui Section 4.1 est utilisé ; ses paramètres sont estimés avec NIMROD avec un effet des injections sur la prolifération comme introduit précédemment : $\tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi d_i^{0.25} \mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}}$. Pour vérifier différentes hypothèses, les paramètres moyens estimés sont ensuite utilisés pour simuler un effet de l'IL7 sur la prolifération suivant différentes fonctions : soit un effet "dose" ayant différentes durées, soit des fonctions sigmoïdes pour se rapprocher davantage d'une évolution du taux d'IL7 dans les tissus. Afin de s'approcher au mieux de la réalité biologique, il serait par la suite pertinent de modéliser l'évolution de la concentration d'IL7 dans les tissus à l'image de ce qu'a proposé Ana Jarne, décrit Section 4.2. Le modèle statistique peut donc s'écrire comme suit :

$$\begin{cases} \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}_0 + l_i \\ \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \beta_\pi g^i(t) d_i^{0.25} \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}_0 + r_i \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_{Q_0} + \beta_{\mu_Q} f^i(t) d_i^{0.25} \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_{P_0} \end{cases} \quad (44)$$

La fonction f est la même que présentée Section 4.1 ; pour la fonction g représentant l'effet de l'IL7 sur la prolifération des cellules infectées, plusieurs scénarios sont alors formulés. On

TABLE 14 – Valeurs de paramètres utilisés pour les simulations.

Paramètre	Nom	Unités	Estimation
λ	Taux d'apport de cellules depuis les tissus	cellules. $\mu\text{L}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	0.02
ρ	Taux de réversion	jour $^{-1}$	1.35
π	Taux de prolifération	jour $^{-1}$	0.09
μ_Q	Taux de mortalité des cellules P	jour $^{-1}$	0.2
μ_P	Taux de mortalité des cellules Q	jour $^{-1}$	0.22
β_π	Effet de l'IL7 sur π	jour $^{-1}.\mu g^{-1}$	0.9
β_{μ_Q}	Effet de l'IL7 sur μ_Q	jour $^{-1}.\mu g^{-1}$	-0.1

considère ici un patient moyen (donc les effets aléatoires nuls pour les CD4 et pour les cellules infectées) ayant un premier cycle complet d'IL7, donc des injections à J0, J7 et J14 :

- Scénario A : Effet de la dose similaire à celle utilisée pour les CD4, effet sur π seulement jusqu'à 21 jour (7 jours après la dernière injection) : $g(t) = \mathbb{1}_{\{t < 21\}}$
- Scénario B : Effet sigmoïde de la dose : décroissance de π progressive et légèrement plus tardive que pour le scénario A : $g(t) = \frac{1}{1+e^{\alpha(t-24)}}$, avec ici α un paramètre fixé à 0.5.
- Scénario C : Effet sigmoïde de la dose pour la croissance et la décroissance : $g(t) = \mathbb{1}_{\{t < 10\}} \frac{1}{1+e^{-\alpha(t-2)}} + \mathbb{1}_{\{t > 10\}} \frac{1}{1+e^{\alpha(t-24)}}$

Pour chaque simulation, les paramètres biologiques de base utilisés sont ceux présentés Table 14. Les différentes fonctions g testées, l'évolution de l'ADN viral ainsi que le rapport ADN/CD4 en utilisant les paramètres moyens (sans effet aléatoire) des modèles sont représentés pour les trois scénarios dans la Figure 38, avec les quantiles (0.05 et 0.95) des données observées. Pour l'évolution du nombre de copies d'ADN viral, 1000 patients sont en plus simulés avec effets aléatoires estimés et les intervalles correspondant aux mêmes quantiles (0.05 et 0.95) sont représentés, ce qui permet d'explorer la variété des dynamiques que le modèle peut expliquer. Il n'est pour le moment pas possible de présenter la même analyse en ce qui concerne le rapport ADN/CD4, étant donné que pour un patient simulé nous ne pouvons pas savoir quel aurait été son évolution de taux de CD4. De futures analyses pourraient s'intéresser à imputer cette évolution, ce qui permettrait alors de déterminer à quel point ces modèles peuvent expliquer des variations plus ou moins importantes de ce rapport ADN/CD4. On peut constater que les scénarios B et C expliqueraient une augmentation de la proportion des cellules infectées entre J0 et J28, suivie par une diminution au troi-

sième mois, pour la majorité des patients. Des données à J21 permettraient de départager le scénario A des scénarios B et C. Ceux-ci pourraient donc expliquer la plupart des données observées sans impliquer de nouvelles infections. La Figure 39 représente la sensibilité relative du nombre de copies d'ADN viral par rapport aux paramètres du modèle et selon le scénario A, calculée avec la fonction `Sens_Sys` de Matlab [Molla and Padilla, 2002]. Cela montre que la plupart des paramètres ont une plus grande influence autour du pic, vers 21 jours, ce qui souligne l'importance de mesures autour de cette période.

Ainsi nous n'avons pas réussi à proposer une modélisation mécaniste satisfaisante, bien que nous ayons pu réaliser quelques simulations illustrant différentes hypothèses de l'effet de l'IL7 sur la prolifération des cellules du réservoir viral. Afin de continuer d'explorer la modélisation, il nous faudrait de nouvelles données sur l'ADN viral, particulièrement autour du pic de prolifération, soit 7 jours après la dernière injection (qui correspond au 21^{ème} jour dans la plupart des cas), et également à une mesure éloignée de toute injection, au minimum d'un an. De plus, des mesures de l'ADN viral à chaque visite d'un même cycle seraient utiles pour introduire un effet différentiel sur la prolifération. Des mesures PK-PD pourraient enrichir le modèle afin de tester les hypothèses que nous proposons lors des différents scénarios décrits.

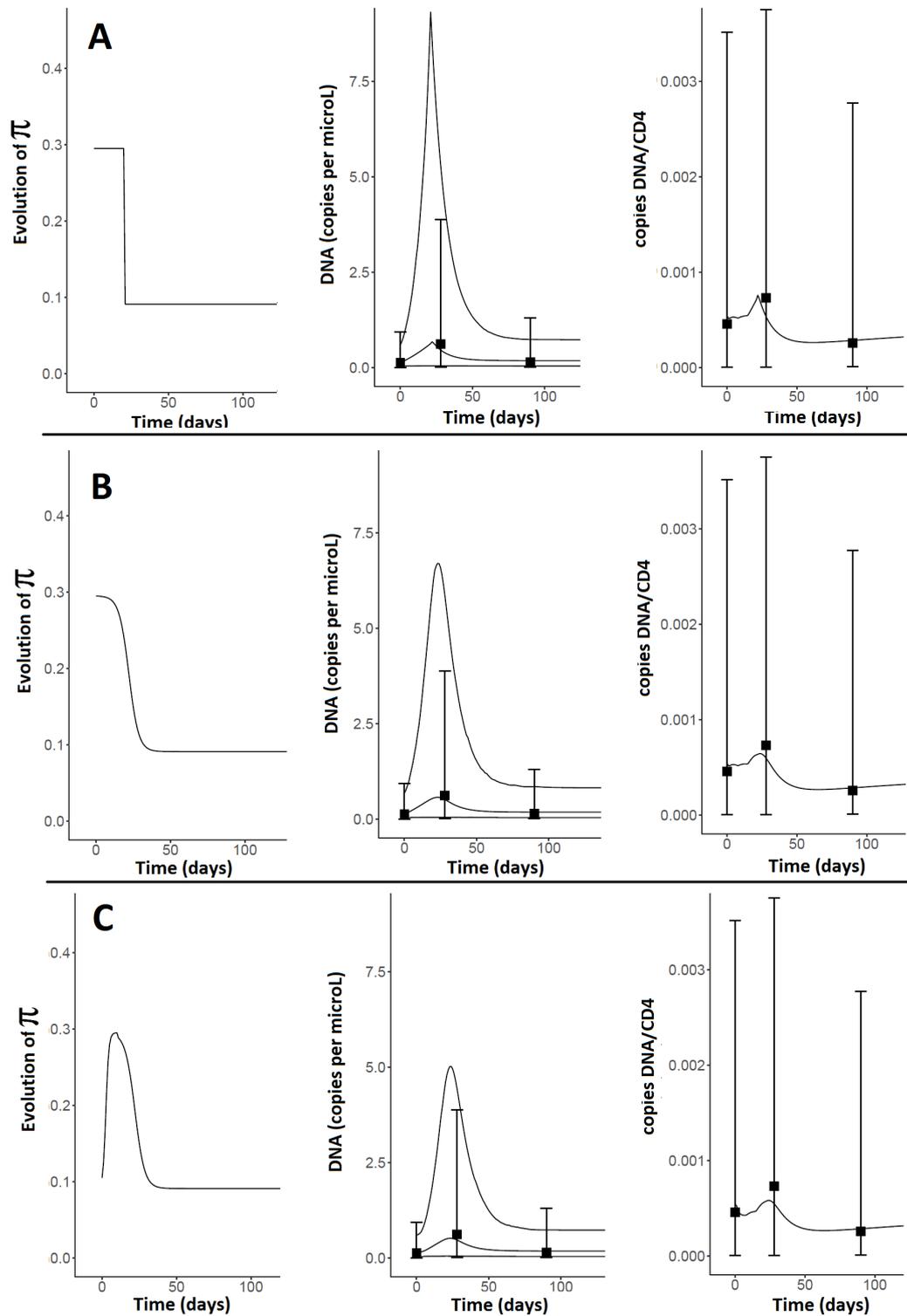


FIGURE 38 – Différents scénarios ayant des effets de l'IL7 sur π . À gauche : évolution de π ; au centre : évolution du nombre de copies d'ADN viral moyen et des quantiles 0.05 et 0.95 des courbes simulées et des observations ; à droite : évolution du rapport du nombre de copies d'ADN sur le nombre de CD4 ainsi que les quantiles des observations (0.05 et 0.95).

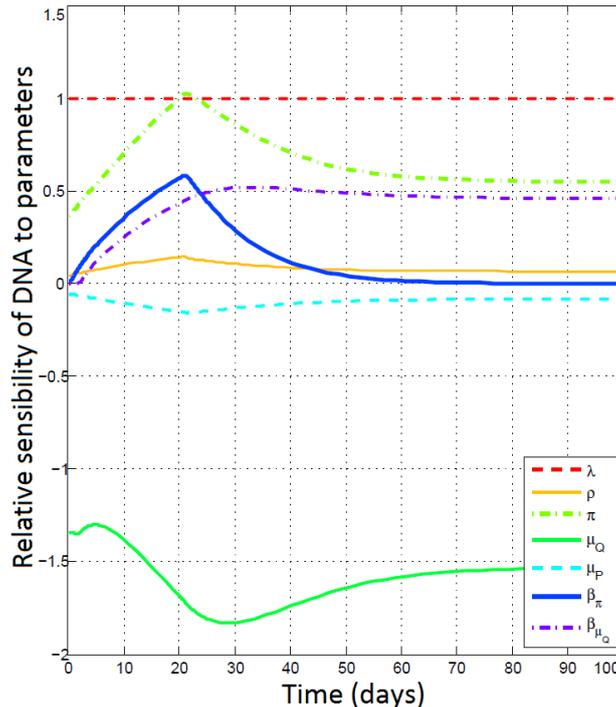


FIGURE 39 – Sensibilité relative de l'évolution du nombre de copies d'ADN viral par rapport aux paramètres du modèle.

13 Etude des augmentations relatives de l'ADN viral et des sous-populations cellulaires

Lors du premier essai INSPIRE, différentes sous-populations de CD4 étaient mesurées. Ainsi, nous disposons de mesures de l'évolution des CD4 naïves, mémoires effectrices, mémoires centrales et mémoires transitionnelles après injections d'IL7, à quatre points de mesures (0, 14, 28 et autour du troisième mois), pour un total de 21 patients. Pour chaque sous-population, le compte total ainsi que les cellules proliférantes (exprimant le marqueur de prolifération Ki67) sont mesurés, à l'exception des CD4 mémoires transitionnelles, pour lesquelles nous ne disposons pas de mesures du nombre de cellules proliférantes.

Les lymphocytes T CD4 peuvent être séparés en plusieurs sous-types, en fonction de leur passage ou non au stade mémoire : naïves (T_N), centrales mémoires (T_{CM}), effectrices mémoires (T_{EM}) ou transitionnelles mémoires (T_{TM}) (voir Section 1.2.1). Le réservoir viral se crée principalement en primo-infection ; les cellules effectrices mémoires et transitionnelles mémoires ayant une expression forte des récepteurs CCR5 sont facilement infectées par le VIH. Ainsi, [Bacchus et al., 2013] montrent qu'en primo-infection, le réservoir est principalement constitué de ces deux sous-types cellulaires. Cependant, leur faible durée de vie entraîne leur destruction rapide. [Chomont et al., 2009] montrent que le réservoir viral chez

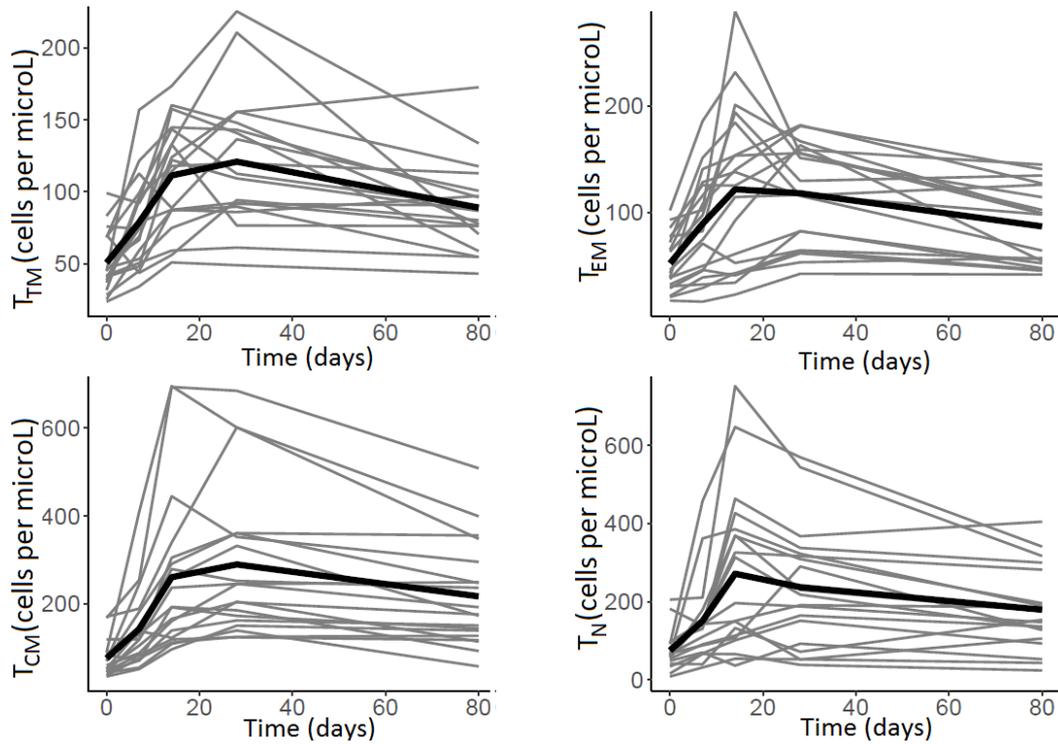


FIGURE 40 – Évolution de la proportion de cellules de chaque sous-type de CD4 au cours du temps après un cycle d'IL7. L'évolution de chaque patient est représentée par une ligne grise, l'évolution moyenne par une ligne noire.

des patients traités sous antirétroviraux est alors principalement constitué de T_{CM} ainsi que, dans une moindre mesure, par les T_{TM} et T_{EM} . Les cellules naïves sont peu représentées dans le réservoir, mais leur longue durée de vie et le fait qu'elles ont un faible taux de stimulation antigénique en font un réservoir particulièrement persistant [Bacchus et al., 2013]. Le réservoir est donc principalement constitué de cellules mémoires, alors que le nombre total de CD4 mesuré est constitué en partie de CD4 naïves ; or, ces populations cellulaires n'ont pas les mêmes caractéristiques : les CD4 naïves ont une durée de vie longue, tandis que celle des cellules mémoires est plus courte, avec un maintien principalement dû à une prolifération homéostatique [Chomont et al., 2009, Bacchus et al., 2013]. [Katlama et al., 2016] ont observé que les cellules mémoires proliféraient davantage sur le long terme que les cellules naïves suite aux injections d'IL7. Ainsi, 56 semaines après l'injection, les cellules centrales mémoires avaient augmenté de 5%, tandis que la proportion de cellules naïves avait diminué. La Figure 40 présente les évolutions observées des différentes sous-populations issues des données du premier essai INSPIRE, l'évolution moyenne étant représentée par une ligne noire. Sur ces données, entre la visite à J0 et celle à J28, les cellules naïves augmentent en moyenne de 246 %, les cellules effectrices mémoires de 168 %, les cellules transitionnelles mé-

moires de 157 % et les cellules centrales mémoires de 290 %. [Logerot et al., 2018] soulignent que les cellules mémoires n'ont pas significativement plus augmenté suite aux injections que les cellules naïves ; or, ces cellules constituent principalement le réservoir viral, et sur l'ensemble des données des trois essais INSPIRE, le nombre de copies d'ADN viral a quant à lui augmenté en moyenne de 493 % entre les visites J0 et J28. Ils en concluent donc que cette différence d'augmentation ne peut pas provenir d'une augmentation plus importante des cellules mémoires ; cela implique nécessairement de nouvelles infections. Cependant, les sous-populations ont été mesurées dans le sang uniquement sur le premier essai INSPIRE ; le nombre de copies d'ADN viral chez les patients de cette étude n'a augmenté que de 247 % en moyenne, soit une augmentation similaire à celle des cellules mémoires. Sur les données du premier essai INSPIRE, [Levy et al., 2012] ont conclu qu'il n'y avait pas d'évolution du rapport d'ADN viral sur le nombre de CD4. Une explication serait alors simplement que l'effet de l'IL7 sur les cellules mémoires aurait été plus intense chez certains patients d'INSPIRE 2 et 3, ce qui s'est traduit par une forte augmentation du nombre de leurs copies d'ADN viral. Or, les données de sous populations de CD4 n'étant pas mesurées sur ces patients, nous ne pouvons pas vérifier cette hypothèse. Afin de comparer les évolutions au niveau des sous-populations et de l'ADN viral, la Figure 41 (A) présente le pourcentage d'augmentation entre la visite J0 et les visites J28 et M3 ; les cinq premiers graphiques représentent ces pourcentages des sous-populations et de l'ADN viral du premier essai INSPIRE ; le sixième présente ces mêmes pourcentages pour l'ADN viral de l'ensemble des trois essais INSPIRE. Les moyennes de chacune de ces mesures sont représentées par une barre horizontale. On peut voir que sur les données du premier essai INSPIRE, le pourcentage d'augmentation est similaire pour les populations cellulaires et pour l'ADN viral ; par ailleurs, concernant l'ADN viral observé sur l'ensemble des études, certains patients se détachent, avec de très fortes augmentations entre J0 et J28. Ainsi, les augmentations sont visiblement bien plus fortes chez trois patients sur ce graphique que chez les autres, un quatrième patient non représenté pour des questions de visibilité (avec une augmentation de 200 000 %) se détachant lui aussi. Le reste des données est cependant proche de celles observées sur INSPIRE : les quantiles des deux sont similaires. Ces quantiles sont présentés Figure 41 (B), avec les boxplot du pourcentage d'augmentation du nombre de copies d'ADN viral (à gauche) et du rapport du nombre de copies/CD4 (à droite), entre la visite J0 et les visites J28 et M3. En bleu clair figurent les données uniquement de l'essai INSPIRE, et en bleu foncé l'ensemble des données des trois essais. On peut ainsi voir qu'au niveau des quantiles, les deux sont similaires ; ce sont donc les données de quelques patients extrêmes qui différentient les deux, particulièrement quatre d'entre eux, dont trois sont visibles sur la Figure 41 (A), un qua-

trième n'étant pas représenté. La plupart des patients ont une évolution du réservoir viral similaire à celle du nombre de CD4, ce qui se traduit par un pourcentage d'augmentation de ce rapport qui reste proche de 0, comme on peut le voir Figure 41 (B), ce qui va dans le sens d'une absence d'infections de nouvelles cellules. Leur évolution pourrait être expliquée par des modèles tels que développés Section 12.3. Cependant, quatre patients se détachent en particulier, avec une évolution du nombre de copies d'ADN viral entre J0 et J28 supérieure à 10 000 %. Une augmentation aussi intense ne peut pas être expliquée autrement qu'avec de nouvelles infections : même si nous disposions des mesures des sous-populations cellulaires, il n'est biologiquement pas possible que les CD4 mémoires de ces patients aient augmenté de façon similaire ; d'autant plus que les CD4 totaux ne présentent pas d'augmentation aussi forte (entre 240 % et 490 % d'augmentation de CD4 entre J0 et J28 pour ces patients). Si l'on suppose que les cellules centrales mémoires représentent environ un tiers des CD4 mesurés (35 % sur les patients du premier essai INSPIRE), une augmentation de 10 000 % de ces cellules donnerait au moins 9 000 CD4 centrales mémoires par μL à J28, ce qui n'est effectivement pas plausible biologiquement. Ces quatre patients présentaient tous des blips de réplication virale (entre 26 et 67 copies/mL, sauf pour un qui présente un blip à 436 copies/mL) lors du premier cycle d'IL7. Dans la population entière des essais, 52 % des patients présentaient des blips, et 30 % seulement lors du premier cycle d'IL7. La plupart de ces blips étaient néanmoins faibles, avec seulement 15 % des patients ayant des blips supérieurs à 100 copies par mL. Afin de tester l'hypothèse que la présence de blips de réplication virale lors du premier cycle d'IL7 serait associée avec une augmentation du rapport ADN/CD4 plus intense, un test de corrélation de Spearman est effectué sur l'ensemble des patients ayant des mesures à J0 et J28 (96 patients), mais nous indique que les deux variables ne sont pas liées ($\text{cor}=-0.16$, ce qui donne une p-value à 0.07). Les distributions de ce même rapport entre les patients présentant un blip de réplication virale et ceux n'en ayant pas eu sont également comparées à l'aide d'un t-test, qui nous indique qu'il n'y a pas de différence significative (p-value=0.17). Ces analyses montrent qu'il n'existe *a priori* pas de lien évident entre des deux.

La différence significative observée entre le rapport ADN/CD4 entre les mesures J0 et J28 est donc principalement liée à la présence de quelques patients ayant eu une augmentation intense entre ces deux mesures ; la même comparaison en éliminant ces quatre patients (ce qui représente moins de 4 % des patients) nous donne une différence non significative. La majorité des patients n'ont alors probablement pas eu de réplication virale, ce qui est cohérent avec les résultats de [Katlama et al., 2016] qui n'observent pas d'augmentation de la diversité génétique du réservoir viral après administration d'IL7 couplée à une intensification

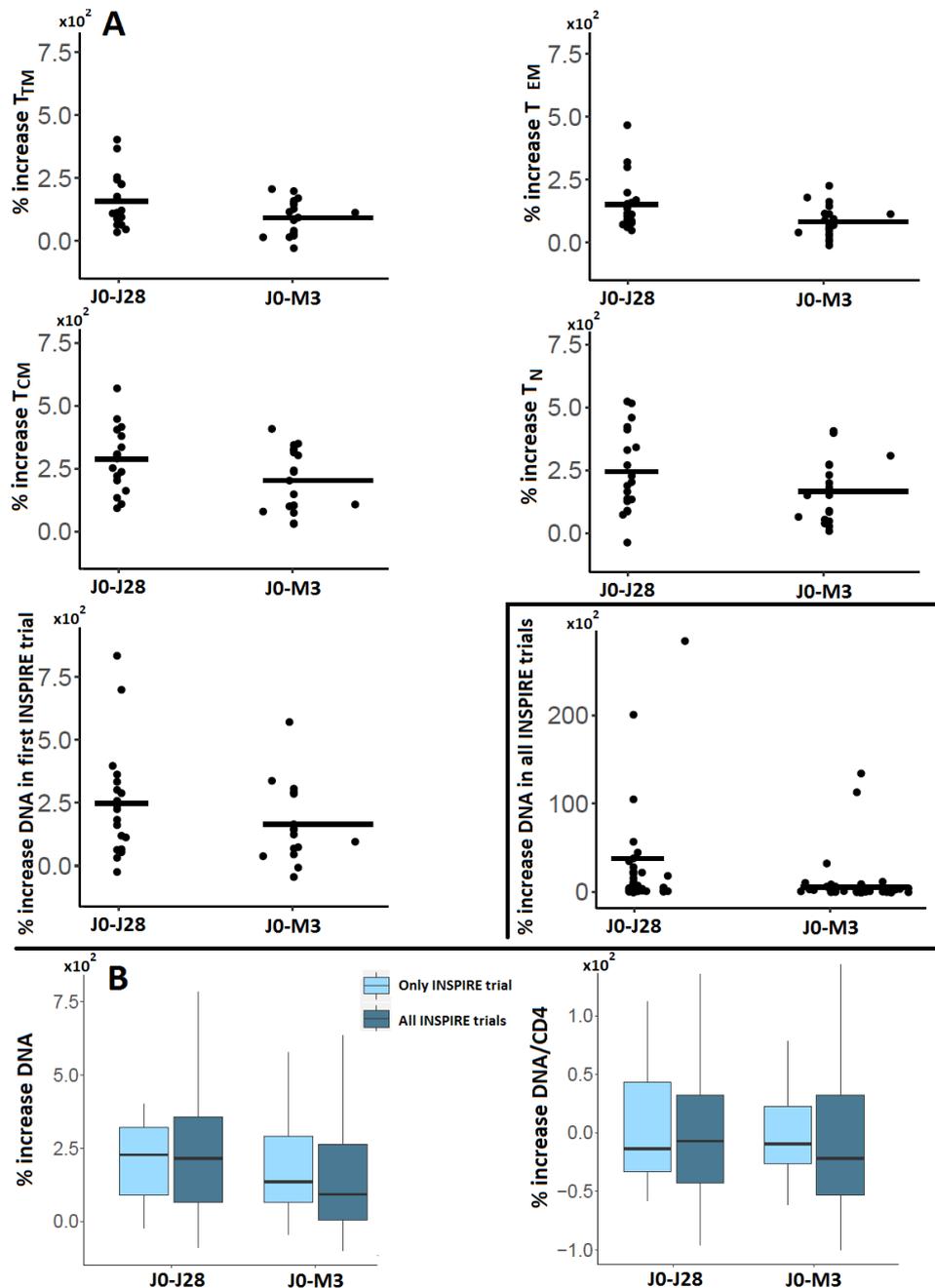


FIGURE 41 – A : Pourcentages d’augmentation entre la mesure J0 et J28 et M3. Les cinq premiers sont les populations cellulaires et le nombre de copies d’ADN viral sur les données du premier essai INSPIRE, le sixième représente le nombre de copies d’ADN viral sur l’ensemble des trois essais INSPIRE ; sur ce dernier graphique, un patient à 200 000 % n’est pas représenté pour des questions de visibilité. Les moyennes d’augmentation sont représentées par les barres noires verticales. B : Boxplot des pourcentages d’augmentation entre la mesure J0 et J28 et M3, pour le nombre de copies d’ADN viral et pour le rapport de copies d’ADN/CD4 ; bleu clair : données uniquement de INSPIRE, sur lesquels nous avons les données des sous-populations ; bleu foncé : ensemble des données des trois essais INSPIRE. Les outlier ne sont pas représentés sur les boxplot.

d'HAART ; le virus du VIH mutant rapidement, de nouvelles infections sont associées à une augmentation de cette diversité génétique, le fait qu'elle n'ait pas augmenté indique alors l'absence de nouvelles infections après l'injection d'IL7 chez ces patients. Les quatre patients identifiés ont eu une augmentation de telle amplitude qu'il n'y peut pas y avoir de doute quant à la présence de réplication virale, on peut se demander alors si c'est le cas d'autres patients ayant eu une augmentation plus raisonnable mais néanmoins importante : quelle est alors la limite à déterminer à partir de laquelle une simple augmentation des cellules mémoires explique l'évolution de la proportion ADN/CD4 ? Cette question pourrait alors être répondue par des approches de modélisation comme présenté Section 12.3, avec la nécessité d'avoir des mesures à la fois du nombre de copies d'ADN viral et des sous-populations de CD4 au moment du pic. Si la limite est alors déterminée, il serait possible d'étudier les facteurs de risques associés à une réplication virale. Une étude simple des blips de réplication n'a montré a priori aucun lien statistique entre les deux, mais des analyses plus poussées couplées à l'introduction de différentes variables (descriptives des patients mais aussi au niveau de l'évolution des biomarqueurs mesurés) pourrait permettre de calculer un risque individuel de réplication virale, et ainsi d'introduire ce risque dans la personnalisation du traitement présentée Section 9.

14 Perspectives

Nous avons observé que la proportion de cellules infectées était en moyenne légèrement plus élevée lors de la visite du 28^{ème} jour qu'au début, puis que cette proportion diminuait à nouveau. Afin d'explorer les raisons de ce changement de proportion, nous avons formulé des modèles mécanistes. Le manque de données et les difficultés numériques d'estimation ne nous permettent pas de conclure, bien que différents scénarios puissent expliquer l'évolution constatée pour la plupart des patients. Afin d'apporter des réponses sur l'origine de l'évolution constatée, il sera nécessaire d'une part de disposer de nouvelles données, et d'autre part d'affiner la modélisation. Si l'on peut penser que la nature différente des cellules infectées et non infectées, au niveau de la composition des sous-types mais aussi de la localisation de ces cellules, puisse expliquer cette évolution de la proportion, nous n'avons pas réussi jusqu'à présent à obtenir des estimations fiables validant ces hypothèses. Utiliser à nouveau un modèle PK-PD afin d'inclure l'évolution de la concentration d'IL7 dans les tissus pourrait être une solution : si cela n'a pas été un apport assez intéressant pour la modélisation simple des CD4, cela pourrait apporter une plus grande souplesse au modèle et indiquer plus finement l'impact des injections d'IL7 sur le réservoir. La principale mesure manquante serait celle au

21^{ème} jour après l'administration d'un cycle complet : ainsi, il serait possible de déterminer si le pic se produit à ce moment-là ou plus tardivement. Des mesures des sous-compartiments cellulaires pourraient aussi aider à déterminer d'où provient l'augmentation du réservoir viral. Néanmoins nous n'avons pas de constat biologique qui confirmerait l'existence d'un délai, il ne s'agit pour le moment que de pistes d'explorations que nous proposons. Si l'on veut pouvoir modéliser correctement le réservoir viral, il est également primordial de disposer de mesures lors d'un cycle, afin de distinguer les effets successifs des différentes injections, à l'image de ce qui a été fait pour les CD4. De plus, une mesure au minimum un an après toute injection est essentielle, afin de bien estimer μ_Q et β_{μ_Q} ; l'effet de l'IL7 étant à longue durée sur ce paramètre, il est difficile de distinguer les deux sans mesure éloignée de toute injection. Pour la majorité des patients, l'évolution du nombre de copies d'ADN viral est similaire à celle des CD4, seuls quelques patients se distinguent. Cela suggère qu'il y a effectivement de nouvelles infections suite aux injections d'IL7 qui se produisent chez ceux-ci. Il reste à déterminer quel seraient les facteurs de risque qui conduisent à ces infections, ce qui pourrait conduire à l'adaptation de l'administration d'IL7 en se basant sur ces facteurs. [Katlama et al., 2016] n'observent pas d'évolution de la diversité génétique lorsque l'IL7 est administré en parallèle d'une intensification d'HAART. Cela pourrait donc être une piste pour éviter les nouvelles infections chez les patients identifiés comme étant à risque.

Conclusion générale et perspectives

Nous avons développé dans cette thèse d'une part des méthodes visant le développement de stratégies de personnalisation et optimisation des injections d'IL7, et d'autre part des modèles ayant pour objectif la compréhension de l'impact des injections d'IL7 sur le réservoir viral.

Les deux méthodes d'optimisation présentées, le contrôle optimal et l'approche bayésienne, ont toutes deux montré de bonnes qualités d'amélioration du protocole selon différents critères. La première méthode, le contrôle optimal, permet de donner une stratégie globale d'administration de doses en se basant sur les paramètres d'un patient. Si celle-ci n'est pas réalisable cliniquement, du fait de la nécessité d'observer le patient en continu et du fait que les paramètres sont parfaitement connus, elle montre des possibilités d'application en stratifiant les patients. En séparant des patients selon leur nombre de CD4 au début du protocole, des stratégies "type" se sont effectivement démarquées. Il serait donc possible d'explorer plus en profondeur ces stratifications possibles par la suite.

L'autre approche se base sur une estimation des paramètres du patient en utilisant l'information disponible via une méthode bayésienne. Cette méthode se rapproche donc le plus possible de l'application clinique : seules les mesures du patient sont nécessaires pour l'appliquer. Son but premier est de déterminer le moment adéquat pour administrer un nouveau cycle ou pour planifier une prochaine visite. Si une optimisation du nombre d'injections est aussi proposée, elle n'est que locale et non globale, contrairement à l'approche du contrôle optimal. L'approche bayésienne pourrait être implémentée lors d'un essai clinique, et nous avons proposé une interface afin d'en faciliter l'utilisation pour le clinicien. De nombreux paramètres des protocoles ont été fixés de la manière nous semblant la plus appropriée, par exemple le temps minimum à respecter entre deux cycles. Or, ces paramètres doivent être affinés à l'aide de cliniciens.

Enfin ici, nous nous basons sur un modèle mécaniste qui a montré de bonnes qualités prédictives et d'ajustement aux données. Cependant, si les protocoles adaptatifs étaient utilisés en essai clinique ou à plus grande échelle, de nouveaux comportements jusqu'ici non observés pourraient apparaître. Par exemple, chez les patients ayant besoin de cycles très fréquents, une diminution des effets de l'IL7 au fur à mesure des cycles pourrait apparaître de façon plus importante que celle que nous avons observée. Le modèle mécaniste sera alors amené à évoluer avec les nouvelles données recueillies. Si notre méthode a montré une bonne robustesse aux incertitudes d'estimations de NIMROD, il reste donc à la tester avec une mauvaise spécification du modèle. Les critères pris en compte ici sont le temps passé en

dessous de 500 CD4 ainsi que le nombre d'injections reçues, mais ceux-ci seront peut-être amenés à évoluer pour prendre par exemple en compte le rapport CD4/CD8, si ces critères s'avèrent pertinents. Pour cela, il faudra proposer un modèle dynamique de l'évolution des CD8 en se basant sur les données disponibles des essais INSPIRE, et simplement intégrer ce modèle à notre méthode, celle-ci étant adaptable.

L'impact des injections d'IL7 sur le réservoir viral reste pour le moment mal compris ; une augmentation ponctuelle est observée après les injections mais la raison reste à déterminer. Si de nouvelles infections pourraient être une raison, nous pensons que d'autres mécanismes pourraient donner des évolutions similaires sans impliquer d'infections. Les modèles mécanistes ont pour le moment échoué à apporter des réponses ; cela est en grande partie dû au manque de données disponibles. Le fait que la proportion de cellules infectées soit plus faible trois mois après les injections qu'au début nous conforte sur le fait que l'IL7 n'augmente pas durablement le réservoir. Il reste néanmoins crucial de comprendre d'où vient l'augmentation constatée quatre semaines après les injections. Ici, nous ne pouvons pas apporter de réponses à cette question, mais de nombreuses pistes sont à explorer en proposant des explications, qui pourront être validées ou non lorsque de nouvelles données seront disponibles. Une observation trois semaines après le début d'un cycle complet serait déterminante afin de conclure ; bien qu'afin d'avoir une modélisation satisfaisante, des observations à chaque injections d'un cycle puis à un temps éloigné de toute injection seraient aussi utiles. Il nous semble important, pour la suite de la thérapie IL7, de ne pas conclure hâtivement à de nouvelles infections mais d'étudier les différentes possibilités jusqu'à ce qu'une réponse claire puisse être apportée. Une minorité de patients semblent néanmoins présenter une augmentation telle qu'il n'est pas possible de l'expliquer autrement qu'avec de nouvelles infections. Comprendre pourquoi ces infections se produisent chez ces quelques patients serait alors déterminant afin de pouvoir les empêcher à l'avenir.

En conclusion, ces travaux ont bien permis de mettre en place de nouvelles stratégies de traitement l'améliorant, bien qu'il soit encore possible de peaufiner notre méthode. En revanche, la modélisation de l'effet des injections sur le réservoir reste encore peu concluante. Plusieurs pistes sont formulées, dans le cas où de nouvelles données plus consistantes seraient disponibles.

Bibliographie

Références

- [Abbas et al., 2014] Abbas, A. K., Lichtman, A. H., and Pillai, S. (2014). *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Health Sciences.
- [Abrams et al., 2009] Abrams, D., Lévy, Y., Losso, M., Babiker, A., Collins, G., Cooper, D., Darbyshire, J., Emery, S., Fox, L., Gordin, F., et al. (2009). Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *The New England journal of medicine*, 361(16) :1548–59.
- [Ada, 1990] Ada, G. (1990). The immunological principles of vaccination. *The Lancet*, 335(8688) :523–526.
- [Ahluwalia et al., 1987] Ahluwalia, G., Cooney, D. A., Mitsuya, H., Fridland, A., Flora, K. P., Hao, Z., Dalal, M., Broder, S., and Johns, D. G. (1987). Initial studies on the cellular pharmacology of 2', 3'-dideoxyinosine, an inhibitor of HIV infectivity. *Biochemical Pharmacology*, 36(22) :3797.
- [Ammann et al., 1982] Ammann, A., Cowan, M., Wara, D., Goldman, H., Perkins, H., Lanzerotti, R., Gullett, J., Duff, A., Dritz, S., and Chin, J. (1982). Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—california. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 31(48) :652–4.
- [Ammassari et al., 2001] Ammassari, A., Murri, R., Pezzotti, P., Trotta, M. P., Ravasio, L., De, P. L., Lo, S. C., Narciso, P., Pauluzzi, S., Carosi, G., et al. (2001). Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 28(5) :445–449.
- [Anderson et al., 1991] Anderson, R., Gupta, S., and May, R. (1991). Potential of community-wide chemotherapy or immunotherapy to control the spread of HIV-1. *Nature*, 350(6316) :356.
- [Archin et al., 2009] Archin, N. M., Espeseth, A., Parker, D., Cheema, M., Hazuda, D., and Margolis, D. M. (2009). Expression of latent HIV induced by the potent HDAC inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid. *AIDS research and human retroviruses*, 25(2) :207–212.
- [Bacchus et al., 2013] Bacchus, C., Cheret, A., Avettand-Fenoël, V., Nembot, G., Mélard, A., Blanc, C., Lascoux-Combe, C., Slama, L., Allegre, T., Allavena, C., et al. (2013). A single HIV-1 cluster and a skewed immune homeostasis drive the early spread of

- HIV among resting CD4⁺ cell subsets within one month post-infection. *PLoS One*, 8(5) :e64219.
- [Bains et al., 2009] Bains, I., Thiébaud, R., Yates, A. J., and Callard, R. (2009). Quantifying thymic export : combining models of naive T cell proliferation and TCR excision circle dynamics gives an explicit measure of thymic output. *The Journal of Immunology*, pages jimmunol-0900743.
- [Baker et al., 2008] Baker, J. V., Peng, G., Rapkin, J., Abrams, D. I., Silverberg, M. J., MacArthur, R. D., Cavert, W. P., Henry, W. K., and Neaton, J. D. (2008). CD4⁺ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS (London, England)*, 22(7) :841.
- [Bara et al., 2017] Bara, O., Djouadi, S., Day, J., and Lenhart, S. (2017). Immune therapeutic strategies using optimal controls with l1 and l2 type objectives. *Mathematical Biosciences*, 290 :9–21.
- [Barré-Sinoussi et al., 1983] Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.-C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., et al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599) :868–871.
- [Battegay et al., 2006] Battegay, M., Nüesch, R., Hirschel, B., and Kaufmann, G. R. (2006). Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(5) :280–287.
- [Bayón et al., 2016] Bayón, L., Otero, J., Suárez, P., and Tasis, C. (2016). New developments in the application of optimal control theory to therapeutic protocols. *Mathematical Biosciences*, 272 :34–43.
- [Beal et al., 1992] Beal, S. L., Sheiner, L. B., Boeckmann, A., and Bauer, R. J. (1992). NONMEM users guides. *NONMEM Project Group, University of California, San Francisco*.
- [Bellman, 1954] Bellman, R. (1954). The theory of dynamic programming. Technical report, RAND Corp Santa Monica CA.
- [Benveniste et al., 2005] Benveniste, O., Flahault, A., Rollot, F., Elbim, C., Estaquier, J., Pédrón, B., Duval, X., Dereuddre-Bosquet, N., Clayette, P., Sterkers, G., et al. (2005). Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4⁺ cells in HIV-1—infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads. *Journal of Infectious Diseases*, 191(10) :1670–1679.

- [Beq et al., 2004] Beq, S., Delfraissy, J.-F., and Theze, J. (2004). Interleukin-7 (IL-7) : immune function, involvement in the pathogenesis of HIV infection and therapeutic potential. *European Cytokine Network*, 15(4) :279–289.
- [Berry et al., 2002] Berry, N., Jaffar, S., Van Der Loeff, M. S., Ariyoshi, K., Harding, E., N’Gom, P. T., Dias, F., Wilkins, A., Ricard, D., Aaby, P., et al. (2002). Low level viremia and high CD4% predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers. *AIDS research and human retroviruses*, 18(16) :1167–1173.
- [Bertsekas, 2005] Bertsekas, D. P. (2005). *Dynamic programming and optimal control*, volume 1. Athena scientific Belmont, MA.
- [Blankson et al., 2000] Blankson, J. N., Finzi, D., Pierson, T. C., Sabundayo, B. P., Chadwick, K., Margolick, J. B., Quinn, T. C., and Siliciano, R. F. (2000). Biphasic decay of latently infected CD4+ T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases*, 182(6) :1636–1642.
- [Bofill et al., 1992] Bofill, M., Janossy, G., Lee, C., MacDonald-Burns, D., Phillips, A., Sabin, C., Timms, A., Johnson, M., and Kernoff, P. (1992). Laboratory control values for CD4 and CD8 T lymphocytes. implications for HIV-1 diagnosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 88(2) :243–252.
- [Bonnet et al., 2007] Bonnet, F., Chene, G., Thiebaut, R., Dupon, M., Lawson-Ayayi, S., Pellegrin, J., Dabis, F., Morlat, P., and Groupe d’Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA) (2007). Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients : the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2004. *HIV medicine*, 8(8) :547–554.
- [Bousquet et al., 1998] Bousquet, J., Lockey, R., Malling, H.-J., et al. (1998). Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases a who position paper. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(4) :558–562.
- [Bouteloup et al., 2017] Bouteloup, V., Sabin, C., Mocroft, A., Gras, L., Pantazis, N., Le Moing, V., d’Arminio Monforte, A., Mary-Krause, M., Roca, B., Miro, J. M., et al. (2017). Reference curves for CD4 T-cell count response to combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected treatment-naïve patients. *HIV Medicine*, 18(1) :33–44.
- [Boyman and Sprent, 2012] Boyman, O. and Sprent, J. (2012). The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 12(3) :180–190.
- [Boyman et al., 2006] Boyman, O., Surh, C. D., and Sprent, J. (2006). Potential use of IL-2/anti-IL-2 antibody immune complexes for the treatment of cancer and autoimmune disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 6(12) :1323–1331.

- [Bradley et al., 2005] Bradley, L. M., Haynes, L., and Swain, S. L. (2005). IL-7 : maintaining T-cell memory and achieving homeostasis. *Trends in Immunology*, 26(3) :172–176.
- [Brenchley et al., 2006] Brenchley, J. M., Price, D. A., Schacker, T. W., Asher, T. E., Silvestri, G., Rao, S., Kazzaz, Z., Bornstein, E., Lambotte, O., Altmann, D., et al. (2006). Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine*, 12(12) :1365.
- [Broadhead et al., 2002] Broadhead, R. S., Heckathorn, D. D., Altice, F. L., Van Hulst, Y., Carbone, M., Friedland, G. H., O’Connor, P. G., and Selwyn, P. A. (2002). Increasing drug users’ adherence to HIV treatment : results of a peer-driven intervention feasibility study. *Social Science & Medicine*, 55(2) :235–246.
- [Bucy, 1999] Bucy, R. P. (1999). Immune clearance of HIV type 1 replication-active cells : a model of two patterns of steady state HIV infection. *AIDS research and human retroviruses*, 15(3) :223–227.
- [Burgoyne and Tan, 2008] Burgoyne, R. W. and Tan, D. H. (2008). Prolongation and quality of life for HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) : a balancing act. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(3) :469–473.
- [Calamita et al., 2006] Calamita, Z., Saconato, H., Pelà, A. B., and Atallah, Á. N. (2006). Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma : systematic review of randomized-clinical trials using the cochrane collaboration method. *Allergy*, 61(10) :1162–1172.
- [Cappuccio et al., 2007] Cappuccio, A., Castiglione, F., and Piccoli, B. (2007). Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, 209(1) :1–13.
- [Carpenter et al., 2017] Carpenter, B., Gelman, A., Hoffman, M. D., Lee, D., Goodrich, B., Betancourt, M., Brubaker, M., Guo, J., Li, P., and Riddell, A. (2017). Stan : A probabilistic programming language. *Journal of Statistical Software*, 76(1).
- [Cascade Collaboration et al., 2006] Cascade Collaboration et al. (2006). Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS*, 20(5) :741–749.
- [Centers for Disease Control (CDC and others), 1982] Centers for Disease Control (CDC and others) (1982). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—united states. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 31(37) :507.
- [Cho et al., 2012] Cho, S.-H., Jeon, J., and Kim, S. I. (2012). Personalized medicine in breast cancer : a systematic review. *Journal of Breast Cancer*, 15(3) :265–272.

- [Chomont et al., 2009] Chomont, N., El-Far, M., Ancuta, P., Trautmann, L., Procopio, F. A., Yassine-Diab, B., Boucher, G., Boulassel, M.-R., Ghattas, G., Brenchley, J. M., et al. (2009). HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nature Medicine*, 15(8) :893–900.
- [Chun et al., 1997] Chun, T.-W., Carruth, L., Finzi, D., Shen, X., DiGiuseppe, J. A., Taylor, H., Hermankova, M., Chadwick, K., Margolick, J., Quinn, T. C., et al. (1997). Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection.
- [Chun et al., 1998] Chun, T.-W., Engel, D., Berrey, M. M., Shea, T., Corey, L., and Fauci, A. S. (1998). Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15) :8869–8873.
- [Chun et al., 1999] Chun, T.-W., Engel, D., Mizell, S. B., Hallahan, C. W., Fischette, M., Park, S., Davey, R. T., Dybul, M., Kovacs, J. A., Metcalf, J. A., et al. (1999). Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *Nature Medicine*, 5(6) :651–655.
- [Chun et al., 2003] Chun, T.-W., Justement, J. S., Lempicki, R. A., Yang, J., Dennis, G., Hallahan, C. W., Sanford, C., Pandya, P., Liu, S., McLaughlin, M., et al. (2003). Gene expression and viral production in latently infected, resting CD4+ T cells in viremic versus aviremic HIV-infected individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4) :1908–1913.
- [Chun et al., 2015] Chun, T.-W., Moir, S., and Fauci, A. S. (2015). HIV reservoirs as obstacles and opportunities for an HIV cure. *Nature Immunology*, 16(6) :584.
- [Cillo et al., 2014] Cillo, A. R., Sobolewski, M. D., Bosch, R. J., Fyne, E., Piatak, M., Coffin, J. M., and Mellors, J. W. (2014). Quantification of HIV-1 latency reversal in resting CD4+ T cells from patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(19) :7078–7083.
- [Cohen et al., 2007] Cohen, M. S., Gay, C., Kashuba, A. D., Blower, S., and Paxton, L. (2007). Narrative review : antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Annals of Internal Medicine*, 146(8) :591–601.
- [Collier et al., 1996] Collier, A. C., Coombs, R. W., Schoenfeld, D. A., Bassett, R. L., Timpone, J., Baruch, A., Jones, M., Facey, K., Whitacre, C., McAuliffe, V. J., et al. (1996). Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. *New England Journal of Medicine*, 334(16) :1011–1018.

- [Colombetti et al., 2009] Colombetti, S., Lévy, F., and Chapatte, L. (2009). IL-7 adjuvant treatment enhances long-term tumor antigen-specific CD8⁺ T-cell responses after immunization with recombinant lentivector. *Blood*, 113(26) :6629–6637.
- [Comets et al., 2011] Comets, E., Lavenu, A., and Lavielle, M. (2011). SAEMIX, an R version of the SAEM algorithm. In *20th meeting of the Population Approach Group in Europe, Athens, Greece. Abstr*, volume 2173.
- [Commenges et al., 2006] Commenges, D., Jacqmin-Gadda, H., Proust, C., and Guedj, J. (2006). A newton-like algorithm for likelihood maximization : The robust-variance scoring algorithm. *arXiv preprint math/0610402*.
- [Commenges et al., 2007] Commenges, D., Joly, P., Gégout-Petit, A., and Liqueur, B. (2007). Choice between semi-parametric estimators of markov and non-markov multi-state models from coarsened observations. *Scandinavian Journal of Statistics*, 34(1) :33–52.
- [Concorde Coordinating Committee, 1994] Concorde Coordinating Committee (1994). Concorde : MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet*, 343 :871–81.
- [Cooper et al., 2001] Cooper, M. A., Fehniger, T. A., and Caligiuri, M. A. (2001). The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in Immunology*, 22(11) :633–640.
- [Costa et al., 2016] Costa, O. L. V., Dufour, F., and Piunovskiy, A. B. (2016). Constrained and unconstrained optimal discounted control of piecewise deterministic markov processes. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 54(3) :1444–1474.
- [Couzin-Frankel, 2013] Couzin-Frankel, J. (2013). Cancer immunotherapy.
- [Crauste et al., 2008] Crauste, F., Pujo-Menjouet, L., Génieys, S., Molina, C., and Gandrillon, O. (2008). Adding self-renewal in committed erythroid progenitors improves the biological relevance of a mathematical model of erythropoiesis. *Journal of Theoretical Biology*, 250(2) :322–338.
- [Curran et al., 1988] Curran, J. W., Jaffe, H. W., Hardy, A. M., Morgan, W. M., Selik, R. M., and Dondero, T. J. (1988). Epidemiology of HIV infection and AIDS in the united states. *Science*, 239(4840) :610–616.
- [Dalglish et al., 1984] Dalglish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F., and Weiss, R. A. (1984). The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312(5996) :763.
- [D’Aquila et al., 1996] D’Aquila, R. T., Hughes, M. D., Johnson, V. A., Fischl, M. A., Sommadossi, J.-P., Liou, S., Timpone, J., Myers, M., Basgoz, N., Niu, M., et al. (1996). Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients

- with HIV-1 infection. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. national institute of allergy and infectious diseases AIDS clinical trials group protocol 241 investigators. *Annals of Internal Medicine*, 124(12) :1019–1030.
- [Davis, 1984] Davis, M. H. (1984). Piecewise-deterministic markov processes : A general class of non-diffusion stochastic models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 353–388.
- [De Boer and Perelson, 2013] De Boer, R. and Perelson, A. (2013). Quantifying T lymphocyte turnover. *Journal of Theoretical Biology*, 327 :45–87.
- [De Boer and Perelson, 1998] De Boer, R. J. and Perelson, A. S. (1998). Target cell limited and immune control models of HIV infection : a comparison. *Journal of Theoretical Biology*, 190(3) :201–214.
- [Deeks, 2011] Deeks, S. G. (2011). HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual Review of Medicine*, 62 :141–155.
- [Deeks and Phillips, 2009] Deeks, S. G. and Phillips, A. N. (2009). HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*, 338 :a3172.
- [Deeks et al., 2012] Deeks, S. G., Verdin, E., and McCune, J. M. (2012). Immunosenescence and HIV. *Current Opinion in Immunology*, 24(4) :501–506.
- [Dempster et al., 1977] Dempster, A. P., Laird, N. M., and Rubin, D. B. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (methodological)*, pages 1–38.
- [Diaconis and Freedman, 1986] Diaconis, P. and Freedman, D. (1986). On the consistency of Bayes estimates. *The Annals of Statistics*, pages 1–26.
- [Dixit and Perelson, 2005] Dixit, N. M. and Perelson, A. S. (2005). HIV dynamics with multiple infections of target cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(23) :8198–8203.
- [Drylewicz et al., 2012] Drylewicz, J., Commenges, D., and Thiébaud, R. (2012). Maximum a posteriori estimation in dynamical models of primary HIV infection. *Statistical Communications in Infectious Diseases*, 4(1).
- [Eisele and Siliciano, 2012] Eisele, E. and Siliciano, R. F. (2012). Redefining the viral reservoirs that prevent HIV-1 eradication. *Immunity*, 37(3) :377–388.
- [Embretson et al., 1993] Embretson, J., Zupancic, M., Ribas, J. L., Burke, A., Racz, P., Tenner-Racz, K., and Haase, A. T. (1993). Massive covert infection of helper T lym-

- phocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*, 362(6418) :359.
- [Engelman and Cherepanov, 2012] Engelman, A. and Cherepanov, P. (2012). The structural biology of HIV-1 : mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Microbiology*, 10(4) :279.
- [Enting et al., 1998] Enting, R. H., Hoetelmans, R. M., Lange, J. M., Burger, D. M., Beijnen, J. H., and Portegies, P. (1998). Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS*, 12(15) :1941–1955.
- [Finzi et al., 1999] Finzi, D., Blankson, J., Siliciano, J. D., Margolick, J. B., Chadwick, K., Pierson, T., Smith, K., Lisziewicz, J., Lori, F., Flexner, C., et al. (1999). Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature Medicine*, 5(5) :512.
- [Fischl et al., 1987] Fischl, M. A., Richman, D. D., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., Leedom, J. M., Groopman, J. E., Mildvan, D., Schooley, R. T., et al. (1987). The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New England Journal of Medicine*, 317(4) :185–191.
- [Fister et al., 1998] Fister, K. R., Lenhart, S., and McNally, J. S. (1998). Optimizing chemotherapy in an HIV model. *Electronic Journal of Differential Equations*, 1998(32) :1–12.
- [Freitas and Rocha, 2000] Freitas, A. A. and Rocha, B. (2000). Population biology of lymphocytes : the flight for survival. *Annual Review of Immunology*, 18(1) :83–111.
- [Friis-Møller et al., 2003] Friis-Møller, N., Weber, R., Reiss, P., Thiébaud, R., Kirk, O., Monforte, A. d., Pradier, C., Morfeldt, L., Mateu, S., Law, M., et al. (2003). Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. results from the dad study. *AIDS*, 17(8) :1179–1193.
- [Fry et al., 2003] Fry, T. J., Moniuszko, M., Creekmore, S., Donohue, S. J., Douek, D. C., Giardina, S., Hecht, T. T., Hill, B. J., Komschlies, K., Tomaszewski, J., et al. (2003). IL-7 therapy dramatically alters peripheral T-cell homeostasis in normal and SIV-infected nonhuman primates. *Blood*, 101(6) :2294–2299.
- [Gabrielsson and Weiner, 2001] Gabrielsson, J. and Weiner, D. (2001). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis : concepts and applications*, volume 2. CRC Press.
- [Gadina et al., 2018] Gadina, M., Johnson, C., Schwartz, D., Bonelli, M., Hasni, S., Kanno, Y., Changelian, P., Laurence, A., and O’Shea, J. J. (2018). Translational and clinical advances in JAK-STAT biology : The present and future of jakinibs. *Journal of Leukocyte Biology*.

- [Gallo et al., 1983] Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V., Mann, D., Sidhu, G. D., Stahl, R. E., Zolla-Pazner, S., et al. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599) :865–867.
- [Galluzzi et al., 2014] Galluzzi, L., Vacchelli, E., Bravo-San Pedro, J.-M., Buqué, A., Senovilla, L., Baracco, E. E., Bloy, N., Castoldi, F., Abastado, J.-P., Agostinis, P., et al. (2014). Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*, 5(24) :12472.
- [García et al., 2004] García, F., de Lazzari, E., Plana, M., Castro, P., Mestre, G., Nomdedeu, M., Fumero, E., Martínez, E., Mallolas, J., Blanco, J. L., et al. (2004). Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 36(2) :702–713.
- [Gavegnano et al., 2017] Gavegnano, C., Brehm, J. H., Dupuy, F. P., Talla, A., Ribeiro, S. P., Kulpa, D. A., Cameron, C., Santos, S., Hurwitz, S. J., Marconi, V. C., et al. (2017). Novel mechanisms to inhibit HIV reservoir seeding using Jak inhibitors. *PLoS Pathogens*, 13(12) :e1006740.
- [Gilks et al., 1995] Gilks, W. R., Best, N., and Tan, K. (1995). Adaptive rejection Metropolis sampling within Gibbs sampling. *Applied Statistics*, pages 455–472.
- [Ginsburg and Willard, 2009] Ginsburg, G. S. and Willard, H. F. (2009). *Essentials of genomic and personalized medicine*. Academic Press.
- [Girard et al., 2011] Girard, M. P., Osmanov, S., Assossou, O. M., and Kieny, M.-P. (2011). Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development : a review. *Vaccine*, 29(37) :6191–6218.
- [Glass and Johnson, 1996] Glass, J. D. and Johnson, R. T. (1996). Human immunodeficiency virus and the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 19(1) :1–26.
- [Gotwals et al., 2017] Gotwals, P., Cameron, S., Cipolletta, D., Cremasco, V., Crystal, A., Hewes, B., Mueller, B., Quarantino, S., Sabatos-Peyton, C., Petruzzelli, L., et al. (2017). Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 17(5) :286.
- [Grabar et al., 2000] Grabar, S., Le Moing, V., Goujard, C., Leport, C., Kazatchkine, M. D., Costagliola, D., and Weiss, L. (2000). Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine*, 133(6) :401–410.
- [Guedj et al., 2010] Guedj, J., Rong, L., Dahari, H., and Perelson, A. (2010). A perspective on modelling hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 17(12) :825–833.

- [Guedj et al., 2007] Guedj, J., Thiébaud, R., and Commenges, D. (2007). Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV. *Biometrics*, 63(4) :1198–1206.
- [Haas et al., 2011] Haas, D. W., Kuritzkes, D. R., Ritchie, M. D., Amur, S., Gage, B. F., Maartens, G., Masys, D., Fellay, J., Phillips, E., Ribaud, H. J., et al. (2011). Pharmacogenomics of HIV therapy : summary of a workshop sponsored by the national institute of allergy and infectious diseases. *HIV clinical trials*, 12(5) :277–285.
- [Hamburg and Collins, 2010] Hamburg, M. A. and Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4) :301–304.
- [Hapuarachchi et al., 2013] Hapuarachchi, T., Lewis, J., and Callard, R. (2013). A mechanistic model for naive CD4 T cell homeostasis in healthy adults and children. *Frontiers in Immunology*, 4 :366.
- [Hazenbergh et al., 2004] Hazenbergh, M. D., Otto, S. A., van Rossum, A. M., Scherpbier, H. J., de Groot, R. and Kuijpers, T. W., Lange, J. M., Hamann, D., de Boer, R. J., Borghans, J. A., et al. (2004). Establishment of the CD4+ T-cell pool in healthy children and untreated children infected with HIV-1. *Blood*, 104(12) :3513–3519.
- [Hemelaar et al., 2006] Hemelaar, J., Gouws, E., Ghys, P. D., and Osmanov, S. (2006). Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS*, 20(16) :W13–W23.
- [Herberman et al., 1981] Herberman, R. B. et al. (1981). Natural killer cells : their roles in defenses against disease. *Science*, 214(4516) :24–30.
- [Hethcote, 2000] Hethcote, H. W. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, 42(4) :599–653.
- [Hindmarsh, 1992] Hindmarsh, A. (1992). Ordinary differential equation system solver. Technical report, Lawrence Livermore National Laboratory.
- [Hlavacek et al., 2000] Hlavacek, W. S., Stilianakis, N. I., Notermans, D. W., Danner, S. A., and Perelson, A. S. (2000). Influence of follicular dendritic cells on decay of HIV during antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20) :10966–10971.
- [Ho et al., 1995] Ho, D. D., Neumann, A. U., Perelson, A. S., Chen, W., Leonard, J. M., and Markowitz, M. (1995). Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373(6510) :123.
- [Ho et al., 2013] Ho, Y.-C., Shan, L., Hosmane, N. N., Wang, J., Laskey, S. B., Rosenbloom, D. I., Lai, J., Blankson, J. N., Siliciano, J. D., and Siliciano, R. F. (2013). Replication-

- competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell*, 155(3) :540–551.
- [Hocqueloux et al., 2013] Hocqueloux, L., Avettand-Fenoël, V., Jacquot, S., Prazuck, T., Legac, E., Mélard, A., Niang, M., Mille, C., Le Moal, G., Viard, J.-P., et al. (2013). Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(5) :1169–1178.
- [Holmes et al., 1994] Holmes, E. E., Lewis, M. A., Banks, J., and Veit, R. (1994). Partial differential equations in ecology : spatial interactions and population dynamics. *Ecology*, pages 17–29.
- [Hommes et al., 1991] Hommes, M., Romijn, J. A., Endert, E., and Sauerwein, H. P. (1991). Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men : HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(2) :311–315.
- [Huang et al., 2014] Huang, X., Ning, J., and Wahed, A. (2014). Optimization of individualized dynamic treatment regimes for recurrent diseases. *Statistics in Medicine*, 33(14) :2363–2378.
- [Huang et al., 2006] Huang, Y., Liu, D., and Wu, H. (2006). Hierarchical Bayesian methods for estimation of parameters in a longitudinal HIV dynamic system. *Biometrics*, 62(2) :413–423.
- [Hunt et al., 2003] Hunt, P. W., Deeks, S. G., Rodriguez, B., Valdez, H., Shade, S. B., Abrams, D. I., Kitahata, M. M., Krone, M., Neilands, T. B., Brand, R. J., et al. (2003). Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*, 17(13) :1907–1915.
- [Hütter et al., 2009] Hütter, G., Nowak, D., Mossner, M., Ganepola, S., Müßig, A., Allers, K., Schneider, T., Hofmann, J., Kücherer, C., Blau, O., et al. (2009). Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 360(7) :692–698.
- [Isaacs and Lindenmann, 1957] Isaacs, A. and Lindenmann, J. (1957). Virus interference. i. the interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 147(927) :258–267.
- [Jain et al., 2013] Jain, V., Hartogensis, W., Bacchetti, P., Hunt, P. W., Hatano, H., Sinclair, E., Epling, L., Lee, T.-H., Busch, M. P., McCune, J. M., et al. (2013). Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(8) :1202–1211.

- [Jarne et al., 2017] Jarne, A., Commenges, D., Villain, L., Prague, M., Lévy, Y., Thiébaud, R., et al. (2017). Modeling CD4⁺ T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous interleukin 7. *The Annals of Applied Statistics*, 11(3) :1593–1616.
- [Jarvis et al., 2012] Jarvis, J. N., Meintjes, G., Rebe, K., Williams, G. N., Bicanic, T., Williams, A., Schutz, C., Bekker, L.-G., Wood, R., and Harrison, T. S. (2012). Adjuvative interferon- γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis : a randomized controlled trial. *AIDS (London, England)*, 26(9) :1105.
- [Jiang et al.,] Jiang, R., Lu, W., Song, R., and Davidian, M. On estimation of optimal treatment regimes for maximizing t-year survival probability. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*.
- [Josefsson et al., 2013] Josefsson, L., Palmer, S., Faria, N. R., Lemey, P., Casazza, J., Ambrozak, D., Kearney, M., Shao, W., Kottlilil, S., Sneller, M., et al. (2013). Single cell analysis of lymph node tissue from HIV-1 infected patients reveals that the majority of CD4⁺ T-cells contain one HIV-1 DNA molecule. *PLoS Pathogens*, 9(6) :e1003432.
- [Kahn et al., 1992] Kahn, J. O., Lagakos, S. W., Richman, D. D., Cross, A., Pettinelli, C., Liou, S.-h., Brown, M., Volberding, P. A., Crumpacker, C. S., Beall, G., et al. (1992). A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, 327(9) :581–587.
- [Kalayjian et al., 2003] Kalayjian, R. C., Landay, A., Pollard, R. B., Taub, D. D., Gross, B. H., Francis, I. R., Sevin, A., Pu, M., Spritzler, J., Chernoff, M., et al. (2003). Age-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus (HIV) disease : association of age and HIV infection with naive CD8⁺ cell depletion, reduced expression of CD28 on CD8⁺ cells, and reduced thymic volumes. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(12) :1924–1933.
- [Kantoff et al., 2010] Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., Sims, R. B., et al. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(5) :411–422.
- [Katlama et al., 2013] Katlama, C., Deeks, S. G., Autran, B., Martinez-Picado, J., van Lunzen, J., Rouzioux, C., Miller, M., Vella, S., Schmitz, J. E., Ahlers, J., et al. (2013). Barriers to a cure for HIV : new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *The Lancet*, 381(9883) :2109–2117.

- [Katlama et al., 2016] Katlama, C., Lambert-Niclot, S., Assoumou, L., Papagno, L., Lecardonnel, F., Zoorob, R., Tambussi, G., Clotet, B., Youle, M., Achenbach, C. J., et al. (2016). Treatment intensification followed by interleukin-7 reactivates HIV without reducing total HIV DNA : a randomized trial. *AIDS*, 30(2) :221–230.
- [Ke et al., 2015] Ke, R., Loverdo, C., Qi, H., Sun, R., and Lloyd-Smith, J. (2015). Rational design and adaptive management of combination therapies for Hepatitis C virus infection. *PLoS Computational Biology*, 11(6) :e1004040.
- [Kelley et al., 2009] Kelley, C. F., Kitchen, C. M., Hunt, P. W., Rodriguez, B., Hecht, F. M., Kitahata, M., Crane, H. M., Willig, J., Mugavero, M., Saag, M., et al. (2009). Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 48(6) :787–794.
- [Kieffer et al., 2004] Kieffer, T. L., Finucane, M. M., Nettles, R. E., Quinn, T. C., Broman, K. W., Ray, S. C., Persaud, D., and Siliciano, R. F. (2004). Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection : virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *Journal of Infectious Diseases*, 189(8) :1452–1465.
- [Ko et al., 2006] Ko, J. H., Kim, W. H., and Chung, C. C. (2006). Optimized structured treatment interruption for HIV therapy and its performance analysis on controllability. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(3) :380–386.
- [Kovacs et al., 1995] Kovacs, J. A., Baseler, M., Dewar, R. J., Vogel, S., Davey Jr, R. T., Falloon, J., Polis, M. A., Walker, R. E., Stevens, R., Salzman, N. P., et al. (1995). Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection—a preliminary study. *New England Journal of Medicine*, 332(9) :567–575.
- [Krieg et al., 2010] Krieg, C., Létourneau, S., Pantaleo, G., and Boyman, O. (2010). Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26) :11906–11911.
- [Kuhn and Lavielle, 2005] Kuhn, E. and Lavielle, M. (2005). Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics & Data Analysis*, 49(4) :1020–1038.
- [Laguet et al., 2011] Laguet, N., Sobhian, B., Casartelli, N., Ringard, M., Chable-Bessia, C., Ségéral, E., Yatim, A., Emiliani, S., Schwartz, O., and Benkirane, M. (2011). SAMHD1 is the dendritic-and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature*, 474(7353) :654–657.

- [Larder, 1995] Larder, B. A. (1995). Viral resistance and the selection of antiretroviral combinations. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*, 10 :S28–33.
- [Larder et al., 1989] Larder, B. A., Darby, G., and Richman, D. D. (1989). HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science*, 243(4899) :1731–1734.
- [Larder and Kemp, 1989] Larder, B. A. and Kemp, S. D. (1989). Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, 246(4934) :1155–1158.
- [Lavielle and Mentré, 2007] Lavielle, M. and Mentré, F. (2007). Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 34(2) :229–249.
- [Lavielle et al., 2011] Lavielle, M., Samson, A., Karina Fermin, A., and Mentré, F. (2011). Maximum likelihood estimation of long-term HIV dynamic models and antiviral response. *Biometrics*, 67(1) :250–259.
- [Leach et al., 1996] Leach, D. R., Krummel, M. F., and Allison, J. P. (1996). Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271(5256) :1734–1736.
- [Lederman et al., 2000] Lederman, M. M., McKinnis, R., Kelleher, D., Cutrell, A., Mellors, J., Neisler, M., Cooney, E., Haas, D. W., Haubrich, R., Stanford, J., et al. (2000). Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor : age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS*, 14(17) :2635–2642.
- [Lengauer et al., 2014] Lengauer, T., Pfeifer, N., and Kaiser, R. (2014). Personalized HIV therapy to control drug resistance. *Drug Discovery Today : Technologies*, 11 :57–64.
- [Levy et al., 2003] Levy, Y., Durier, C., Krzysiek, R., Rabian, C., Capitant, C., Lascaux, A.-S., Michon, C., Oksenhendler, E., Weiss, L., Gastaut, J.-A., et al. (2003). Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection : a randomized controlled trial. *AIDS*, 17(3) :343–351.
- [Levy et al., 2009a] Levy, Y. et al. (2009a). Effect of interleukin-2 on clinical outcomes in patients with CD4+ cell count 50 to 299/mm³ : primary results of the SILCAAT study. In *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, pages 8–11.
- [Lévy et al., 2005] Lévy, Y., Gahéry-Ségard, H., Durier, C., Lascaux, A.-S., Goujard, C., Meiffredy, V., Rouzioux, C., El Habib, R., Beumont-Mauviel, M., Guillet, J.-G., et al. (2005). Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. *AIDS*, 19(3) :279–286.

- [Levy et al., 2009b] Levy, Y., Lacabaratz, C., Weiss, L., Viard, J.-P., Goujard, C., Lelièvre, J.-D., Boué, F., Molina, J.-M., Rouzioux, C., Avettand-Fénoël, V., et al. (2009b). Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(4) :997–1007.
- [Levy et al., 2012] Levy, Y., Sereti, I., Tambussi, G., Routy, J., Lelievre, J., Delfraissy, J., Molina, J., Fischl, M., Goujard, C., Rodriguez, B., et al. (2012). Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*, 55(2) :291–300.
- [Lewden et al., 2007] Lewden, C., Chêne, G., Morlat, P., Raffi, F., Dupon, M., Dellamonica, P., Pellegrin, J., Katlama, C., Dabis, Leport, C., et al. (2007). HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 46(1) :72–77.
- [Lewis et al., 2013] Lewis, J., Standing, J., Walker, A., Klein, N., and Callard, R. (2013). A homeostatic model for CD4 count recovery in HIV-infected children. *Population Approach Group in Europe*.
- [Little et al., 1999] Little, S. J., McLean, A. R., Spina, C. A., Richman, D. D., and Havlir, D. V. (1999). Viral dynamics of acute HIV-1 infection. *The Journal of Experimental Medicine*, 190(6) :841–850.
- [Logerot et al., 2018] Logerot, S., Rancez, M., Charmeteau-de Muyllder, B., Figueiredo-Morgado, S., Rozlan, S., Tambussi, G., Beq, S., Couëdel-Courteille, A., and Cheynier, R. (2018). HIV reservoir dynamics in HAART-treated poor immunological responder patients under IL-7 therapy. *AIDS*, 32(6) :715–720.
- [Losso and Abrams, 2009] Losso, M. and Abrams, D. (2009). Effect of interleukin-2 on clinical outcomes in patients with a CD4⁺ cell count of 300/mm³ : primary results of the esprit study. In *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, pages 8–11.
- [Lotka, 1925] Lotka, A. J. (1925). Elements of physical biology.
- [Lundström et al., 2012] Lundström, W., Fewkes, N. M., and Mackall, C. L. (2012). IL-7 in human health and disease. In *Seminars in Immunology*, volume 24, pages 218–224. Elsevier.

- [Lunn et al., 2000] Lunn, D. J., Thomas, A., Best, N., and Spiegelhalter, D. (2000). WinBUGS—a Bayesian modelling framework : concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 10(4) :325–337.
- [Mackall et al., 2011] Mackall, C. L., Fry, T. J., and Gress, R. E. (2011). Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. *Nature Reviews Immunology*, 11(5) :330.
- [Mackay, 1992] Mackay, C. (1992). Migration pathways and immunologic memory among T lymphocytes. In *Seminars in Immunology*, volume 4, pages 51–58.
- [Maldarelli et al., 2014] Maldarelli, F., Wu, X., Su, L., Simonetti, F., Shao, W., Hill, S., Spindler, J., Ferris, A., Mellors, J., Kearney, M., et al. (2014). Specific HIV integration sites are linked to clonal expansion and persistence of infected cells. *Science*, 345(6193) :179–183.
- [Malone et al., 1990] Malone, J. L., Simms, T. E., Gray, G. C., Wagner, K. F., Burge, J. R., and Burke, D. S. (1990). Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type 1-infected patients : total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 3(2) :144–151.
- [Mastroianni et al., 2001] Mastroianni, C. M., Forcina, G., d’Ettorre, G., Lichtner, M., Mengoni, F., D’Agostino, C., and Vullo, V. (2001). Circulating levels of interleukin-7 in antiretroviral-naïve and highly active antiretroviral therapy-treated HIV-infected patients. *HIV clinical trials*, 2(2) :108–112.
- [Melchionda et al., 2005] Melchionda, F., Fry, T. J., Milliron, M. J., McKirdy, M. A., Tagaya, Y., and Mackall, C. L. (2005). Adjuvant IL-7 or IL-15 overcomes immunodominance and improves survival of the CD8+ memory cell pool. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(5) :1177–1187.
- [Miller and Mitchell, 1969] Miller, J. and Mitchell, G. (1969). Thymus and antigen-reactive cells. *Immunological Reviews*, 1(1) :3–42.
- [Min et al., 2002] Min, D., Taylor, P. A., Panoskaltsis-Mortari, A., Chung, B., Danilenko, D. M., Farrell, C., Lacey, D. L., Blazar, B. R., and Weinberg, K. I. (2002). Protection from thymic epithelial cell injury by keratinocyte growth factor : a new approach to improve thymic and peripheral T-cell reconstitution after bone marrow transplantation. *Blood*, 99(12) :4592–4600.
- [Mitsuya et al., 1985] Mitsuya, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., St Clair, M. H., Lehman, S. N., Gallo, R. C., Bolognesi, D., Barry, D. W., and Broder, S. (1985). 3’-Azido-3’-deoxythymidine (BW A509U) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and

- cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(20) :7096–7100.
- [M’Kendrick, 1925] M’Kendrick, A. (1925). Applications of mathematics to medical problems. *Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society*, 44 :98–130.
- [Mok, 2011] Mok, T. S. (2011). Personalized medicine in lung cancer : what we need to know. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(11) :661.
- [Molina-París and Lythe, 2011] Molina-París, C. and Lythe, G. (2011). *Mathematical models and immune cell biology*. Springer Science & Business Media.
- [Molla and Padilla, 2002] Molla, V. and Padilla, R. (2002). Description of the MATLAB functions SENS_SYS and SENS_IND. *Universidad Politécnica de Valencia, Spain*.
- [Moodie et al., 2007] Moodie, E. E., Richardson, T. S., and Stephens, D. A. (2007). Demystifying optimal dynamic treatment regimes. *Biometrics*, 63(2) :447–455.
- [Moore and Keruly, 2007] Moore, R. D. and Keruly, J. C. (2007). CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clinical Infectious Diseases*, 44(3) :441–446.
- [Moss and Bacchetti, 1989] Moss, A. R. and Bacchetti, P. (1989). Natural history of HIV infection. *AIDS*, 3(2) :55–62.
- [Müller et al., 2002] Müller, V., Viguera-Gómez, J. F., and Bonhoeffer, S. (2002). Decelerating decay of latently infected cells during prolonged therapy for human immunodeficiency virus type 1 infection. *Journal of Virology*, 76(17) :8963–8965.
- [Munoz, 2015] Munoz, A. J. (2015). *Modeling the effect of exogenous Interleukin 7 in HIV patients under antiretroviral therapy with low immune reconstitution*. PhD thesis, Université de Bordeaux.
- [Murphy, 2003] Murphy, S. (2003). Optimal dynamic treatment regimes. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 65(2) :331–355.
- [Murphy et al., 2007] Murphy, S., Lynch, K., Oslin, D., McKay, J., and TenHave, T. (2007). Developing adaptive treatment strategies in substance abuse research. *Drug and Alcohol Dependence*, 88 :S24–S30.
- [Mussini et al., 2015] Mussini, C., Lorenzini, P., Cozzi-Lepri, A., Lapadula, G., Marchetti, G., Nicastri, E., Cingolani, A., Lichtner, M., Antinori, A., Gori, A., et al. (2015). CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy : an observational cohort study. *The Lancet HIV*, 2(3) :e98–e106.

- [Namen et al., 1988] Namen, A. E., Lupton, S., Hjerrild, K., Wignall, J., Mochizuki, D. Y., Schmierer, A., Mosley, B., March, C. J., Urdal, D., Gillis, S., et al. (1988). Stimulation of B-cell progenitors by cloned murine interleukin-7. *Nature*, 333(6173) :571.
- [Nowak et al., 2000] Nowak, M., Nowak, M. A., and May, R. M. (2000). *Virus dynamics : mathematical principles of immunology and virology*. Oxford university press.
- [O'Brien and Hendrickson, 2013] O'Brien, S. J. and Hendrickson, S. L. (2013). Host genomic influences on HIV/AIDS. *Genome Biology*, 14(1) :201.
- [Okamoto et al., 2002] Okamoto, Y., Douek, D. C., McFarland, R. D., and Koup, R. A. (2002). Effects of exogenous interleukin-7 on human thymus function. *Blood*, 99(8) :2851–2858.
- [Okoye and Picker, 2013] Okoye, A. A. and Picker, L. J. (2013). CD4+ T-cell depletion in HIV infection : mechanisms of immunological failure. *Immunological Reviews*, 254(1) :54–64.
- [Organization, 2018] Organization, W. H. (2018). Global health estimates 2016 : Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. *Geneva, Switzerland*.
- [Palella Jr et al., 1998] Palella Jr, F. J., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., Aschman, D. J., Holmberg, S. D., and Investigators, H. O. S. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, 338(13) :853–860.
- [Palmisano and Vella, 2011] Palmisano, L. and Vella, S. (2011). A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection : success and challenges. *Annali dell'Istituto superiore di sanit *, 47 :44–48.
- [Pantaleo et al., 1994] Pantaleo, G., Demarest, J. F., Soudeynslli, H., Graziosi, C., Denis, F., and Aclensberger, J. W. (1994). Major expansion of CD8+ T cells with a predominant. *Nature*, 370 :11.
- [Pantaleo and Fauci, 1996] Pantaleo, G. and Fauci, A. (1996). Immunopathogenesis of HIV infection. *Annual Reviews in Microbiology*, 50(1) :825–854.
- [Pappalardo et al., 2010] Pappalardo, F., Pennisi, M., Castiglione, F., and Motta, S. (2010). Vaccine protocols optimization : in silico experiences. *Biotechnology Advances*, 28(1) :82–93.
- [Pardoll, 2012] Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4) :252.

- [Pasin et al., 2018] Pasin, C., Dufour, F., Villain, L., Zhang, H., and Thiébaud, R. (2018). Controlling IL-7 injections in HIV-infected patients. *arXiv preprint arXiv :1801.06227*.
- [Paul and Seder, 1994] Paul, W. E. and Seder, R. A. (1994). Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*, 76(2) :241–251.
- [Perelson et al., 1996a] Perelson, A., Essunger, P., and Ho, D. (1996a). Dynamics of HIV-1 and CD4+ lymphocytes in vivo. *AIDS (London, England)*, 11 :S17–24.
- [Perelson, 2002] Perelson, A. S. (2002). Modelling viral and immune system dynamics. *Nature Reviews Immunology*, 2(1) :28–36.
- [Perelson et al., 1997] Perelson, A. S., Essunger, P., Cao, Y., Vesanen, M., Hurley, A., Saksela, K., Markowitz, M., and Ho, D. D. (1997). Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy.
- [Perelson et al., 1996b] Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M., and Ho, D. D. (1996b). HIV-1 dynamics in vivo : virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 271(5255) :1582–1586.
- [Perelson and Ribeiro, 2013] Perelson, A. S. and Ribeiro, R. M. (2013). Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biology*, 11(1) :96.
- [Petersen et al., 2007] Petersen, M., Deeks, S., and van der Laan, M. (2007). Individualized treatment rules : Generating candidate clinical trials. *Statistics in Medicine*, 26(25) :4578–4601.
- [Petersen et al., 2006] Petersen, M. L., Wang, Y., Van Der Laan, M. J., and Bangsberg, D. R. (2006). Assessing the effectiveness of antiretroviral adherence interventions : using marginal structural models to replicate the findings of randomized controlled trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 43 :S96–S103.
- [Phillips, 1996] Phillips, A. N. (1996). Reduction of HIV concentration during acute infection : independence from a specific immune response. *Science*, 271(5248) :497–499.
- [Phillips et al., 1994] Phillips, A. N., Sabin, C. A., Elford, J., Bofill, M., Janossy, G., and Lee, C. A. (1994). Use of CD4 lymphocyte count to predict long term survival free of AIDS after HIV infection. *BMJ*, 309(6950) :309–313.
- [Piconi et al., 2011] Piconi, S., Parisotto, S., Rizzardini, G., Passerini, S., Terzi, R., Argentero, B., Meraviglia, P., Capetti, A., Biasin, M., Trabattini, D., et al. (2011). Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, ART-treated, immunological non-responders. *Blood*, pages blood–2011.

- [Piconi et al., 2010] Piconi, S., Trabattoni, D., Gori, A., Parisotto, S., Magni, C., Meraviglia, P., Bandera, A., Capetti, A., Rizzardini, G., and Clerici, M. (2010). Immune activation, apoptosis, and treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy. *AIDS*, 24(13) :1991–2000.
- [Pierson et al., 2000] Pierson, T., McArthur, J., and Siliciano, R. F. (2000). Reservoirs for HIV-1 : mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annual Review of Immunology*, 18(1) :665–708.
- [Piot et al., 1984] Piot, P., Taelman, H., Minlangu, K. B., Mbendi, N., Ndangi, K., Kalam-bayi, K., Bridts, C., Quinn, T., Feinsod, F., Wobin, O., et al. (1984). Acquired immuno-deficiency syndrome in a heterosexual population in zaire. *The Lancet*, 324(8394) :65–69.
- [Plana et al., 2000] Plana, M., García, F., Gallart, T., Tortajada, C., Soriano, A., Palou, E., Maleno, M. J., Barceló, J. J., Vidal, C., Cruceta, A., et al. (2000). Immunological benefits of antiretroviral therapy in very early stages of asymptomatic chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 14(13) :1921–1933.
- [Plummer et al., 2006] Plummer, M., Best, N., Cowles, K., and Vines, K. (2006). CODA : convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R news*, 6(1) :7–11.
- [Pontryagin, 2018] Pontryagin, L. S. (2018). *Mathematical theory of optimal processes*. Routledge.
- [Porter et al., 2006] Porter, T. F., LaCoursiere, Y., and Scott, J. R. (2006). Immunotherapy for recurrent miscarriage.
- [Prague et al., 2012] Prague, M., Commenges, D., Drylewicz, J., and Thiébaud, R. (2012). Treatment monitoring of HIV-infected patients based on mechanistic models. *Biometrics*, 68(3) :902–911.
- [Prague et al., 2017] Prague, M., Commenges, D., Gran, J., Ledergerber, B., Young, J., Furrer, H., and Thiébaud, R. (2017). Dynamic models for estimating the effect of HAART on CD4 in observational studies : Application to the Aquitaine cohort and the swiss HIV cohort study. *Biometrics*, 73(1) :294–304.
- [Prague et al., 2013a] Prague, M., Commenges, D., Guedj, J., Drylewicz, J., Thiébaud, R., et al. (2013a). NIMROD : a program for inference via a normal approximation of the posterior in models with random effects based on ordinary differential equations. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 111(2) :447–458.
- [Prague et al., 2013b] Prague, M., Commenges, D., and Thiébaud, R. (2013b). Dynamical models of biomarkers and clinical progression for personalized medicine : The HIV context. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(7) :954–965.

- [Putter et al., 2002] Putter, H., Heisterkamp, S., Lange, J., and De Wolf, F. (2002). A Bayesian approach to parameter estimation in HIV dynamical models. *Statistics in Medicine*, 21(15) :2199–2214.
- [Quinn, 1997] Quinn, T. C. (1997). Acute primary HIV infection. *Jama*, 278(1) :58–62.
- [Ramratnam et al., 1999] Ramratnam, B., Bonhoeffer, S., Binley, J., Hurley, A., Zhang, L., Mittler, J. E., Markowitz, M., Moore, J. P., Perelson, A. S., and Ho, D. D. (1999). Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *The Lancet*, 354(9192) :1782–1785.
- [Ramsay, 2005] Ramsay, J. (2005). Functional data analysis. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*.
- [Redgrove and McLaughlin, 2014] Redgrove, K. A. and McLaughlin, E. A. (2014). The role of the immune response in chlamydia trachomatis infection of the male genital tract : a double-edged sword. *Frontiers in Immunology*, 5 :534.
- [Renaud et al., 1999] Renaud, M., Katlama, C., Mallet, A., Calvez, V., Carcelain, G., Tubiana, R., Jouan, M., Caumes, E., Agut, H., Bricaire, F., et al. (1999). Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS*, 13(6) :669–676.
- [Richman et al., 1987] Richman, D. D., Fischl, M. A., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., Leedom, J. M., Groopman, J. E., Mildvan, D., Hirsch, M. S., et al. (1987). The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New England Journal of Medicine*, 317(4) :192–197.
- [Richman et al., 2009] Richman, D. D., Margolis, D. M., Delaney, M., Greene, W. C., Hazuda, D., and Pomerantz, R. J. (2009). The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science*, 323(5919) :1304–1307.
- [Riddell et al., 1992] Riddell, S., Greenberg, P., Overell, R., Loughran, T., Gilbert, M., Lupton, S., Agosti, J., Scheeler, S., Coombs, R., and Corey, L. (1992). Phase I study of cellular adoptive immunotherapy using genetically modified CD8+ HIV-specific T cells for HIV seropositive patients undergoing allogeneic bone marrow transplant. fred hutchinson cancer research center and the university of washington. *Human Gene Therapy*, 3(3) :319–338.
- [Riou et al., 2007] Riou, C., Yassine-Diab, B., Somogyi, R., Greller, L. D., Gagnon, D., Gimmig, S., Wilkinson, P., Shi, Y., Cameron, M. J., Campos-Gonzalez, R., et al. (2007). Convergence of TCR and cytokine signaling leads to FOXO3a phosphorylation and drives the survival of CD4+ central memory T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 204(1) :79–91.

- [Robins, 2004] Robins, J. (2004). Optimal structural nested models for optimal sequential decisions. In *Proceedings of the second seattle Symposium in Biostatistics*, pages 189–326. Springer.
- [Robins et al., 1992] Robins, J. M., Blevins, D., Ritter, G., and Wulfsohn, M. (1992). G-estimation of the effect of prophylaxis therapy for pneumocystis carinii pneumonia on the survival of AIDS patients. *Epidemiology*, pages 319–336.
- [Robins et al., 2000] Robins, J. M., Hernan, M. A., and Brumback, B. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology.
- [Rosenberg et al., 2007] Rosenberg, E. S., Davidian, M., and Banks, H. T. (2007). Using mathematical modeling and control to develop structured treatment interruption strategies for HIV infection. *Drug & Alcohol Dependence*, 88 :S41–S51.
- [Rosenberg, 2014] Rosenberg, S. A. (2014). IL-2 : the first effective immunotherapy for human cancer. *The Journal of Immunology*, 192(12) :5451–5458.
- [Saidakova et al., 2014] Saidakova, E., Korolevskaya, L., Shmagel, N., Shmagel, K., and Chereshev, V. (2014). The role of interleukin 7 and its cell receptor in a poor recovery of CD4+ T cells in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. In *Doklady Biological Sciences*, volume 458, pages 313–315. Springer.
- [Saison et al., 2014] Saison, J., Ferry, T., Demaret, J., Maucort Boulch, D., Venet, F., Perpoint, T., Ader, F., Icard, V., Chidiac, C., Monneret, G., et al. (2014). Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clinical & Experimental Immunology*, 176(3) :401–409.
- [Sakaguchi et al., 2001] Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Shimizu, J., Yamazaki, S., Sakihama, T., Itoh, M., Kuniyasu, Y., Nomura, T., Toda, M., and Takahashi, T. (2001). Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells : their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunological Reviews*, 182(1) :18–32.
- [Samji et al., 2013] Samji, H., Cescon, A., Hogg, R. S., Modur, S. P., Althoff, K. N., Buchacz, K., Burchell, A. N., Cohen, M., Gebo, K. A., Gill, M. J., et al. (2013). Closing the gap : increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the united states and canada. *PLoS One*, 8(12) :e81355.
- [Santoro and Perno, 2013] Santoro, M. M. and Perno, C. F. (2013). HIV-1 genetic variability and clinical implications. *ISRN microbiology*, 2013.

- [Schacker et al., 2002] Schacker, T. W., Nguyen, P. L., Martinez, E., Reilly, C., Gatell, J. M., Horban, A., Bakowska, E., Berzins, B., Van Leeuwen, R., Wolinsky, S., et al. (2002). Persistent abnormalities in lymphoid tissues of human immunodeficiency virus-infected patients successfully treated with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(8) :1092–1097.
- [Schleiden et al., 2013] Schleiden, S., Klingler, C., Bertram, T., Rogowski, W. H., and Marckmann, G. (2013). What is personalized medicine : sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Medical Ethics*, 14(1) :55.
- [Schork, 2015] Schork, N. J. (2015). Personalized medicine : time for one-person trials. *Nature*, 520(7549) :609–611.
- [Scott et al., 1984] Scott, G. B., Buck, B. E., Leterman, J. G., Bloom, F. L., and Parks, W. P. (1984). Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *New England Journal of Medicine*, 310(2) :76–81.
- [Scripture-Adams et al., 2002] Scripture-Adams, D. D., Brooks, D. G., Korin, Y. D., and Zack, J. A. (2002). Interleukin-7 induces expression of latent human immunodeficiency virus type 1 with minimal effects on T-cell phenotype. *Journal of Virology*, 76(24) :13077–13082.
- [Seddon et al., 2003] Seddon, B., Tomlinson, P., and Zamoyska, R. (2003). Interleukin 7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells. *Nature Immunology*, 4(7) :680–686.
- [Selik et al., 1993] Selik, R. M., Chu, S. Y., and Buehler, J. W. (1993). HIV infection as leading cause of death among young adults in us cities and states. *JAMA*, 269(23) :2991–2994.
- [Sereti et al., 2009] Sereti, I., Dunham, R., Spritzler, J., Aga, E., Proschan, M., Medvik, K., Battaglia, C., Landay, A., Pahwa, S., Fischl, M., et al. (2009). IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood*, 113(25) :6304–6314.
- [Sereti et al., 2014] Sereti, I., Estes, J. D., Thompson, W. L., Morcock, D. R., Fischl, M. A., Croughs, T., Beq, S., de Micheaux, S. L., Yao, M. D., Ober, A., et al. (2014). Decreases in colonic and systemic inflammation in chronic HIV infection after IL-7 administration. *PLoS Pathogens*, 10(1) :e1003890.
- [Serrano-Villar et al., 2013] Serrano-Villar, S., Gutiérrez, C., Vallejo, A., Hernández-Novoa, B., Díaz, L., Fernández, M. A., Madrid, N., Dronda, F., Zamora, J., Muñoz-Fernández, M. Á., et al. (2013). The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently

- associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *Journal of Infection*, 66(1) :57–66.
- [Serrano-Villar et al., 2014] Serrano-Villar, S., Sainz, T., Lee, S. A., Hunt, P. W., Sinclair, E., Shacklett, B. L., Ferre, A. L., Hayes, T. L., Somsouk, M., Hsue, P. Y., et al. (2014). HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathogens*, 10(5) :e1004078.
- [Shive et al., 2014] Shive, C. L., Mudd, J. C., Funderburg, N. T., Sieg, S. F., Kyi, B., Bazar, D. A., Mangioni, D., Gori, A., Jacobson, J. M., Brooks, A. D., et al. (2014). Inflammatory cytokines drive CD4+ T-cell cycling and impaired responsiveness to interleukin 7 : implications for immune failure in HIV disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(4) :619–629.
- [Siegal et al., 1981] Siegal, F. P., Lopez, C., Hammer, G. S., Brown, A. E., Kornfeld, S. J., Gold, J., Hassett, J., Hirschman, S. Z., Cunningham-Rundles, C., Adelsberg, B. R., et al. (1981). Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *New England Journal of Medicine*, 305(24) :1439–1444.
- [Siliciano et al., 2003] Siliciano, J. D., Kajdas, J., Finzi, D., Quinn, T. C., Chadwick, K., Margolick, J. B., Kovacs, C., Gange, S. J., and Siliciano, R. F. (2003). Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Medicine*, 9(6) :727–728.
- [Siliciano, 2014] Siliciano, R. F. (2014). Opening fronts in HIV vaccine development : Targeting reservoirs to clear and cure. *Nature Medicine*, 20(5) :480–481.
- [Sim and Ingelman-Sundberg, 2011] Sim, S. C. and Ingelman-Sundberg, M. (2011). Pharmacogenomic biomarkers : new tools in current and future drug therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(2) :72–81.
- [Smithgall et al., 1996] Smithgall, M. D., Wong, J., Critchett, K. E., and Haffar, O. K. (1996). IL-7 up-regulates HIV-1 replication in naturally infected peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of Immunology*, 156(6) :2324–2330.
- [Soetaert et al., 2010] Soetaert, K., Petzoldt, T., and Setzer, R. W. (2010). Solving differential equations in R : package desolve. *Journal of Statistical Software*, 33.
- [Spivak and Planelles, 2016] Spivak, A. M. and Planelles, V. (2016). HIV-1 eradication : early trials (and tribulations). *Trends in Molecular Medicine*, 22(1) :10–27.

- [Sportès et al., 2010] Sportès, C., Babb, R. R., Krumlauf, M. C., Hakim, F. T., Steinberg, S. M., Chow, C. K., Brown, M. R., Fleisher, T. A., Noel, P., Maric, I., et al. (2010). Phase I study of recombinant human interleukin-7 administration in subjects with refractory malignancy. *Clinical Cancer Research*, pages 1078–0432.
- [Sportès et al., 2008] Sportès, C., Hakim, F. T., Memon, S. A., Zhang, H., Chua, K. S., Brown, M. R., Fleisher, T. A., Krumlauf, M. C., Babb, R. R., Chow, C. K., et al. (2008). Administration of rhIL-7 in humans increases in vivo TCR repertoire diversity by preferential expansion of naive T cell subsets. *The Journal of Experimental Medicine*, 205(7) :1701–1714.
- [Stahl et al., 1982] Stahl, R. E., Friedman-Kien, A., Dubin, R., Marmor, M., and Zolla-Pazner, S. (1982). Immunologic abnormalities in homosexual men : relationship to kaposi's sarcoma. *The American Journal of Medicine*, 73(2) :171–178.
- [Stellbrink et al., 2002] Stellbrink, H.-J., van Lunzen, J., Westby, M., O'sullivan, E., Schneider, C., Adam, A., Weitner, L., Kuhlmann, B., Hoffmann, C., Fenske, S., et al. (2002). Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS*, 16(11) :1479–1487.
- [Stengel, 2008] Stengel, R. F. (2008). Mutation and control of the human immunodeficiency virus. *Mathematical Biosciences*, 213(2) :93–102.
- [Stevenson, 1997] Stevenson, M. (1997). Molecular mechanisms for the regulation of HIV replication, persistence and latency. *AIDS (London, England)*, 11 :S25.
- [Strain et al., 2005] Strain, M. C., Little, S. J., Daar, E. S., Havlir, D. V., Günthard, H. F., Lam, R. Y., Daly, O. A., Nguyen, J., Ignacio, C. C., Spina, C. A., et al. (2005). Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *The Journal of Infectious Diseases*, 191(9) :1410–1418.
- [Tan et al., 2001] Tan, J. T., Dudl, E., LeRoy, E., Murray, R., Sprent, J., Weinberg, K. I., and Surh, C. D. (2001). IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(15) :8732–8737.
- [Tarwater et al., 2001] Tarwater, P. M., Margolick, J. B., Jin, J., Phair, J. P., Detels, R., Rinaldo, C., Giorgi, J., and Muñoz, A. (2001). Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3 (1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 27(2) :168–175.
- [Teixeira et al., 2001] Teixeira, L., Valdez, H., McCune, J. M., Koup, R. A., Badley, A. D., Hellerstein, M. K., Napolitano, L. A., Douek, D. C., Mbisa, G., Deeks, S., et al. (2001).

- Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS*, 15(14) :1749–1756.
- [Therapy Cohort Collaboration et al., 2008] Therapy Cohort Collaboration, A. et al. (2008). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*, 372(9635) :293.
- [Thiébaud et al., 2014] Thiébaud, R., Drylewicz, J., Prague, M., Lacabaratz, C., Beq, S., Jarne, A., Croughs, T., Sekaly, R.-P., Lederman, M. M., Sereti, I., et al. (2014). Quantifying and predicting the effect of exogenous interleukin-7 on CD4+ T cells in HIV-1 infection. *PLoS Computational Biology*, 10(5) :e1003630.
- [Thiébaud et al., 2016] Thiébaud, R., Jarne, A., Routy, J., Sereti, I., Fischl, M., Ive, P., Speck, R., D’offizi, G., Casari, S., Commenges, D., et al. (2016). Repeated cycles of recombinant human interleukin 7 in HIV-infected patients with low CD4 T-cell reconstitution on antiretroviral therapy : results of 2 phase II multicenter studies. *Clinical Infectious Diseases*, 62(9) :1178–1185.
- [Thiébaud et al., 2005] Thiébaud, R., Lewden, C., and Chêne, G. (2005). Épidémiologie des dissociations viro-immunologiques chez les patients infectés par le VIH-1. *Médecine et Maladies Infectieuses*, (35) :S31–S32.
- [Thomas and Kabbinavar, 2015] Thomas, J. S. and Kabbinavar, F. (2015). Metastatic clear cell renal cell carcinoma : A review of current therapies and novel immunotherapies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 96(3) :527–533.
- [Thompson et al., 2010] Thompson, M. A., Aberg, J. A., Cahn, P., Montaner, J. S., Rizzardi, G., Telenti, A., Gatell, J. M., Günthard, H. F., Hammer, S. M., Hirsch, M. S., et al. (2010). Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2010 recommendations of the international AIDS society–usa panel. *JAMA*, 304(3) :321–333.
- [Toffoli et al., 2004] Toffoli, G., Corona, G., Basso, B., and Boiocchi, M. (2004). Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(7) :441–466.
- [Tomer et al., 2017] Tomer, A., Nieboer, D., Roobol, M. J., Steyerberg, E. W., and Rizopoulos, D. (2017). Personalized schedules for surveillance of low risk prostate cancer patients. *arXiv preprint arXiv :1711.00285*.
- [UNAIDS, 2018] UNAIDS (2018). Global AIDS update 2018. *Geneva, Switzerland*.
- [Van der Vaart, 2000] Van der Vaart, A. W. (2000). *Asymptotic statistics*, volume 3. Cambridge university press.

- [van Grevenynghe et al., 2008] van Grevenynghe, J., Procopio, F. A., He, Z., Chomont, N., Riou, C., Zhang, Y., Gimmig, S., Boucher, G., Wilkinson, P., Shi, Y., et al. (2008). Transcription factor FOXO3a controls the persistence of memory CD4+ T cells during HIV infection. *Nature Medicine*, 14(3) :266–274.
- [van Sighem et al., 2010] van Sighem, A., Gras, L., Reiss, P., Brinkman, K., de Wolf, F., et al. (2010). Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS*, 24(10) :1527–1535.
- [Vandergeeten et al., 2013] Vandergeeten, C., Fromentin, R., DaFonseca, S., Lawani, M. B., Sereti, I., Lederman, M. M., Ramgopal, M., Routy, J.-P., Sékaly, R.-P., and Chomont, N. (2013). Interleukin-7 promotes HIV persistence during antiretroviral therapy. *Blood*, 121(21) :4321–4329.
- [VanderWeele, 2009] VanderWeele, T. J. (2009). Marginal structural models for the estimation of direct and indirect effects. *Epidemiology*, pages 18–26.
- [Vassena et al., 2007] Vassena, L., Proschan, M., Fauci, A. S., and Lusso, P. (2007). Interleukin 7 reduces the levels of spontaneous apoptosis in CD4+ and CD8+ T cells from HIV-1-infected individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(7) :2355–2360.
- [Volberding et al., 1990] Volberding, P. A., Lagakos, S. W., Koch, M. A., Pettinelli, C., Myers, M. W., Booth, D. K., Balfour Jr, H. H., Reichman, R. C., Bartlett, J. A., Hirsch, M. S., et al. (1990). Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection : a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *New England Journal of Medicine*, 322(14) :941–949.
- [Volterra, 1926] Volterra, V. (1926). Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically. *Nature*, 118 :558–560.
- [Wang et al., 2005] Wang, F.-X., Xu, Y., Sullivan, J., Souder, E., Argyris, E. G., Acheampong, E. A., Fisher, J., Sierra, M., Thomson, M. M., Najera, R., et al. (2005). IL-7 is a potent and proviral strain-specific inducer of latent HIV-1 cellular reservoirs of infected individuals on virally suppressive HAART. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(1) :128–137.
- [Wang et al., 2014] Wang, L., Cao, J., Ramsay, J., Burger, D., Laporte, C., and Rockstroh, J. (2014). Estimating mixed-effects differential equation models. *Statistics and Computing*, 24(1) :111–121.
- [Wei et al., 1995] Wei, X., Ghosh, S. K., Taylor, M. E., Johnson, V. A., Emini, E. A., Deutsch, P., Lifson, J. D., Bonhoeffer, S., Nowak, M. A., Hahn, B. H., et al. (1995). Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, 373(6510) :117–122.

- [Weiss et al., 2010] Weiss, L., Letimier, F. A., Carriere, M., Maiella, S., Donkova-Petrini, V., Targat, B., Benecke, A., Rogge, L., and Levy, Y. (2010). In vivo expansion of naive and activated CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cell populations in interleukin-2-treated HIV patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(23) :10632–10637.
- [Weiss, 1993] Weiss, R. A. (1993). How does HIV cause AIDS? *Science*, 260(5112) :1273–1279.
- [Wheelock, 1965] Wheelock, E. F. (1965). Interferon-like virus-inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin. *Science*, 149(3681) :310–311.
- [Wikby et al., 1994] Wikby, A., Johansson, B., Ferguson, F., and Olsson, J. (1994). Age-related changes in immune parameters in a very old population of swedish people : a longitudinal study. *Experimental Gerontology*, 29(5) :531–541.
- [Wittkop et al., 2011] Wittkop, L., Günthard, H. F., De Wolf, F., Dunn, D., Cozzi-Lepri, A., De Luca, A., Kücherer, C., Obel, N., Von Wyl, V., Masquelier, B., et al. (2011). Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (eurocoord-chain joint project) : a european multicohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(5) :363–371.
- [Wu et al., 2008] Wu, H., Zhu, H., Miao, H., and Perelson, A. S. (2008). Parameter identifiability and estimation of HIV/AIDS dynamic models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(3) :785–799.
- [Wu and KewalRamani, 2006] Wu, L. and KewalRamani, V. N. (2006). Dendritic-cell interactions with HIV : infection and viral dissemination. *Nature Reviews Immunology*, 6(11) :859.
- [Yarchoan et al., 1989] Yarchoan, R., Mitsuya, H., Thomas, R. V., Pluda, J. M., Hartman, N. R., Perno, C.-F., Marczyk, K. S., Allain, J.-P., Johns, D. G., and Broder, S. (1989). In vivo activity against HIV and favorable toxicity profile of 2', 3'-dideoxyinosine. *Science*, 245(4916) :412–415.
- [Yates and Callard, 2001] Yates, A. and Callard, R. (2001). Cell death and the maintenance of immunological memory. *Discrete And Continuous Dynamical Systems Series B*, 1(1) :43–60.
- [Yates et al., 2007] Yates, A., Stark, J., Klein, N., Antia, R., and Callard, R. (2007). Understanding the slow depletion of memory CD4⁺ T cells in HIV infection. *PLoS Medicine*, 4(5) :e177.
- [Yukl et al., 2013] Yukl, S. A., Boritz, E., Busch, M., Bentsen, C., Chun, T.-W., Douek, D., Eisele, E., Haase, A., Ho, Y.-C., Hütter, G., et al. (2013). Challenges in detecting HIV

- persistence during potentially curative interventions : a study of the berlin patient. *PLoS Pathogens*, 9(5) :e1003347.
- [Zack et al., 1990] Zack, J. A., Arrigo, S. J., Weitsman, S. R., Go, A. S., Haislip, A., and Chen, I. S. (1990). HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes : molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell*, 61(2) :213–222.
- [Zagury et al., 1988] Zagury, J., Franchini, G., Reitz, M., Collalti, E., Starcich, B., Hall, L., Fargnoli, K., Jagodzinski, L., Guo, H., and Laure, F. (1988). Genetic variability between isolates of human immunodeficiency virus (HIV) type 2 is comparable to the variability among HIV type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(16) :5941–5945.
- [Zeng et al., 2011] Zeng, M., Smith, A. J., Wietgreffe, S. W., Southern, P. J., Schacker, T. W., Reilly, C. S., Estes, J. D., Burton, G. F., Silvestri, G., Lifson, J. D., et al. (2011). Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(3) :998–1008.
- [Zhu et al., 1996] Zhu, T., Wang, N., Carr, A., Nam, D. S., Moor-Jankowski, R., Cooper, D. A., and Ho, D. D. (1996). Genetic characterization of human immunodeficiency virus type 1 in blood and genital secretions : evidence for viral compartmentalization and selection during sexual transmission. *Journal of Virology*, 70(5) :3098–3107.
- [Ziegler et al., 2012] Ziegler, A., Koch, A., Krockenberger, K., and Großhennig, A. (2012). Personalized medicine using DNA biomarkers : a review. *Human Genetics*, 131(10) :1627–1638.

Annexes

Annexe A : Modeling CD4⁺ T cells
dynamics in HIV-infected patients
receiving repeated cycles of exogenous
Interleukin 7

MODELING CD4⁺ T CELLS DYNAMICS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING REPEATED CYCLES OF EXOGENOUS INTERLEUKIN 7¹

BY ANA JARNE^{*,†,‡,§}, DANIEL COMMENGES^{*,†,‡,§}, LAURA VILLAIN^{*,†,‡,§},
MÉLANIE PRAGUE^{*,†,‡,§}, YVES LÉVY^{*,§} AND RODOLPHE THIÉBAUT^{*,†,‡,§}
INSERM^{}, INRIA[†], University of Bordeaux[‡] and Vaccine Research Institute[§]*

Combination antiretroviral therapy successfully controls viral replication in most HIV infected patients. This is normally followed by a reconstitution of the CD4⁺ T cells pool, but not for all patients. For these patients, an immunotherapy based on injections of Interleukin 7 (IL-7) has been recently proposed in the hope of obtaining long-term reconstitution of the T cells pool. Several questions arise as to the long-term efficiency of this treatment and the best protocol to apply. Mathematical and statistical models can help answer these questions.

We developed a model based on a system of ordinary differential equations and a statistical model of variability and measurement. We can estimate key parameters of this model using the data from the main studies for this treatment, the INSPIRE, INSPIRE 2, and INSPIRE 3 trials. In all three studies, cycles of three injections have been administered; in the last two studies, for the first time, repeated cycles of IL-7 have been administered. Repeated measures of total CD4⁺ T cells count in 128 patients, as well as CD4⁺ Ki67⁺ T cells count (the number of cells expressing the proliferation marker Ki67) in some of them, were available. Our aim was to estimate the possibly different effects of successive injections in a cycle, to estimate the effect of repeated cycles and to assess different protocols.

The use of dynamical models together with our complex statistical approach allow us to analyze major biological questions. We found a strong effect of IL-7 injections on the proliferation rate; however, the effect of the third injection of the cycle appears to be much weaker than the first ones. Also, despite a slightly weaker effect of repeated cycles with respect to the initial one, our simulations show the ability of this treatment of maintaining adequate CD4⁺ T cells count for years. We also compared different protocols, showing that cycles of two injections should be sufficient in most cases.

1. Introduction. Infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) leads to the decrease of the number of CD4⁺ T-lymphocytes, which induces a general immune dysfunction. Combination antiretroviral therapy (cART) allows controlling viral load in most patients and often leads to an adequate immune restoration. However, not all patients get a satisfactory immune reconstitution de-

Received November 2016.

¹Supported by the Investissements d’Avenir program managed by the ANR under reference ANR-10-LABX-77.

Key words and phrases. Mechanistic models, Interleukin 7, HIV, modeling, CD4.

spite undetectable viral load. A nonnegligible proportion of patients experience an insufficient increase of CD4⁺ T-lymphocytes, and can be called “low immunological responders”.

A treatment based on injections of Interleukin-7 (IL-7) has been recently proposed to increase the population of CD4⁺ T-lymphocytes, and is for the moment the only promising approach in this context [Levy et al. (2009, 2012), Sereti et al. (2009)]. Endogenous IL-7 is a cytokine discovered in 1988 [Namen et al. (1988)]; it has been found to play an important role in the maintenance of the T cells population [Fry and Mackall (2002), Mackall, Fry and Gress (2011)]. Different effects of IL-7 have been uncovered and include enhancing production (thymopoiesis) [Mackall et al. (2001), Okamoto et al. (2002)], proliferation [Sportès et al. (2008), Vieira et al. (1998)], and survival [Kondrack et al. (2003), Seddon, Tomlinson and Zamoyska (2003)] of CD4⁺ T cells.

Mathematical representations of the behavior of the immune system in the context of HIV infection have been useful to describe and quantify biological processes that are not directly observed; the interaction between HIV virions and CD4⁺ T cells was first modeled by Ho et al. (1995) and Perelson et al. (1996). For modeling the effect of IL-7 administration, it is not useful to model virus concentration (because viral load is undetectable under cART), but it is necessary to distinguish between quiescent and proliferating cells because we already know that the main effect of IL-7 is through stimulating the proliferation of T cells (a proliferating cell divides and yields two cells). In this context, Thiébaud et al. (2014) have quantified the contribution of several biological mechanisms in CD4⁺ T cells homeostasis. They have studied the effect of a single cycle of IL-7 administration, where a cycle included three consecutive injections. Here, we extend this approach with a modified statistical model for analyzing repeated cycles, based on data from 3 clinical studies, INSPIRE, INSPIRE 2, and INSPIRE 3. We focus on several major clinical questions. What is the effect of the different injections in a cycle? What is the effect of repeated cycles? What is the long-term efficacy of this therapy in maintaining CD4⁺ T cells count at a satisfactory level (over 500 cells/ μ L)? What is the best protocol of injections?

Section 2 gives an overview of the INSPIRE studies and the available data. Section 3 describes the main structure of the mathematical and statistical models. Section 4 presents and compares different statistical models: the “basic” model studying the effect of IL-7 over a cycle as a whole, the “3 β ’s” model allowing the successive injections of a cycle to have different effects and the “cycle effect model” investigating the long-term effect when administering repeated cycles. Section 5 compares four possible protocols (varying the number of injections of a cycle) on their ability of maintaining CD4 counts over 500 and the average number of injection required. Section 6 concludes with a discussion.

2. Data and materials. The data have been compiled from three studies: INSPIRE [Levy et al. (2012)], INSPIRE 2, and INSPIRE 3 [Thiébaud et al. (2016)]. These studies investigated the effect of IL-7 treatment on immune restoration. All participants were aged ≥ 18 years, were under stable cART for at least one year, presenting CD4 counts between 100 and 400 cells/ μL , and undetectable viral load for at least 6 months prior to screening.

In the first study, INSPIRE, 21 patients received three weekly injections IL-7 at different weight-dependent doses: 10, 20, and 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. INSPIRE 2 and INSPIRE 3 (with 23 and 84 treated patients, respectively) further studied the biological activity of *repeated cycles* of IL-7 at 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

The two measurements that interest us are the total CD4⁺ T cells count and the number of CD4⁺ T cells expressing the Ki67 proliferation marker, hereafter called “CD4 count” and “Ki67 count”, respectively. The Ki67 count measures the number of proliferating cells. The patients had clinic visits at weeks 1, 2, and 3 (at the moment of the injections), weeks 4, 5, 6, 9, and 12, and after, one visit every 3 months. Measurements of CD4 counts were made at each visit, while Ki67 counts were measured only at weeks 1, 2, 3, 5, and 12.

For INSPIRE 2 and 3, repeated cycles were available. After the first cycle, if CD4 counts were found to be below 550 cells/ μL in one of the quarterly visits, a new IL-7 cycle was administered. Within these repeated cycles, clinic visits were scheduled at weeks 1, 2, and 3 (at the moment of the injections), weeks 5 and 12, and once again quarterly visits were made to check the CD4 count. A maximum of 4 cycles within 21 months and a maximum of 3 cycles within 12 months were established, and all patients have been followed up at least 3 months after the last cycle. CD4 counts were measured at all visits for all patients, while Ki67 counts were measured only for the first cycles of the first 12 patients of INSPIRE 2 at weeks 1, 2, 3, 5, and 12. The total duration of the studies was 12, 24, and 21 months for INSPIRE, INSPIRE 2, and INSPIRE 3, respectively.

In this paper, data for all patients from the three studies ($N = 128$) have been included from the time of the first injection. Overall, 197 IL-7 cycles were administered (41 of them were incomplete cycles consisting of 1 or 2 injections). More details are provided in Appendix A and in Thiébaud et al. (2016).

3. Mathematical and statistical structure.

3.1. *Mathematical and statistical models.* A Markov jump process could be written for the dynamics of the quiescent and proliferating CD4 cells populations. When the number of cells is moderately large, a linear noise approximation leads to a stochastic differential equation [Finkenstädt et al. (2013)]. In our case, the number of cells is very large; one can estimate the order of magnitude of the numbers of both types of cells to be larger than 100 million. Thus, the stochastic term is negligible which allows us to work with ordinary differential equations (ODE)

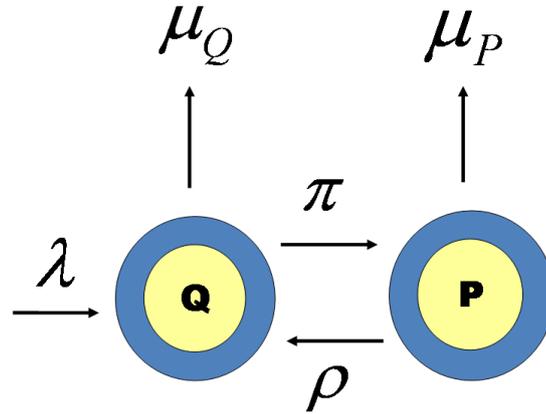


FIG. 1. Graphical representation of the mathematical model.

for the concentration per volume unit (here, μL). We use the same system of ODE as proposed by Thiébaud et al. (2014). For patient i this model can be written as

$$\begin{cases} \frac{dQ^i}{dt} = \lambda^i + 2\rho^i P^i - \pi^i Q^i - \mu_Q^i Q^i, \\ \frac{dP^i}{dt} = \pi^i Q^i - \rho^i P^i - \mu_P^i P^i. \end{cases}$$

The initial condition is assumed to be the equilibrium point [specified by $\frac{dQ^i}{dt}(0) = 0$, $\frac{dP^i}{dt}(0) = 0$].

A graphical representation of the system can be found in Figure 1. This model includes two state variables: P , the concentration of proliferating cells expressing the Ki67 proliferation marker, and Q , the concentration of quiescent cells. We have also investigated a model with a feedback term, obtained by multiplying the basic proliferation rate by $\frac{1}{(P^i + Q^i)^\nu}$, where ν is a parameter to be estimated. We did not retain this feedback term because it did not lead to major improvement of the fit while requiring much more computation time (see Appendix B).

The vector of parameters of the ODE system is $\xi^i = [\lambda^i, \rho^i, \pi^i, \mu_Q^i, \mu_P^i]$. These parameters have a biological interpretation: λ is the production rate, ρ is the reversion rate, π is the proliferation rate and μ_Q and μ_P are the mortality rates of Q and P cells, respectively. The logarithmic transformation ensures positivity of these biological parameters: $\tilde{\xi}^i = \log(\xi^i)$.

Modeling the variability of the parameters is a crucial ingredient in our model because it allows to have a joint estimation of parameters across the population instead of fitting the model patient-by-patient. A mixed-effect model can be assumed for each transformed parameter l , $l = 1, \dots, p$ (here $p = 5$):

$$\tilde{\xi}_l^i(t) = \tilde{\xi}_l^0 + \beta_l^\top z_l^i(t) + u_l^i,$$

where $\tilde{\xi}_l^0$ is the baseline value, β_l is a vector of regression coefficients, z_l^i is a vector of explanatory variables and u_l^i are random effects assumed to be independently and identically normally distributed. Thus, the parameters can vary between

subjects but also with time through the time-dependent explanatory variables. In practice, for parsimony, random effects and explanatory variables are included for a subset of the parameters.

In Section 4 of this paper, we present and discuss two models for the effect of injections in one cycle and a model for repeated cycles. The random effects have been applied on λ and ρ : $u_\lambda^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\lambda^2)$, $u_\rho^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\rho^2)$ for all the models. The explanatory variables used are functions of the dose and of the timing of the IL-7 injections, and they are used to model the proliferation rate (π) and the mortality rate of quiescent cells (μ_Q). These choices are based on many trials and on previous results of the literature [as in Thiébaud et al. (2014)].

We also need a model for the observations. The state variables [$P^i(t)$, $Q^i(t)$] are not directly observable; we only have discrete-time observations of some functions of the components of this vector. Let Y_{1j}^i and Y_{2k}^i be the CD4 count and the Ki67 count for patient i at time t_{ij} and t_{ik} , respectively. The following observation scheme is assumed:

$$\begin{cases} (Y_{1j}^i)^{0.25} = [P^i(t_{ij}) + Q^i(t_{ij})]^{0.25} + \varepsilon_{1ij}, \\ (Y_{2k}^i)^{0.25} = P^i(t_{ik})^{0.25} + \varepsilon_{2ik} \end{cases}$$

with independently normally distributed measurement errors: $\varepsilon_{1ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\text{CD4}}^2)$, $\varepsilon_{2ik} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_P^2)$. The fourth-root transformation for achieving approximate normality and homoscedasticity for cell counts has been studied by Thiébaud et al. (2003). Note that the times of observations may be different for the two observed components; indeed there were fewer observations of Ki67 counts than of CD4 counts.

3.2. Inference. The vector θ to be estimated includes the intercepts of the biological parameters ($\tilde{\lambda}^0, \tilde{\rho}^0, \tilde{\pi}^0, \tilde{\mu}_Q^0, \tilde{\mu}_P^0$), the regression coefficients (β_π, β_{μ_Q}), the standard deviations of the random effects ($\sigma_\lambda, \sigma_\rho$), and the standard deviations of the measurement errors ($\sigma_{\text{CD4}}, \sigma_P$). The two main approaches are the maximum likelihood and the Bayesian approaches; in both cases we have to compute the likelihood. As in Guedj, Thiébaud and Commenges (2007a), first the individual likelihoods given the random effects can be computed. Then, the individual likelihoods are computed by integrating over the random effects via the adaptive Gaussian quadrature [Genz and Keister (1996), Pinheiro and Bates (2000)]; the global log-likelihood is the sum of the individual log-likelihoods. The parameters can then in principle be estimated by maximum likelihood. However, due to identifiability problems, it is useful to adopt a Bayesian approach. The prior distribution $\pi(\theta)$ allows incorporating prior knowledge taken from the literature. In such very complex models the MCMC algorithm may fail, so we use an approximate Bayesian inference as in Drylewicz, Commenges and Thiebaut (2012), simpler than the INLA approach of Rue, Martino and Chopin (2009) which is also difficult

to apply here. Bayes' theorem gives

$$\log[P(\theta | Y)] = L(\theta) + \log[\pi(\theta)] + C,$$

where $P(\theta | Y)$ is the posterior distribution, $L(\theta)$ is the log-likelihood, and C is the normalization constant. The Bernstein–von Mises theorem [van der Vaart (1998)] justifies a normal approximation of the posterior (NAP). The NAP can be computed by maximizing the penalized log-likelihood $L^P(\theta) = L(\theta) + \log[\pi(\theta)]$ and computing the inverse of the Hessian of $-L^P(\theta)$, $H_{L^P}^{-1}$. Thus, the NAP is $\mathcal{N}[\tilde{\theta}, H_{L^P}^{-1}(\tilde{\theta})]$, where $\tilde{\theta}$ maximizes $L^P(\theta)$.

This computation can be achieved with the NIMROD program [Prague et al. (2013)] which uses the so-called RVS algorithm [Commenges et al. (2006)]; parallel computing is implemented to achieve acceptable computation times. Other approaches have been proposed for fitting ODE-based models: Ramsay et al. (2007) proposed a penalized likelihood approach for the trajectories of the state variables circumventing the need of solving the ODE system; the original proposal did not treat models with random effects but it was extended by Wang et al. (2014) who used an approximation of the integrals; Kuhn and Lavielle (2005) have proposed the stochastic approximation expectation maximisation (SAEM) algorithm which can be used for maximising a log-likelihood or a penalized log-likelihood. Also, a full Bayesian approach using the MCMC algorithm has been proposed in the context of HIV modeling [Huang, Liu and Wu (2006)] and in that of chemical reaction networks [Finkenstädt et al. (2013)]. In the context of HIV modeling, Drylewicz, Commenges and Thiebaut (2012) made a comparison of the full Bayesian approach implemented in Winbugs and the penalized likelihood implemented in NIMROD and found results in favour of the latter. One advantage of the RVS algorithm is the possibility of computing a stopping criterion which can be interpreted as the ratio of numerical error over statistical error. See Appendix C for details.

3.3. Comparison of different models. Here we present more than one possible statistical model to describe the effect of IL-7 on biological parameters. We compare the models via direct likelihood, quality of fit, and via an approximate cross-validation criterion, LCVa, proposed by Commenges et al. (2007). LCVa is an extension of Akaike criterion (AIC), similar to the General Information Criterion (GIC) [Konishi and Kitagawa (2008)] that corrects not only for the number of parameters but also for the penalization; LCVa is normalized on the number of observations [see Commenges et al. (2008) and Commenges et al. (2015) for further development]. This criterion is

$$\text{LCVa} = -n^{-1}[L(\tilde{\theta}) - \text{Trace}(H_{L^P}^{-1}(\tilde{\theta})H_L(\tilde{\theta}))],$$

where H_L is the Hessian of minus the log-likelihood. Since LCVa estimates a “risk” (cross-entropy or Kullback–Leibler risk equivalently), the smaller the better. Differences in criteria values between two models can be considered as “large”

beyond 0.1 when the response is univariate. However, when the response is multivariate, the threshold for considering a difference as “large” should be higher because LCVa, as defined here, is normalized on the number of subjects and does not take into account the number of observations per subject.

4. Main results.

4.1. *Basic model: A cycle as a whole entity.* First, we are interested in estimating the global effect of the first cycle of IL-7. To begin with, only first received cycles for each patient have been considered. As in Thiébaud et al. (2014) the effect of IL-7 is considered to be dose-dependent. In our case, we have chosen to consider a power of the dose (as is common in pharmacology) that was fixed as 0.25 by profile likelihood.

The effect on proliferation π is taken into account during 7 days (this time was also fixed by profile likelihood) after each injection. Besides, the effect on the mortality rate μ_Q is considered to be constant from two days after the first injection during twelve months, followed by a linear decrease during another twelve months. As already mentioned, random effects are added on the production rate λ and the reversion rate ρ . Let d_i the dose received for patient i , and let N_t^i the number of injections that patient i has received until time t . The statistical description for this first model is as follows:

$$\begin{cases} \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}^0 + \beta_\pi d_i^{0.25} \mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}}, \\ \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}^0 + u_\lambda^i, \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_Q^0 + \beta_{\mu_Q} d_i^{0.25} f(t), \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}^0 + u_\rho^i, \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_P^0, \end{cases}$$

where $\mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}}$ is an indicator function taking value 1 if an injection has been administrated in the last 7 days, and

$$(1) \quad f(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } 2 < t \leq 360, \\ 1 - (t - 360)/360 & \text{if } 360 < t \leq 720, \\ 0 & \text{if } 720 < t. \end{cases}$$

Taking the same priors as Thiébaud et al. (2014), we ran the analysis with the NIMROD program. The results are displayed in Table 1: IL-7 injections increase the proliferation rate (π) from 0.041 per day at baseline to 0.135 per day during 7 days after each injection (for the dose equal to 20 $\mu\text{g/kg}$). Also the estimated mortality rate of Q cells decreases from 0.104 per day at baseline to 0.072 during the first year after the treatment.

TABLE 1

Priors and estimated mean and standard deviation (sd) of all parameters (in logarithmic and natural scales) for the “basic” model when considering only the first cycle for all patients from INSPIRE 1, 2, and 3; Penalized (P) and Non Penalized (NP) likelihoods, and LCVa criteria

	Prior (log-scale)		Posterior (log-scale)		Posterior (natural-scale)	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
λ	1.000	1.000	2.967	0.062	19.440	1.196
ρ	0.000	0.250	0.680	0.095	1.973	0.187
π	-4.000	1.000	-3.185	0.115	0.041	0.005
μ_Q	-3.600	0.500	-2.264	0.073	0.104	0.008
μ_P	-2.500	0.500	-1.550	0.202	0.212	0.043
β_π					0.997	0.058
β_{μ_Q}					-0.305	0.020
σ_λ					0.254	0.025
σ_ρ					0.534	0.096
σ_{CD4}					0.254	0.003
σ_P					0.299	0.023
P likelihood			-338.7			
NP likelihood			-327.4			
LCVa			2.558			

4.2. “3 β 's” model: A cycle as three different injections. Here we focus on a major question: have all the three injections the same quantitative effect on proliferation of CD4⁺ T cells? Or, more accurately, what is the role of every single injection in the whole effect of a cycle? For this model, too, we only consider the first received cycle for each patient. The statistical model for π was

$$\tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}^0 + \sum_{k=1}^3 \mathbb{1}_{\{N_t^i=k\}} \beta_{\pi_k} d_i^{0.25} \mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i=1\}}.$$

The results are displayed in Table 2. This model is largely better than the “basic” model in terms of LCVa (2.136 vs 2.558). The quantitative effects of the successive injections are not equal: the first and second one are similar but the effect of the third one is considerably weaker.

4.3. Cycle effect model: Effect of successive cycles. Among the 128 treated patients from all the three studies, 74 have received more than one cycle. A key question is: have these repeated cycles the same quantitative effect with respect to initial ones? CD4 counts are higher before starting repeated cycles. Also, antibodies anti-IL-7 could appear after an initial cycle, modifying the effect of IL-7

TABLE 2

Priors and estimated mean and standard deviation (sd) of all parameters (in logarithmic and natural scales) for the “3 β ’s” model when considering only the first cycle for all patients from INSPIRE 1, 2, and 3; Penalized (P) and Non Penalized (NP) likelihoods, and LCVa criteria

	Prior (log-scale)		Posterior (log-scale)		Posterior (natural-scale)	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
λ	1.000	1.000	2.355	0.087	10.541	0.920
ρ	0.000	0.250	0.635	0.102	1.887	0.192
π	-4.000	1.000	-3.306	0.125	0.037	0.005
μ_Q	-3.600	0.500	-2.617	0.080	0.073	0.006
μ_P	-2.500	0.500	-2.187	0.258	0.112	0.029
$\beta_{\pi 1}$					1.155	0.079
$\beta_{\pi 2}$					1.120	0.081
$\beta_{\pi 3}$					0.622	0.073
β_{μ_Q}					-0.239	0.022
σ_λ					0.267	0.025
σ_ρ					0.575	0.108
σ_{CD4}					0.241	0.003
σ_P					0.305	0.025
P likelihood			-279.8			
NP likelihood			-273.3			
LCVa			2.136			

when cycles are repeated. The second goal of this paper is to estimate possible quantitative differences in repeated versus initial cycles. To make this possible, we included data from all received cycles and we estimated a new fixed effect: the “cycle effect” β_C . We keep the notation t_{i1} for the time when patient i receives the first injection of a cycle. If $C(t)$ counts the number of cycles received at time t , let $\mathbb{1}_{C(t)>1}$ be 1 if a cycle has been received before time t , 0 otherwise. The cycle effect is incorporated into the statistical model of proliferation rate as follows:

$$\tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}^0 + \left[\beta_C \mathbb{1}_{\{C(t)>1\}} + \sum_{k=1}^3 \mathbb{1}_{\{N_t^i=k\}} \beta_{\pi_k} d_i^{0.25} \right] \mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}}.$$

The results are displayed in Table 3. Checks of fit of this model appear satisfactory: see Appendix D. Appendix E shows some fits of real data from INSPIRE 2 and 3 obtained with this model. Individual predicted trajectories were computed using the Parametric Empirical Bayes (PEB) for the parameters having a random effect (λ and ρ).

TABLE 3

Priors and estimated mean and standard deviation (*sd*) of all parameters (in logarithmic and natural scales) for the “cycle effect” model when considering all cycles for all patients from INSPIRE 1, 2, and 3; Penalized (*P*) and Non Penalized (*NP*) likelihoods, and LCVa criteria

	Prior (log-scale)		Posterior (log-scale)		Posterior (natural-scale)	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
λ	1.000	1.000	1.672	0.061	5.323	0.326
ρ	0.000	0.250	0.892	0.093	2.440	0.226
π	-4.000	1.000	-2.853	0.074	0.058	0.004
μ_Q	-3.600	0.500	-2.610	0.068	0.074	0.005
μ_P	-2.500	0.500	-2.567	0.200	0.077	0.015
$\beta_{\pi 1}$					0.931	0.042
$\beta_{\pi 2}$					0.707	0.043
$\beta_{\pi 3}$					0.229	0.042
β_{μ_Q}					-0.082	0.006
β_C					-0.163	0.015
σ_λ					0.243	0.026
σ_ρ					0.515	0.084
σ_{CD4}					0.289	0.003
σ_P					0.281	0.019
P likelihood			-618.6			
NP likelihood			-609.4			
LCVa			4.762			

The posterior distribution of the cycle effect β_C has mean equal to -0.163 and standard deviation equal to 0.015 . In other words, the cycle effect is found to be significantly negative. In natural scale, the effect on proliferation rate for successive cycles is found to be $e^{-0.163} = 0.85$ times the effect of the first cycle. The biological interpretation of the cycle effect is not yet clearly explained. One explanation may be that the first cycle has modified the reaction of the immune system to further injections; one possibility is that antibodies against IL-7 decrease the efficient concentration of IL-7 obtained at the target. However, we must take into consideration differences in mean CD4 count before the initial and repeated cycles. The mean CD4 count at baseline was 266 cells/ μL whereas it was 456 cells/ μL before repeated cycles. Considering the homeostatic regulation of the population of CD4⁺ cells, that prevents CD4 counts from exceeding 1200–1300 cells/ μL , a feedback mechanism may explain an apparent cycle effect. With the aim to study this phenomenon more deeply, we have incorporated a feedback term (see Appendix B). We found that a feedback effect could indeed be detected, but this had no major influence on the estimate of the cycle effect.

5. Comparing different protocols. We have used the “cycle effect” model to compare four administration protocols of IL-7, with the hope that we can find protocols with equivalent efficiency as the protocol actually applied, but necessitating less injections. Protocol A was the protocol actually applied in the INSPIRE studies. For the three other protocols considered, CD4 counts are measured every three months, and a new cycle is administered when CD4 count < 550 cells/ μ L, as in Protocol A. While in Protocol A, all the cycles include three injections, we examined the possibility of reducing the number of injections by cycle. In Protocol B, the patient receives a first three-injection cycle, followed by repeated two-injection cycles. In Protocol C, the patient receives a first three-injection cycle followed by repeated one-injection cycles. In Protocol D, the patient always receives two-injection cycles (including the initial one).

The protocols were compared according to three criteria. The three quantities of interest were: number of injections received, mean CD4 count, and time spent below 500 cells/ μ L over a four-year period. The criteria to be compared over the four protocols were the expectations of these quantities, over both the random effects and the posterior distribution of the parameters. These expectations were computed by simulation. Based on the results of the cycle-effect model (Section 4.3), we drew at random 200 values of the parameters (including the variances of the random effects) from their posterior distribution (approximated to be multivariate normal); then 100 random effects values were drawn for each value of the fixed parameters. We applied the inclusion criterion, that is the initial value of the CD4 counts between 100 and 400 (draws leading to values outside of this range were eliminated) in order to generate the target population of “low immunological responders”. The trajectories were then computed which allowed to compute the quantities of interest. The medians of these quantities were then computed. We also computed the variance of these medians for different values of the parameters to evaluate the uncertainty of the result due to the uncertainty about the value of the parameters. The results for the whole target population are displayed in the first part of Table 4, which gives the three criteria for the four protocols as well as the standard deviation due to the uncertainty about the fixed parameters.

Protocol B leads to similar results as Protocol A in terms of mean CD4 count with the nonnegligible advantage that it requires significantly less injections. Protocol C uses less injections but leads to an increased time spent under 500 cells/ μ L and a lower mean CD4 count than Protocol A. Protocol D is very similar to Protocol B, showing that one can spare the third injection even in the first cycle.

As an illustration, Figure 2 shows the trajectories of an average patient (with null random effects) for the four protocols, and we see that the trajectories for Protocols B and D, although using less injections, are nearly the same as for Protocol A.

While the target population for IL-7 treatment are “low immunological responders” (to cART) with initial CD4 count < 400 , we may distinguish the group having initial CD4 counts lower than 200 as “very low responders” and the group with initial CD4 counts higher (or equal) to 300 as “not too low responders”. We did

TABLE 4

Comparison of the medians over four years of number of injections and cycles received, time under 500 CD4 count, and mean CD4 count for the four protocols: A, three-injection cycles; B, three-injection cycle followed by repeated two-injection cycles; C, three-injection cycle followed by repeated one-injection cycles; D, two-injection cycles (including the initial one). The standard errors of the medians due to uncertainty of the parameters are given. Analyses done for the whole target population (“low responders”), and the subpopulations “Very low responders” (initial CD4 count < 200) and “Not too low responders” (initial CD4 count > 300)

	A	B	C	D
“Low responders”				
Number of injections received	27 (1.8)	19 (0.9)	13 (1.2)	18 (0.9)
Time under 500 CD4/ μ L (days)	81 (43.8)	78 (41.1)	114 (63.7)	78 (41.1)
Mean CD4 count	641 (8.2)	633 (8.4)	599 (4.5)	633 (8.4)
“Very low responders”				
Number of injections received	39 (5.7)	29 (3.8)	19 (0)	28 (3.8)
Time under 500 CD4/ μ L (days)	396 (96.6)	409 (102.9)	998 (306.3)	409 (102.9)
Mean CD4 count	599 (27.8)	591 (28.7)	475 (53.5)	592 (28.8)
“Not too low responders”				
Number of injections received	15 (2.2)	11 (1.5)	8 (1.1)	10 (1.5)
Time under 500 CD4/ μ L (days)	5 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.2)
Mean CD4 count	650 (8.7)	641 (8.4)	613 (4.9)	642 (8.4)

the same analysis as above on these two groups. The results are given in Table 4. For “very low responders”, Protocol C is clearly inadequate, while Protocols B and D achieve similar results as Protocol A with less injections. For “not too low responders”, Protocol C is acceptable, using less injections than the other protocols, although leading to a slightly lower mean CD4 count. Protocols B and D however, achieve nearly the same reduction of the number of injections as Protocol C with less cycles: protocol D uses five cycles while Protocol C uses 8 cycles.

6. Discussion. INSPIRE 2 and INSPIRE 3 are the first studies where repeated cycles of IL-7 were administrated to test the long-term restoration of the immune system in low immunological responders. Here we have used a simple mathematical model with complex statistical approaches to model the effect of these repeated cycles on CD4⁺ T cells concentration. We worked with two CD4⁺ T cells populations: quiescent and proliferating (presenting the Ki67⁺ marker). The checks of fit were reasonably good although the model had some difficulties capturing the peak leading to some more extreme values of the residuals than expected.

When considering every injection separately, the first important result of this paper is that there is a decreasing effect of successive injections on proliferation rate; the third injection appears to have a weaker effect. We also found that the effect of repeated cycles on proliferation rate was slightly weaker than the effect of the

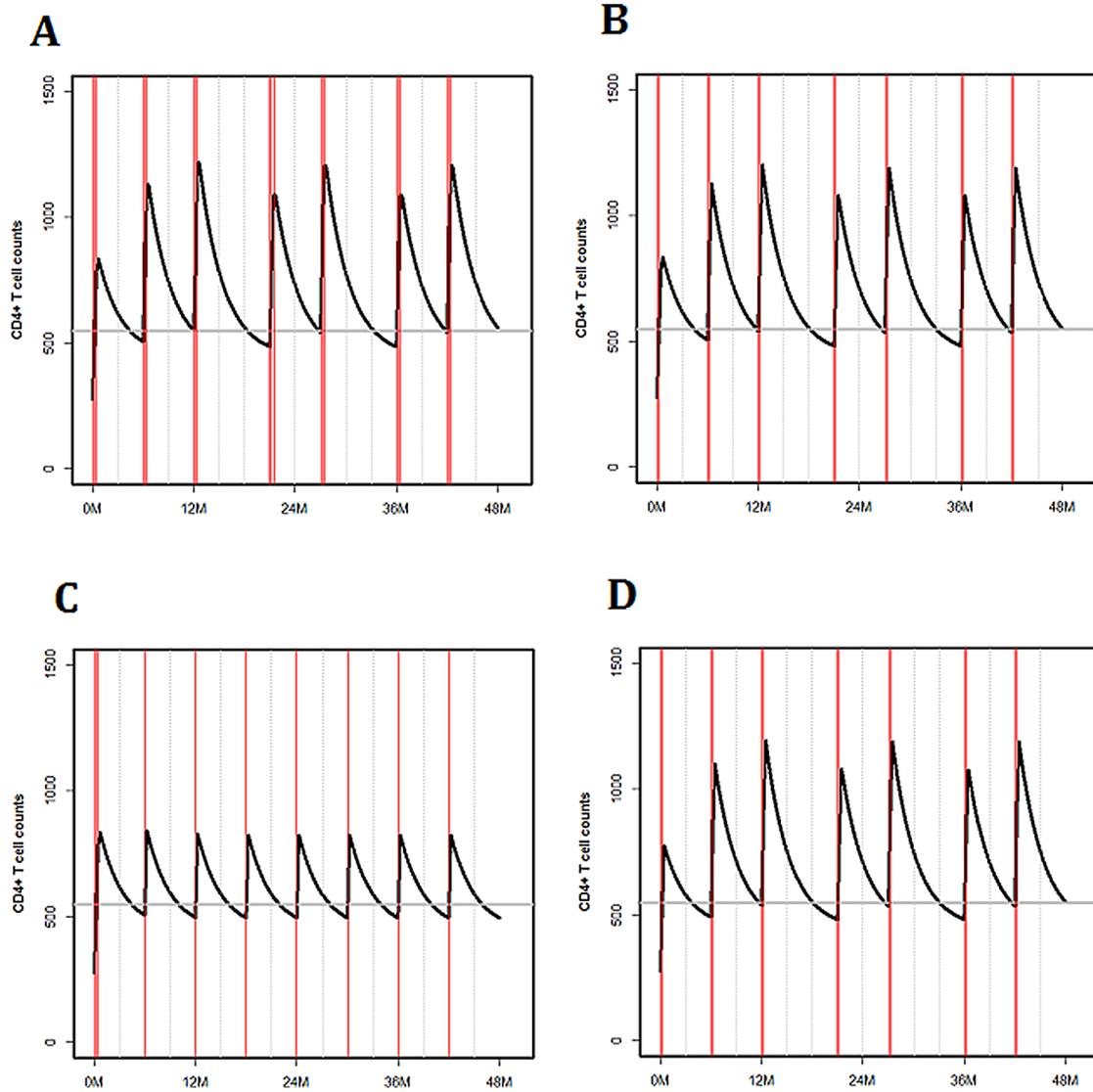


FIG. 2. *CD4 count (cells/ μ L) predictions for 4 years for a patient having $u_{\rho}^i = u_{\lambda}^i = 0$, for the four protocols A, B, C, D. Vertical dotted lines are CD4 count assessments (every three months) and vertical solid lines are injections. Horizontal line marks the CD4 threshold of 550 cells/ μ L.*

initial one. This may be due to the natural homeostatic regulation of CD4⁺ T cells, since repeated cycles start at a higher CD4 count. To investigate this question, we have introduced a feedback term; in this case the feedback term slightly improved the fit but the estimate of the cycle effect did not change much. Thus, although a feedback mechanism is plausible, other reasons may explain this phenomenon; one possibility is the presence of antibodies against IL-7 after the first cycle. In spite of this phenomenon, simulations show how these repeated cycles are able to maintain adequate CD4 counts for a long time.

We have compared four protocols and shown that cycles of two injections (Protocols B or D) should be sufficient, sparing a certain number of injections without

detrimental effect on CD4 count. The conclusion holds even when analysing two different groups, “very low responders” and “not too low responders”. Our results agree with a survival analysis presented in [Thiébaud et al. \(2016\)](#) who compared the time spent over 500 cells/ μ L after a three-injection cycle and a two-injection cycle.

Also, the inclusion of random effects is a key ingredient when considering dynamic models as assistance for treatment personalized decisions. Inter-individual differences in parameters imply inter-individual differences in expected trajectories that can be used for devising adaptive treatment strategies [[Prague et al. \(2012\)](#)]. We could use this mechanistic model for guiding the treatment with the aim of minimizing the number of administered injections within repeated cycles ensuring the expected response. Predictions could also be made for different time lapses between cycles or thresholds for receiving a new cycle.

APPENDIX A: DATA AND MATERIALS

A.1. Data source and subjects. The data have been compiled from three phase I/II multicenter studies: INSPIRE [[Levy et al. \(2012\)](#)], INSPIRE 2, and INSPIRE 3 [[Thiébaud et al. \(2016\)](#)]. These studies investigated the effect of a *purified glycosylated recombinant human Interleukin 7* (IL-7) treatment on immune restoration in immunological low responder patients. All participants were aged ≥ 18 years, were under stable cART for at least one year, presenting CD4⁺ T cells count between 100–350 cells/ μ L (100–400 cells/ μ L for INSPIRE 2), and undetectable viral load for at least 6 months prior to screening.

In the first study, INSPIRE, 21 patients received three weekly injections (a “complete cycle”) of IL-7 at different weight-dependent doses: 10, 20, and 30 μ g/kg and the main objective was to evaluate the safety of this treatment. INSPIRE 2 and INSPIRE 3 (with 23 and 84 treated patients, respectively) further studied the biological activity (as well as the safety) of repeated cycles of IL-7 at 20 μ g/kg. In this paper, data for all treated patients from the three studies ($N = 128$) have been included from the time of the first injection. Overall, 197 IL-7 cycles were administered (41 of them were incomplete cycles consisting of 1 or 2 injections). More details are provided in a previous publication [[Thiébaud et al. \(2016\)](#)].

A.2. Study design and observations. Within the first INSPIRE study, all patients received complete cycles. They had clinic visits at weeks 1, 2, and 3 (at the moment of the injections), weeks 4, 5, 6, 9, and 12, and after, one visit every 3 months; see [Levy et al. \(2012\)](#) for more information. Among many measured biomarkers, our model uses total CD4⁺ T cells count and the number of CD4⁺ T cells expressing the Ki67 proliferation marker, the “CD4 count” and “Ki67 count”, respectively. Measurements of CD4 counts were made at each visit, while Ki67 counts were only measured at weeks 1, 2, 3, 5, and 12.

For the first twelve patients of INSPIRE 2, clinic visits within the initial cycles were scheduled as for the INSPIRE study (for the rest of them, visits at week 9 were not performed). After, if CD4 counts were found to be below 550 cells/ μL in one of the quarterly visits, a new IL-7 cycle was administered (with the exception of the first 12 patients, who wait a year before receiving a new cycle). Within these repeated cycles, clinic visits were scheduled at weeks 1, 2 and 3 (at the moment of the injections), weeks 5 and 12, and once again quarterly visits are made to check the CD4 count. A maximum of 4 cycles within 21 months and a maximum of 3 cycles within 12 months were established, and all patients have been followed up at least 3 months after the last cycle. CD4 counts were measured at all visits for all patients, while Ki67 counts were measured only for the first cycles of the first 12 patients at weeks 1, 2, 3, 5, and 12.

For INSPIRE 3, patients were randomized into two arms: “IL-7 arm” and “Control arm” with a ratio 3:1 (3 IL-7: 1 Control). Patients of the “IL-7 arm” received the same treatment scheme as patients from INSPIRE 2. Patients of the “Control arm” were first followed up without receiving the IL-7 for one year, and if CD4 count was still below 500 cells/ μL , IL-7 treatment was started as for the other group [Thiébaud et al. (2016)]. CD4 counts were measured at all visits. No Ki67 counts measurements were available.

The total duration of the studies was 12, 24, and 21 months for INSPIRE, INSPIRE 2, and INSPIRE 3, respectively.

APPENDIX B: MODEL WITH A FEEDBACK TERM

Trajectories satisfying an ODE system have an intrinsic tendency to return to the equilibrium point, when it exists, which is the case for the systems proposed in this paper. In this sense, a feedback term is not necessary to ensure homeostasis, a key concept in physiology. We have, however, considered adding a feedback term in the mathematical model in order to examine the cycle effect β_C in depth. This term will explicitly avoid CD4⁺ T cells to proliferate without control and possibly ensure a faster return to an equilibrium point. The simplest feedback term is $[\frac{1}{P+Q}]^\nu$, and can be added in both equations to the proliferation term. The system with feedback is as follows:

$$\begin{cases} \frac{dQ^i}{dt} = \lambda^i + 2\rho^i P^i - \mu_Q^i Q^i - \pi^i Q^i \frac{1}{(P^i + Q^i)^\nu}, \\ \frac{dP^i}{dt} = \pi^i Q^i \frac{1}{(P^i + Q^i)^\nu} - \rho^i P^i - \mu_P^i P^i. \end{cases}$$

Models with feedback were fitted using the 39 patients of INSPIRE who had Ki67 count measurements. The feedback coefficient was estimated at $\nu = 0.119$. In Table 5 we compare some models with and without feedback term.

TABLE 5
Comparison of loglikelihoods and LCVa criteria of models with and without feedback for all INSPIRE patients with CD4 and Ki67 count measurements ($N = 39$)

	Without feedback		With feedback	
	Basic model	“3 β ’s” model	Basic model	“3 β ’s” model
NP loglike	-44.643	-36.549	-41.735	-36.419
P loglike	-49.393	-41.306	-46.965	-41.015
LCVa	1.146	0.940	1.073	0.963

The feedback term does not lead to a great improvement of the LCVa criterion, especially for the “3 β ’s” model.

The detection of a cycle effect raises anew the issue of a possible feedback. It may be that the feedback could not be detected when starting with very low CD4 count, but could be more visible when starting at higher CD4 count; this feedback might explain the apparent cycle effect. To answer this question we ran the model for repeated cycles with feedback. With this more complicated model and larger data set, we could not directly estimate the parameter ν , so we resort to profile likelihood. Computing the likelihood for $\nu = 0.05, 0.1, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30$ we found that the best likelihood was obtained for $\nu = 0.1$, a value close to what was estimated in the small data set ($\nu = 0.119$). The results are shown in Table 6.

For the repeated cycles data set, the feedback term leads to an improvement of the LCVa criterion. This may reflect a biological feedback mechanism. However, this does not modify the cycle effect β_C .

APPENDIX C: IDENTIFIABILITY AND CONVERGENCE

As can be easily verified, both models with and without the feedback term present no problems regarding the “theoretical” identifiability (that depends on the model structure) but even so, they could present “practical” identifiability problems as explained in Guedj, Thiébaud and Commenges (2007b). In fact, practical identifiability problems are a mix of statistical and numerical problems which are difficult to disentangle; with scarce information, the variances of the estimators are large, but it comes also with a flat shape of the log-likelihood, making it difficult to maximize. The difficulty is enhanced by the fact that there are several layers of numerical computation needed to compute the likelihood, leading to an accumulation of numerical errors.

A crucial point in an iterative algorithm is the stopping criteria. Besides the displacement in the parameter space and the variation of the likelihood function, another convergence criterion proposed by Commenges et al. (2006) has been implemented in NIMROD. It is the Relative Distance to Maximum (RDM) defined

TABLE 6

Priors and estimated mean and standard deviation (sd) of all parameters (in logarithmic and natural scales) for the “cycle effect” model when considering all cycles for each patient including a feedback term with $\nu = 0.1$; Penalized (P) and Non Penalized (NP) likelihood and LCVa criteria

	Prior (log-scale)		Posterior (log-scale)		Posterior (natural-scale)	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
λ	1.000	1.000	0.275	0.157	1.316	0.207
ρ	0.000	0.250	1.052	0.083	2.863	0.238
π	-4.000	1.000	-1.975	0.068	0.139	0.009
μ_Q	-3.600	0.500	-2.538	0.067	0.079	0.005
μ_P	-2.500	0.500	-2.212	0.138	0.109	0.015
$\beta_{\pi 1}$					0.806	0.038
$\beta_{\pi 2}$					0.626	0.037
$\beta_{\pi 3}$					0.212	0.035
β_{μ_Q}					-0.063	0.005
β_C					-0.153	0.015
σ_λ					-0.608	0.097
σ_ρ					-0.440	0.071
σ_{CD4}					0.286	0.004
σ_P					0.301	0.021
P likelihood			-598.0			
NP likelihood			-584.5			
LCVa			4.567			

as

$$RDM(\theta^{(k)}) = \frac{U^P(\theta^{(k)})^T G^{-1}(\theta^{(k)}) U^P(\theta^{(k)})}{p},$$

where $U^P(\cdot)$ is the penalized score and $G(\cdot)$ is an approximation of the Hessian of minus the penalized likelihood. This criterion can be interpreted as the ratio of the numerical error over the statistical error, and is asymptotically invariant near the maximum to any one-to-one transformation of the parameters. Prague et al. (2013) propose 0.1 as a good default value.

APPENDIX D: CHECK OF FIT

We performed three graphical procedures to check the fit of of the “3 β ’s” model with cycle effect (“Cycle effect” model) presented in Section 4.3. The Q–Q plot in Figure 3 looking at the normality of the errors shows a linear shape on $[-2; +2]$ but the nonlinearity outside this range suggests a distribution with heavier tails. The fit of residuals for CD4 counts displayed in Figure 4 exhibited no trend in mean nor in

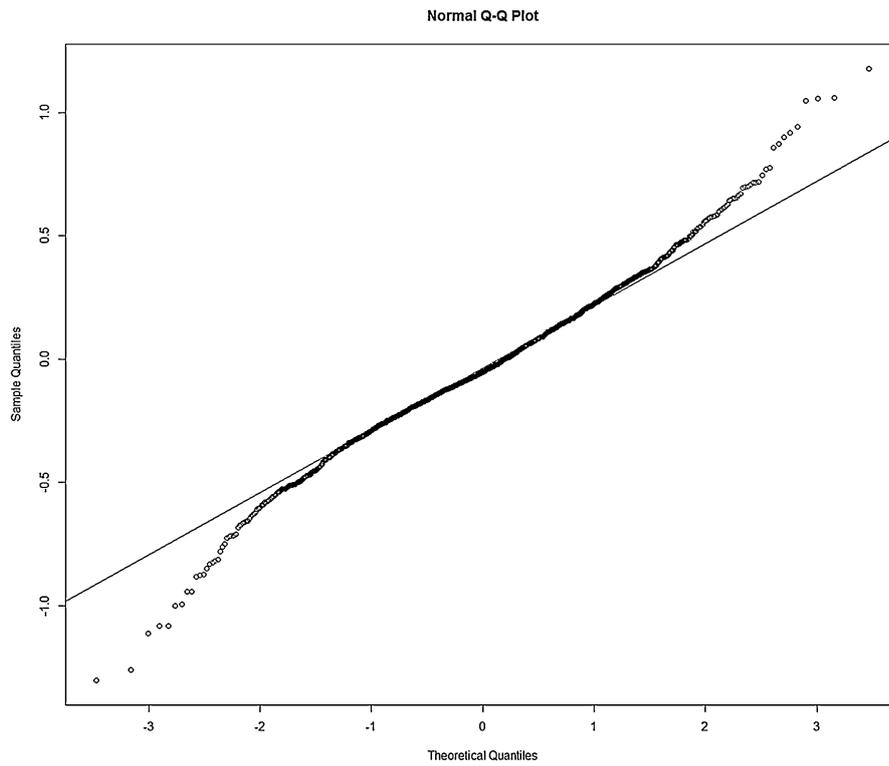


FIG. 3. “Cycle effect” model: $Q-Q$ plot for CD4 counts.

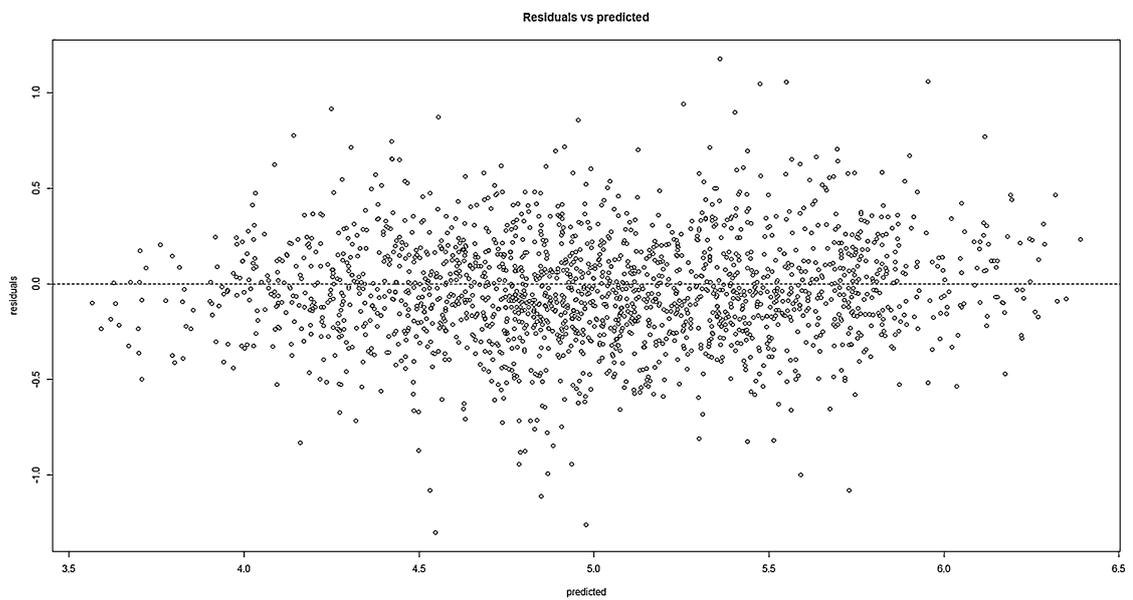


FIG. 4. “Cycle effect” model: All residuals for CD4 counts plotted against predicted values.

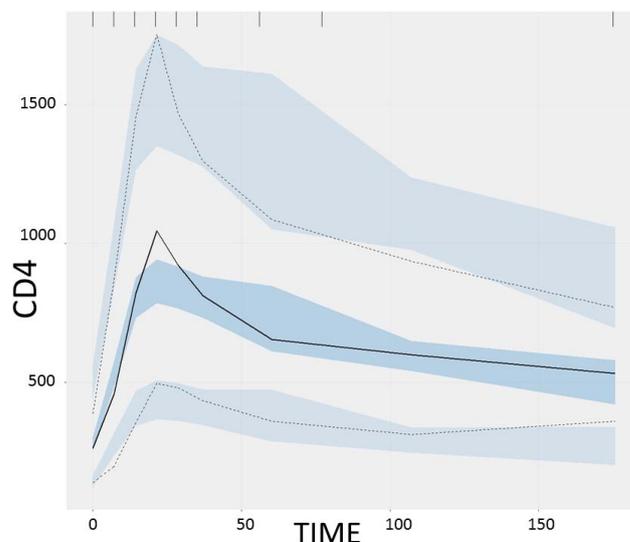


FIG. 5. “Cycle effect” model: *Visual check for CD4 counts.*

dispersion. The Visual Predictive Check (VPC) is a popular tool for checking non-linear mixed-effect models [Post et al. (2008)]. The VPC compares the percentiles of the real data and the percentiles of the data simulated from the statistical model. We simulated 2000 replicates of the original dataset design. For every replicate, we took the parameters in their a-posteriori laws estimated in Table 3. For each patient we computed the trajectory. Then we added a measurement error (with the estimated variance) and kept only the observation times that were on the original dataset design. We chose to keep only the data from the first cycle of injection, as the time of the second cycle is different for most patient it would be difficult to have a visual interpretation. The second cycle is administrated when the CD4 levels are too low, so to avoid a selection effect, we chose to keep only the observations that were before 180 days, as it is a time where only a few patients have already had their second cycle. The black lines represent the median and 95% and 5% percentiles of the observed data, and the areas around represent the confidence interval of the same percentiles but with the 2000 simulated datasets. We used the vpc package on R (<http://vpc.ronkeizer.com/>). The graph is shown in Figure 5 and appears rather satisfactory in that the percentiles of the observed data are most of the time within the confidence intervals predicted by the model.

The same analyses were done for Ki67 counts and exhibited similar features.

APPENDIX E: SOME FITS OF TOTAL CD4 AND KI67 COUNTS

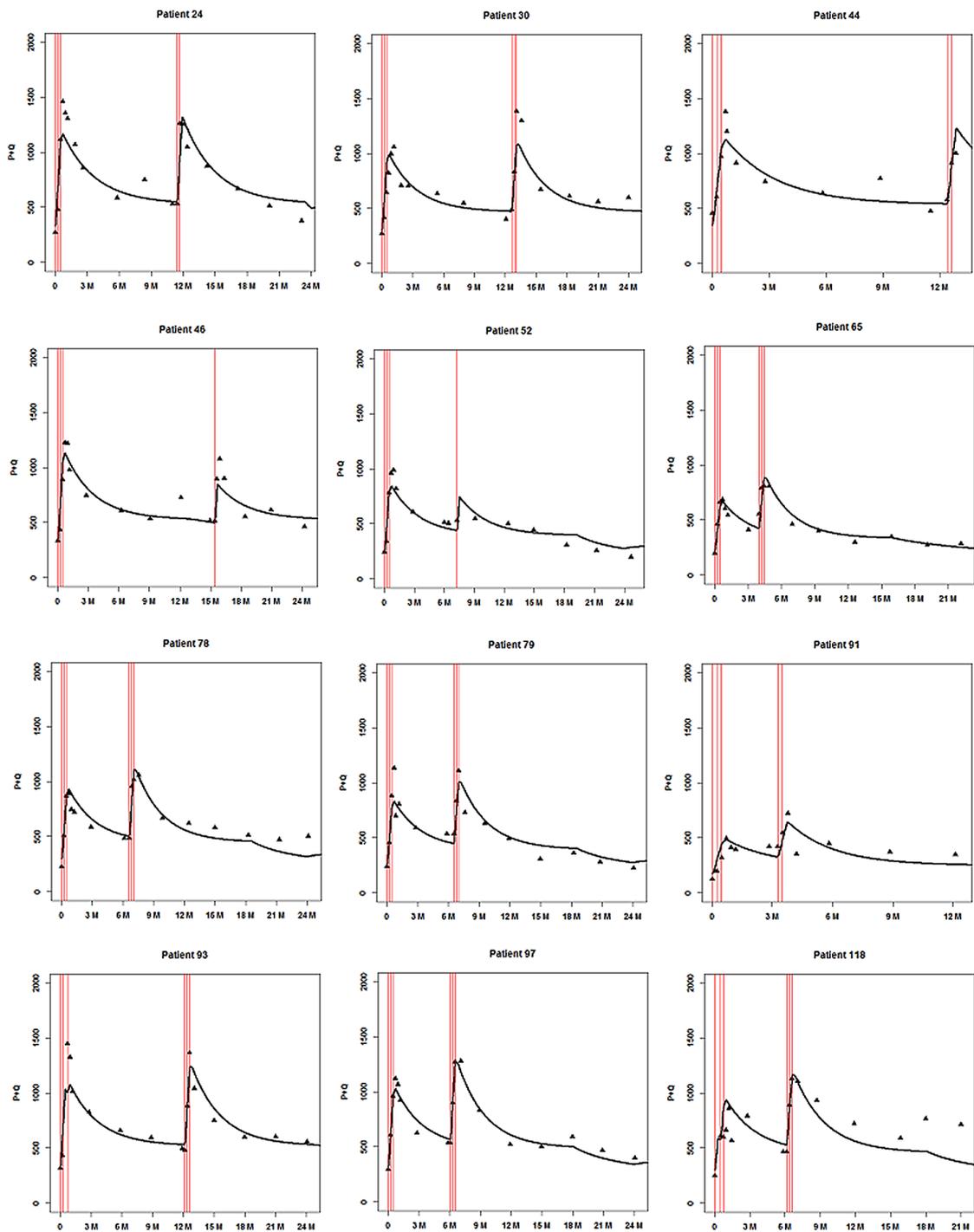


FIG. 6. “Cycle effect” model: Fits of total CD4 count for 12 patients from INSPIRE 2 and 3 chosen randomly among those who received more than a cycle.

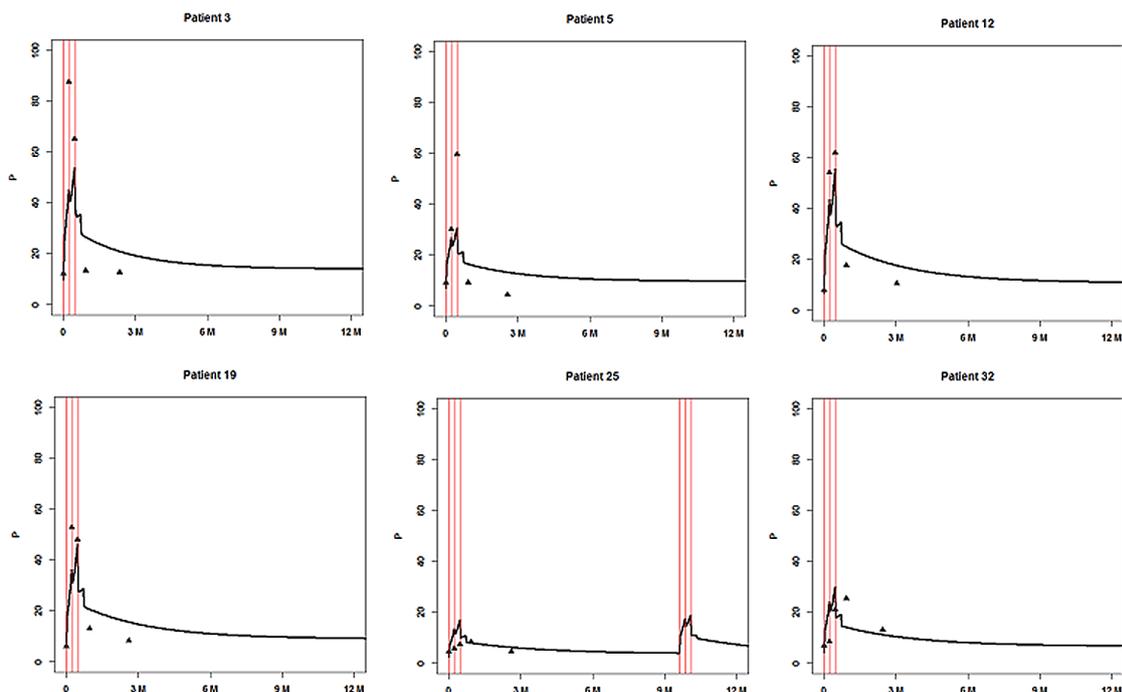


FIG. 7. “Cycle effect” model: Fits of Ki67 count for 6 patients from INSPIRE and INSPIRE 2 chosen randomly among those who had measurements for this biomarker (only during the first cycle).

Acknowledgments. We would like to thank the main investigators and supervisors of INSPIRE 2 and 3 studies: Jean-Pierre Routy, Irini Sereti, Margaret Fischl, Prudence Ive, Roberto F. Speck, Gianpiero D’Offizi, Salvatore Casari, Sharne Foulkes, Ven Natarajan, Guiseppa Tambussi, Michael M. Lederman, Th rese Crougns and Jean-François Delfraissy. We would also like to thank the Editor Karen Kafadar, as well as two anonymous reviewers and the Associate Editor for their useful comments. We have benefited greatly from the computing facilities MCIA (M socentre de Calcul Intensif Aquitain) of the Université de Bordeaux and of the Université de Pau et des Pays de l’Adour for parallel computing. Also, grateful acknowledgement is made to the Vaccine Research Institute for PhD support.

REFERENCES

- COMMENGES, D., JACQMIN-GADDA, H., PROUST, C. and GUEDJ, J. (2006). A Newton-like algorithm for likelihood maximization: The robust-variance scoring algorithm. Preprint, [arXiv:math/0610402](https://arxiv.org/abs/math/0610402).
- COMMENGES, D., JOLY, P., GÉGOUT-PETIT, A. and LIQUET, B. (2007). Choice between semi-parametric estimators of Markov and non-Markov multi-state models from coarsened observations. *Scand. J. Stat.* **34** 33–52. [MR2325241](https://doi.org/10.1111/j.1467-9892.2007.00524.x)
- COMMENGES, D., SAYYAREH, A., LETENNEUR, L., GUEDJ, J. and BAR-HEN, A. (2008). Estimating a difference of Kullback–Leibler risks using a normalized difference of AIC. *Ann. Appl. Stat.* **2** 1123–1142. [MR2522174](https://doi.org/10.1214/08-APPL174)

- COMMENGES, D., PROUST-LIMA, C., SAMIERI, C. and LIQUET, B. (2015). A universal approximate cross-validation criterion for regular risk functions. *Int. J. Biostat.* **11** 51–67. [MR3341512](#)
- DRYLEWICZ, J., COMMENGES, D. and THIEBAUT, R. (2012). Maximum a posteriori estimation in dynamical models of primary HIV infection. *Stat. Commun. Infec. Dis.* **4** Art. 2, 36. [MR2945221](#)
- FINKENSTÄDT, B., WOODCOCK, D. J., KOMOROWSKI, M., HARPER, C. V., DAVIS, J. R. E., WHITE, M. R. H. and RAND, D. A. (2013). Quantifying intrinsic and extrinsic noise in gene transcription using the linear noise approximation: An application to single cell data. *Ann. Appl. Stat.* **7** 1960–1982. [MR3161709](#)
- FRY, T. J. and MACKALL, C. L. (2002). Interleukin-7: From bench to clinic. *Blood* **99** 3892–3904.
- GENZ, A. and KEISTER, B. D. (1996). Fully symmetric interpolatory rules for multiple integrals over infinite regions with Gaussian weight. *J. Comput. Appl. Math.* **71** 299–309. [MR1399898](#)
- GUEDJ, J., THIÉBAUT, R. and COMMENGES, D. (2007a). Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV. *Biometrics* **63** 1198–1206, 1314. [MR2414598](#)
- GUEDJ, J., THIÉBAUT, R. and COMMENGES, D. (2007b). Practical identifiability of HIV dynamics models. *Bull. Math. Biol.* **69** 2493–2513. [MR2353843](#)
- HO, D. D., NEUMANN, A. U., PERELSON, A. S., CHEN, W., LEONARD, J. M., MARKOWITZ, M. et al. (1995). Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* **373** 123–126.
- HUANG, Y., LIU, D. and WU, H. (2006). Hierarchical Bayesian methods for estimation of parameters in a longitudinal HIV dynamic system. *Biometrics* **62** 413–423. [MR2227489](#)
- KONDRACK, R. M., HARBERTSON, J., TAN, J. T., MCBREEN, M. E., SURH, C. D. and BRADLEY, L. M. (2003). Interleukin 7 regulates the survival and generation of memory CD4 cells. *J. Exp. Med.* **198** 1797–1806.
- KONISHI, S. and KITAGAWA, G. (2008). *Information Criteria and Statistical Modeling*. Springer, New York. [MR2367855](#)
- KUHN, E. and LAVIELLE, M. (2005). Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput. Statist. Data Anal.* **49** 1020–1038. [MR2143055](#)
- LEVY, Y., LACABARATZ, C., WEISS, L., VIARD, J.-P., GOUJARD, C., LELIÈVRE, J.-D., BOUÉ, F., MOLINA, J.-M., ROUZIOUX, C., AVETTAND-FÉNOËL, V. et al. (2009). Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J. Clin. Invest.* **119** 997.
- LEVY, Y., SERETI, I., TAMBUSI, G., ROUTY, J., LELIEVRE, J., DELFRAISSY, J., MOLINA, J., FISCHL, M., GOUJARD, C., RODRIGUEZ, B. et al. (2012). Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clin. Infect. Dis.* **55** 291–300.
- MACKALL, C. L., FRY, T. J. and GRESS, R. E. (2011). Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. *Nat. Rev., Immunol.* **11** 330–342.
- MACKALL, C. L., FRY, T. J., BARE, C., MORGAN, P., GALBRAITH, A. and GRESS, R. E. (2001). IL-7 increases both thymic-dependent and thymic-independent T-cell regeneration after bone marrow transplantation. *Blood* **97** 1491–1497.
- NAMEN, A., SCHMIERER, A., MARCH, C., OVERELL, R., PARK, L., URDAL, D. and MOCHIZUKI, D. (1988). B cell precursor growth-promoting activity. Purification and characterization of a growth factor active on lymphocyte precursors. *J. Exp. Med.* **167** 988–1002.
- OKAMOTO, Y., DOUEK, D. C., MCFARLAND, R. D. and KOUP, R. A. (2002). Effects of exogenous interleukin-7 on human thymus function. *Blood* **99** 2851–2858.
- PERELSON, A. S., NEUMANN, A. U., MARKOWITZ, M., LEONARD, J. M. and HO, D. D. (1996). HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* **271** 1582–1586.
- PINHEIRO, J. C. and BATES, D. M. (2000). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer, New York.

- POST, T. M., FREIJER, J. I., PLOEGER, B. A. and DANHOF, M. (2008). Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **35** 185–202.
- PRAGUE, M., COMMENGES, D., DRYLEWICZ, J. and THIÉBAUT, R. (2012). Treatment monitoring of HIV-infected patients based on mechanistic models. *Biometrics* **68** 902–911. [MR3055195](#)
- PRAGUE, M., COMMENGES, D., GUEDJ, J., DRYLEWICZ, J. and THIÉBAUT, R. (2013). NIMROD: A program for inference via a normal approximation of the posterior in models with random effects based on ordinary differential equations. *Comput. Methods Programs Biomed.* **111** 447–458.
- RAMSAY, J. O., HOOKER, G., CAMPBELL, D. and CAO, J. (2007). Parameter estimation for differential equations: A generalized smoothing approach. *J. R. Stat. Soc. Ser. B. Stat. Methodol.* **69** 741–796. [MR2368570](#)
- RUE, H., MARTINO, S. and CHOPIN, N. (2009). Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J. R. Stat. Soc. Ser. B. Stat. Methodol.* **71** 319–392. [MR2649602](#)
- SEDDON, B., TOMLINSON, P. and ZAMOYSKA, R. (2003). Interleukin 7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells. *Nat. Immunol.* **4** 680–686.
- SERETI, I., DUNHAM, R. M., SPRITZLER, J., AGA, E., PROSCHAN, M. A., MEDVIK, K., BATTAGLIA, C. A., LANDAY, A. L., PAHWA, S., FISCHL, M. A. et al. (2009). IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood* **113** 6304–6314.
- SPORTÈS, C., HAKIM, F. T., MEMON, S. A., ZHANG, H., CHUA, K. S., BROWN, M. R., FLEISHER, T. A., KRUMLAUF, M. C., BABB, R. R., CHOW, C. K. et al. (2008). Administration of rhIL-7 in humans increases in vivo TCR repertoire diversity by preferential expansion of naive T cell subsets. *J. Exp. Med.* **205** 1701–1714.
- THIÉBAUT, R., JACQMIN-GADDA, H., LEPORT, C., KATLAMA, C., COSTAGLIOLA, D., LE MOING, V., MORLAT, P., CHÈNE, G., GROUP, A. S. et al. (2003). Bivariate longitudinal model for the analysis of the evolution of HIV RNA and CD4 cell count in HIV infection taking into account left censoring of HIV RNA measures. *J. Biopharm. Statist.* **13** 271–282.
- THIÉBAUT, R., DRYLEWICZ, J., PRAGUE, M., LACABARATZ, C., BEQ, S., JARNE, A., CROUGHS, T., SEKALY, R.-P., LEDERMAN, M. M., SERETI, I. et al. (2014). Quantifying and predicting the effect of exogenous Interleukin-7 on CD4+ T cells in HIV-1 infection. *PLoS Comput. Biol.* **10** e1003630.
- THIÉBAUT, R., JARNE, A., ROUTY, J.-P., SERETI, I., FISCHL, M., IVE, P., SPECK, R. et al. (2016). Repeated cycles of recombinant human interleukin 7 in HIV-infected patients with low CD4 T cell reconstitution on antiretroviral therapy: Results of two phase II multicenter studies. *Clin. Infect. Dis.* **62** 1178–1185.
- VAN DER VAART, A. W. (1998). *Asymptotic Statistics. Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics* **3**. Cambridge Univ. Press, Cambridge. [MR1652247](#)
- VIEIRA, M., SOARES, D., BORTHWICK, N. J., MAINI, M. K., JANOSSY, G., SALMON, M. and AKBAR, A. N. (1998). IL-7-dependent extrathymic expansion of CD45RA+ T cells enables preservation of a naive repertoire. *J. Immunol.* **161** 5909–5917.
- WANG, L., CAO, J., RAMSAY, J. O., BURGER, D. M., LAPORTE, C. J. L. and ROCKSTROH, J. K. (2014). Estimating mixed-effects differential equation models. *Stat. Comput.* **24** 111–121. [MR3147702](#)

A. JARNE
D. COMMENGES
L. VILLAIN
M. PRAGUE
R. THIÉBAUT
INSERM, U955
F-94000 CRÉTEIL
FRANCE
AND
BORDEAUX POPULATION HEALTH RESEARCH
CENTER, UMR 1219
ISPED
UNIV. BORDEAUX
F-33000 BORDEAUX
FRANCE
AND
SISTM TEAM
INRIA
AND
VACCINE RESEARCH INSTITUTE
F-94000 CRÉTEIL
FRANCE
E-MAIL: ana.jarne@isped.u-bordeaux2.fr
daniel.commenges@isped.u-bordeaux2.fr
melanie.prague@isped.u-bordeaux2.fr
laura.villain@isped.u-bordeaux2.fr
rodolphe.thiebaut@isped.u-bordeaux2.fr

Y. LÉVY
INSERM, U955
F-94000 CRÉTEIL
FRANCE
AND
VACCINE RESEARCH INSTITUTE
F-94000 CRÉTEIL
FRANCE
E-MAIL: yves.levy@hmn.aphp.fr

Annexe B : Controlling IL-7 Injections in HIV-Infected Patients



Controlling IL-7 Injections in HIV-Infected Patients

Chloé Pasin^{1,2,3,4} · François Dufour^{1,2,5} · Laura Villain^{1,2,3,4} ·
Huiling Zhang^{1,2} · Rodolphe Thiébaud^{1,2,3,4}

Received: 23 October 2017 / Accepted: 3 July 2018
© Society for Mathematical Biology 2018

Abstract

Immune interventions consisting in repeated injections are broadly used as they are thought to improve the quantity and the quality of the immune response. However, they also raise several questions that remain unanswered, in particular the number of injections to make or the delay to respect between different injections to achieve this goal. Practical and financial considerations add constraints to these questions, especially in the framework of human studies. We specifically focus here on the use of interleukin-7 (IL-7) injections in HIV-infected patients under antiretroviral treatment, but still unable to restore normal levels of CD4⁺ T lymphocytes. Clinical trials have already shown that repeated cycles of injections of IL-7 could help maintaining CD4⁺ T lymphocytes levels over the limit of 500 cells/ μ L, by affecting proliferation and survival of CD4⁺ T cells. We then aim at answering the question: how to maintain a patients level of CD4⁺ T lymphocytes by using a minimum number of injections (i.e., optimizing the strategy of injections)? Based on mechanistic models that were previously developed for the dynamics of CD4⁺ T lymphocytes in this context, we model the process by a piecewise deterministic Markov model. We then address the question by using some recently established theory on impulse control problem in order to develop a numerical tool determining the optimal strategy. Results are obtained on a reduced model, as a proof of concept: the method allows to define an optimal strategy for a given patient. This method could be applied to optimize injections schedules in clinical trials.

Keywords Optimal control · Immune therapy · Dynamic programming

Rodolphe Thiébaud
rodolphe.thiebaud@u-bordeaux.fr

¹ Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

² INRIA Bordeaux Sud Ouest, Talence, France

³ INSERM U1219 Bordeaux Population Health, SISTM Team, Bordeaux, France

⁴ Vaccine Research Institute-VRI, Hôpital Henri Mordor, Créteil, France

⁵ Bordeaux INP, IMB, Bordeaux, France

1 Introduction

The infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) compromises the immune system functions, mainly because of the depletion of CD4⁺ T lymphocytes. Combined antiretroviral (cART) therapy has led to a spectacular improvement of patients' survival by controlling virus replication and consequently restoring the immune system functions. However, some patients fail at reconstituting their immune system and recovering normal CD4⁺ T cell levels, especially when they start antiretroviral treatment late (Lange and Lederman 2003). Immune therapy has been considered as a complement to cART to help immune restoration. In particular, interleukin-7 (IL-7), a cytokine produced by non-marrow-derived stromal and epithelial cells, is thought to improve thymic production (Mackall et al. 2001; Okamoto et al. 2002) and cell survival (Tan et al. 2001; Vella et al. 1998; Leone et al. 2010). The safety and beneficial effect of injections of exogenous IL-7 was first shown in phase I trials (Sereti et al. 2009; Levy et al. 2009) and observational studies (Camargo et al. 2009). Then, phase I/II human clinical trials (INSPIRE 1, 2 and 3 studies) have evaluated the effect of repeated cycles of three IL-7 injections and showed that this therapy helped maintaining HIV-infected patients with CD4⁺ T cells levels above 500 cells/ μ L (Levy et al. 2012), a level associated with a nearly healthy clinical status (Lewden et al. 2007).

The dynamics of CD4⁺ T lymphocytes following IL-7 injections can be fitted by mechanistic models based on ordinary differential equations (ODEs). These models contain compartments corresponding to different populations of CD4⁺ T lymphocytes and biological parameters characterizing these populations. Hence, it was possible to quantify the effect of repeated cycles of IL-7 on CD4⁺ T lymphocytes on specific parameters. Previous work using data from clinical trials (INSPIRE studies) has shown that IL-7 enhances both proliferation and survival of CD4⁺ T lymphocytes (Thiebaut et al. 2014). Moreover, a differential effect of the injections within a given cycle has been found, the third injection of a cycle appearing to have a weaker effect on proliferation than the first ones (Jarne et al. 2017).

In addition to providing insight into the most important mechanism of the effect of exogenous IL-7, the models have shown a very good predictive capacity (Thiebaut et al. 2014; Jarne et al. 2017). Hence, the next step was the determination of the best protocol of injections. A first approach, realized in Jarne et al. (2017), consisted in simulating and comparing the regular protocol to three other protocols with different numbers of injections by cycle. In all four protocols, CD4 counts were measured every 3 months, and a new cycle was administered when the CD4 numbers were below 550 cells/ μ L. Comparison was based on three criteria: number of injections received, mean CD4 count and time spent below 500 cells/ μ L over a 4-years period. Results showed that cycles of two injections could be sufficient to maintain CD4 levels, while using less injections than in the clinical protocol. These results suggest the possibility to reduce the number of injections in clinical protocols. However, the 3 months delay between visits is independent of the patient and constrains the protocol. While some patients with "not too low" baseline CD4 levels could afford coming back later than 3 months after the last visit, some patients with "low" baseline CD4 levels would need more repeated cycles or more injections by cycle. Individualized protocols could help in achieving the maintenance of the patient's CD4⁺ T lymphocytes levels over a

given threshold by using different patient-dependent timing of injections and doses. The possibility of conducting the lightest intervention for every patient could be very important for the development of IL-7 in HIV-infected patients especially for further large clinical trials.

Optimization of schedule and doses is an up-to-date question when working on protocol of injections. In their review on mathematical modeling for immunology, Eftimie et al. (2016) emphasize the need for complex optimal control approaches coupled with immunology experiments, in order to improve clinical interventions. Basically, there are two kinds of techniques that can be used to solve optimal control problems: methods involving Pontryagin's maximum principle and dynamic programming approaches. Pontryagin's maximum principle has been applied to a number of biological problems of the form $\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t), u(t))$, where the solution to the ordinary differential equation depends on the dynamics of the control function $u(t)$. For example, it was applied to the determination of the optimal schedule of dendritic cells vaccine injection in cancer immunotherapy by Castiglione and Piccoli (2006), Cappuccio et al. (2007), Castiglione and Piccoli (2007) and Pappalardo et al. (2010). However, in our case, the model is a piecewise deterministic Markov model (PDMP), where dynamics of IL-7 are unknown and not modeled. Addressing the objective of spending the least time possible under the threshold of 500 cells/ μ L by using repeated injections of IL-7 corresponds in a more formal way to determining actions (injection or not and choice of dose) at given time points over a horizon of time: this can be treated as a problem of impulse control in the optimal control theory. To the best of our knowledge, there is no maximum principle solving this kind of problem. We will focus on a dynamic programming method, as developed in Costa et al. (2016). In a formal mathematical framework, we addressed the question of optimizing the schedule of IL-7 injections for a given patient by a two-steps method: determining an adapted mathematical model for the process, and developing a numerical method to determine an optimal strategy of IL-7 injections for a given patient.

As described in Davis (1984), most of the continuous-time stochastic problems of applied probability (including those modeling biological processes) consist of some combination of diffusion, deterministic motion and/or random jumps. Ordinary differential equations can be included in the class of deterministic motion with random jumps. In our particular framework of modeling cell dynamics after IL-7 injections, jumps correspond to the change of some parameters value. This can be easily and naturally modeled by the largely studied class of Piecewise Deterministic Markov Processes (PDMPs). A non-controlled version of this model can be described by iteration as follows: from a point in the state space, the process follows a deterministic trajectory determined by the flow, until a jump occurs. This jump happens either spontaneously in a random manner, or when the flow hits the boundary of the state space. After the jump, the system restarts from a new point determined by the transition measure of the process. We will show in this article how to model the dynamics of the CD4⁺ T cells in HIV-infected patients following IL-7 injections using a PDMP.

According to the problem studied in Costa et al. (2016), impulse control consists in possible actions only when the process reaches its boundary. This will constitute our framework: the decision-maker has the possibility to inject IL-7 when the number of CD4⁺ T lymphocytes reaches a given level or when a certain amount of time has

passed since the last injection. Each action has a cost, and a strategy is defined as the set of all realized actions over a given horizon. The impulse problem consists in determining a strategy of injections minimizing the optimality criterion induced by the cost function. In our case, the cost function depends on the number of injection realized and the time spent with the $CD4^+$ T lymphocytes levels under the threshold of 500 cells/ μ L, as both quantities should be minimized.

As emphasized by the authors of Dufour and Zhang (2015), the development of computational methods for the control of PDMPs has been limited, and at the moment, there is no general method allowing the numerical resolution of optimal control on PDMPs (and in particular impulse control). This constitutes a real challenge. We propose in this work a numerical method based on the results developed in Costa et al. (2016). In this paper, the authors studied the existence of a solution of the Bellman–Hamilton–Jacobi equation by showing that the value function is the limit of a sequence of functions given by iteration of an integro-differential operator. This construction leads to a natural method for the computation of the optimal cost and the determination of an optimal strategy of injections. In particular, we have developed an algorithm for the iteration of the operator and applied our numerical tool to the case of the biological model. This provides a proof of concept as it succeeded in determining an optimal strategy for a number of pseudo-patients simulated using previous estimations. The paper is organized as follows: Sect. 2 presents the mathematical modeling of the process, including data and design of INSPIRE studies, as well as mechanistic model and finally the associated PDMP. Section 3 focuses on the optimal control problem, by reminding the main theoretical results from Costa et al. (2016) and adapting them to the IL-7 study. Section 4 presents some numerical aspects of the dynamic programming work, necessary to determine the optimal cost function and strategy for a given patient. Results are presented in Sect. 5, and discussion is done in Sect. 6.

2 Mathematical Modeling

2.1 Material

Our work is based on three phase I/II multicenter studies assessing the effect of a purified glycosylated recombinant human Interleukin 7 (IL-7) treatment for immune restoration in HIV-infected patients under treatment: INSPIRE (Levy et al. 2012), INSPIRE 2 and INSPIRE 3 (Thiébaud et al. 2016). A total of 128 HIV-infected patients under antiretroviral therapy with $CD4^+$ T cell count between 100 and 400 cells/ μ L and undetectable viral load for at least 6 months were included among the three studies from the time of the first injection. IL-7 was administered in cycles of weekly injections, with a “complete cycle” defined as three weekly injections. In INSPIRE, all 21 patients received complete cycles of IL-7 at different weight-dependent doses: 10, 20 and 30 μ g/kg. In INSPIRE 2 and INSPIRE 3, 23 and 84 patients (respectively) received repeated (and sometimes incomplete) cycles of IL-7 at dose 20 μ g/kg. Repeated visits and follow-up once every 3 months after the first cycle allowed to measure biomarkers levels in patients, in particular total $CD4^+$ T cell counts and number of proliferating $CD4^+$ T cells through Ki67 marker. At every visit, a new cycle of injections was

administered if the patient's CD4⁺ T cell level was under 550/ μL , in order to globally maintain the levels above 500 cells/ μL . The total duration of the studies was 12, 24 and 21 months for INSPIRE, INSPIRE 2 and INSPIRE 3, respectively.

2.2 Mechanistic Model

The dynamics of CD4⁺ T lymphocytes were largely described in Thiebaut et al. (2014) and Jarne et al. (2017) by using several mechanistic models. We focus here on the following model, described in Fig. 1: it includes two populations of cells, non-proliferating (or resting, R) and proliferating (P). Resting cells are produced by thymic output at rate λ , become proliferating cells at rate π and die at rate μ_R . Proliferating cells die at rate μ_P and can also divide and produce two non-proliferating cells at rate ρ . The system of differential equations is written as follows:

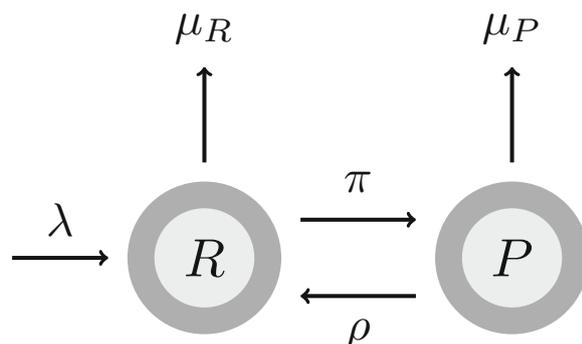
$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \lambda - \mu_R R - \pi R + 2\rho P \\ \frac{dP}{dt} = -\mu_P P - \rho P + \pi R \end{cases} \quad (1)$$

We assume the system is at equilibrium at $t = 0$, before the study begins and any injection is administered. IL-7 injections are realized through cycles containing up to three injections with 7 days elapsed between each injection. Parameters estimation was performed using a population approach. Mixed-effect models including intercept, random and fixed effects, were used on log-transformed parameters, in order to both obtain an estimation across population and account for between-individuals variability. In the controlled framework, the decision-maker can decide to inject IL-7 to a patient at a given dose d , and this will affect the value of the proliferation rate π . Each injection denoted by $n \in \{1, 2, 3\}$ of a cycle has a different effect on the value of π for patient i , defined as follows:

$$\tilde{\pi}^i = \tilde{\pi}_0 + \beta_{\pi}^{(n)} d_i^{0.25} \mathbf{1}_{\{t \in [t_{\text{inj}}^i, t_{\text{inj}}^i + \tau^i]\}} \quad (2)$$

with $\tilde{\pi} = \log(\pi)$; $\beta_{\pi} = [\beta_{\pi}^{(1)}, \beta_{\pi}^{(2)}, \beta_{\pi}^{(3)}]$ is the vector of effect of each injection of a single cycle; d is the injected dose; t_{inj} is the time (in days) at which IL-7 is injected,

Fig. 1 Mechanistic model for the dynamics of CD4⁺ T lymphocytes



and τ is the length of effect of the injection (in number of days), considered equal to 7 in previous models (Jarne et al. 2017). Estimation of parameters showed that effect of successive injections on the proliferation rate decreases within a cycle, and in particular, the third injection seems to have a much weaker effect (as $\beta_\pi^{(3)} < \beta_\pi^{(2)} < \beta_\pi^{(1)}$) (Jarne et al. 2017).

2.3 Mathematical Model: Piecewise Deterministic Markov Process

As described in the introduction, ODEs-based mechanistic models can be included into the broader class of PDMPs. A PDMP is characterized by a state space in which it evolves, a flow, a jump intensity and a measure of transition. From a mathematical point of view, we note X the state space, an open subset of \mathbb{R}^d , $d \in \mathbb{N}$, and ∂X its boundary. The flow associated with the process is $\phi(x, t) : \mathbb{R}^d \times \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}^d$. The active boundary is defined as $\mathcal{E} = \{x \in \partial X : x = \phi(y, t)\}$ for some $y \in X$ and $t \in \mathbb{R}_+^*$. We will then denote $\bar{X} = X \cup \mathcal{E}$ and for $x \in \bar{X}$, we can define $t^*(x) = \inf\{t \in \mathbb{R}_+ : \phi(x, t) \in \mathcal{E}\}$. The controlled jump intensity η is a \mathbb{R}_+ -valued measurable function and determines the law of the stochastic jumps. When the process, i.e., the trajectory of CD4⁺ T lymphocytes, reaches \mathcal{E} , the decision-maker can act by injecting IL-7 to the patient. The action varies according to the dose injected. This leads to a jump in some parameters value, and the process restarts from a new point defined by the transition measure $\mathcal{Q}(\cdot | \phi(x_0, \tau), d)$, depending on the dose and the position of the state before the jump $\phi(x_0, \tau)$.

In this section, we present the PDMP associated with the biological process described in Sect. 2.2. Here, the PDMP is patient-dependent. As we focus on the control question (and not the estimation one), we suppose that parameters values of the studied patient are known. Previous work has shown that estimation of ODE's parameters based on population approaches can be reliable (Lavielle and Mentré 2007; Prague et al. 2013). Moreover, the model developed in our particular framework for the CD4 dynamics has shown good predictive abilities (Jarne et al. 2017). Therefore, we make the assumption that we determine the strategy for a patient who is already included in a clinical study and for which we had enough observations to estimate its parameters (by running a first cycle of injection for example). As developed in this part, the stochasticity is supposed to be induced by the biological model but not by the uncertainty on the parameters estimation. Sensitivity analysis of the method regarding the estimation uncertainty is provided in “Appendix C”.

The PDMP modeling the dynamics of CD4⁺ T lymphocytes of a given patient is defined using six variables: the state vector is denoted by $x = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r)$. γ determines the value of parameter π when combined with n , the number of injections realized in the ongoing cycle. If $d = [d_0, d_1, \dots, d_{m_d}]$ is the vector of all possible doses (with $d_0 = 0$), then $\gamma \in \{1..m_d + 1\}$. Injecting dose d_k at the n -th injection of a cycle gives the following: $\gamma(d_k) = k + 1$ and $\pi = \pi_0 + \beta_\pi^{(n)} d(\gamma)^{0.25}$. The two variables σ and θ are time variables, discretized with steps of 1 day. In particular, σ corresponds to the number of days since the last injection and θ to the running time ($\theta = 1$ at the first injection of the first cycle). Finally, variables p and r are values of compartments P and R solutions of system 1 with parameter π defined by γ and n and other parameters

are supposed to have been previously estimated. We suppose the patient is followed until a horizon of time T_h , then the state space is $X = \tilde{X} \cup \Delta$ with

$$\begin{aligned} \tilde{X} = & \{1..m_d + 1\} \times \{1..n_{inj}\} \times \{0..T_h - 7(n_{inj} - 1)\} \times \{0..T_h\} \\ & \times \{p_{min}..p_{max}\} \times \{r_{min}..r_{max}\} \end{aligned}$$

and Δ is an absorbing state representing the end of the study, at $t = T_h$: $\Delta = (0, 0, 0, T_h, 0, 0)$. For $x = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in X$, the flow is defined as:

- $\phi(x, t) = (\gamma, n, \sigma + t, \theta + t, p, r)$ if $\theta \leq 1$
- $\phi(x, t) = (\gamma, n, \sigma + t, \theta + t, P(t, \gamma, n), R(t, \gamma, n))$ if $\theta \in [1, T_h - 1]$, with $P(t, \gamma, n)$ and $R(t, \gamma, n)$ solutions of system 1 with initial conditions p and r and π determined with γ and n
- $\phi(\Delta, t) = \Delta$

Moreover, even if the deterministic mechanistic model allowed good fits for the data, we make the hypothesis that the process undergoes some stochasticity: in particular, as the value of parameter π is modified by an injection of IL-7 during some days, we suppose that this modification can last randomly up to 7 days after the injection. Stochastic jumps can then occur with intensity η such that for $x \in \tilde{X}$, $\eta(x) = \eta \mathbf{1}_{\{\gamma > 1\}}$ with η a given value and $\eta(\Delta) = 0$. It means that if we consider the modification of π value after an IL-7 injection through Eq. 2, τ follows there a random exponential law of parameter η . We define the constant $K = \eta$ such that $\eta(x) \leq K$ for every $x \in \tilde{X}$.

IL-7 injections aim at maintaining the CD4⁺ T cell level over 500 cells/ μ L. When this value is reached, we consider that the system has reached a deterministic boundary of the state space. A new injection of IL-7 injection is possible at that moment and gives the possibility to increase CD4⁺ T cell counts. To account for clinical constraints, we assume a minimum time σ_{min} is observed between the beginning of two consecutive cycles, even if the number of CD4 falls below the threshold of 500. During cycles, the deterministic boundary corresponds to the 7 days delay between injections. In a more formal way, the boundary can actually be reached in five different situations described in the following:

- for a technical reason due to the mathematical modeling which cannot account for an impulse action at $t = 0$, we define a first artificial boundary when the study begins, at $\theta = 1$: $\mathcal{E}_1 = \{x : \theta = 1\}$. This allows a cycle of injections to begin at $\theta = 1$. We suppose the studied patient is already included in the clinical study: it means that its biological parameters are known, and her/his CD4⁺ T cell count at $t = 0$ as well (either because she/he is at equilibrium, and the values are known from biological parameters, or because some measures have been realized at this time).
- we also define a time corresponding to the end of the study and a boundary when the time reaches the horizon T_h : $\mathcal{E}_2 = \{x : \theta \geq T_h\}$
- another boundary is reached when the patient is undergoing a cycle of injections and 7 days have passed since the last injection: $\mathcal{E}_3 = \{x : n < n_{inj}, \sigma = 7, \theta < T_h\}$
- we also consider a boundary when at least one cycle was already achieved and the count of cells is equal to or below the threshold of 500 cells/ μ L. We also assume a

minimum time σ_{\min} is observed between the beginning of two consecutive cycles:

$$\mathcal{E}_4 = \{x : p + r \leq 500, n = n_{\text{inj}}, \sigma \geq \sigma_{\min}, \theta < T_h\}$$

- finally, an artificial boundary is created when π has not returned to its baseline value 7 days after the last injection of a cycle: $\mathcal{E}_5 = \{x : \gamma > 1, n = n_{\text{inj}}, \sigma = 7, \theta < T_h\}$

We define the active boundary as $\mathcal{E} = \mathcal{E}_1 \cup \mathcal{E}_2 \cup \mathcal{E}_3 \cup \mathcal{E}_4 \cup \mathcal{E}_5$. In this process, actions (IL-7 injections) can only be realized when the process hits the active boundary. We model the possibility of not doing an injection in a given cycle by using a fictive dose d_0 equal to zero. When beginning a new cycle of injections, the first injection needs to be positive though. The possible action made by the decision-maker depends on the boundary reached. Therefore, for every $x \in \mathcal{E}$:

$$A(x) = \begin{cases} \{d_1, \dots, d_{m_d}\} & \text{if } x \in \mathcal{E}_1 \cup \mathcal{E}_4 \\ \{0, d_1, \dots, d_{m_d}\} & \text{if } x \in \mathcal{E}_3 \\ \emptyset & \text{if } x \in \mathcal{E}_2 \cup \mathcal{E}_5 \end{cases}$$

We also define the transition measure (or Kernel): it determines the new point from which the process restarts after a jump. It depends on the injected dose only when the boundary of the process is reached. All possible situations are the following:

- when the flow hits \mathcal{E}_1 , the study begins with administration of a cycle of injections. γ takes the value corresponding to the chosen dose. $(p, r) = (P_c, R_c)$, known values from either equilibrium or biological measures made on the patient before the beginning of the study
- when the flow hits \mathcal{E}_2 , the study is over and nothing happens from absorbing state Δ
- when the flow hits \mathcal{E}_3 , a new injection is administered to the patient. γ takes the value corresponding to the chosen dose $\gamma(d)$, n increases by one, σ goes back to 0
- when the flow hits \mathcal{E}_4 , a new cycle of injections begins. γ takes the value corresponding to the chosen dose, n goes back to 1, σ goes back to 0
- when the flow hits \mathcal{E}_5 , there is no injection. γ goes back to 1
- in case of spontaneous jump, there is no injection and γ goes back to 1

In a formal way, the Kernel Q is written:

$$\begin{aligned} Q(dy|x, d) = & \delta_{(\gamma(d), 1, 0, 1, P_c, R_c)}(dy) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_1\}} + \delta_{\Delta}(dy) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_2\}} \\ & + \delta_{(\gamma(d), n+1, 0, \theta, p, r)}(dy) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_3\}} + \delta_{(\gamma(d), 1, 0, \theta, p, r)}(dy) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_4\}} \\ & + \delta_{(1, n, \sigma, \theta, p, r)}(dy) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_5\}} + \delta_{(1, n, \sigma, \theta, p, r)}(dy) \mathbf{1}_{\{x \in \tilde{X}\}} \end{aligned}$$

The impulse control problem consists in determining the optimal scheme of injections and their associated dose according to a given optimality criterion, based on the cost function C : in our case, this cost function depends on the number of injections realized and the time spent with the $CD4^+$ T lymphocytes levels under the threshold of 500 cells/ μL . Both quantities need to be minimized, in order to maintain the patient in good health by injecting the least possible. The cost can be divided in two parts. First, the gradual cost penalizes the trajectory of the process through the time spent

under the threshold after the beginning of the first cycle. This time is considered in months, approximately, as it is computed as the number of days divided by 30. For $x = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in \tilde{X}$:

$$C^g(x) = \frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p+r < 500\}} \mathbf{1}_{\{\theta \geq 1\}}$$

Then, the cost associated with an impulsive action penalizes the fact of injecting IL-7 to the patient:

$$C^i(x, d) = \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_1 \cup \mathcal{E}_4\}} + \mathbf{1}_{\{d \neq 0\}} \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_3\}}$$

After the horizon, the cost is null, as $C^i(\Delta) = C^g(\Delta) = 0$.

3 Optimal Control

In this section, we will first remind the main theoretical results obtained in Costa et al. (2016), then we will transpose these results to our particular context.

3.1 Main Theoretical Results

The objective of this section is to adapt some results obtained in Costa et al. (2016) to our specific context. We follow closely their notation. The set of all realized injections over a given horizon constitutes the strategy of injections. In a more formal way, a strategy u of the decision-maker is a sequence $u = \{u_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ of functions $u_n : X \mapsto A$ giving the action to realize at punctual time points $t_n \geq 0$ when the system is in state $x \in X$. The set of all admissible strategies is noted \mathcal{U} . According to section 2.2 in Costa et al. (2016), there exists a continuous-time stochastic process ξ defined on probabilistic space using characteristics ϕ, η and Q depending on the action given by u , such that $\xi_t, t \in \mathbb{R}_+$ corresponds to the state of the variables at time t . To each admissible strategy $u \in \mathcal{U}$, we associate a discounted cost optimality criterion depending on the gradual cost on the trajectory of the process ξ, C^g , and the cost related to an injection, C^i , as defined in Sect. 2.3:

$$\begin{aligned} \mathcal{V}(u, x_0) = & \mathbb{E}_{x_0}^u \left[\int_{]0, +\infty[} e^{-\alpha s} C^g(s) ds \right] \\ & + \mathbb{E}_{x_0}^u \left[\int_{]0, +\infty[} e^{-\alpha s} I_{\{\xi_{s-} \in \Xi\}} \int_{\mathbf{A}(\xi_{s-})} C^i(\xi_{s-}, a) u(da|s) \mu(ds) \right] \end{aligned} \tag{3}$$

with $\alpha > 0$ the discount factor and where μ is a measure that counts the number of jumps in the process. The impulse control problem aims at finding a strategy u minimizing the discounted cost optimality criterion. Here we want to determine the patient-specific schedule of injections and their dose to optimize the patient’s CD4⁺ T lymphocyte numbers by using a minimum number of injections. The theorem allowing to determine the optimal cost and providing an optimal strategy is adapted from Theorem 5.5 in Costa et al. (2016). It is stated as followed:

Theorem 1 Suppose assumptions A, B and C from section 3.2 in Costa et al. (2016) are verified. We define the sequence of functions $\{W_q\}_{q \in \mathbb{N}}$ for any $x \in \bar{\mathbf{X}}$ as follows:

$$\begin{cases} W_{q+1}(x) = \mathfrak{B}W_q(x) \text{ for } q \in \mathbb{N} \\ W_0(x) = -K_A \mathbf{1}_{A_{\varepsilon_1}}(x) - (K_A + K_B) \mathbf{1}_{A_{\varepsilon_1}^c}(x) \end{cases} \quad (4)$$

with constants K_A and K_B defined as in section 5 of Costa et al. (2016), $A_{\varepsilon_1} = \{x \in \mathbf{X} : t^*(x) > \varepsilon_1\}$ and

$$\mathfrak{B}V(y) = \int_{[0, t^*(y)[} e^{-(K+\alpha)t} \mathfrak{R}V(\phi(y, t)) dt + e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \mathfrak{T}V(\phi(y, t^*(y))) \quad (5)$$

with real-value functions $\mathfrak{R}V$ and $\mathfrak{T}V$ defined for any V , respectively, on X and \mathcal{E} :

$$\begin{aligned} \mathfrak{R}V(x) &= C^g(x) + qV(x) + \eta V(x) \\ \mathfrak{T}V(z) &= \inf_{d \in \mathbf{A}(z)} \left\{ C^i(z, d) + QV(z, d) \right\} \end{aligned}$$

q being the signed kernel, which computes the difference between the states before and after the spontaneous jump. For $x \in X$, it is defined with:

$$q(dy|x) = \eta(x)[Q(dy|x) - \delta_x(dy)]$$

The sequence of functions $\{W_q\}_{q \in \mathbb{N}}$ converges to a function W defined on the state space and such that:

- (i) $W(x_0) = \inf_{u \in \mathcal{U}} \mathcal{V}(u, x_0)$, with \mathcal{V} defined as in Eq. 3
- (ii) there is a measurable mapping $\hat{\varphi} : \mathcal{E} \rightarrow \mathbf{A}$ such that $\hat{\varphi}(z) \in \mathbf{A}(z)$ for any $z \in \mathcal{E}$ and satisfying

$$C^i(z, \hat{\varphi}(z)) + QW(z, \hat{\varphi}(z)) = \inf_{d \in \mathbf{A}(z)} \left\{ C^i(z, d) + QW(z, d) \right\}. \quad (6)$$

This theorem allows to determine the optimal cost and an optimal injection strategy, consisting in choosing the optimal action $\hat{\varphi}(z)$ for every point $z \in \mathcal{E}$ reached on the trajectory of the process. Indeed, the iteration of the sequence $\{W_q\}_{q \in \mathbb{N}}$ defined by Eq. 4 can be realized by numerically approximating the operator \mathfrak{B} defined in Eq. 5. This will give an approximation of the function W , and in particular of $W(x_0)$, corresponding to the optimal cost. Moreover, to obtain an optimal strategy, the process is the following: we simulate a trajectory from x_0 , then when a boundary is reached, the chosen action corresponds to the one minimizing the criterion $C^i(z, d) + QW(z, d)$, as given by Eq. 6.

3.2 Application

The process describing the effect of IL-7 on CD4⁺ T lymphocytes dynamics is now well defined by its characteristics ϕ , η and Q , boundaries and possible actions in

Sect. 2.3. Moreover, both gradual cost on the trajectory and impulse cost were defined in that section. We will quickly describe in this part how to apply the results from Theorem 1 for our specific problem, i.e., determining the function \mathfrak{B} needed for the computation of the optimal strategy. For a more detailed and formal computation, we refer the reader to “Appendix A”. We need to compute:

$$\mathfrak{B}V(y) = \int_{[0, t^*(y)[} e^{-(K+\alpha)t} \mathfrak{R}V(\phi(y, t)) dt + e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \mathfrak{T}V(\phi(y, t^*(y)))$$

We define

$$G(V, y) = \int_{[0, t^*(y)[} e^{-(K+\alpha)t} \mathfrak{R}V(\phi(y, t)) dt \quad (7)$$

and

$$H(V, y) = e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \mathfrak{T}V(\phi(y, t^*(y))) \quad (8)$$

We define a time interval Δt (in practice equal to 1 day) and for every $y = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in \tilde{X}$, we note

$$n^*(y) = \left\lfloor \frac{t^*(y)}{\Delta t} \right\rfloor$$

For every $j \in \{0..n^*(y) - 1\}$, we denote $\phi_j(y, t) = \phi(y, j\Delta t)$ and $\phi(y, t^*(y)) = (\gamma, n, \sigma + t^*(y), \theta + t^*(y), p^*(y), r^*(y))$. The integral defined in Eq. 7 is computed by approximation using the classic trapezoidal rule using the $j\Delta t$ nodes. Thus, $G(V, y)$ can be approximated by a linear combination of $\{V(y_j)\}_{j \in \{0..n^*(y)-1\}}$, with y_j depending on $\phi_j(y, t)$. Moreover, $H(V, y)$ is proportional to $V(\bar{y})$, with \bar{y} depending on the boundary reached in $\phi(y, t^*(y))$. Finally, for every point $y \in \tilde{X}$, if we note $\bar{y} = y_{n^*(y)}$, $\mathfrak{B}V(y)$ can be computed as a linear combination of $\{V(y_j)\}_{j \in \{0..n^*(y)\}}$.

4 Numerical Aspects of the Dynamic Programming Method

From Theorem 1, we know that we need to compute the sequence $\{W_q\}_{q \in \mathbb{N}}$ such that for $y \in \bar{X}$, $W_0(y) = -K_A \mathbf{1}_{A_{\varepsilon_1}}(y) - (K_A + K_B) \mathbf{1}_{A_{\varepsilon_1}^c}(y)$ and $W_{q+1}(y) = \mathfrak{B}W_q(y)$ for $q \in \mathbb{N}$. The sequence converges to a function W defined on \bar{X} that allows the determination of the optimal cost and the optimal protocol of injections achieving that cost. This computation is realized on a grid of the state space: at each iteration q , a new matrix is computed, each element on line v and column s corresponding to $\mathfrak{B}W_q(x_{vs})$, with x_{vs} element of the grid Γ of the state space. The implementation of our algorithm was realized in Matlab version R2016b (The MathWorks, Inc., Natick MA, USA, 1984). In this section, we give elements to understand how the method is implemented. The structure of the code is detailed in “Appendix B”.

4.1 Discretization of the State Space

The grid Γ contains points of the form $(\gamma, n, \sigma, \theta, p, r)$. γ and n are discrete variables with $\gamma \in \{1 \dots m_d + 1\}$, $n \in \{1 \dots n_{inj}\}$. σ and θ are discretized with a time step of 1 day, with $\sigma \in \{0 \dots \sigma_{max}\}$ and $\theta \in \{0 \dots T_h\}$. Solutions p and r of the ODE system are continuous and are discretized in a regular grid, with $p \in \{p_{min} \dots p_{max}\}$ with regular step h_p and $r \in \{r_{min} \dots r_{max}\}$ with regular step h_r . We then obtain:

$$n_p = \frac{p_{max} - p_{min}}{h_p} + 1$$

$$n_r = \frac{r_{max} - r_{min}}{h_r} + 1$$

h_r and h_p are chosen such that both $n_p, n_r \in \mathbb{N}$ count the number of values of p and r on the grid, respectively.

4.2 Organization of the Grid

We arrange all points of the grid Γ in a matrix M of size $N_{sum} \times N_{pr}$, with N_{sum} corresponding to the number of possible $(\gamma, n, \sigma, \theta)$ combinations and $N_{pr} = n_p n_r$ number of possible (p, r) combinations. Each element $M(v, s)_{\substack{v \in \{1 \dots N_{sum}\} \\ s \in \{1 \dots N_{pr}\}}}$ corresponds to a given combination $(\gamma, n, \sigma, \theta, p, r)$ of Γ , through the following bijection:

$$\chi: \Gamma \rightarrow \{1 \dots N_{sum}\} \times \{1 \dots N_{pr}\}$$

$$x_{vs} = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \mapsto (v, s) = \left(\chi_l(\gamma, n, \sigma, \theta), \chi_c(p, r) \right)$$

χ_l is defined in the following way: v corresponds to a given value of $(\gamma, n, \sigma, \theta)$. Possible combinations of (σ, θ) depend on the value of (γ, n) : for example, during the first cycle, when $n = 1$, $\sigma = 0$ is associated with $\theta = 1$, while when $n = 2$, $\sigma = 0$ is associated with $\theta = 8$. We divide the lines of matrix M by defining then $N_{\gamma n} = (m_d + 1)n_{inj}$ blocks, corresponding to the possible combinations of (γ, n) . Each block is indexed by $i = f(\gamma, n) = \gamma + (m_d + 1)(n - 1) \in \{1 \dots N_{\gamma n}\}$ and contains combinations of (σ, θ) , indexed by $j = g_i(\sigma, \theta) \in \{1 \dots N_{b_i}\}$ within the i -th block. The total number of lines of matrix M is the sum of the number of lines in each block: $N_{sum} = \sum_{i=1}^{N_{\gamma n}} N_{b_i}$. We can define a vector $l_{block} = (1, 1 + N_{b_1}, \dots, 1 + \sum_{i=1}^k N_{b_i}, \dots, \sum_{i=1}^{N_{\gamma n}-1} N_{b_i})$ of length $N_{\gamma n}$, that determines the index of the first line of each block. Finally:

$$v = \chi_l(\gamma, n, \sigma, \theta) = l_{block}(i) + j - 1$$

with $i = f(\gamma, n)$ and $j = g_i(\sigma, \theta)$. χ_c is defined in the following way:

$$s = \chi_c(p, r) = \frac{p - p_{min}}{h_p} + 1 + n_p \frac{r - r_{min}}{h_r}$$

such that $s = 1$ when $(p, r) = (p_{min}, r_{min})$ and $s = n_p n_r$ when $(p, r) = (p_{max}, r_{max})$.

4.3 Iteration of the Algorithm

Each iteration of the algorithm computes then a matrix M_q such that

$$M_q(v, s) = W_q(M(v, s)) = W_q(x_{vs})$$

For every $x = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in \Gamma$, $W_q(x)$ is a linear combination of some $W_q(x_m)$, $m \in \{1..M_x\}$, as shown in Eq. 12 from “Appendix A”. Values of $W_q(x_m)$ are given by $M_q(\chi(x_m))$; they are linearly combined and implemented in $M_{q+1}(\chi(x))$.

4.4 Convergence Criterion

We assume that the sequence converges when $\|W_{q+1} - W_q\|_\infty < \epsilon$. In practice, we compute $\max_{v,s} |M_{q+1}(v, s) - M_q(v, s)|$ and we consider that the sequence converges with $\epsilon = 0.001$. It usually occurs after 35 to 45 iterations.

5 Results

We applied the previously described method to the model detailed in Sect. 2.3, with a choice of $m_d = 2$ possible doses: $d = [0, 10, 20]$ (unit = $\mu\text{g}/\text{kg}$), cycles of 3 injections: $n_{\text{inj}} = 3$ and a reduced horizon $T_h = 365$ days. We also assumed a minimum time of $\sigma_{\text{min}} = 30$ days between the end of a cycle and the beginning of a new one. For a given patient with fixed biological parameters, we can approximate the function W in a grid of the state space through convergence of the sequence $\{W_q\}$: this determines the optimal cost over all strategies. Moreover, using Eq. 6 from Theorem 1, we can simulate the strategy choosing the optimal action to realize when reaching the boundary of the state space and compute the cost of the obtained strategy. As some randomness is included in the model by the time of effect of an injection of parameter π , we simulate $N = 5000$ realizations of a protocol on a given patient with a Monte Carlo method and compute the expectation of its cost. From that, we check the numeric performance of our method by first comparing the cost of the optimal strategy to the computation of the optimal cost from the value function W . Moreover, we wish to compare the optimal strategy to other “naive” protocols. For each protocol, including the optimal one, we compute by Monte Carlo the mean cost, the standard deviation and the minimum cost achievable. This is usually reached when the patient responds well to all injections, i.e., the effect of the injection on parameter π lasts 7 days after every injection. In order to compare protocols based on clinical criteria, we also computed by Monte Carlo the mean number of CD4^+ T cells count until horizon, the mean time spent under 500 cells/ μL (in days) and the mean number of injections over all simulations. These comparisons were realized with 50 pseudo-patients. Parameters values were generated from the posterior law estimated on real data from INSPIRE trials in Thiébaud et al. (2016). Patients are divided in three categories according to their initial levels of CD4^+ T cells: “very low” baseline (100–200 cells/ μL), “low” baseline (200–300 cells/ μL) and “not too low” baseline (300–400 cells/ μL). Table 1 sums up the characteristics of the pseudo-patients population.

Table 1 Characteristics of the pseudo-patients population

Parameter	Mean (SD)
λ (cells/day)	2.24 (0.39)
ρ (/day)	1.96 (0.84)
π_0 (/day)	0.0461 (0.0035)
μ_R (/day)	0.0503 (0.0033)
μ_P (/day)	0.0717 (0.014)
$\beta\pi_1$	0.958
$\beta\pi_2$	0.752
$\beta\pi_3$	0.143
Category	Number of patients (%)
Very low	4 (8%)
Low	24 (48%)
Not too low	22 (44%)

Table 2 Comparison of cost values from value function and Monte Carlo simulation

	Patient A very low	Patient B low	Patient C not too low
Optimal cost $W(x_0)$	9.47	6.11	2.87
Cost of optimal strategy: mean (SD) (obtained by Monte Carlo)	9.53 (0.85)	6.20 (0.56)	2.90 (0.36)

We first compare the value of the optimal function obtained from the numerical computation of W with the cost of the optimal strategy. For a sake of clarity, we show detailed results in Table 2 only for three chosen patients. Patient A is in category “very low”, patient B in category “low” and patient C in category “very low”. We note that for these three patients the two cost values are very similar, meaning that we make a good approximation of the value function with our numerical method. We make the same observation on the 47 other patients (data not shown). Also of note is the hierarchy of the cost between the categories of patients. Very low patients have higher optimal costs (between 8.4 and 12) than low (between 3.9 and 9.4) and not too low (between 2.1 and 4.2). This is consistent with the fact that the lower baseline CD4 levels the patient has, the more time will be spent under 500 cells/ μL and the more injections are needed, which both increase the cost of the strategy of injections.

We also realized comparisons of several protocols. We simulated five “naive” protocols: P1 with 3-injections cycles, P2 with a first cycle of 3 injections then 2-injections cycles, P3 with 2-injections cycles, P4 with a first cycle of 2 injections then 1-injection cycles and P5 with 1-injection cycles, all protocols with dose 20. Assessing the cost of these protocols is interesting as they imply variable trajectories within the same patient as well as different values for clinical criteria. Moreover, they would be clinically feasible and represent a good basis for comparison for our optimal strategy. For every protocol k , we note \mathcal{P}_{+k} the space of patients such that cost of optimal strategy is lower than cost of protocol k and n_{+k} its size. We have computed the mean relative

Table 3 Computation of the mean relative variation of cost value (MRC) for every protocol allows determining the mean percentage of gain in term of cost function when using the optimal strategy over protocol k

Protocol	P1	P2	P3	P4	P5
n_+	50	50	50	49	50
MRC (%)	43	31	20	5.7	8.8

P1 Cycles of 3 injections. *P2* First cycle of 3 injections then cycles of 2 injections. *P3* Cycles of 2 injections. *P4* First cycle of 2 injections then cycles of 1 injection. *P5* Cycles of 1 injection

positive variation of cost value (MRC), as shown in Table 3. We note C_{opt_i} the mean cost of optimal strategy for patient i and $C_{P_{k_i}}$ the mean cost of protocol k for patient i . The MRC allows computing the mean percentage of gain in term of cost function when using the optimal strategy over protocol k:

$$\text{MRC}_k = \frac{1}{n_{+k}} \sum_{i \in \mathcal{P}_{+k}} \frac{(C_{P_{k_i}} - C_{\text{opt}_i})}{C_{P_{k_i}}} \quad (9)$$

Results show that mean cost of the optimal strategy is always lower than all other simulated strategies (except one patient for protocol 4, but this is due to numerical approximation, as for this patient $W(x_0)=4.0$, $C_{\text{opt}} = 4.1$ and $C_{P_4}=4.0$). The percentage of cost reduction of the optimal strategy compared to the other protocols in the simulated population of pseudo-patients varies from 5.7 to 43%. It confirms that our numerical method allows optimizing the cost function.

In addition to comparing the cost value of all five protocols to the optimal strategy, we have also compared clinical criteria such as the mean number of CD4^+ T cells count until horizon, the mean time spent under 500 cells/ μL (in days) and the mean number of injections over all simulations. Results of these comparisons are shown in Fig. 2, where each point corresponds to the value of the criterion for one pseudo-patient, and each color corresponds to the category of the patients (“very low”, “low” and “not too low” baseline). We observe that mean cost of the optimal strategy is lower than other simulated protocols and the optimal strategy achieves a good balance between all clinical criteria. Even if CD4^+ T cells levels are not as high as for protocols P1, P2 and P3, the optimal strategy allows to spend as much time with levels over 500 cells/ μL as these protocols by using less injections. Protocol P5 has the same performance as the optimal strategy for “not too low” patients, as these strategies are very often the same on these patients. The same observation is made on protocol P4 and the “low” patients. Overall, Fig. 2 shows that the determined strategy allows optimization of the cost function through the chosen criteria (time spent under 500 and number of injections).

More detailed results of comparison of cost function and clinical criteria between optimal strategy and protocols P_k are displayed in Table 4 for patients A, B and C. For these three patients, we observe again that mean cost of the optimal strategy is lower than all other simulated strategies. For patient A, the optimal strategy is achieved by two first cycles of two injections then cycles of one injection. For patient B, the optimal strategy consists in a first cycle of 2 injections followed by 1-injection cycles.

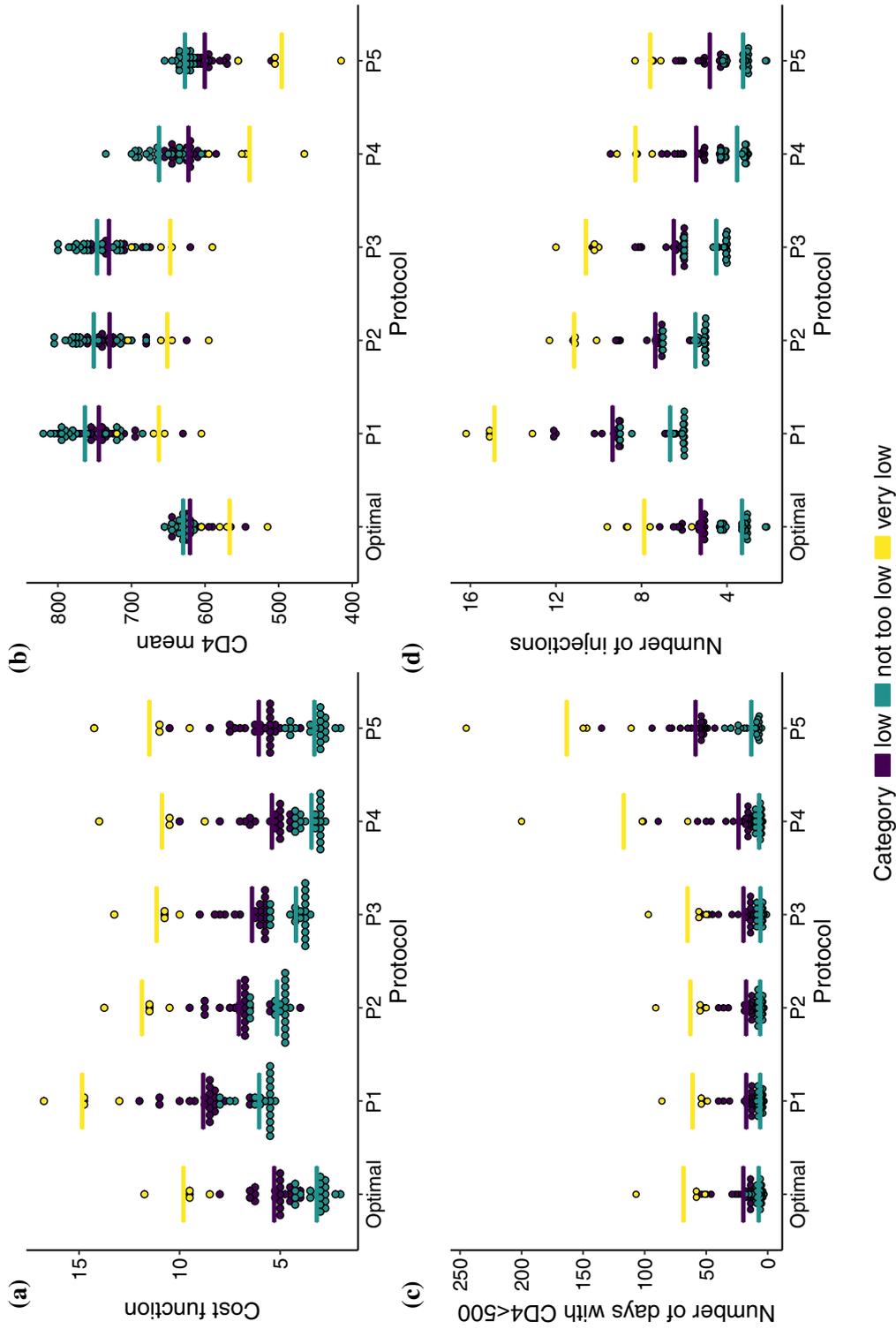


Fig. 2 (Color figure online) Comparison of cost (a) and clinical criteria (b) mean number of CD4⁺ T cells count until horizon, (c) mean time spent under 500 cells/ μ L in days, (d) mean number of injections over all simulations between the determined optimal strategy and the five other protocols. Each point corresponds to the value of a pseudo-patient, with “very low” patients in yellow, “low” in purple and “not too low” in blue. Mean values within each category are represented by horizontal colored lines. P1: cycles of 3 injections. P2: first cycle of 3 injections then cycles of 2 injections. P3: cycles of 2 injections. P4: first cycle of 2 injections then cycles of 1 injection. P5: cycles of 1 injection

Table 4 Comparison of protocols of injections for patients A, B and C

Protocol	P1	P2	P3	P4	P5	Optimal
<i>Patient A</i>						
Mean cost	14.8	11.6	10.7	10.4	11.1	9.53
Std	0.52	0.62	0.68	1.21	1.23	0.85
Min cost	14.6	11.4	10.4	9.56	10.1	8.82
CD4 mean	671	662	659	552	506	578
Days under 500	54.5	55.4	56.5	102	150	58.0
Number of injections	15.1	11.1	10.2	8.25	7.48	8.66
<i>Patient B</i>						
Mean cost	9.35	7.62	6.91	6.26	6.63	6.20
Std	1.14	1.00	0.98	0.70	0.87	0.56
Min cost	8.62	6.91	6.14	5.91	6.12	5.91
CD4 mean	762	742	736	622	598	625
Days under 500	18.4	19.0	24.2	28.1	61.9	24.4
Number of injections	9.83	7.73	6.84	6.05	5.27	6.10
<i>Patient C</i>						
Mean cost	5.54	4.75	3.80	3.08	2.93	2.90
Std	0.29	0.24	0.31	0.37	0.49	0.36
Min cost	5.46	4.70	3.73	2.95	2.79	2.79
CD4 mean	774	762	758	666	631	631
Days under 500	5.56	5.53	5.65	5.90	8.43	5.89
Number of injections	6.02	5.02	4.04	3.13	3.03	3.07

P1 Cycles of 3 injections. *P2* First cycle of 3 injections then cycles of 2 injections. *P3* Cycles of 2 injections. *P4* First cycle of 2 injections then cycles of 1 injection. *P5* Cycles of 1 injection

We can see that the minimum cost is the same for the optimal strategy and protocol P3 (= 5.91): when the patient has a good response to all injections, these strategies are the same. For patient C, the optimal strategy is obtained with 1-injection cycles. Similarly, the minimum cost is the same for the optimal strategy and protocol P5 (= 2.79). For all patients, the optimal strategy is very intuitive: the first complete cycles are needed to raise the number of CD4 over 500 cells/ μL ; then, 1-injection cycles allow to sustain the levels over 500 cells/ μL . For “not too low” patients, CD4 levels are high enough to use only one injection in the first cycle. This helps reducing the number of injections: in patient A, the optimal strategy requires 2–7 less injections than P1, P2 and P3 but allows to spend as much time over 500 cells/ μL . In patient C the optimal strategy requires one less injection as P3 but allows to spend as much time over 500 cells/ μL . It can be noted that a third injection is never used, even for the first cycles of very low patient. It is due to our choice of cost function: it balances the number of injections and the number of months spent under 500 cells/ μL . The effect of a third injection is usually too low to allow increasing the time spent over 500 cells/ μL by 1 month and is then not chosen as part of the optimal strategy. These results suggest that our numerical method allows to determine an optimal strategy of injections, and the clinical interpretation of the results are consistent with the mathematical method.

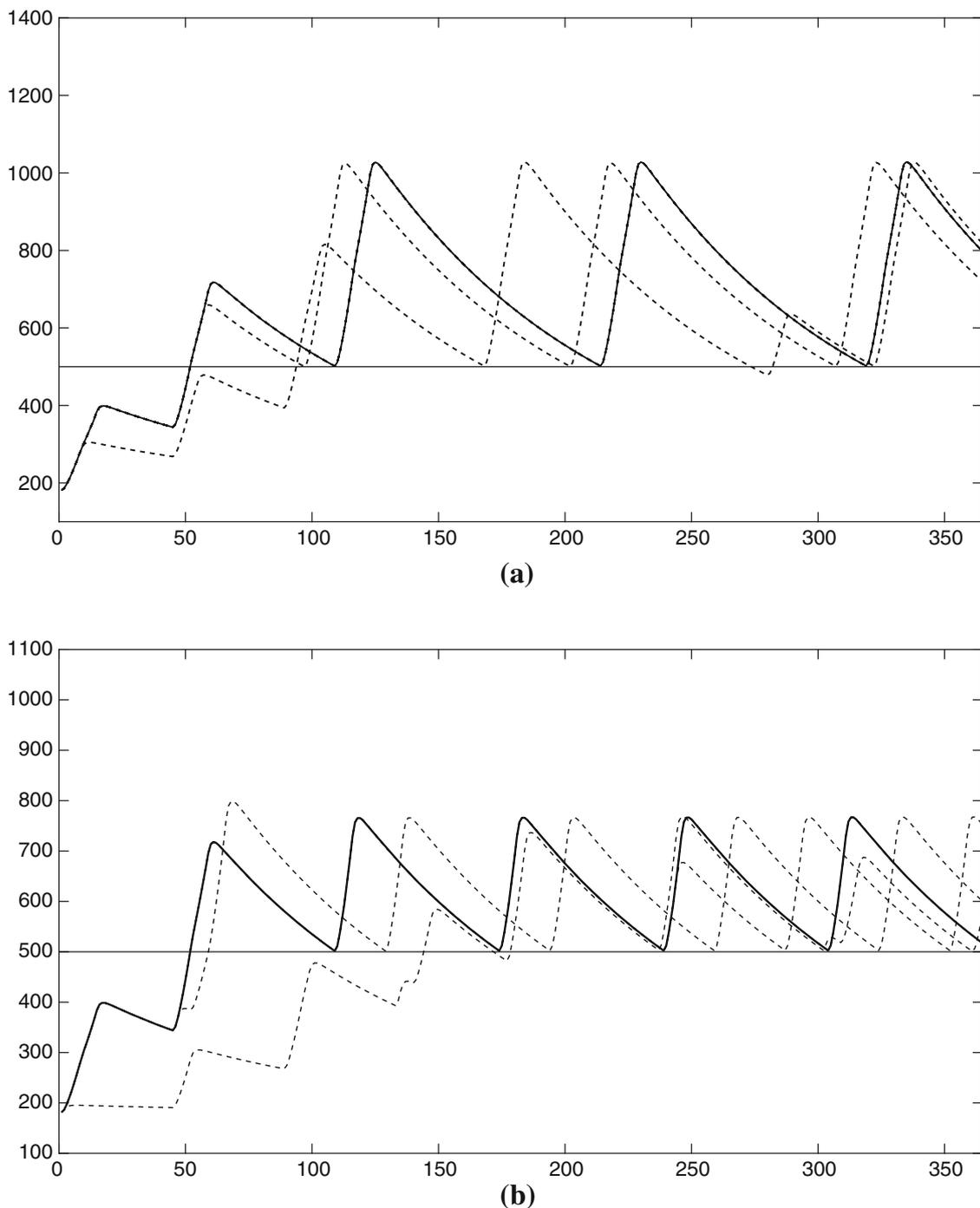


Fig. 3 Dynamics of CD4⁺ T lymphocytes in patient A. Straight line corresponds to the “best” outcome, i.e., when the effect of all injections lasts 7 days. Dashed line corresponds to other possible trajectories, when this effect can last less than 7 days. **a** Dynamics of CD4⁺ T lymphocytes in patient A under P3, a 2-injections cycles protocol (dose 20). **b** Dynamics of CD4⁺ T lymphocytes in patient A under the determined optimal strategy

In terms of trajectories of the process, Fig. 3a, b show some trajectories obtained with, respectively, the 2-injection cycles protocol (P3) and the optimal strategy for patient A. We can note that even if CD4⁺ levels are globally lower in the optimal strategy compared to the two injections cycles at dose 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, it still allows a maintenance over the threshold of 500 cells/ μL by using less injections: indeed, in the best case scenario, the 2-injections cycle strategy implies 5 cycles of 2 injections

which is a total of 10 injections, while the optimal strategy induces 2 cycles of 2 injections and 4 single injections, which is a total of 8 injections. The trajectories for patients B and C are provided in “Appendix D”. All together, our results support the interest of determining the optimal strategy based on a criterion combining both the number of injections and the time spent under 500.

6 Discussion

In this work, we have developed a numerical tool allowing to solve an impulse control problem for a PDMP. The specificity of our work is in the development of a dynamic programming method in the context of a specific biological framework. The objective is to determine the optimal strategy of IL-7 injections for a given HIV-infected patient, in order to maintain CD4⁺ T lymphocytes levels over the threshold of 500 cells/ μ L. We first modeled the dynamics of CD4⁺ T lymphocytes during repeated cycles of IL-7 injections by a PDMP. Then, we solved the impulse control problem by iterating a sequence defined by an integro-differential operator. Theoretical results have shown that this sequence converges to the value function, which allows to determine the optimal action that should be realized at every point of the boundary. We proposed a numerical tool approximating the sequence and the value function on a grid of the state space and applied it to our clinical question. As our method relies on numerical approximation, the obtained optimal strategy could be an approximation of the theoretical one. However, the obtained results suggest that we managed to determine optimal strategies for pseudo-patients and that our method allows improving the strategy of injections. Although the horizon of study is only 1 year, these results are also consistent with a clinical interpretation. The optimal strategy determined for different patients is indeed intuitive: the first cycles aim at increasing the CD4⁺ T lymphocytes levels and should contain as many injections as possible until the levels are acceptable. Then, the following cycles sustain the CD4 levels over the threshold, and punctual injections are sufficient to reach this objective. The optimal strategy, determined with our method, has a lower cost than other possible clinical strategies. Actually, the obtained optimal strategy depends on the cost previously defined, and we could explore other optimal strategies depending on other cost functions. For example, it could be interesting to use different weights on the time spent under 500 cells/ μ L and the number of injections (depending on the clinician priorities), or to account for the possible negative side effects due to higher doses (this would need additional data on the question). Finally, the model could be extended by studying the patient until a longer horizon (up to 2 years). This rises the issue of the increase in computational time (by increasing the size of the grid of the state space) and constitutes a new challenge in itself. In the end, we hope to use this tool in future possible clinical trial investigating the effect of IL-7 injections with patients-specific schedules of injections, personalized and optimized using this method.

Acknowledgements We would like to thank the main investigators and supervisors of INSPIRE 2 and 3 studies: Jean-Pierre Routy, Irini Sereti, Margaret Fischl, Prudence Ive, Roberto F. Speck, Gianpiero D’Ozi, Salvatore Casari, Sharne Foulkes, Ven Natarajan, Guisepppe Tambussi, Michael M. Lederman, Therese Croughs and Jean-François Delfraissy. This work was supported by the Investissements d’Avenir program managed by the ANR under reference ANR-10-LABX-77.

A Optimal Control: Application

We defined the process describing the effect of IL-7 on CD4⁺ T lymphocytes dynamics by its characteristics ϕ , η and Q , boundaries and possible actions in Sect. 2.3. We also defined both gradual cost on the trajectory and impulse cost in that section. As we aim at applying the results from Theorem 1 to determine the optimal cost and an optimal strategy by dynamic programming, we need to determine how to compute numerically the function \mathfrak{B} to iterate the sequence $\{W_q\}_{q \in \mathbb{N}}$ defined in Eq. 4. As a reminder, \mathfrak{B} is defined in Costa et al. (2016) by:

$$\mathfrak{B}V(y) = \int_{[0, t^*(y)[} e^{-(K+\alpha)t} \mathfrak{R}V(\phi(y, t)) dt + e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \mathfrak{T}V(\phi(y, t^*(y)))$$

We will first detail the computation of \mathfrak{R} then \mathfrak{T} , and we will finally show how to compute \mathfrak{B} .

Computation of \mathfrak{R}

For $x = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in X$, and function $V : \bar{X} \rightarrow \mathbb{R}$, \mathfrak{R} is defined as:

$$\mathfrak{R}V(x) = C^g(x) + qV(x) + \eta V(x)$$

with q computing the difference between the states before and after the spontaneous jump. As Q depends on the action only when the process hits the active boundary,

$$\begin{aligned} q(dy|x, d) &= \eta(x)[Q(dy|x) - \delta_x(dy)] \\ &= \mathbf{1}_{\{\gamma > 1\}} \eta[\delta_{(1, n, \sigma, \theta, p, r)}(dy) - \delta_{(\gamma, n, \sigma, \theta, p, r)}(dy)] \end{aligned}$$

then for every function V , and as $K = \eta$:

$$\begin{aligned} qV(x) &= \int V(y)q(dy|x) \\ &= \mathbf{1}_{\{\gamma > 1\}} K[V(1, n, \sigma, \theta, p, r) - V(\gamma, n, \sigma, \theta, p, r)] \end{aligned}$$

Then

$$\begin{aligned} \mathfrak{R}V(x) &= \frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p+r \leq 500\}} + qV(x) + KV(x) \\ &= \frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p+r \leq 500\}} + KV(1, n, \sigma, \theta, p, r) \mathbf{1}_{\{\gamma > 1\}} + KV(x) \mathbf{1}_{\{\gamma = 1\}} \end{aligned}$$

Finally,

$$\begin{aligned} \mathfrak{R}V(x) &= \frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p+r \leq 500\}} + KV(1, n, \sigma, \theta, p, r) \\ \mathfrak{R}V(\Delta) &= KV(\Delta) \end{aligned} \tag{10}$$

Computation of \mathfrak{T}

For $x \in \mathcal{E}$, and function $V : \bar{X} \rightarrow \mathbb{R}$, \mathfrak{T} is defined as:

$$\begin{aligned} \mathfrak{T}V(x) &= \inf_{d \in A(x)} \left\{ C^i(x, d) + QV(x, d) \right\} \\ &= \inf_{d \in A(x)} \left\{ \mathbf{1}_{x \in \mathcal{E}_1 \cup \mathcal{E}_4} + \mathbf{1}_{d \neq 0} \mathbf{1}_{x \in \mathcal{E}_3} + \int V(y) \left[\delta_{(\gamma(d), 1, 0, 1, P_c, R_c)}(\mathbf{d}y) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_1\}} \right. \right. \\ &\quad + \delta_{\Delta}(\mathbf{d}y) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_2\}} + \delta_{(\gamma(d), n+1, 0, \theta, p, r)}(\mathbf{d}y) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_3\}} \\ &\quad + \delta_{(\gamma(d), 1, 0, \theta, p, r)}(\mathbf{d}y) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_4\}} \\ &\quad \left. \left. + \delta_{(1, n, \sigma, \theta, p, r)}(\mathbf{d}y) \mathbf{1}_{\{x \in \mathcal{E}_5\}} \right] \right\} \end{aligned}$$

Finally,

$$\begin{aligned} \mathfrak{T}V(x) &= \inf_{d \in A(x)} \left\{ [1 + V(\gamma(d), 1, 0, 1, P_c, R_c)] \mathbf{1}_{x \in \mathcal{E}_1} \right. \\ &\quad + [\mathbf{1}_{d \neq 0} + V(\gamma(d), n + 1, 0, \theta, p, r)] \mathbf{1}_{x \in \mathcal{E}_3} \\ &\quad + [1 + V(\gamma(d), 1, 0, \theta, p, r)] \mathbf{1}_{x \in \mathcal{E}_4} \left. \right\} + V(\Delta) \mathbf{1}_{x \in \mathcal{E}_2} \tag{11} \\ &\quad + V(1, n, \sigma, \theta, p, r) \mathbf{1}_{x \in \mathcal{E}_5} \\ \mathfrak{T}V(\Delta) &= V(\Delta) \end{aligned}$$

Computation of \mathfrak{B}

Now, for $Y \in \bar{X}$, and function $V : \bar{X} \rightarrow \mathbb{R}$, we need to compute:

$$\mathfrak{B}V(y) = \int_{[0, t^*(y)[} e^{-(K+\alpha)t} \mathfrak{R}V(\phi(y, t)) dt + e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \mathfrak{T}V(\phi(y, t^*(y)))$$

As we cannot make an exact computation of $\mathfrak{B}V$ on \bar{X} , we need to approximate this computation on a grid of the state space. In order to detail the approximation of the computation, we define

$$G(V, y) = \int_{[0, t^*(y)[} e^{-(K+\alpha)t} \mathfrak{R}V(\phi(y, t)) dt$$

and

$$H(V, y) = e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \mathfrak{T}V(\phi(y, t^*(y)))$$

as in Eqs. 7 and 8. We define a time interval Δt (in practice equal to 1 day) and for every $y = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in \tilde{X}$, we note

$$n^*(y) = \left\lfloor \frac{t^*(y)}{\Delta t} \right\rfloor$$

For every $j \in \{0..n^*(y) - 1\}$, we note $\phi_j(y, t) = \phi(y, j\Delta t)$ and $\phi(y, t^*(y)) = (\gamma, n, \sigma + t^*(y), \theta + t^*(y), p^*(y), r^*(y))$. The integral defined in Eq. 7 is computed by approximation using the classic trapezoidal rule using the $j\Delta t$ nodes:

$$\begin{aligned} G(V, y) &\simeq \frac{\Delta t}{2} \mathfrak{R}V(y) + \frac{\Delta t}{2} e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \mathfrak{R}V(\phi(y, t^*(y))) \\ &\quad + \sum_{j=1}^{n^*(y)-2} \Delta t e^{-(K+\alpha)j\Delta t} \mathfrak{R}V(\phi_j(y, t)) \end{aligned}$$

with $\mathfrak{R}V(x) = \frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p+r \leq 500\}} + KV(1, n, \sigma, \theta, p, r)$, as computed in Eq. 10. Then we obtain the following for every $y = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in \tilde{X}$:

$$\begin{aligned} G(V, y) = & \frac{\Delta t}{2} \left(\frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p+r < 500\}} + KV(1, n, \sigma, \theta, p, r) \right) \\ & + \frac{\Delta t}{2} e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left(\frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p^*+r^* < 500\}} \right. \\ & \left. + KV(1, n, \sigma + t^*, \theta + t^*, p^*(y), r^*(y)) \right) \\ & + \Delta t \sum_{j=1}^{n^*(y)-2} e^{-(K+\alpha)j\Delta t} \left(\frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p_j+r_j < 500\}} \right. \\ & \left. + KV(1, n, \sigma + j\Delta t, \theta + j\Delta t, p_j, r_j) \right) \end{aligned}$$

Now, we need to compute H as defined in Eq. 8: it depends on $\mathfrak{T}V(\phi(y, t^*(y)))$, which takes different values according to the boundary reached in that point, as written in Eq. 11. Moreover, as we know the flow, we can give conditions on $y = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r)$ to reach a given boundary in $\phi(y, t^*(y))$. Then:

– if $\phi(y, t^*(y)) \in \mathcal{E}_1$ ($\theta \leq 1$) then

$$H(V, y) = \inf_{d \in [d_1, \dots, d_{m_d}]} \left\{ e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left[1 + V(\gamma(d), 1, 0, 1, P_c, R_c) \right] \right\}$$

– if $\phi(y, t^*(y)) \in \mathcal{E}_2$ ($\theta + t^*(y) \geq T_h$) then

$$H(V, y) = e^{-(K+\alpha)t^*(y)} V(\Delta)$$

– if $\phi(y, t^*(y)) \in \mathcal{E}_3$ ($n < n_{inj}$, $\theta + t^*(y) < T_h$) then

$$\begin{aligned} H(V, y) = & \inf_{d \in [0, d_1, \dots, d_{m_d}]} \left\{ e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left[\mathbf{1}_{\{d \neq 0\}} \right. \right. \\ & \left. \left. + V(\gamma(d), n + 1, 0, \theta + t^*(y), p^*(y), r^*(y)) \right] \right\} \end{aligned}$$

– if $\phi(y, t^*(y)) \in \mathcal{E}_4$ ($n = n_{inj}$, $\gamma = 1$, $\theta + t^*(y) < T_h$) then

$$\begin{aligned} H(V, y) = & \inf_{d \in [d_1, \dots, d_{m_d}]} \left\{ e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left[1 + V(\gamma(d), 1, 0, \theta \right. \right. \\ & \left. \left. + t^*(y), p^*(y), r^*(y)) \right] \right\} \end{aligned}$$

– if $\phi(y, t^*(y)) \in \mathcal{E}_5$ ($n = n_{inj}$, $\gamma > 1$, $\theta + t^*(y) < T_h$) then

$$H(V, y) = e^{-(K+\alpha)t^*(y)} V(1, n, \sigma + t^*(y), \theta + t^*(y), p^*(y), r^*(y))$$

Finally, for every $y = (\gamma, n, \sigma, \theta, p, r) \in \tilde{X}$:

$$\begin{aligned}
 \mathfrak{B}V(y) = & \frac{\Delta t}{2} \left(\frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p+r < 500\}} + KV(1, n, \sigma, \theta, p, r) \right) \\
 & + \frac{\Delta t}{2} e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left[\frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p^*+r^* < 500\}} + KV(1, n, \sigma \right. \\
 & \left. + t^*, \theta + t^*, p^*(y), r^*(y)) \right] \\
 & + \Delta t \sum_{j=1}^{n^*(y)-2} e^{-(K+\alpha)j\Delta t} \left[\frac{1}{30} \mathbf{1}_{\{p_j+r_j < 500\}} \right. \\
 & \left. + KV(1, n, \sigma + j\Delta t, \theta + j\Delta t, p_j, r_j) \right] \\
 & + \inf_{d \in [d_1, \dots, d_{m_d}]} \left\{ e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left[1 + V(\gamma(d), 1, 0, 1, P_c, R_c) \right] \right\} \mathbf{1}_{\{\theta \leq 1\}} \\
 & + e^{-(K+\alpha)t^*(y)} V(\Delta) \mathbf{1}_{\{\theta+t^*(y) \geq T_h\}} \\
 & + \inf_{d \in [0, d_1, \dots, d_{m_d}]} \left\{ e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left[\mathbf{1}_{\{d \neq 0\}} \right. \right. \\
 & \left. \left. + V(\gamma(d), n+1, 0, \theta + t^*(y), p^*(y), r^*(y)) \right] \right\} \mathbf{1}_{\{n < n_{inj}, \theta+t^*(y) < T_h\}} \\
 & + \inf_{d \in [d_1, \dots, d_{m_d}]} \left\{ e^{-(K+\alpha)t^*(y)} \left[1 + V(\gamma(d), 1, 0, \theta + t^*(y), p^*(y), r^*(y)) \right] \right\} \\
 & \times \mathbf{1}_{\{n=n_{inj}, \gamma=1, \theta+t^*(y) < T_h\}} \\
 & + e^{-(K+\alpha)t^*(y)} V(1, n, \sigma + t^*(y), \theta + t^*(y), p^*(y), r^*(y)) \\
 & \times \mathbf{1}_{\{n=n_{inj}, \gamma > 1, \theta+t^*(y) < T_h\}} \tag{12}
 \end{aligned}$$

and

$$\mathfrak{B}V(\Delta) = \int_{[0, +\infty)} e^{-(K+\alpha)t} KV(\Delta) dt = \frac{K}{K+\alpha} V(\Delta)$$

B Structure of the Code

Structure of the code and its subroutines are shown in Fig. 4. Application in the results section requires the following grid:

- $\gamma \in \{1..3\}$
- $n \in \{1..3\}$
- $\sigma \in \{0..351\}$
- $\theta \in \{1..365\}$
- $p \in \{2..110\}$ depending on the patient
- $r \in \{100..1500\}$ depending on the patient

The grid of the state space created in Matlab contains 67,614 lines and 7755 columns. For a given patient, the computation of 40 iterations of the sequence (convergence is reached between 35 and 45 iterations) requires between 5 and 6 days.

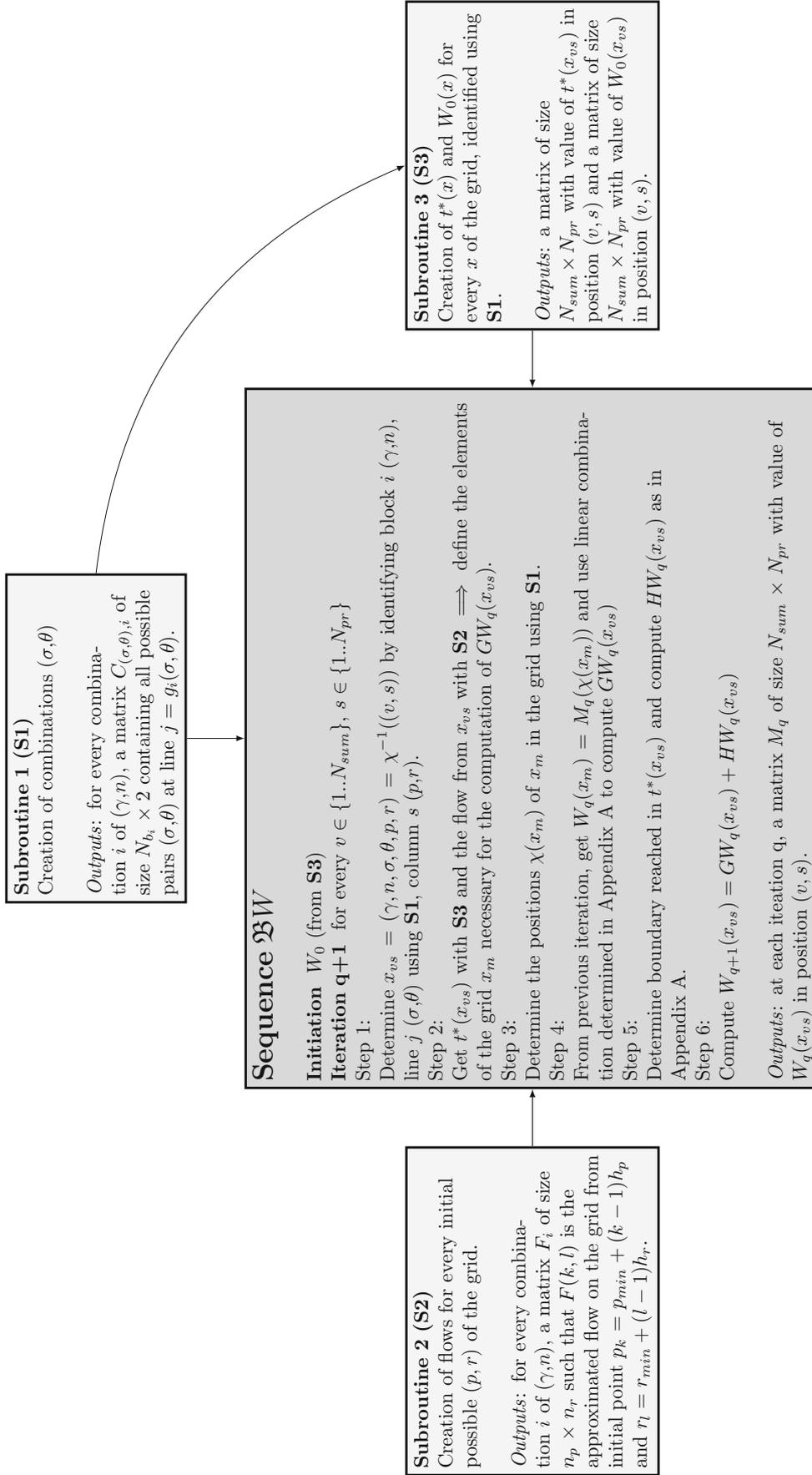


Fig. 4 Structure of the code and its subroutines

C Sensitivity Analysis of the Method

To evaluate how the uncertainty on individual parameters estimation could impact the determination of the optimal strategy, we have realized a sensitivity analysis. For a given patient, we suppose a normal distribution of parameters λ and ρ . We generate $L = 500$ pairs of parameters (λ, ρ) from this joint distribution. Each pair corresponds to an initial value of lymphocytes T CD4₀. We determine the empirical quartiles of the distribution of the CD4₀ and focus on the pairs inducing values close the first and the third quartiles. Then, for each pair, we simulate the five possible protocols P1 to P5 and compare them to the optimal strategy determined on the mean value of (λ, ρ) . In practice, values of pairs and associated values of CD4 are displayed in Table 5. For the mean value of (λ, ρ) , we determined the optimal strategy to be a first cycle of 2 injections and then cycles of 1 injection, which corresponds to protocol P4. We show in Table 5 the cost of each protocol for each pair of (λ, ρ) , and we put in bold the minimum cost over the five protocols. We can see that protocol P4 achieves the minimum cost for all pairs inducing CD4 values at the first quartile. For pairs inducing CD4 values at the third quartile, the protocol achieving the minimum cost is P5. However, the difference of cost is not huge and P4 actually induces more time spent over the 500 threshold and less than one more injection than P5 on average, which is still acceptable. Overall, this shows that even with some error on the estimation on λ, ρ we would be able to determine a strategy achieving a good balance between clinical criteria.

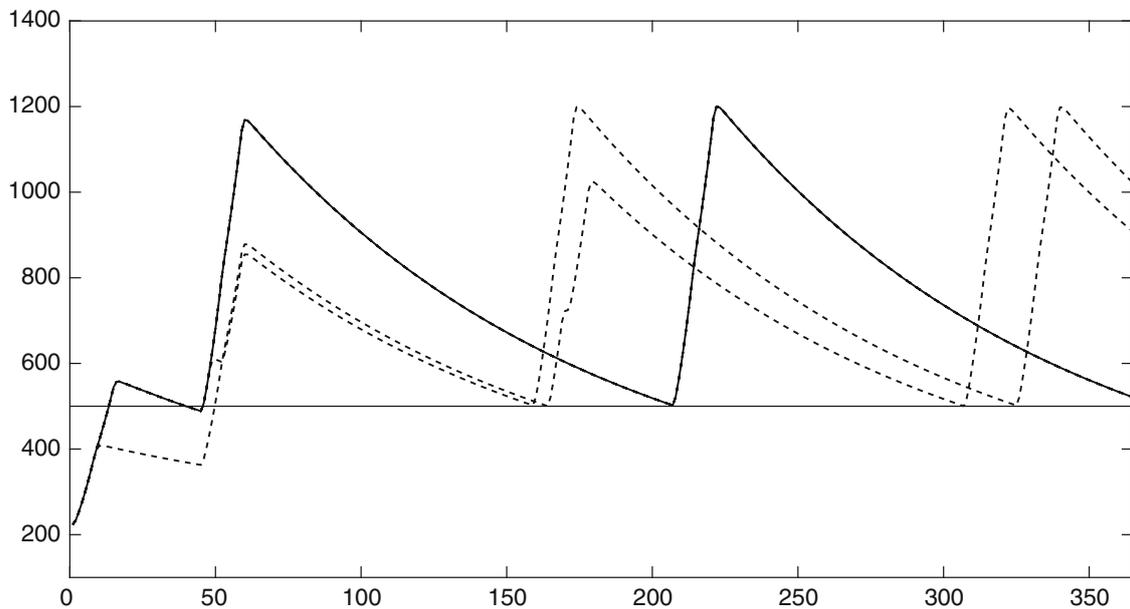
Table 5 Pairs of (λ, ρ) , associated CD4 values and mean cost for protocols P1 to P5

Category	λ	ρ	CD4 ₀	P1	P2	P3	P4	P5
Mean	2.065	2.022	289	6.55	5.54	5.54	4.16	4.95
Q1	1.506	2.305	224	8.59	6.94	6.03	5.20	5.67
Q1	2.062	1.180	223	11.6	9.19	8.52	7.28	8.02
Q1	1.701	1.747	224	8.94	7.31	6.50	5.60	6.40
Q1	2.163	1.078	222	11.9	9.50	8.82	8.04	8.39
Q1	1.737	1.371	224	9.06	7.39	6.64	5.71	6.48
Q1	1.689	1.758	223	8.92	7.31	6.52	5.62	6.40
Q1	1.728	1.689	224	9.00	7.35	6.63	5.71	6.45
Q1	1.426	2.599	222	8.54	6.90	5.98	5.14	5.62
Q1	2.493	0.838	222	13.3	11.0	10.3	8.85	9.76
Q1	1.805	1.542	223	9.23	7.59	6.94	6.36	6.66
Q3	2.160	2.594	337	5.62	4.81	3.88	3.15	3.04
Q3	2.424	1.956	336	5.83	4.99	4.10	3.81	3.21
Q3	2.638	1.625	335	6.10	5.22	4.30	3.93	3.31
Q3	2.219	2.429	337	5.68	4.85	3.93	3.21	3.11
Q3	2.477	1.879	337	5.87	5.04	4.12	3.83	3.21
Q3	2.466	1.896	337	5.86	5.01	4.09	3.82	3.22

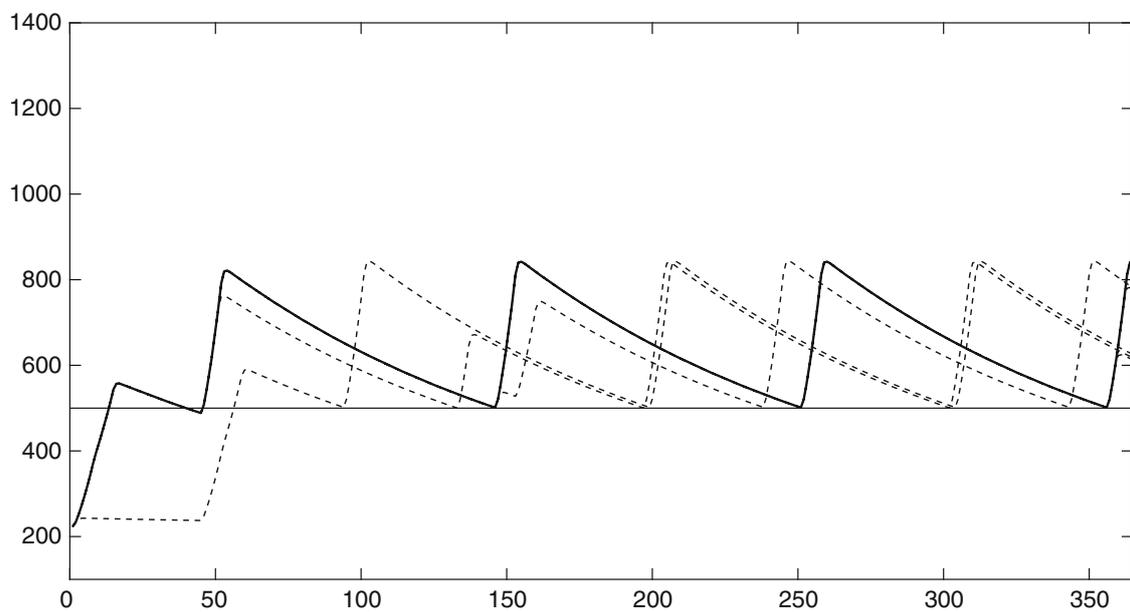
P1 Cycles of 3 injections. *P2* First cycle of 3 injections then cycles of 2 injections. *P3* Cycles of 2 injections. *P4* First cycle of 2 injections then cycles of 1 injection. *P5* Cycles of 1 injection. *P4* Is the optimal protocol for mean value of (λ, ρ)

D Trajectories of Patients B and C

See Figs. 5, 6.



(a)



(b)

Fig. 5 Dynamics of $CD4^+$ T lymphocytes in patient B. Straight line corresponds to the “best” outcome, i.e., when the effect of all injections lasts 7 days. Dashed line corresponds to other possible trajectories, when this effect can last less than 7 days. **a** Dynamics of $CD4^+$ T lymphocytes in patient B under P3, a 2-injections cycles protocol (dose 20). **b** Dynamics of $CD4^+$ T lymphocytes in patient B under the determined optimal strategy

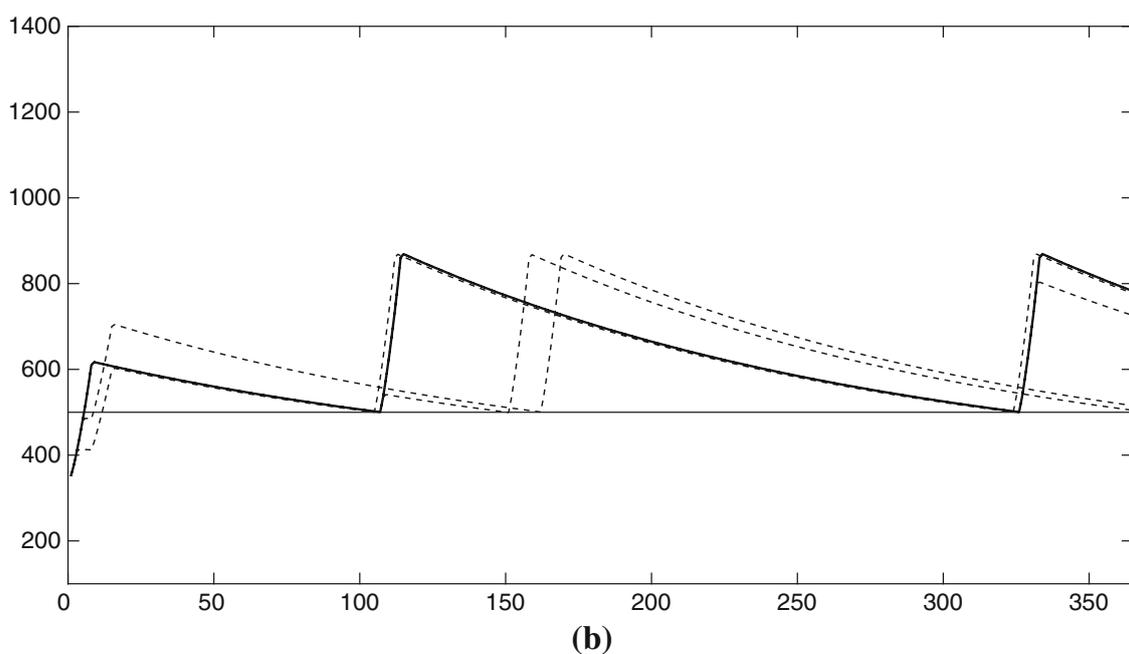
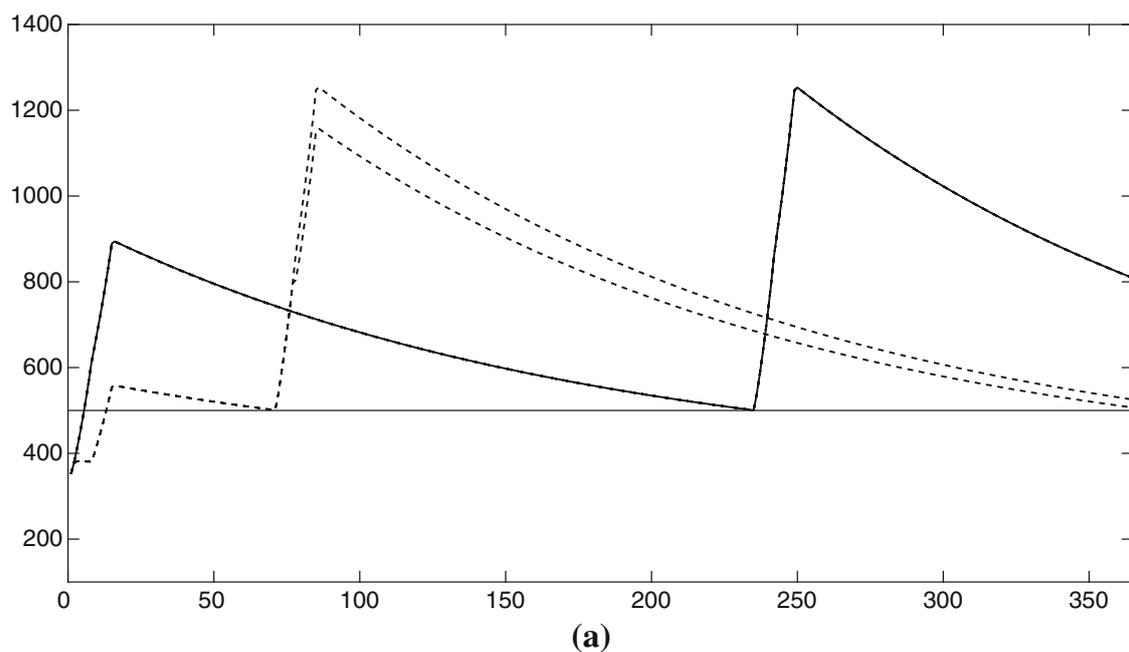


Fig. 6 Dynamics of $CD4^+$ T lymphocytes in patient C. Straight line corresponds to the “best” outcome, i.e., when the effect of all injections lasts 7 days. Dashed line corresponds to other possible trajectories, when this effect can last less than 7 days. **a** Dynamics of $CD4^+$ T lymphocytes in patient C under P3, a 2-injections cycles protocol (dose 20). **b** Dynamics of $CD4^+$ T lymphocytes in patient C under the determined optimal strategy

References

- Camargo JF, Kulkarni H, Agan BK, Gaitan AA, Beachy LA, Srinivas S, He W, Anderson S, Marconi VC, Dolan MJ et al (2009) Responsiveness of T cells to interleukin-7 is associated with higher $CD4^+$ T cell counts in HIV-1-positive individuals with highly active antiretroviral therapy-induced viral load suppression. *J Infect Dis* 199(12):1872–1882

- Cappuccio A, Castiglione F, Piccoli B (2007) Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Math Biosci* 209(1):1–13
- Castiglione F, Piccoli B (2006) Optimal control in a model of dendritic cell transfection cancer immunotherapy. *Bull Math Biol* 68(2):255–274
- Castiglione F, Piccoli B (2007) Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *J Theor Biol* 247(4):723–732
- Costa O, Dufour F, Piunovskiy A (2016) Constrained and unconstrained optimal discounted control of piecewise deterministic markov processes. *SIAM J Control Optim* 54(3):1444–1474
- Davis MH (1984) Piecewise-deterministic markov processes: a general class of non-diffusion stochastic models. *J R Stat Soc Ser B (Methodol)* 46:353–388
- Dufour F, Zhang H (2015) Numerical methods for simulation and optimization of piecewise deterministic markov processes. Wiley, New York
- Eftimie R, Gillard JJ, Cantrell DA (2016) Mathematical models for immunology: current state of the art and future research directions. *Bull Math Biol* 78(10):2091–2134
- Jarne A, Commenges D, Villain L, Prague M, Lévy Y, Thiébaud R et al (2017) Modeling CD4⁺ T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous interleukin 7. *Ann Appl Stat* 11(3):1593–1616
- Lange CG, Lederman MM (2003) Immune reconstitution with antiretroviral therapies in chronic HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 51(1):1–4
- Lavielle M, Mentré F (2007) Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the monolix software. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 34(2):229–249
- Leone A, Rohankhedkar M, Okoye A, Legasse A, Axthelm MK, Villinger F, Piatak M, Lifson JD, Assouline B, Morre M et al (2010) Increased CD4⁺ T cell levels during IL-7 administration of antiretroviral therapy-treated simian immunodeficiency virus-positive macaques are not dependent on strong proliferative responses. *J Immunol* 185(3):1650–1659
- Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, Viard JP, Goujard C, Lelièvre JD, Boué F, Molina JM, Rouzioux C, Avettand-Fénoël V et al (2009) Enhanced T cell recovery in HIV-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest* 119(4):997
- Levy Y, Sereti I, Tambussi G, Routy J, Lelievre J, Delfraissy J, Molina J, Fischl M, Goujard C, Rodriguez B et al (2012) Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Infect Dis* 55(2):291–300
- Lewden C, Chêne G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, Pellegrin JL, Katlama C, Dabis F, Leport C et al (2007) HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 46(1):72–77
- Mackall CL, Fry TJ, Bare C, Morgan P, Galbraith A, Gress RE (2001) IL-7 increases both thymic-dependent and thymic-independent T-cell regeneration after bone marrow transplantation. *Blood* 97(5):1491–1497
- Okamoto Y, Douek DC, McFarland RD, Koup RA (2002) Effects of exogenous interleukin-7 on human thymus function. *Blood* 99(8):2851–2858
- Pappalardo F, Pennisi M, Castiglione F, Motta S (2010) Vaccine protocols optimization: in silico experiences. *Biotechnol Adv* 28(1):82–93
- Prague M, Commenges D, Guedj J, Drylewicz J, Thiébaud R (2013) NIMROD: a program for inference via a normal approximation of the posterior in models with random effects based on ordinary differential equations. *Comput Methods Programs Biomed* 111(2):447–458
- Sereti I, Dunham RM, Spritzler J, Aga E, Proschan MA, Medvik K, Battaglia CA, Landay AL, Pahwa S, Fischl MA et al (2009) IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood* 113(25):6304–6314
- Tan JT, Dudl E, LeRoy E, Murray R, Sprent J, Weinberg KI, Surh CD (2001) IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells. *Proc Natl Acad Sci* 98(15):8732–8737
- Thiebaut R, Drylewicz J, Prague M, Lacabaratz C, Beq S, Jarne A, Croughs T, Sekaly RP, Lederman MM, Sereti I (2014) Quantifying and predicting the effect of exogenous interleukin-7 on CD4⁺ T cells in HIV-1 infection. *PLoS Comput Biol* 10(5):e1003630

- Thiébaud R, Jarne A, Routy JP, Sereti I, Fischl M, Ive P, Speck RF, D'offizi G, Casari S, Commenges D (2016) Repeated cycles of recombinant human interleukin 7 in HIV-infected patients with low CD4 T-cell reconstitution on antiretroviral therapy: results of 2 phase II multicenter studies. *Clin Infect Dis* 62(9):1178–1185
- Vella AT, Dow S, Potter TA, Kappler J, Marrack P (1998) Cytokine-induced survival of activated T cells in vitro and in vivo. *Proc Nat Acad Sci* 95(7):3810–3815

Annexe C : Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts

RESEARCH ARTICLE

Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts

Laura Villain^{1,2,3}  | Daniel Commenges^{1,2,3} | Chloé Pasin^{1,2,3} | Mélanie Prague^{1,2,3} | Rodolphe Thiébaud^{1,2,3}

¹University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux, Population Health Research Center, Team SISTM, Bordeaux, France

²INRIA Bordeaux Sud Ouest, Talence, France

³Vaccine Research Institute (VRI), Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Correspondence

Rodolphe Thiébaud, University Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team SISTM, 33000 Bordeaux, France; or
INRIA Bordeaux Sud Ouest, 33405 Talence, France; or
Vaccine Research Institute (VRI), Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, France.
Email: rodolphe.thiebaud@u-bordeaux.fr

Funding information

Ecole des Hautes Études en Santé Publique; École Normale Supérieure

In human immunodeficiency virus–infected patients, antiretroviral therapy suppresses the viral replication, which is followed in most patients by a restoration of CD4+ T cells pool. For patients who fail to do so, repeated injections of exogenous interleukin 7 (IL7) are experimented. The IL7 is a cytokine that is involved in the T cell homeostasis and the INSPIRE study has shown that injections of IL7 induced a proliferation of CD4+ T cells. Phase I/II INSPIRE 2 and 3 studies have evaluated a protocol in which a first cycle of three IL7 injections is followed by a new cycle at each visit when the patient has less than 550 CD4 cells/ μ L. Restoration of the CD4 concentration has been demonstrated, but the long-term best adaptive protocol is yet to be determined. A mechanistic model of the evolution of CD4 after IL7 injections has been developed, which is based on a system of ordinary differential equations and includes random effects. Based on the estimation of this model, we use a Bayesian approach to forecast the dynamics of CD4 in new patients. We propose four prediction-based adaptive protocols of injections to minimize the time spent under 500 CD4 cells/ μ L for each patient, without increasing the number of injections received too much. We show that our protocols significantly reduce the time spent under 500 CD4 over a period of two years, without increasing the number of injections. These protocols have the potential to increase the efficiency of this therapy.

KEYWORDS

adaptive protocols, HIV, interleukine 7, mechanistic models

1 | INTRODUCTION

Infection by the human immunodeficiency virus (HIV) leads to a decrease of the concentration of CD4+ T lymphocytes (CD4) associated with a deficiency of the immune system, which increases the risk of opportunistic infections.¹ With an effective combination antiretroviral treatment, the viral load becomes undetectable. The CD4 pool is then reconstituted in most cases.² However, this does not happen for some patients³ who are low immunological responders. These patients, who present CD4 counts below 500 cells/ μ L of blood, have a lower life expectancy⁴ and an increase of nonacquired immunodeficiency syndrome conditions, such as cancer or cardiovascular diseases.⁵ To help the reconstitution of the CD4 pool, a treatment based on injections of exogenous interleukin 7 (IL7) has been experimented. The IL7 is a cytokine produced by thymus stromal cells and lymph nodes and is involved in the CD4 homeostasis.^{6,7} Several trials

have demonstrated the safety and the beneficial effect of exogenous IL7 on immune markers.^{8,9,10} Repeated cycles of three injections of IL7 have been evaluated with the aim of maintaining the CD4 counts above 500 cells/ μ L because, in this case, HIV infected subjects have about the same life expectancy as the general population.¹¹ In the phase I/II trials INSPIRE 2 and 3,¹² the repeated cycles of IL7 could indeed maintain CD4 concentration above the limit of 500 cells/ μ L most of the time, although the best adaptive protocol is yet to be determined.

Mechanistic models, based on ordinary differential equations (ODEs), have been applied to model different infectious diseases, eg, modeling of the HIV,¹³⁻¹⁵ the hepatitis C,^{16,17} or the human cytomegalovirus,¹⁸ and other health-related processes.¹⁹ They have also been used to understand and predict the effects of IL7. A first work quantified the effect of exogenous IL7 on the proliferation rate of CD4 cells and showed an additional effect on the cells' survival.²⁰ The model was then extended to fit repeated injections.²¹ Thanks to a population approach with random effects, the models were able to predict future individual responses to new injections of IL7 with a very good accuracy. This opened the opportunity to individualize the strategy of IL7 administration.

Dynamical adaptation of the treatment as a function of the response of the patient has been proposed by Murphy²² and Robins²³ who developed the optimal treatment regime theory. Many papers have followed in this field.²⁴⁻²⁷ Methods based on semi parametric models and dynamic treatment regimens exist.²⁸ However, as Rich et al²⁸ underlined, these methods are not realistic enough and they often miss some important confounders. This issue can be solved by using mechanistic models.²⁹ When an ODE-based mechanistic model is available, the modeled treatment can be adapted using this model. This has been described by Rosenberg et al³⁰ for the supervised treatment interruption strategies, or in the pharmacokinetic-pharmacodynamic field.^{17,31} The optimal control theory can be applied for globally optimizing the treatment regime, which has been proposed by Castiglione and Piccoli,³² and applied to optimizing the treatment of HIV infected patients.^{33,34} However, as noted by Chakraborty and Murphy³⁵ these works do not sufficiently take into account the statistical issues of the problem, ie, model parameters have to be estimated and for efficient estimation and random effects have to be introduced in the statistical model. Such random effect mechanistic model has been applied to tune the dose of an antiretroviral treatment by Prague et al.³⁶

In the present paper, we aim to find efficient adaptive protocols for IL7 administration based on predictions from a random effect mechanistic model proposed in the work of Jarne et al.²¹ Here, we propose realistic protocols that shorten the time spent under the limit of 500 CD4 cells/ μ L and limit the number of IL7 injections. Two approaches will be compared, ie, adapting the criterion for a new cycle based on the risk of falling under 500 CD4 cells/ μ L before the next visit, and adapting the times of control visits. Both of these approaches are based on predictions generated with our random effect mechanistic model at relatively short term to locally optimize the protocols. This is less ambitious than optimal control but is more feasible and the proposed protocols could soon be proposed to real patients. In both approaches, we may or may not adapt also the number of injections per cycle, leading to four possible protocols.

This paper is organized as follows. Section 2 describes the data from INSPIRE 1, 2, and 3, and the design of the protocol for repeated cycles. Section 3 presents the mathematical and statistical features of the model. In Section 4, we describe two prediction-based adaptive protocols and their two variants adapting the number of injections per cycle or not. Section 5 presents the simulation study and its results, while Section 6 shows what the method would have predicted for real data. Section 6 concludes this paper.

2 | DATA

The data used for the mechanistic model are drawn from the INSPIRE 1, 2, and 3 studies.^{8,12} These studies evaluated the effect of injections of IL7 on the CD4 concentration in low immunological responders aged 18 years or more. The patients were included in the study if they were under stable combination antiretroviral treatment for at least one year, had CD4 counts between 100 and 400 cells/ μ L of blood, and had an undetectable viral load for at least 6 months before the beginning of the protocol.

The first study, INSPIRE 1 (initially called simply "INSPIRE"), evaluated the effect of one cycle of injection, which is defined as three injections with one week between each one. Three doses (10, 20, and 30 μ g/Kg) were tested, and a placebo was included, for a total of 21 patients. The INSPIRE 2 and 3 studies evaluated the effect of repeated cycles of injections, using only the 20 μ g/Kg, which was determined to be the most effective without too many side effects.

Overall, the data from 128 patients are used, with regular measurements of the CD4 counts and the marker of proliferation Ki67. The patients had visits at weeks 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, and 12, and then visited every 3 months. The CD4 counts were measured at each visit, while Ki67 counts were measured only at weeks 1, 2, 3, 5, and 12. For the repeated cycles,

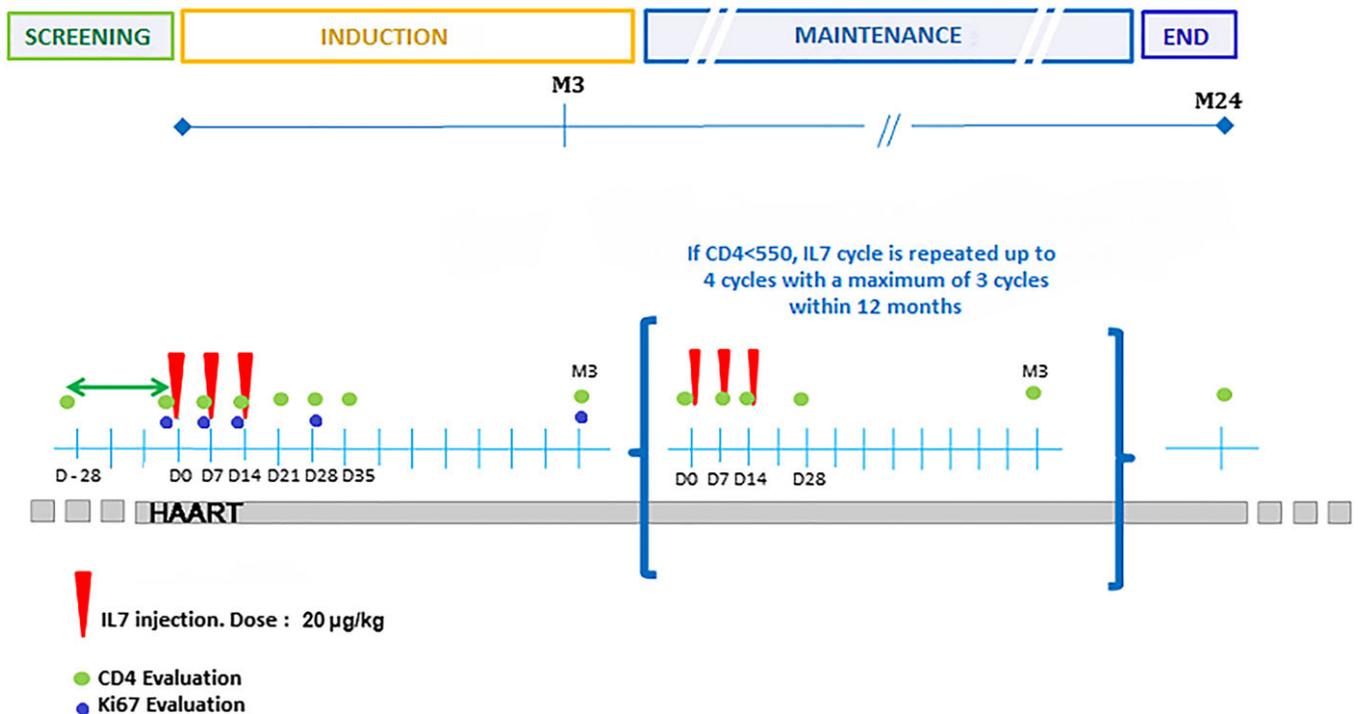


FIGURE 1 Design of INSPIRE 2 study. The screening phase determines the concentrations of CD4 at baseline to include or not the patient. The induction phase starts with a first cycle of three interleukin 7 (IL7) injections at weeks 1, 2, and 3. The maintenance phase then controls the patient every 3 months with a new cycle if the patient is under 550 CD4. The green dots represent the measures of CD4 counts, and blue dots the measures of Ki67 [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

the maintenance phase consisted in repeated visits every 3 months. When the CD4 counts were below 550, a new cycle of injections was administered. The durations of the studies were 12, 24 and 21 months for INSPIRE, INSPIRE 2, and 3, respectively. The design of INSPIRE 2 is presented in Figure 1.

The high heterogeneity of the data in terms of number of injections per cycles, number of cycles received and dose, and the availability of regular measurements of different immunological markers makes this an interesting dataset for modeling. Overall, 197 cycles were administered for 128 patients, with 41 incomplete cycles (one or two injections instead of three). Because the patients had different trajectories of CD4 counts, they had different times of injections in the maintenance phase.

3 | MECHANISTIC MODEL FOR IL7 TREATMENT

3.1 | Modeling of the effect of IL7 injections on CD4 concentration

A mechanistic model for the evolution of the CD4 concentration after repeated IL7 injections was proposed in the work of Jarne et al.²¹ In this paper, a two compartment model was described, with the compartment P for the proliferating cells and the compartment Q for the quiescent cells. This model and the different effects on the parameters have been selected with the approximate Likelihood Cross Validation criteria (LCVa),³⁷ as described in the works of Thiebaut et al.²⁰ and Jarne et al.²¹ The mathematical structure of the model is written as

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \lambda + 2\rho P - \pi Q - \mu_Q Q \\ \frac{dP}{dt} = \pi Q - \rho P - \mu_P P. \end{cases}$$

We allow the parameters to be different from one subject to another. Thus, we denote by ξ^i the vector of parameters of the ODE system, ie, $\xi^i = [\lambda^i, \rho^i, \pi^i, \mu_Q^i, \mu_P^i]$ for patient i ($i = 1, \dots, n$) and by $X^i = (Q(t, \xi^i), P(t, \xi^i))$ his state vector. All of the parameters are positive because they are rates of proliferation, production, and death for cells. Hence, we use a log transformation denoted by a tilde, ie, $\tilde{\xi}_i^i = \log(\xi_i^i)$. The meaning and units of each parameter are detailed in Table 1.

TABLE 1 Parameters of the model and their estimates from the work of Jarne et al²¹ [Correction added on 4 October 2018, after first online publication: the Name and Unit in rows 6-8 and 10 have been corrected]

Parameter	Name	Units	Estimate mean (sd)
λ	Production rate	cells.days ⁻¹	5.32 (0.33)
ρ	Reversion rate	days ⁻¹	2.44 (0.23)
π	Proliferation rate	days ⁻¹	0.06 (0.004)
μ_P	Death rate of P cells	days ⁻¹	0.07 (0.005)
μ_Q	Death rate of Q cells	days ⁻¹	0.08 (0.02)
β_{π_1}	Effect of IL7 on π (Injection 1)	days ⁻¹ . μg^{-1}	0.93 (0.04)
β_{π_2}	Effect of IL7 on π (Injection 2)	days ⁻¹ . μg^{-1}	0.71 (0.04)
β_{π_3}	Effect of IL7 on π (Injection 3)	days ⁻¹ . μg^{-1}	0.23 (0.04)
β_{μ_Q}	Effect of IL7 on μ_Q	days ⁻¹ . μg^{-1}	-0.08 (0.006)
β_C	Cycle effect of IL7	days ⁻¹	-0.16 (0.02)
σ_λ	Standard deviation of random effect on λ	cells.days ⁻¹	0.24 (0.03)
σ_ρ	Standard deviation of random effect on ρ	days ⁻¹	0.52 (0.08)
σ_1	Noise parameter on CD4 cells	cells ^{0.25}	0.29 (0.003)
σ_2	Noise parameter on P cells	cells ^{0.25}	0.28 (0.02)

Abbreviations: IL7, interleukin 7.

The initial condition for subject i is the equilibrium point, ie, $\frac{dQ}{dt}(0, \xi^i) = 0, \frac{dP}{dt}(0, \xi^i) = 0$, which gives the initial points $Q(0, \xi^i) = \frac{\lambda^i(\rho^i + \mu_P^i)}{\pi^i(\mu_P^i - \rho^i) + \mu_Q^i(\rho^i + \mu_P^i)}, P(0, \xi^i) = \frac{\lambda^i \pi^i}{\pi^i(\mu_P^i - \rho^i) + \mu_Q^i(\rho^i + \mu_P^i)}$.

A patient-by-patient inference is inefficient if there is not enough information for each subject; hence, we need a statistical model of the variability of the parameters using both explanatory variables with fixed effects and random effects. It can be written as

$$\begin{cases} \tilde{\lambda}^i(t) = \tilde{\lambda}_0 + l_i \\ \tilde{\pi}^i(t) = \tilde{\pi}_0 + \left[\beta_C \mathbb{1}_{\{C^i(t) > 1\}} + \sum_{k=1}^3 \mathbb{1}_{\{N_t^i = k\}} \beta_{\pi_k} d_i^{0.25} \right] \mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}} \\ \tilde{\rho}^i(t) = \tilde{\rho}_0 + r_i \\ \tilde{\mu}_Q^i(t) = \tilde{\mu}_{Q_0} + \beta_{\mu_Q} f^i(t) d_i^{0.25} \\ \tilde{\mu}_P^i(t) = \tilde{\mu}_{P_0}, \end{cases} \quad (1)$$

where l_i and r_i are normally distributed random effects $l_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\lambda^2)$ and $r_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\rho^2)$; $C^i(t)$ counts the number of cycles and β_C represents the cycle effect, meaning that, after one cycle, the effect of IL7 on the proliferation can be lower; β_{π_k} is the effect of the injection on the proliferation, k being 1, 2, or 3 depending on whether the injection is the first, second, or third of the cycle. The effects on π are constant during 7 days after each injection, and they then disappear. N_t^i counts the number of injections that patient i has received until time t ; thus, $\mathbb{1}_{\{N_t^i - N_{t-7}^i = 1\}}$ is an indicator function taking the value 1 if an injection was administered in the last 7 days. Let T_t^i be the time of the last injection received by the patient i at the time t ; the effect on μ_Q is represented by $\beta_{\mu_Q} f(t)$, with f written as

$$f^i(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } 2 + T_t^i < t \leq 360 + T_t^i \\ 1 - (t - 360)/360, & \text{if } 360 + T_t^i < t \leq 720 + T_t^i \\ 0, & \text{if } 720 + T_t^i < t. \end{cases}$$

In our data, the variables P and Q are not directly observed. The observations correspond to the total number of CD4 and the number of proliferating cells; hence, we also need an observation model. The observation of M biomarkers are related to the solution of the ODE with the function g , ie, $Y_{mq}^i = g_m(\xi^i, t_q)^{0.25} + \epsilon_{mj}^i, m = 1, \dots, M$. Here, $M = 2$, as we observe the CD4 counts and the Ki67 counts. Denoting by Y_{1j}^i the fourth root of the CD4 counts, and by Y_{2k}^i , the Ki67 counts for patient i at times $t_{ij} (j = 1, \dots, J^i)$ and $t_{ik} (k = 1, \dots, K^i)$, respectively. This gives the following observation model:

$$\begin{cases} Y_{1j}^i = [P(t_{ij}, \xi^i) + Q(t_{ij}, \xi^i)]^{0.25} + \epsilon_{1j}^i \\ Y_{2k}^i = P(t_{ik}, \xi^i)^{0.25} + \epsilon_{2k}^i. \end{cases} \quad (2)$$

We assume that noises variables are normally distributed, ie, $\epsilon_{1j}^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_1^2)$, $\epsilon_{2k}^i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_2^2)$. This parameter includes the measurement error and the biological variation not taken into account in the model, eg, the diurnal variation of the CD4 concentration. The fourth root transformation has been applied to make homoscedasticity and normality acceptable.²⁰

3.2 | Inference and estimation

To estimate the parameters of the model, Jarne et al²¹ used the NIMROD program.³⁸ The implemented estimation method is based on penalized log-likelihood maximization. This is a quasi-Bayesian approach in the sense that penalization is built from a priori values for the parameters found in the literature. Then, this penalized log-likelihood is maximized using a Newton-Raphson like algorithm, called robust variance scoring.³⁹ The iterative algorithm stops when the relative distance to maximum criterion is satisfied. The results of this inference are displayed in Table 1. There are enough observations to consider that the posterior distributions are close to normal distribution (in virtue of the Bernstein-von Mises theorem⁴⁰), so that results in Table 1 can be interpreted as summarizing the (marginal) posterior distributions of the parameters by their expectations and their standard deviations.

4 | PREDICTION-BASED ADAPTIVE PROTOCOLS

4.1 | General method

In the original protocol of INSPIRE 2 and 3 studies, which is called the “original” (ORI) protocol, patients start a first cycle of injections, with CD4 counts measurements at the times of injections. There are visits every 3 months. A new cycle is administered if the CD4 counts are below 550 CD4. The aim is to prevent CD4 concentration to fall under 500. Thus, the original protocol is already an adaptive protocol, but because the patients have different CD4 dynamics, this fixed criterion is not always appropriate. If a patient tends to return quickly to his or her baseline concentration, then the margin can be too small and the decision not to administer a new cycle can lead to cross the limit of 500 CD4 shortly after the control. In contrast, for some patients, the CD4 concentration decreases slowly after an injection, and the criterion of 550 CD4 for a new cycle may be too high, which results in unnecessary cycles and visits. Here, we propose protocols that are based on the prediction that can be done with a mechanistic model with the aim of decreasing the time spent under the limit of 500 CD4, while controlling the number of IL7 injections.

We use a mechanistic model that fits the dynamics of CD4 following a cycle of IL7 injections; the fixed effects parameters have been estimated using all observations of the three INSPIRE studies. For the mixed effect parameters, λ and ρ , we have an estimation of the mean of the parameters on the population and the variance of their random effects (σ_λ^2 and σ_ρ^2). With these estimates and the information for the patient i available at the time k , called $H_i^{t_k}$, we used an MCMC algorithm to sample the posterior distribution of the individual parameters λ^i and ρ^i . For given values of the parameters of a patient, we can predict the evolution of his or her CD4 concentration.³⁶ Taking into account the uncertainty on the parameters, we can also compute the distribution of any quantity related to the future CD4 concentration dynamic. This prediction can be used to adapt the treatment. Every time that the patient comes for a control visit, we have access to new data so that $H_i^{t_k} \subset H_i^{t_{k+1}}$; thus, the prediction is more precise as time goes on.

The algorithm used for sampling the random effects of the patient is a Metropolis within Gibbs.⁴¹ At each iteration, λ and ρ are successively sampled. In the Metropolis part of the algorithm, the instrumental function used for the first estimation of the protocol (3-month control) is the posterior law estimated with NIMROD. The standard error of the prior for λ and ρ is the one estimated with NIMROD (respectively, $sd_\lambda = 0.33$ and $sd_\rho = 0.23$; see Table 1) added with the standard error associated with the random effect (respectively, $\sigma_\lambda = 0.24$ and $\sigma_\rho = 0.52$; see Table 1), as the variability comes from both the error of estimation and the interindividuals variability. Then, for each control visit after the first one, the distribution given by the previous MCMC is used as the new prior. The likelihood used in the MCMC procedure is⁴²

$$L_i = \prod_{m=1}^M \prod_{j=1}^{K_m} \frac{1}{\sigma_m \sqrt{2\pi}} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{Y_{mj}^i - g_m(t_j, \xi^i)^{0.25}}{\sigma_m} \right)^2 \right].$$

As presented in the work of van der Vaart,⁴⁰ according to Doob's theorem, the distribution of the parameters $\hat{\xi}^i$ with the data from patient i at time t_k ($H_i^{t_k}$) converges to the Dirac of the true value of the parameters, $\delta(\xi^i)$, when k tends to infinity.

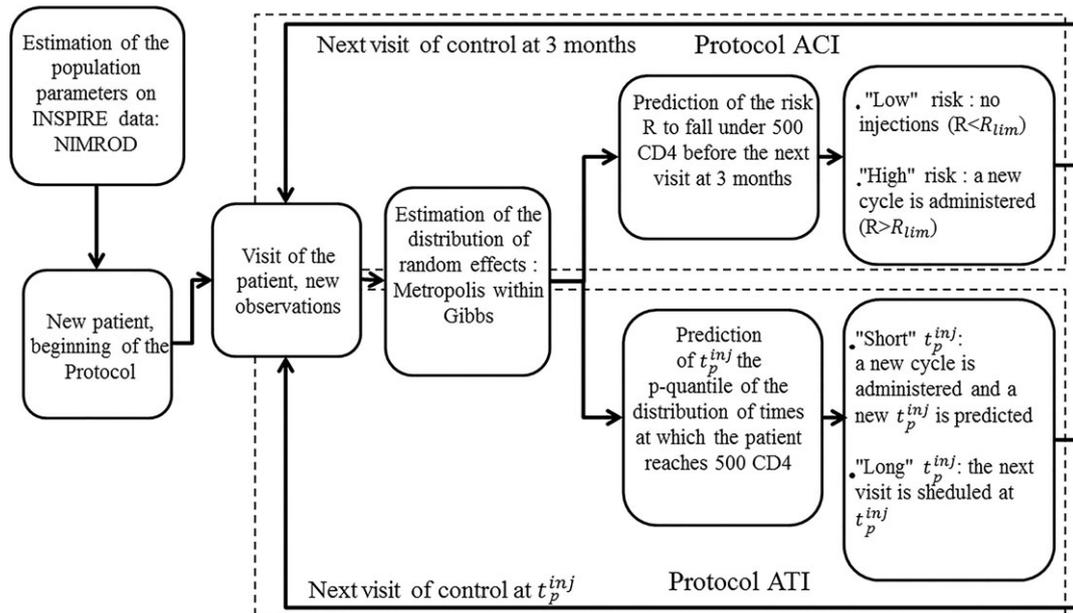


FIGURE 2 Flowchart of the two protocols. Adaptive criterion of injection (ACI) protocol: adaptive criterion protocol, the visits are every 3 months and the decision to administer a new cycle is based on the predicted risk R to fall under 500 CD4 before the next visit. Adaptive time of injection (ATI) protocol: adaptive times protocol, the times of visit are predicted based on the time at which the patient is supposed to reach the 500 CD4 limit, and a new cycle is administered if this predicted time is too short

We propose two prediction-based adaptive approaches; the first is based on an adaptive criterion of injections (ACIs); the second is based on an adaptive time of injections (ATIs). Both approaches have a variant where the number of injections per cycle can be adapted. Figure 2 presents the flowchart of the two approaches.

4.2 | Prediction ability on real data

Before developing and studying prediction-based adaptive protocols, it is essential to study the prediction ability of our model. In this aim, we randomly excluded 10 patients from the data and estimated the parameters of the model on the reduced data set. For each excluded patient, we ran the MCMC algorithm using the estimates from the diminished data set. For an excluded patient i , at each time of control (every 3 months), the MCMC algorithm gives a distribution of CD4 concentration at every time of observation t_j . At each iteration q of the MCMC, we can generate the predicted distribution of observation at each time t_{ij} by computing $CD4_{jq}^i = P(t_{ij}, \xi^{iq}) + Q(t_{ij}, \xi^{iq})$, and adding a noise variable, ie, $Y_{1jq}^i = (CD4_{jq}^i)^{0.25} + e_{1jq}^i$. Figure 3 shows examples of these predicted distributions for four (out of the 10) patients. The black line represents the mean of the future trajectories and the light blue band represents 95% credible intervals; the dark blue band represents 95% predictive interval of observations, and the black dots are the observed values. The 95% credible and predictive intervals were computed by excluding the 2.5% most extreme values of each side of the distribution. If the model is well calibrated, then the black dots should be inside the dark blue band, which is the case here.

To show the good calibration of the predicted distributions, a quantile analysis was done. The process of studying the prediction for 10 excluded patients was repeated 10 times leading to a total of 100 patients, and we analyzed the distributions of the observed data with respect to the predicted distributions by a quantile-quantile plot. The quantiles of the predicted distributions should be the same as the observed quantiles, which was indeed essentially the case, as shown in the quantile-quantile plot presented in the Web Supplementary 1.

4.3 | Protocol with ACIs

The ACI protocol is similar to the original protocol, ie, the patients come every 3 months for a control visit. However, instead of using the fixed criterion of CD4 counts below 550, we predict the risk R that the CD4 concentration will fall

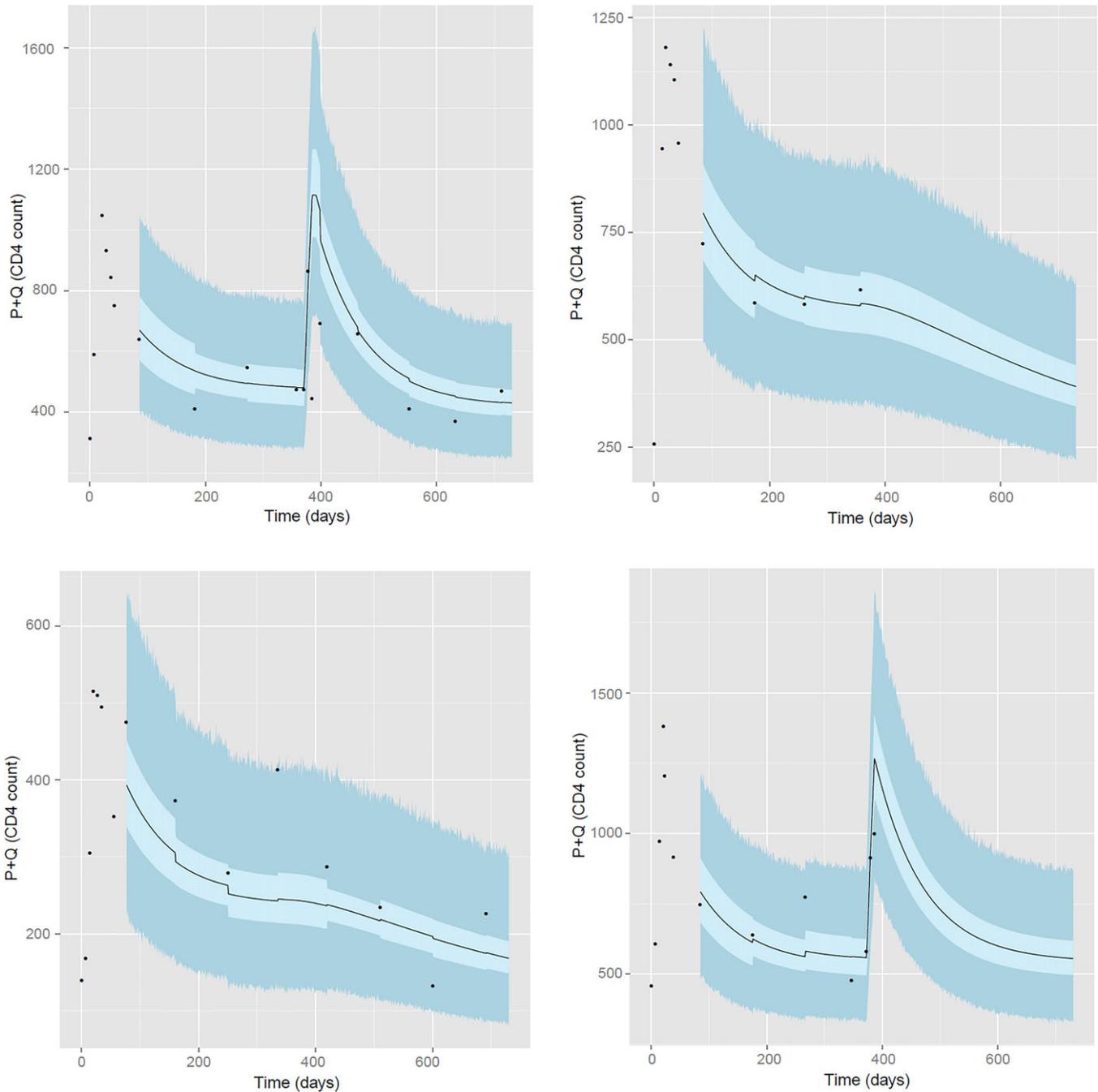


FIGURE 3 Prediction intervals for four random patients. Light blue band: 95% credible interval of trajectories. Dark blue band: 95% predictive interval of observations. Black line: mean of predicted trajectories. Black dots: real-data observations [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

below 500 before the next visit. With the distribution of parameters given by the MCMC algorithm presented in Section 4.1, we can directly have the distribution of CD4 concentration at 3 months, which allows us to compute R

$$R\left(\hat{\xi}^i | H_i^{t_k}\right) = P\left(g_1\left(t_k + t_{\text{visit}}, \hat{\xi}^i\right) > 500 | H_i^{t_k}\right),$$

where t_{visit} is the time between two controls (3 months in INSPIRE studies). If R is larger than a limit risk called R_{lim} (for instance, 10%), a new cycle of injections is administered. If $R < R_{\text{lim}}$, then the patients simply comes back 3 months later. At each visit, the MCMC algorithm is done with new data, and the decision is made with the value of the risk R .

4.4 | Protocol with ATIs

In the ATI protocol, the injections times are adaptive. The patient starts his or her first cycle and then comes back 3 months later. We denote t^{inj} such as $g_1(t^{\text{inj}}, \hat{\xi}^i) = 500$, the time at which the patient will reach the 500 CD4 limit. Then, with the MCMC algorithm, we sample the distribution of t^{inj} and select t^{inj_p} as the p quantile (for instance the 0.1 quantile) of this distribution, ie, $\mathcal{P}(t^{\text{inj}} < t^{\text{inj}_p}) = p$. If t^{inj_p} is larger than a fixed limit (here, 1 month), the patient comes for a new visit at the time t^{inj_p} . If not, then a new cycle is administered immediately and the next time of visit is computed again at the end of the cycle. The time between two cycles is chosen here to be at least 1 month because it is clinically relevant.

4.5 | Adaptive number of injections: ACIC and ATIC protocols

Up to now, the proposed protocols used cycles of three injections. In the work of Jarne et al,²¹ the usefulness of the third injection was questioned. The estimation of the effect of this injection, β_{π_3} , showed that the impact of this injection on the proliferation rate is much smaller compared to the first two injections. A comparison of the simulation of protocols showed that the original protocol with only two injections per cycle reduced the number of injections without impacting the time spent under 500 CD4 or the mean number of CD4. We propose a modification of the ACI and ATI protocols for adapting the number of injections per cycle, a C is added in the end of their names to represent the adaptation inside a cycle, leading to the ACIC and ATIC protocols.

- Protocol ACIC: When a decision for a new cycle is taken, the aim is to decide if the decision to diminish the number of injections will change the decision to inject or not at the next time of control. To do this, we compare the risks to fall under 500 CD4 at the next control visit for a cycle of three, two, or one injection, ie, $R(\hat{\xi}_j^i | H_i^{t_k}) = \mathcal{P}(g_1(\hat{\xi}_j^i, t_k + 2t_{\text{visit}}) > 500 | H_i^{t_k})$, with j ($j = 1, \dots, 3$) being the number of injections of the cycle, and $\hat{\xi}_j^i$ depending on this number of injection as presented in Equation 1. If in any case a cycle of injections would be necessary at the next time of visit, meaning that $R(\hat{\xi}_3^i | H_i^{t_k})$ is superior to the chosen R_{lim} , then we consider that the patient needs a cycle of three injections. If this is not the case, and if both $R(\hat{\xi}_2^i | H_i^{t_k})$ and $R(\hat{\xi}_1^i | H_i^{t_k})$ are inferior to R_{lim} , then a cycle of one injection is administered. If $R(\hat{\xi}_2^i | H_i^{t_k})$ is inferior to R_{lim} but not $R(\hat{\xi}_1^i | H_i^{t_k})$, a cycle of two injections is administered. Moreover, if only $R(\hat{\xi}_3^i | H_i^{t_k})$ is inferior to R_{lim} , a cycle of three injections is administered.
- Protocol ATIC: When a decision for a new cycle is taken, the next t_{inj^*} is calculated for one, two or three injections: $t^{\text{inj}_1 p}$, $t^{\text{inj}_2 p}$ and $t^{\text{inj}_3 p}$. The relative difference between two and three injections is calculated, ie, $d_3 = \frac{t^{\text{inj}_2 p} - t^{\text{inj}_3 p}}{t^{\text{inj}_3 p}}$. If d_3 is superior to d_{lim} , then three injections are administered. If not, then the same process is repeated to choose between one or two injections, ie, $d_2 = \frac{t^{\text{inj}_1 p} - t^{\text{inj}_2 p}}{t^{\text{inj}_2 p}}$, and if d_2 is superior to d_{lim} , here taken at 10% as it is clinically relevant, then two injections are administered; if not, then one injection is administered.

5 | SIMULATION

5.1 | General description

We simulated the different protocols for 150 “pseudopatients” on a 2-year period. The parameter values of these patients were sampled from the posterior distribution of the parameters estimated with NIMROD over the 138 patients of the INSPIRE studies. Because λ and ρ vary between patients, random effects were generated for all patients for these parameters, using the estimated variance of the random effects on the population. Moreover, we applied the inclusion criterion of the INSPIRE studies, keeping only those patients with baseline CD4 counts between 100 and 400. The simulations of the trajectories were done with R with the DeSolve package.⁴³ This package numerically solves the ODE for a given set of parameter values ξ^i , using the “Isodes” method, an interface to the FORTRAN ODE solver bearing the same name.⁴⁴ Observations were generated at times (0, 7, 14, 21, and 55) before the first time of control (day 90) by adding a noise variable (according to Equation (2)) to the value of the trajectories at these times. Each time that we make a decision, the observations are generated to take into account the decision. If a cycle is administered, then the next observations are at the time of injections and at the next time of control; if not, then the next generated observation is only at the next time of control. The total number of CD4 and the number of proliferating cells are observed each time.

For the ACI and ACIC protocols, the values of the risk limit R_{lim} used were 0.05, 0.1, and 0.2. For the ATI and ATIC protocols, we used the 0.05, 0.1, and 0.2 quantiles to obtain t_p^{inj} . The MCMC algorithm was performed with a total of 5000 iterations each time, with a burn-in phase of 1000 and a thinning of 2. The convergence of the chain was controlled with the Heidel diagnostic; the results of the convergence are presented in Web Supplementary 2.

5.2 | Results for the adaptive protocols

To compare the different protocols, we used eight criteria, ie, the mean number of CD4 over the protocol, the time spent under 500 CD4, the number of cycles administered, the number of visits (including the visits for the injections inside a cycle), the number of injections, and the number of cycles of one, two, and three injections (the number of cycles of three injections includes the first cycle, which is not decided by the protocol because it is the start of the protocol and automatically of three injections). The results are presented in Table 2. We considered the value of R_{lim} (for ACI and ACIC) and the p quantile (for ATI and ATIC) as “threshold” because they both represent the limit value for the decision.

Compared to the original protocol (ORI), the proposed protocols highly reduce the time spent under 500 CD4, while the number of visits is comparable (slightly increased for the ACI protocol, and decreased for the ATI and ATIC protocols). The number of injections is increased for the ACI protocol but this increase is not as important when the number of injections per cycle is also adapted (ACIC) while the time spent under 500 CD4 is similar in both ACI and ACIC protocols. The number of injections is similar between the ATI and ORI protocols, while it is reduced by the ATIC protocol.

The mean of CD4 is higher for the ACI and ACIC protocols than the ATI and ATIC protocols (which are similar to the ORI protocol), because the aim of the ATI and ATIC protocols is to start a cycle just before the patient reaches 500 CD4, while the ACI and ACIC protocols have visits of control only every 3 months, which means that the decision to start a new cycle can be taken while the patient could wait before he or she reaches 500 CD4 but not 3 months. This means that, when a new cycle is started, we expect CD4 concentration to be around 500 in the ATI and ATIC protocols, while these concentrations can be higher in the ACI and ACIC protocols. This induces a higher mean of CD4 for ACI and ACIC protocols. This is consistent with the choice of the criterion of interest, namely, the time spent with CD4 concentrations under 500. This choice is justified by clinical results¹¹ and consistency with INSPIRE studies. However, our method can be modified by using other criteria. If it is clinically relevant to consider the mean number of CD4, it could be easily implemented in the decision criterion for adapting the protocol.

The sensitivity analysis on the threshold parameter shows that for the ACI and ACIC protocols, the risk R_{lim} does not significantly impact the results in any of the criteria. For the ATI and ATIC protocols, the p -quantile at 0.05 does not increase the frequency of cycles or visits, but it does reduce the time spent under 500 CD4 on average. The p -quantile 0.2 is no better because it increases the time spent under 500 CD4 but does not reduce the number of cycles.

Figure 4 presents the boxplot of the time spent under 500 CD4, the number of visits, the mean of CD4, and the number of injections for each protocol at the threshold 0.05. This shows that the median of time spent under 500 CD4 is at 0 for each of the proposed protocols. The ATI and ATIC protocols have higher third quantiles than the ACI and ACIC protocols, but the outliers are smaller. This means that the ATI and ATIC protocols are more suitable for patients with difficulties to maintain their CD4 concentrations above 500. Indeed, the ATI and ATIC protocols allow more frequent visits for patients with a fast decrease of CD4 after the end of a cycle compared to the ACI and ACIC protocols, where a minimum delay of 3 months between visits has to be respected. Globally, it is clear that all four protocols have better results for the time spent under 500 CD4 than the ORI protocol. We can also see that all protocols have similar distributions for the three other criteria, but the ACI and ACIC induce higher CD4 means, and the ATIC is lower in number of visits and number of injections.

Figure 5 shows the plot of the dynamic of CD4 for three protocols (ORI, ACI, and ATI) with the threshold 0.1 for two pseudopatients. In this figure, the real trajectory is represented by a dark line and the simulated observations are the black dots. The ORI protocol uses those observations for the decision to administer a new cycle with the criterion of 550 CD4. The proposed adaptive protocols predict a distribution of the random effects, which gives a distribution of CD4 at each time point using those observations. The adaptive protocols use those predicted distributions for the decisions while the ORI protocol relies only on the observation at the current time of control. The 95% credible interval of CD4 is represented by the light blue band, and the decision taken by the proposed adaptive protocols are based on this prediction. For each of those distributions of CD4, the distribution of the observations is also predicted by adding a noise variable to the predicted CD4, as it was done in Section 4.2. The 95% predictive interval of observations is represented by the dark blue band. At each time of control, new information is available; it induces adjustment of the prediction of the random effects, the predicted distribution of CD4, and the predicted observations.

TABLE 2 Comparison of the protocols original (ORI), adaptive criterion of injection (ACI), ACIC, adaptive time of injection (ATI), and ATIC. Eight criteria are presented: the mean number of CD4 (CD4), the time spent under 500 CD4 (T500), the number of cycle (Nb Cycles), the number of visits (Nb visits), the number of injections (Nb inj), and the number of cycle of, respectively, one, two, and three injections (C1, C2, and C3). These are calculated per patient over the two year protocols, and their means and quartiles (or standard error for the mean of CD4) are presented. “Threshold” means R_{lim} (for ACI and ACIC) or p -quantile (for ATI and ATIC)

Protocol	Threshold	CD4 mean (sd)	T500 (days)		Nb Cycles		Nb visits		Nb inj		C ₁		C ₂		C ₃	
			mean [Q1;Q3]	mean [Q1;Q3]	mean [Q1;Q3]	mean [Q1;Q3]										
ORI	-	722 (112)	107 [6;173]	4.5 [3;6]	18 [15;20]	13 [9;18]	0	0	0	0	0	0	0	0	4.5 [3;6]	
ACI	0.05	882 (146)	18 [0;7]	5.9 [4;8]	20 [17;24]	18 [12;24]	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9 [4;8]	
	0.1	866 (143)	19 [0;18]	5.8 [4;8]	20 [17;24]	17 [12;24]	0	0	0	0	0	0	0	0	5.8 [4;8]	
	0.2	837 (137)	21 [0;25]	5.6 [4;8]	20 [17;24]	17 [12;24]	0	0	0	0	0	0	0	0	5.6 [4;8]	
ACIC	0.05	853 (124)	17 [0;7]	6.1 [5;8]	18 [12;24]	15 [8;24]	0.8 [0;2]	1.3 [0;2]	0.8 [0;2]	1.3 [0;2]	0.8 [0;2]	1.3 [0;2]	0.8 [0;2]	1.3 [0;2]	4.0 [1;8]	
	0.1	830 (146)	19 [0;20]	6.0 [5;8]	18 [12;24]	15 [7;24]	0.9 [0;2]	1.2 [0;2]	0.9 [0;2]	1.2 [0;2]	0.9 [0;2]	1.2 [0;2]	0.9 [0;2]	1.2 [0;2]	3.9 [1;8]	
	0.2	804 (130)	23 [0;26]	5.8 [4;8]	17 [11;23]	14 [7;23]	0.9 [0;2]	1.1 [0;2]	0.9 [0;2]	1.1 [0;2]	0.9 [0;2]	1.1 [0;2]	0.9 [0;2]	1.1 [0;2]	3.8 [1;7]	
ATI	0.05	785 (71)	13 [0;18]	5.0 [4;7]	16 [13;20]	15 [12;21]	0	0	0	0	0	0	0	0	5 [4;7]	
	0.1	764 (67)	19 [0;32]	4.9 [3;6]	15 [12;18]	15 [9;18]	0	0	0	0	0	0	0	0	4.9 [3;6]	
	0.2	743 (64)	28 [0;48]	4.7 [3;6]	15 [11;18]	14 [9;18]	0	0	0	0	0	0	0	0	4.7 [3;6]	
ATIC	0.05	769 (72)	16 [0;24]	5.4 [4;7]	12 [10;14]	12 [8;14]	0.6 [0;1]	3.5 [2;5]	0.6 [0;1]	3.5 [2;5]	0.6 [0;1]	3.5 [2;5]	0.6 [0;1]	3.5 [2;5]	1.4 [1;2]	
	0.1	744 (71)	23 [0;33]	5.1 [4;7]	12 [9;14]	11 [8;14]	0.6 [0;1]	3.3 [2;5]	0.6 [0;1]	3.3 [2;5]	0.6 [0;1]	3.3 [2;5]	0.6 [0;1]	3.3 [2;5]	1.3 [1;2]	
	0.2	716 (72)	36 [0;60]	4.9 [3;7]	12 [9;14]	11 [6;14]	0.5 [0;1]	3.0 [1;5]	0.5 [0;1]	3.0 [1;5]	0.5 [0;1]	3.0 [1;5]	0.5 [0;1]	3.0 [1;5]	1.4 [1;2]	

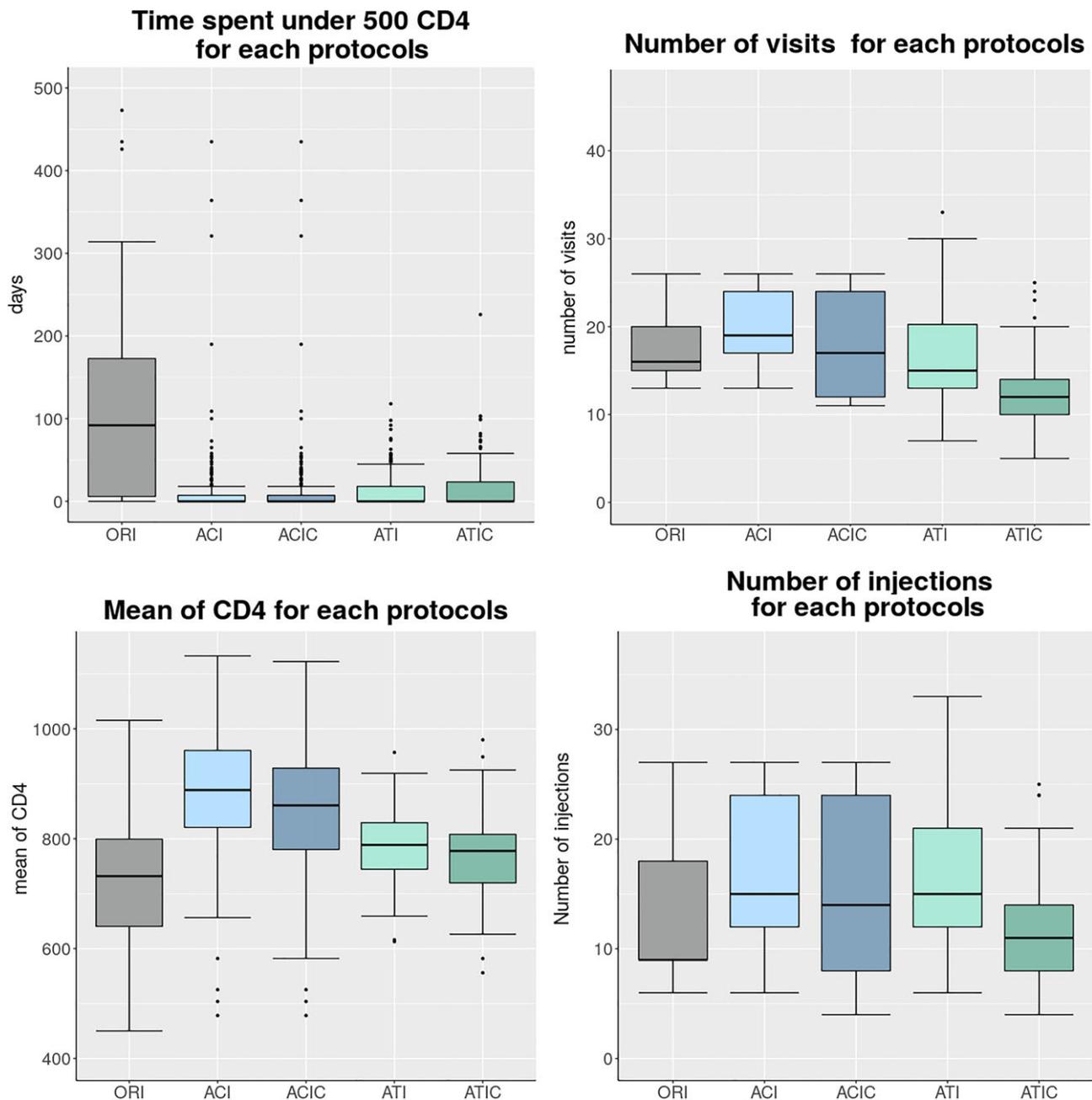


FIGURE 4 Boxplot of time spent under 500 CD4, number of visits, mean number of CD4, and number of injections for each protocol at the threshold 0.05. ACI, adaptive criterion of injection protocol; ATI, adaptive time of injection protocol; ORI, original protocol [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

For Patient 1, the ORI protocol predicts a cycle of injection at the second, third, and seventh visits. However, these cycles are unnecessary as the decrease of CD4 in this patient is very slow. The ACI protocol correctly predicts that a new cycle will be necessary only at the fifth visit. The ATI protocol predicts a new cycle at a slightly larger time and has the advantage of having only two visits for a control, instead of eight for the other protocols.

Patient 2 has an opposite problem, as the ORI protocol fails to detect that a new cycle was necessary, eg, at the first visit, resulting in a long time spent under 500 CD4. In contrast, the ACI and ATI protocols correctly predict that a new cycle is necessary. Again, the number of control visits is reduced in the ATI protocol, which yields accurate times of control.

In Web Supplementary 3, the rate of error, defined as the number of times the decision made is not the optimal, is analyzed. Overall, the rate of time when the algorithm made a decision causing the patient to spend some time under 500 CD4 is extremely low for the ACI and ACIC protocols (between 0.1% and 6%). For the ATI and ATIC protocols, it corresponds to the risk taken (5% at the p -quantile of 0.05), while this rate was at 47% for the ORI protocol. The rate of

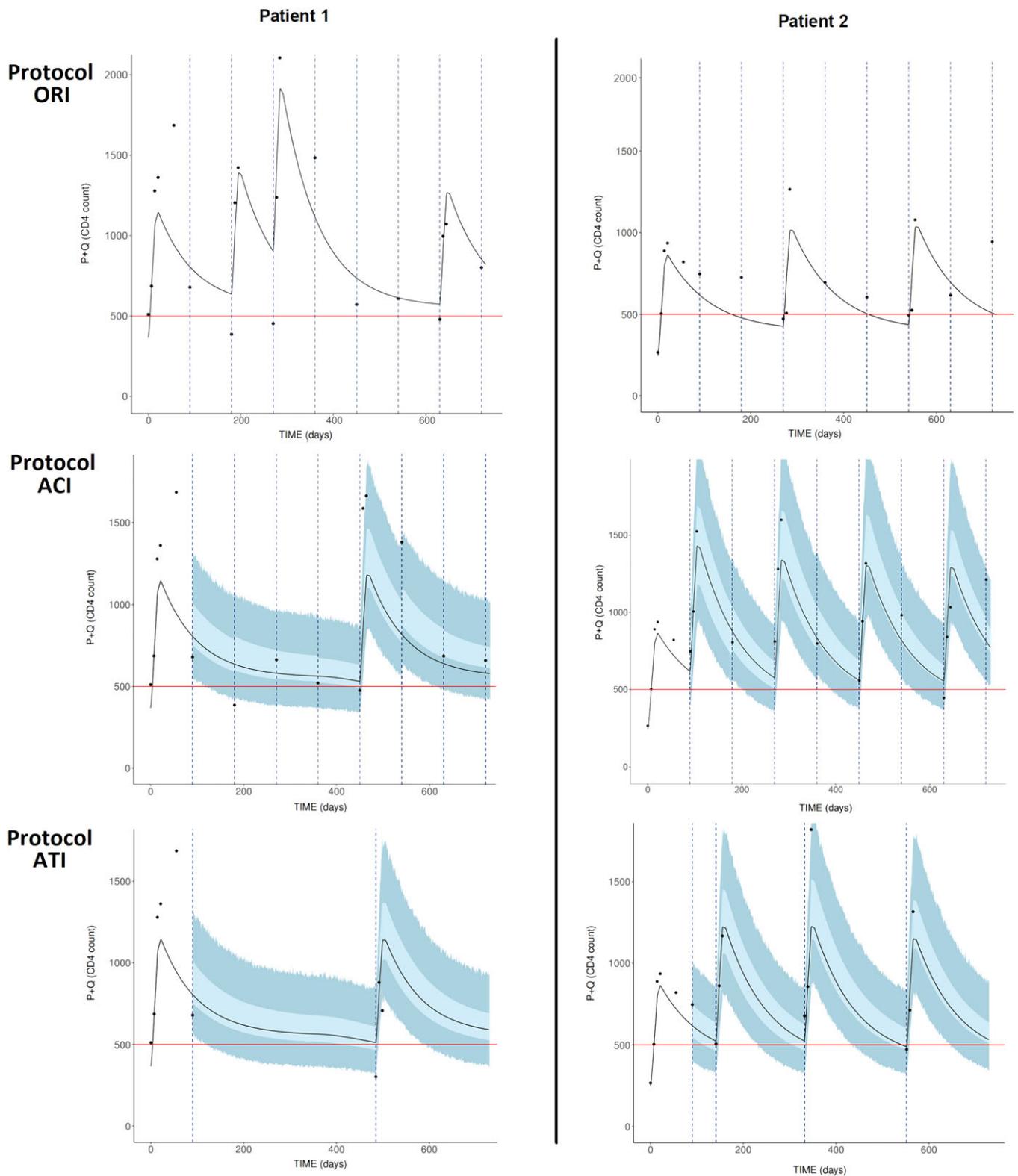


FIGURE 5 Comparison of the three protocols for two random patients. Dots: observations. Black line: simulated trajectory. Horizontal line: limit of 500 CD4. Vertical dashed lines: times of controls. Light band: 95% credible interval of trajectories. Dark band: 95% predictive interval of observations. ACI, adaptive criterion of injection protocol; ATI, adaptive time of injection protocol; ORI, original protocol [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

mistake when the algorithm predicts a new cycle for the ACI and ACIC protocols while it could have waited is higher than the ORI protocol; although, this has less impact because this decision can be compensated at the next visit. The rate of time when the ATI and ATIC predicted a time of visit too short is around 10%, but this also has less impact because it simply means that the patient has one visit without injections.

Overall, the ATIC protocol with the p -quantile at 0.05 achieves the best balance between all criteria, with a time spent under 500 CD4 among the lowest, and with the number of injections and visits also among the lowest. Compared with the ORI protocol, the ATIC divided the time spent under 500 CD4 by around six, and spared six visits and one injection over a period of two years. However, an analysis done in Web Supplementary 4 shows that, for the patients who have low CD4 at baseline, the ATI protocol with the p -quantile at 0.05 is the best protocol because, in these patients, we cannot afford to reduce the number of injections per cycle.

6 | CONCLUSION

The very good ability of the mechanistic model to predict CD4 concentrations after a short learning phase to identify individual parameters allows us to embark on optimizing the IL7 administration for each individual patient. Based on this model, we have proposed adaptive protocols with the aim to optimize a criterion, here, the time spent under 500 CD4 cells/ μ L, using the minimum number of IL7 injections. The simulation of pseudopatients showed that the four proposed protocols succeeded in doing so, reducing the time spent under 500 CD4 cells/ μ L with a number of injections similar or lower compared to the original protocol.

Compared with classical approaches that are based on optimal control, our approach presents several advantages. First, the parameters are not considered to be known and the adaptation of the IL7 injections is done while the estimations of the individual parameters and the predictions are improved with new observations. This dynamic approach is also referred as dynamic drug monitoring in the work of Murphy et al.²⁵ Second, the statistical approach of treatment optimization that we propose is less computationally demanding because we are not looking for an optimal strategy over the space of all potential strategies.⁴⁵ Rather, we are optimizing the strategy according to that patient's characteristics, by learning the random effects values as information increases. In our application, this was very relevant because we could take into account the diversity of response of the patients.

The success of the proposed approach in this application is due to the validity of the predictions that are obtained after a short learning phase for every patient. However, model misspecification could seriously weaken any optimization of the treatment strategy. Here, the model used was clearly the best model over a series of models tested in this context.²¹ The stochasticity was mainly due to inter-individuals variability captured through two parameters (λ and ρ), the other parameters are fixed at the value estimated in Jarne et al.²¹ and presented in Table 1. Any additional stochasticity, requiring, for instance, to deal with stochastic differential equations, would compromise the feasibility of the approach in a real clinical setting.

The clinical perspective is an evaluation of the adaptive strategy with a standard protocol of injection to confirm the benefit of this intervention on all other immunological markers, such as in the work of Lévy et al,⁹ before going to a larger trial to evaluate the impact on clinical outcomes. More generally, this work shows how mechanistic model can help increasing the efficiency of therapies in realistic contexts where patients may respond differently to treatments.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the investigators involved in the INSPIRE trials (Jean-Pierre Routy, Irini Sereti, Margaret Fischl, Prudence Ive, Roberto F. Speck, Gianpiero D'Offizi, Salvatore Casari, Sharne Foulkes, Ven Natarajan, Thérèse Croughs, Jean-François Delfraissy, Guiseppe Tambussi, Yves Levy, and Michael M. Lederman). We thank the Mésocentre de Calcul Intensif Aquitain (MCIA) of the Université de Bordeaux and of the Université de Pau et des Pays de l'Adour for parallel computing and financial support. Laura Villain gets a PhD grant from Ecole des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) and Chloé Pasin from Ecole Nationale Supérieure (ENS).

ORCID

Laura Villain  <http://orcid.org/0000-0003-4208-900X>

REFERENCES

1. Haase AT. Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues. *Annu Rev Immunol.* 1999;17(1):625-656.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus Indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med.* 1997;337(11):725-733.
3. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133(6):401-410.
4. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372(9635):293-299.
5. CASCADE Collaboration, et al. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS.* 2006;20(5):741-749.
6. Beq S, Delfraissy JF, Theze J. Interleukin-7 (IL-7): immune function, involvement in the pathogenesis of HIV infection and therapeutic potential. *Eur Cytokine Netw.* 2004;15(4):279-289.
7. Vassena L, Proschan M, Fauci AS, Lusso P. Interleukin 7 reduces the levels of spontaneous apoptosis in CD4+ and CD8+ T cells from HIV-1-infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(7):2355-2360.
8. Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest.* 2009;119(4):997-1007.
9. Lévy Y, Sereti I, Tambussi G, et al. Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2012;55(2):291-300.
10. Sereti I, Dunham R, Spritzler J, et al. IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood.* 2009;113(25):6304-6314.
11. Lewden C, Chêne G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46(1):72-77.
12. Thiébaud R, Jarne A, Routy J-P, et al. Repeated cycles of recombinant human interleukin 7 in HIV-infected patients with low CD4 T-cell reconstitution on antiretroviral therapy: results of 2 phase II multicenter studies. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1178-1185.
13. Perelson AS, Ribeiro RM. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biol.* 2013;11(1):96.
14. De Boer RJ, Perelson AS. Quantifying T lymphocyte turnover. *J Theor Biol.* 2013;327:45-87.
15. Lavielle M, Samson A, Fermin AK, Mentré F. Maximum likelihood estimation of long-term HIV dynamic models and antiviral response. *Biometrics.* 2011;67(1):250-259.
16. Guedj J, Rong L, Dahari H, Perelson AS. A perspective on modelling hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2010;17(12):825-833.
17. Ke R, Loverdo C, Qi H, Sun R, Lloyd-Smith JO. Rational design and adaptive management of combination therapies for hepatitis C virus infection. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(6):e1004040.
18. Kepler GM, Banks HT, Davidian M, Rosenberg ES. A model for HCMV infection in immunosuppressed patients. *Math Comput Model.* 2009;49(7-8):1653-1663.
19. Crauste F, Pujo-Menjouet L, Génieys S, Molina C, Gandrillon O. Adding self-renewal in committed erythroid progenitors improves the biological relevance of a mathematical model of erythropoiesis. *J Theor Biol.* 2008;250(2):322-338.
20. Thiébaud R, Drylewicz J, Prague M, et al. Quantifying and predicting the effect of exogenous interleukin-7 on CD4+ T cells in HIV-1 infection. *PLoS Comput Biol.* 2014;10(5):e1003630.
21. Jarne A, Commenges D, Villain L, Prague M, Lévy Y, Thiébaud R. Modeling CD4+ T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous interleukin 7. *Ann Appl Stat.* 2017;11(3):1593-1616.
22. Murphy SA. Optimal dynamic treatment regimes. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 2003;65(2):331-355.
23. Robins JM. Optimal structural nested models for optimal sequential decisions. In: *Proceedings of the Second Seattle Symposium in Biostatistics: Analysis of Correlated Data.* New York, NY: Springer Science+Business Media Inc; 2004;189-326.
24. Huang X, Ning J, Wahed AS. Optimization of individualized dynamic treatment regimes for recurrent diseases. *Statist Med.* 2014;33(14):2363-2378.
25. Murphy SA, Lynch KG, Oslin D, McKay JR, TenHave T. Developing adaptive treatment strategies in substance abuse research. *Drug Alcohol Depend.* 2007;88:S24-S30.
26. Petersen ML, Deeks SG, van der Laan MJ. Individualized treatment rules: generating candidate clinical trials. *Statist Med.* 2007;26(25):4578-4601.
27. Moodie E, Richardson T, Stephens DA. Demystifying optimal dynamic treatment regimes. *Biometrics.* 2007;63(2):447-455.
28. Rich B, Moodie E, Stephens DA. Optimal individualized dosing strategies: a pharmacologic approach to developing dynamic treatment regimens for continuous-valued treatments. *Biom J.* 2016;58(3):502-517.
29. Prague M, Commenges D, Gran JM, et al. Dynamic models for estimating the effect of HAART on CD4 in observational studies: application to the Aquitaine cohort and the Swiss HIV cohort Study. *Biometrics.* 2017;73(1):294-304.
30. Rosenberg ES, Davidian M, Banks HT. Using mathematical modeling and control to develop structured treatment interruption strategies for HIV infection. *Drug Alcohol Depend.* 2007;88:S41-S51.
31. Toffoli G, Corona G, Basso B, Boiocchi M. Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(7):441-466.

32. Castiglione F, Piccoli B. Optimal control in a model of dendritic cell transfection cancer immunotherapy. *Bull Math Biol.* 2006;68(2):255-274.
33. Banks HT, Jang T, Kwon HD. Feedback control of HIV antiviral therapy with long measurement time. *Int J Pure Appl Math.* 2011;66(4):461-485.
34. Croicu AM. Short- and long-term optimal control of a mathematical model for HIV infection of CD4⁺ T cells. *Bull Math Biol.* 2015;77(11):2035-2071.
35. Chakraborty B, Murphy SA. Dynamic treatment regimes. *Annu Rev Stat Its Appl.* 2014;1:447-464.
36. Prague M, Commenges D, Drylewicz J, Thiébaud R. Treatment monitoring of HIV-infected patients based on mechanistic models. *Biometrics.* 2012;68(3):902-911.
37. Commenges D, Joly P, Gégout-Petit A, Liqueur B. Choice between semi-parametric estimators of Markov and non-Markov multi-state models from coarsened observations. *Scand J Stat.* 2007;34(1):33-52.
38. Prague M, Commenges D, Guedj J, Drylewicz J, Thiébaud R. NIMROD: a program for inference via a normal approximation of the posterior in models with random effects based on ordinary differential equations. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013;111(2):447-458.
39. Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Proust C, Guedj JA. Newton-like algorithm for likelihood maximization: the robust-variance scoring algorithm. arXiv preprint math/0610402; 2006.
40. van der Vaart AW. *Asymptotic Statistics.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
41. Gilks WR, Best NG, Tan KKC. Adaptive rejection metropolis sampling within Gibbs sampling. *Appl Stat.* 1995;45(4):455-472.
42. Guedj J, Thiébaud R, Commenges D. Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV. *Biometrics.* 2007;63(4):1198-1206.
43. Soetaert K, Petzoldt T, Setzer RW. Solving differential equations in R: package deSolve. *J Stat Softw.* 2010;33(9).
44. Hindmarsh AC. *Ordinary Differential Equation System Solver.* Livermore, CA: Lawrence Livermore National Laboratory; 1992.
45. Pasin C, Dufour F, Villain L, Zhang H, Thiébaud R. Controlling IL-7 injections in HIV-infected patients. arXiv preprint arXiv:1801.06227; 2018.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Villain L, Commenges D, Pasin C, Prague M, Thiébaud R. Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts. *Statistics in Medicine.* 2018;1-15. <https://doi.org/10.1002/sim.7957>

Web supplementary: Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts

Laura Villain*^{1,2,3} | Daniel Commenges^{1,2,3} | Chloé Pasin^{1,2,3} | Mélanie Prague^{1,2,3} | Rodolphe Thiébaud^{1,2,3}

¹Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team SISTM, UMR 1219 146 rue Léo Saignat, Bordeaux France

²INRIA Bordeaux Sud Ouest, Talence, France

³Vaccine Research Institute, VRI, Hôpital Henri Mordor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil, France

Correspondence

*Rodolphe Thiebaud Email: rodolphe.thiebaud@u-bordeaux.fr

Present Address

INSERM U1219, ISPED, Univ. Bordeaux, 146 Rue Leo Saignat, 33076 Bordeaux, France

Summary

This document is the web supplementary for the article "Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts". The first one presents the prediction ability of our proposed method on the real data from the INSPIRE studies. The second shows how the convergence of the MCMC chains was tested. The third introduces several indicators to verify the goodness of prediction on the simulation and comment those indicators. The fourth and last one presents the difference of response to the treatment depending on the CD4 levels at baseline.

KEYWORDS:

HIV, Interleukine 7, Adaptive protocols, Mechanistic models

WEB SUPPLEMENTARY 1: PREDICTION ABILITY ON REAL DATA

To assess the predictive ability on the INSPIRE data, we randomly excluded 10 patients of the data set and then estimated with NIMROD the population parameters without these patients. We then considered the excluded patients as "new patients", and used the first observations to estimate their random effects as described in section 4.2. With this estimation, we computed the predicted distribution of observations, by computing $CD4_{jq}^i = P(t_{ij}, \xi^{iq}) + Q(t_{ij}, \xi^{iq})$, and adding a noise parameter: $Y_{1jq}^i = (CD4_{jq}^i)^{0.25} + \epsilon_{1jq}^i$. At each time of control, the information is updated and the prediction adjusted with the new information. The observations are then compared with the prediction made with the previously available data. We repeated this process 10 times, to have a total of 100 patients. We compared the quantiles of the predicted distributions to the observed quantiles with a QQ-plot presented in Figure 1 . It shows that the two quantiles are indeed the same, which confirms the good prediction ability on real data of our method.

WEB SUPPLEMENTARY 2: CONVERGENCE OF THE MCMC ALGORITHM

The Heigel diagnostic was run for each of the times the MCMC algorithm is applied. This diagnostic tests if the sampled values come from a stationary distribution. This test is passed for 99% of the times on both parameters. This test was run using the CODA package¹ on R.

⁰Abbreviations:

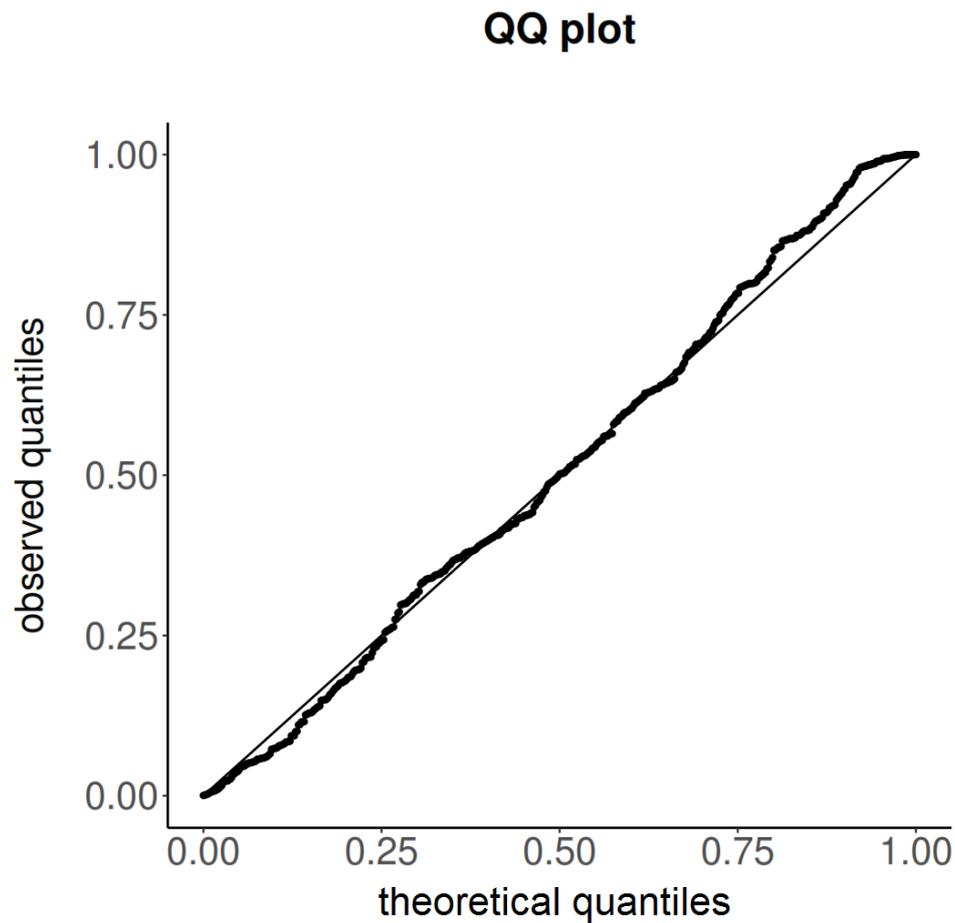


FIGURE 1 QQ plot of the observed quantiles of the observation on real Data of Y_{1jk} among the predicted distribution of the observations by the MCMC algorithm.

Some other diagnostics of convergence were tested, but as they are visual diagnostic only a limited number of chains were verified. The following Figure 2 presents these diagnostics for ρ and λ for a random patient.

The first plot is the Geweke plot, representing the consistency of the chain, the points should be between the two dashed lines if the mean of the chain stays constant between different segments of the chain. The trace represents the variation of the parameter through the iterations and should not show any patterns. Then, the density of the parameters should have a normal shape.

WEB SUPPLEMENTARY 3: GOODNESS OF PREDICTION

We can evaluate if the algorithm takes a "bad decision" with 4 values:

- For the ACI and ACIC Protocols, we calculated N_{01} , the number of times the protocol resulted in not administering a cycle, but the patient reached the 500 CD4 limit before the next control. We computed the proportion of this error by dividing N_{01} by the number of times the protocol predicted not to administer a cycle, N_0 . If this value is high, then the protocol is not sensitive enough.
- For the ACI and ACIC Protocols, we calculated N_{10} , the number of times the protocol resulted in administer a new cycle, but the patient would not have reached the 500 CD4 limit without a cycle of injections. We computed the proportion of this error by dividing N_{10} by the number of times the protocol predicted to administer a cycle, N_1 . If this value is high, then the protocol is not specific enough.

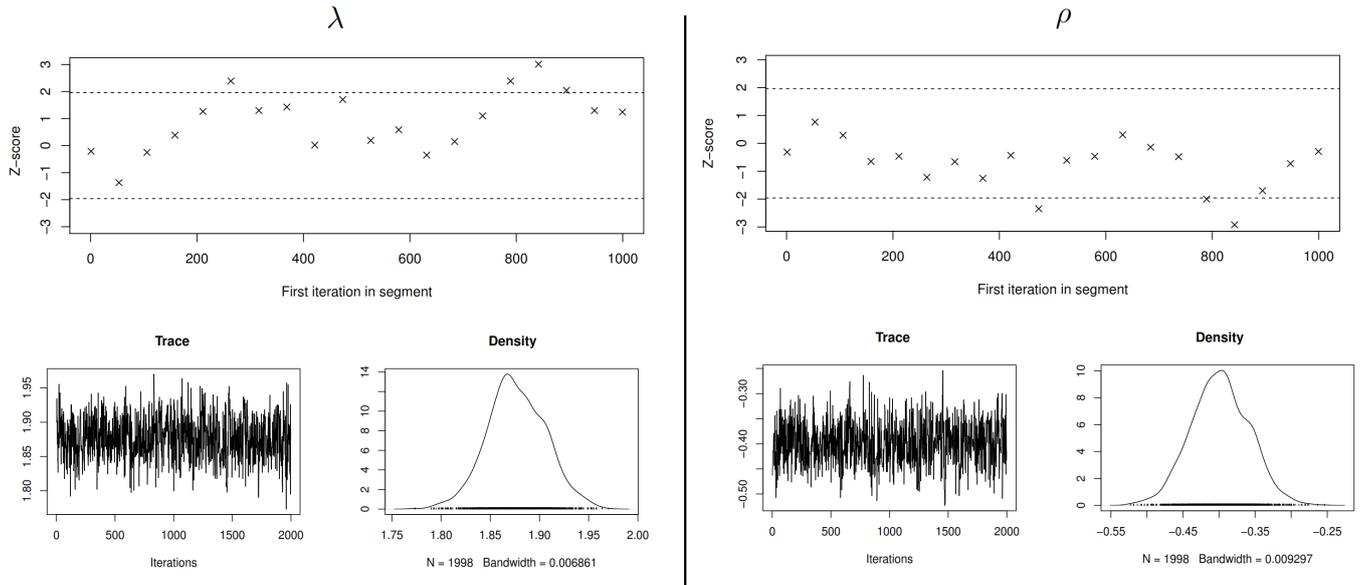


FIGURE 2 Geweke plot, trace and density of the MCMC chain for λ and ρ of a random patient

- For the ATI and ATIC Protocols, we calculated $N_{t_{\text{long}}}$, the number of times when the protocol predicted a t^{inj_p} but the patient reached the limit of 500 CD4 before this time.
- For the ATI and ATIC Protocols, we calculated $N_{t_{\text{short}}}$, the number of time when the protocol predicted a t^{inj_p} but when the patient comes at this predicted time, a cycle is not necessary then it is not administered.

For the first two values, N_{01} and N_{10} , we can calculate them for the ORI protocol as well, as the protocols ACI and ORI are similar in the way that they have the same times of controls and they predict if a new cycle should be administered or not. The number $\frac{N_{\text{error}}}{N_{\text{tot}}}$ represents the rate of total error, although it doesn't mean the same thing for the ACI ($N_{\text{error}} = N_{10} + N_{01}$) and for the ATI ($N_{\text{error}} = N_{t_{\text{short}}} + N_{t_{\text{long}}}$) protocols. Table 1 presents the different values.

These results show that on the ORI protocol, when the decision is taken not to administer a new cycle, half of the time (0.5) it is a mistake. On the protocol ACI, this rate is around 0.001 for the risk R at 0.05, and around 0.015 for the risks R at 0.1 and 0.2, meaning that the rate of error is strongly reduced. For the ACIC protocol, the results are similar except that sensibility is decreased (up to 0.06 of mistakes at the risk 0.2) because the number of observations is reduced thus the estimations are slightly less precise.

For the decision for a new cycle of injection, the rate of mistakes is at 0.38 for the risk R at 0.05 and is reduced when R increase, up to 0.27 which is similar to the ORI protocol. Even if this rate seems high, this does not mean that our algorithm makes bad predictions: if the true value of CD4 at the next visit is higher than 500, but close to it, then the algorithm can predict correctly the value of CD4, but because we look at the queue of the distribution (the last 5, 10 or 20 % of the distribution of CD4) the protocols still make the decision for a new injection. The protocols are implemented this way because having an injection too soon might have no consequences as in most cases it is compensated at the next visit, while it is important to reduce the rate N_{01} as they mean that the patient spends some time under 500 CD4, which is what we want to avoid.

The results between the ATI and ATIC protocols are similar, with a proportion of N_{short} around 0.1, and a proportion of N_{long} at 0.05 for the p-quantile 0.05, 0.1 for the p-quantile 0.1 and 0.2 for the p-quantile 0.2. Even if this rate of mistakes seems high, this does not have an important impact most of the time, as when the time predicted is too long (N_{long}), then the patient fall under 500 CD4 before the predicted control time, but it is most of the time by only a few days and as the section 5 describes, the number of time spent under 500 CD4 is still low in average.

TABLE 1 Evaluation of the decision taken for the four proposed protocols (ACI, ACIC, ATI and ATIC) and the original protocol (ORI), at the threshold 0.05, 0.1 and 0.2.

Protocol	Threshold	$\frac{N_{0t}}{N_0}$	$\frac{N_{1t}}{N_1}$	$\frac{N_{long}}{N_{tot}}$	$\frac{N_{short}}{N_{tot}}$	$\frac{N_{error}}{N_{tot}}$
		mean (sd)	mean (sd)	mean (sd)	mean (sd)	mean (sd)
ORI	-	0.47 (0.38)	0.25 (0.36)	-	-	0.27 (0.13)
	0.05	0.001 (0.01)	0.38 (0.38)	-	-	0.19 (0.16)
ACI	0.1	0.017 (0.10)	0.36 (0.37)	-	-	0.18 (0.15)
	0.2	0.015 (0.05)	0.27 (0.35)	-	-	0.11 (0.11)
ACIC	0.05	0.010 (0.08)	0.40 (0.37)	-	-	0.22 (0.18)
	0.1	0.038 (0.15)	0.36 (0.36)	-	-	0.20 (0.15)
	0.2	0.060 (0.16)	0.29 (0.34)	-	-	0.17 (0.14)
ATI	0.05	-	-	0.05 (0.14)	0.07 (0.15)	0.12 (0.19)
	0.1	-	-	0.11 (0.21)	0.09 (0.16)	0.20 (0.27)
	0.2	-	-	0.18 (0.27)	0.09 (0.16)	0.28 (0.31)
ATIC	0.05	-	-	0.06 (0.16)	0.10 (0.16)	0.16 (0.22)
	0.1	-	-	0.13 (0.24)	0.11 (0.16)	0.23 (0.28)
	0.2	-	-	0.21 (0.29)	0.12 (0.17)	0.33 (0.31)

WEB SUPPLEMENTARY 4: DIFFERENCE OF RESPONSE DEPENDING ON THE CD4 AT BASELINE

Jarne et al.² compared protocols with cycles of different numbers of injection. They concluded that a protocol with cycles of two injections was better than the original protocol because the number of injections was reduced without impacting the other criteria. However, if the patients are classified into groups depending on their baseline CD4 count, the results differ. Indeed, those who had a value between 100 and 200 CD4 at baseline were classified as "very low responder" and had better criteria in a protocol that was not the best on the whole population. Here, on Table 2 we compare the different criteria depending on their groups to see if we find a similar behavior. In conclusion, for the "not too low" patients, the protocols have similar results in term of time spent under 500, but to limit the number of visits and injections the ATIC protocol is optimal. For the "Low" patients, both ATI and ATIC protocols at the threshold 0.05 are optimal, with a slightly lower time spent under 500 CD4 for the ATI protocol, but with two more injections in a two years protocol compared to the ATIC. However, for the "very low", the optimal protocol is clearly the ATI protocol. Indeed, those patients have difficulties to stay above the limit of 500 CD4, hence three injections per cycle is necessary, but the ATIC protocol predicts most of the time a cycle of two injections, and the ACI and ACIC protocols give bad results in term of time spent under 500 CD4 as the patients need cycles more frequently than once every three months, at least at the beginning of the protocol.

References

1. Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K. CODA: convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R news*. 2006;6(1):7–11.
2. Jarne A, Commenges D, Villain L, et al. Modeling CD4⁺ T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous Interleukin 7. *The Annals of Applied Statistics*. 2017;11(3):1593–1616.

How to cite this article: Villain L., Commenges D., Prague M., Pasin C., and Thiébaud R. (2018), Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts, *Statistics in Medicine*, vol.

TABLE 2 Comparison of the four adaptive protocols with a classification by the number of CD4 at baseline. Very low: $100 < CD4 < 200$. Low: $200 < CD4 < 300$. Not too low: $300 < CD4 < 400$. Eight criteria are presented, with their mean and quartiles or standard error for the mean of CD4; “Threshold” means R_{lim} (for ACI and ACIC) or p quantile (for ATI and ATIC).

Protocol	Threshold	CD4 mean (sd)	T500 (days) mean [Q1;Q3]	Nb Cycles mean [Q1;Q3]	Nb visits mean [Q1;Q3]	Nb inj mean [Q1;Q3]	C_1 mean [Q1;Q3]	C_2 mean [Q1;Q3]	C_3 mean [Q1;Q3]
"Very low"									
ORI	-	619 (100)	251 [151;329]	7.2 [7.0;8.0]	23 [22;24]	21 [21;24]	0	0	7.2 [7.0;8.0]
ACI	0.05	812 (205)	140 [35;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [25;26]	27 [24;27]	0	0	8.6 [8.0;9.0]
	0.1	807 (197)	140 [35;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [25;26]	27 [24;27]	0	0	8.6 [8.0;9.0]
	0.2	795 (202)	140 [37;112]	8.5 [8.0;9.0]	25 [25;26]	27 [24;27]	0	0	8.5 [8.0;9.0]
ACIC	0.05	809 (205)	140 [37;112]	8.6 [8.0;9.0]	26 [25;27]	25 [24;27]	0 [0.0;0.0]	0.3 [0.0;0.0]	8.3 [8.0;9.0]
	0.1	807 (219)	140 [39;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [24;27]	25 [24;27]	0.0 [0.0;0.0]	0.3 [0.0;0.0]	8.2 [8.0;9.0]
	0.2	803(203)	140 [35;112]	8.6 [8.0;9.0]	25 [24;26]	25 [24;27]	0.0 [0.0;0.0]	0.3 [0.0;0.0]	8.2 [8.0;9.0]
ATI	0.05	773 (167)	52 [35;65]	7.8 [7.0;8.0]	22 [21;24]	21 [21;24]	0	0	7.8 [7.0;8.0]
	0.1	756 (150)	54 [35;70]	8.0 [7.0;8.0]	22 [20;24]	21 [21;24]	0	0	8.0 [7.0;8.0]
	0.2	737 (174)	59 [38;75]	7.8 [7.0;8.0]	22 [20;24]	21 [21;24]	0	0	7.8 [7.0;8.0]
ATIC	0.05	741(68)	73 [39;96]	8.7 [7.0;9.0]	19 [16;20]	19 [16;20]	0.3 [0.0;1.0]	6.5 [6.0;7.0]	1.9 [1.0;2.0]
	0.1	730 (68)	76 [41;100]	8.4 [7.0;9.0]	18 [15;20]	18 [15;20]	0.3 [0.0;1.0]	6.5 [5.0;7.0]	1.7 [1.0;2.0]
	0.2	729 (74)	81 [43;101]	8.5 [7.0;9.0]	18[15;20]	19 [15;20]	0.3 [0.0;1.0]	6.4 [5.0;7.0]	1.8 [1.0;2.0]
"Low "									
ORI	-	697 (79.7)	141 [83;188]	4.7 [3.0;6.0]	18 [15;20]	15 [9;18]	0	0	4.7 [3.0;6.0]
ACI	0.05	913 (119)	15 [0;0]	6.6 [5.0;8.0]	22 [19;24]	21 [15;24]	0	0	6.6 [5.0;8.0]
	0.1	899 (110)	16 [0;0]	6.5 [5.0;8.0]	21 [19;24]	18 [15;24]	0	0	6.5 [5.0;8.0]
	0.2	867 (103)	18 [0;18]	6.3 [5.0;8.0]	22 [19;24]	18 [15;24]	0	0	6.3 [5.0;8.0]
ACIC	0.05	878 (119)	17 [0;4]	6.7[5.0;8.0]	19 [16;25]	17 [12;24]	0.5 [0.0;0.0]	1.6 [0.0;3.0]	4.6 [1.0;8.0]
	0.1	864 (125)	18 [0;10]	6.6 [5.0;8.0]	17 [15;24]	17 [11;24]	0.6 [0.0;0.0]	1.6 [0.0;3.0]	4.5 [1.0;8.0]
	0.2	865 (103)	18 [0;12]	6.6 [5.0;8.0]	19 [15;24]	17 [11;24]	0.5 [0.0;0.0]	1.6 [1.0;3.0]	4.5 [1.0;8.0]
ATI	0.05	801 (100)	8 [0;4]	5.5 [4.0;6.0]	17 [14;18]	15 [12;18]	0	0	5.5 [4.0;6.0]
	0.1	774 (105)	14 [0;18]	5.4 [4.0;6.0]	16 [13;18]	15 [12;18]	0	0	5.4 [4.0;6.0]
	0.2	751 (98)	27 [0;48]	5.2 [4.0;6.0]	16 [13;18]	15 [12;18]	0	0	5.2 [4.0;6.0]
ATIC	0.05	782 (73)	14 [0;15]	6.0 [5.0;7.0]	13[11;14]	13 [10;14]	0.6 [0.0;1.0]	4.0 [3.0;5.0]	1.4 [1.0;2.0]
	0.1	753 (72)	23 [0;31]	5.7 [4.0;7.0]	13 [10;14]	12 [10;14]	0.6 [0.0;1.0]	3.8 [3.0;5.0]	1.3 [1.0;2.0]
	0.2	753 (79)	27 [0;39]	5.7 [5.0;7.0]	13[11;14]	12 [10;14]	0.5 [0.0;1.0]	3.8 [3.0;5.0]	1.4 [1.0;2.0]
"Not too low "									
ORI	-	781 (62)	21 [3;14]	3.2 [3.0;3.0]	15 [14;15]	15 [15;15]	0	0	3.2 [3.0;3.0]
ACI	0.05	821 (68)	1 [0;0]	3.6 [2.0;5.0]	16 [13;18]	12 [6;15]	0	0	3.6 [2.0;5.0]
	0.1	798 (65)	4 [0;0]	3.4 [2.0;4.0]	16 [13;17]	9 [6;12]	0	0	3.4 [2.0;4.0]
	0.2	769 (45)	4 [0;0]	3.1 [2.0;4.0]	15 [13;18]	9 [6;12]	0	0	3.1 [2.0;4.0]
ACIC	0.05	762 (68)	1 [0;0]	3.9 [2.0;5.0]	12 [11;13]	7 [4;9]	1.7[1.0;2.3]	0.9 [0.0;1.0]	1.2 [1.0;1.0]
	0.1	750 (65)	1 [0;0]	3.8 [2.0;4.3]	12 [11;12]	7 [4;8]	1.8 [1.0;3.0]	0.8 [0.0;1.0]	1.2 [1.0;1.0]
	0.2	745 (45)	3 [0;0]	3.7 [2.0;5.0]	12 [11;12]	7 [4;8]	1.7[1.0;3.0]	0.8 [0.0;1.0]	1.2 [1.0;1.0]
ATI	0.05	777 (56)	2 [0;0]	3.1 [2.0;4.0]	11 [8;13]	9 [6;12]	0	0	3.1 [2.0;4.0]
	0.1	761 (55)	5 [0;0]	3.0 [2.0;4.0]	11 [8;13]	9 [6;12]	0	0	3.0 [2.0;4.0]
	0.2	735 (67)	11 [0;6]	2.7 [2.0;3.0]	10 [8;11]	9 [6;9]	0	0	2.7 [2.0;3.0]
ATIC	0.05	749 (72)	2 [0;0]	3.3 [2.0;4.0]	9 [7;10]	7 [4;9]	0.7 [0;1]	1.4 [0;2]	1.2 [1.0;1.0]
	0.1	729 (67)	6 [0;0]	3.1 [3.0;4.0]	9 [6;10]	7 [4;8]	0.7 [0.0;1.0]	1.2 [0.0;2.0]	1.2 [1.0;1.0]
	0.2	725 (70)	7 [0;0]	3.0[2.0;4.0]	8 [6;10]	6 [4;8]	0.7 [0.0;1.0]	1.1 [0.0;2.0]	1.2 [1.0;1.0]

Résumé

Analyse et modélisation de l'effet de l'interleukine 7 sur les patients infectés par le VIH

Chez les patients infectés par le VIH, les traitements antirétroviraux empêchent la réplication virale, ce qui est suivi, dans la plupart des cas, par une restauration de la population des lymphocytes T CD4+ (CD4). Néanmoins ce n'est pas le cas pour certains patients appelés patients à faible réponse immunitaire. Des injections d'interleukine-7 (IL7) exogène, une cytokine impliquée dans l'homéostasie des CD4, sont considérées afin de maintenir les taux de CD4 au-dessus de 500 cellules par μL , taux au-dessus duquel les patients ont une espérance de vie comparable aux personnes non infectées par le VIH. Les essais INSPIRE ont évalué l'effet d'injections répétées d'IL7 chez les patients à faible réponse immunologique.

Nous présentons plusieurs modèles mécanistes de l'effet des injections d'IL7 sur les CD4, qui incluent des effets aléatoires afin de tenir compte de la variabilité inter-individuelle. En utilisant ces modèles avec une approche Bayésienne, les paramètres individuels d'un nouveau patient sont échantillonnés, ce qui nous permet de faire des prédictions sur sa dynamique de CD4 et donc de personnaliser le traitement. Nous proposons quatre protocoles adaptatifs permettant de limiter le temps passé sous 500 CD4 par μL , sans pour autant augmenter le nombre d'injections. Ces protocoles ont été implémentés dans une application Shiny présentant une interface facile d'utilisation, et pourront être testés lors d'essais cliniques.

Le réservoir viral, principalement constitué de CD4 quiescentes infectées, est la première barrière à l'éradication du VIH. Les injections d'IL7 entraînent une augmentation du nombre de CD4 et donc du réservoir viral; la question est alors de savoir si les injections provoquent de nouvelles infections cellulaires ou si le réservoir augmente de la même façon que les CD4. Nous concluons que si quelques patients ont présenté des dynamiques de marqueurs compatibles avec la survenue de nouvelles infections de cellules, ce n'est pas le cas de la majorité des patients. La confirmation de ces phénomènes et la caractérisation de potentiels patients à risque nécessite des données supplémentaires mesurables dans un essai clinique.

Mots clés : Modèles mécanistes ; VIH ; Interleukine-7 ; Approches bayésiennes ; Equations différentielles ordinaires ; Protocoles adaptatifs ; Réservoir viral ; Modèles linéaires mixtes.

Abstract

Analysis and modelling the effect of interleukine-7 on HIV-infected patients

In HIV infected patients, antiretroviral therapy suppresses the viral replication which is followed in most patients by a restoration of the CD4+ T cells (CD4) pool. However, it is not the case for some patients called low immunological responders. Injections of interleukin-7 (IL7), a cytokine involved in the CD4 homeostasis, are considered in order to maintain the CD4 levels above 500 cells per μL , the level at which life expectancy is similar to that of the non-infected. INSPIRE trials evaluated the effect of repeated injections of IL7 on low immunological responders.

We present a few mechanistic models of the effect of IL7 injections on CD4, which include random effects to account for inter-individual variability. Using these models with a Bayesian approach, the individual parameters of a new patient are sampled, which allows us to make predictions about its CD4 dynamics and thus to personalize the treatment. We propose four adaptive protocols that limit the time spent under 500 CD4 per μL , without increasing the number of injections. Those protocols are implemented into a Shiny app with an easy to use interface, and they could be tested during clinical trials.

The viral reservoir, mainly made up of quiescent infected CD4, is the main obstacle to HIV eradication. IL7 injections induce an increase of the level of CD4, hence of the viral reservoir; the question is then to determine if the injections induce new cell infections or if the reservoir increases in the same way as CD4. We conclude that while some patients presented marker dynamics consistent with the occurrence of new cell infections, this is not the case for the majority of patients. Confirmation of these events and characterization of potential at-risk patients requires additional measurable data in a clinical trial.

Key words : Mechanistic modelling ; HIV ; Interleukine-7 ; Bayesian approaches ; Ordinary differential equations ; Adaptive protocols ; Viral reservoir ; Linear mixed models.

Discipline : Santé publique – option : Biostatistiques

Laboratoire : Unité INSERM U1219, Bordeaux Population Health center - INRIA - Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux, FRANCE