



Application du Contrôle Optimal à l'Amélioration des Trithérapies

Jose ORELLANA

Chaire de Calcul Scientifique, Cnam, Paris.

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

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

La situation

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

La maladie est devenue gérable et chronique. Pourtant l'utilisation de ces thérapies provoque :

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

Conséquences : En parallèle avec la recherche médicale, courant pluridisciplinaire de l'analyse mathématique des maladies en vue d'une aide au diagnostic clinique et à la prise en charge thérapeutique personnalisée en milieu hospitalier.

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

Objectifs

Médicalement :

L'urgence est d'aménager un planning pour contenir le virus à un niveau asymptomatique sans pour autant chercher à l'éradiquer. Trouver un traitement thérapeutique de faible dose et de courte durée par intermittence programmée à vie.

Mathématiquement :

- 1 Trouver des modèles déterministes décrivant le comportement dynamique de l'infection sous l'action d'une multithérapie.
- 2 Utiliser des techniques d'analyse et de contrôle des systèmes pour trouver un contrôle (thérapeutique) minimisant un coût tenant compte des objectifs et des contraintes imposées médicalement.

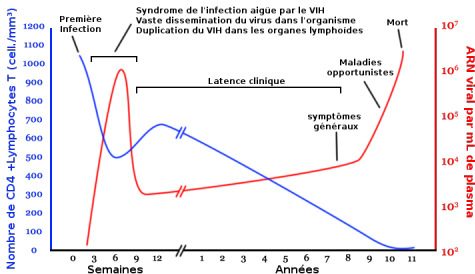
De nombreux travaux depuis 20 ans

- [1] Kirschner, D., Lenhart, S., Serbin, S. ; Optimal control of the chemotherapy of HIV. *Journal of Mathematical Biology.* **35**, 775-792 (1997).
- [2] Perelson, S., Nelson, P. ; Mathematical Analysis Of Hiv-1 Dynamics In Vivo. *SIAM Review.* **41**, 3-44 (1998).
- [3] Fister, R., Lenhart S., McNally, J. S. ; Optimizing chemotherapy in an HIV model. *J.of Diff Eqn.* **32**, 1-12 (1998).
- [4] Adams B. M., et al Dynamic multidrug therapies for hiv : optimal and sti control approach *Mathematical biosciences and engineering* **1** , 223-241 (2004).
- [5] Culshaw, R. V., Ruan, S., Spiteri R. J. ; Optimal HIV treatment by maximising immune response *Journal of Mathematical Biology.* **48**, 545-562 (2004).
- [6] Garira,W. , Musekwa, S. D. ,Shiri,T. ; Optimal control of combined therapy in a single strain HIV-1 model. *J.of Diff Eqn.* **52** , 1-22 (2005).
- [7] Orellana,J.M. ; Control for HIV therapy strategies enhancement. *IJPAM* , **59** No.1 pp 39-58, (2010).
- [8] Orellana,J.M. ; Application du Contrôle Optimal à l'Amélioration des Trithérapies. *C.R. Acad. Sci. Paris* , **Ser.I 348** pp 1179-1183, (2010).
- [9] Orellana,J.M. ; Optimal drug scheduling for HIV therapy efficiency improvement, *BSPC*, Elsevier (2010).

Les problèmes (I)

● Un phénomène complexe.

Aucun modèle définitif simple capable de modéliser les différents stade de la maladie (primo-infection, phase asymptomatique, phase SIDA).



Modélisation des deux premières phases uniquement dans la plupart des cas.

Les problèmes (II)

- **Identifiabilité des paramètres introduits.**

Indispensable de soulever la question de l'identifiabilité des systèmes dynamiques non linéaires à partir des **données cliniques disponibles** : **La charge virale, le taux de CD4+T et le taux de CD8.**

Sinon, le modèle simplement utile à la **compréhension du mécanisme et non à l'aide thérapeutique** .

De plus **grandes variations** des valeurs paramètres à définir pour chaque individu.

Les problèmes (III)

- **Faisabilité du contrôle mathématique en milieu clinique.**

Les modélisations dynamiques sous contrôle thérapeutique partent d'un **état sain avec contact viral** en primo infection afin d'assurer la convergence des algorithmes de calcul.

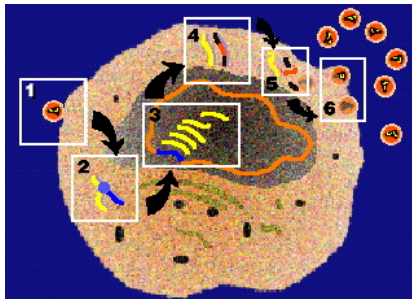
Mais le traitement est cliniquement administré pour un **état infectieux avancé** (recommandation officielle 2006).

Le contrôle recherché est **à horizon fini pourtant le traitement est à vie.**

Le contrôle est une fonction du temps dont les variations sont souvent incompatibles avec une posologie réaliste.

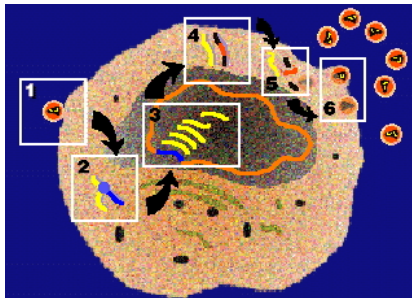
- 1 Présentation du problème
 - L'état de l'art
 - Les objectifs
- 2 La stratégie thérapeutique
 - Modélisation du phénomène
 - Problème de contrôle optimal
- 3 Conclusion et perspectives

Le modèle : l'attaque virale



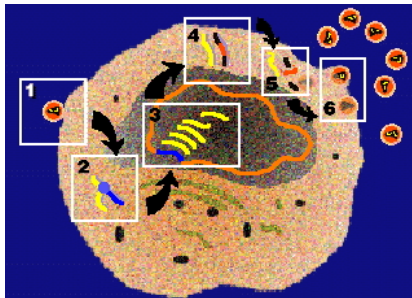
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral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

Le modèle : l'attaque virale



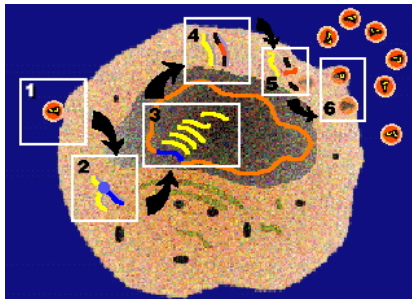
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral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

Le modèle : l'attaque virale



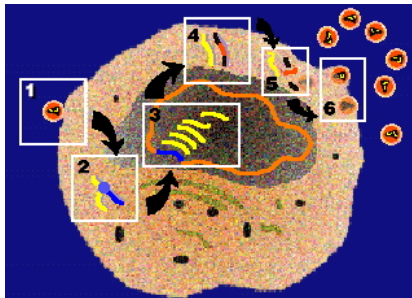
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral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

Le modèle : l'attaque virale



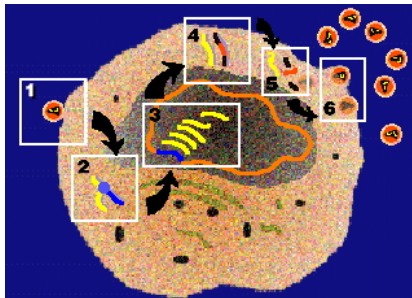
- 1 Fixation et Introduction du virus via la structure protéique 'CD4+'.
- 2 La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- 3 Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases. L'ARN est répliqué.
- 4 Expression de l'ARN viral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

Le modèle : l'attaque virale



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

Le modèle : l'attaque virale



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

Le modèle : la trithérapie

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

sans RTIs

avec RTIs

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

Inhibiteurs de protéase

sans PIs

avec PIs

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

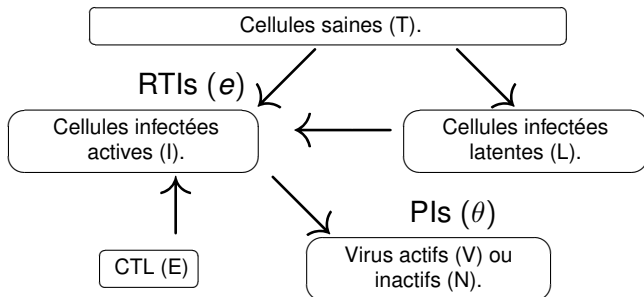
Le modèle : la réponse immunitaire

CTL

Attaque d'une cellule CTL sur une cellule infectée.

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

Mécanisme



La modélisation mathématique

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

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

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

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

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

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

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

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

T : cellules saines.

L : cellules infectées latentes.

I : cellules infectées actives.

V : virus actifs.

N : virus inactifs.

E : réponse immunitaire.

e : inhibiteurs de la transcriptase inverse.

θ : inhibiteurs de protéase.

Les paramètres et valeurs

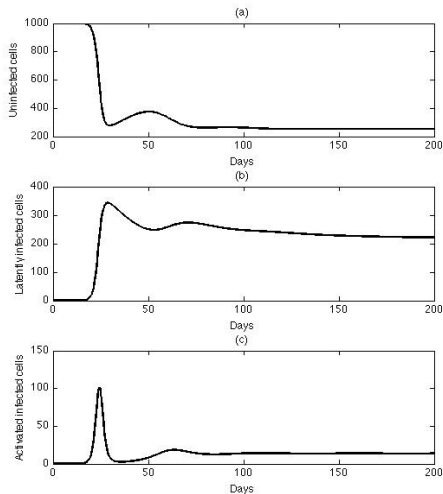
par mm^3 de sang

$$T_0 = 1000; \quad L_0 = 0; \quad I_0 = 0; \quad V_0 = 0.001; \quad N_0 = 0; \quad E_0 = 0;$$

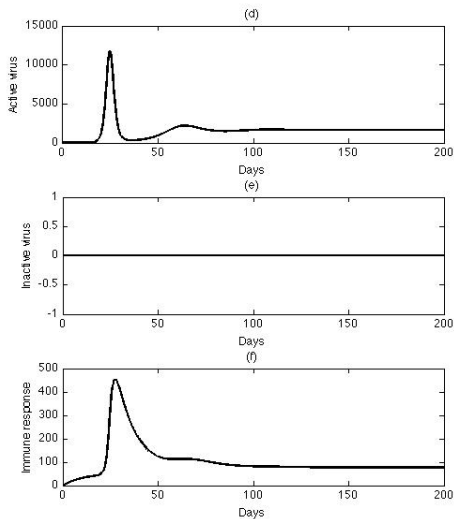
$$T_0 = 1000; \quad L_0 = 0.001; \quad I_0 = 0; \quad V_0 = 0; \quad N_0 = 0; \quad E_0 = 0;$$

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

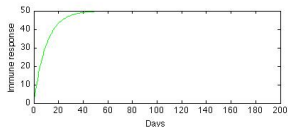
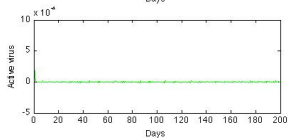
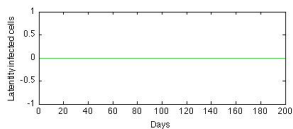
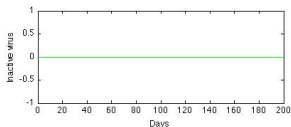
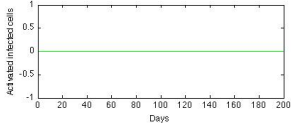
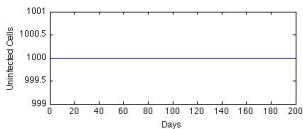
Résultats : sans contrôle



Résultats : sans contrôle



Résultats : avec contrôles maximaux



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

Enoncé

Le problème de contrôle optimal consiste à trouver un contrôle minimisant la fonctionnelle $J(x, u)$ définie par

$$\forall u \in \mathcal{U} : \left\{ u = (u_i) / u_i \in L^2 \left(]0, T[: \mathbb{R}^2 \right), 0 \leq u_i \leq 1, i = 1, 2 \right\}$$

$$J(V, u) = \frac{\alpha}{2} V(T_f)^2 + \int_0^{T_f} \frac{\alpha}{2} V^2 + \frac{\beta}{2} \dot{V}^2 dt + \frac{\varepsilon}{2} \int_0^{T_f} u_1^2 + u_2^2 dt$$

avec

$$\dot{x} = F(x(t, u), u(t)), \quad x(t_0) \text{ donné}, \quad t \in [t_0, t_f] \quad (7)$$

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

Condition d'optimalité

Le contrôle optimal u^* et la solution associée $x^*(t, u^*)$ sont tels que

$$u^* = \arg \min_{u \in \vartheta} J(x, u) \quad \text{avec} \quad J(x, u) = \phi(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} L(x, u, t) dt, \quad (8)$$

$$L(x, u, t) = \frac{\alpha}{2} V^2 + \frac{\beta}{2} \dot{V}^2 + \frac{\varepsilon}{2} (u_1^2 + u_2^2) \quad \text{et} \quad \phi(x(t_f)) = \frac{\alpha}{2} V(t_f)^2.$$

En introduisant l'Hamiltonien du système définie par :

$$H(x, u, p) = L(x, u) + {}^t p F(x, u) \quad (9)$$

D'après le principe du minimum de Pontriaguine, le contrôle étant contraint, on obtient l'inéquation d'optimalité :

$$H(x^*, u^*, p^*) \leq H(x^*, u, p^*) \quad \forall u \in \vartheta. \quad (10)$$

avec

$$\dot{p} = - \left(\frac{\partial H^{\varepsilon, \alpha, \beta}}{\partial x} \right)^T (x^*, u^*, p) \quad (11)$$

avec $p(t_f) = {}^t(0, 0, 0, \alpha V(t_f), 0, 0)$

Algorithme

Principe :

On construit une suite de contrôles u^n .

- 1 Choix d'un contrôle initial u^0
- 2 Résolution de l'équation d'état (directe) : Runge-Kutta.
- 3 Résolution du problème rétrograde : Runge-Kutta.
- 4 Calcul du coût $J(u^0)$ et du gradient $\frac{\partial H}{\partial u}(u^0)$
- 5 Test d'arrêt sur le gradient.
- 6 Calcul d'un nouveau contrôle via une méthode de gradient à pas optimal

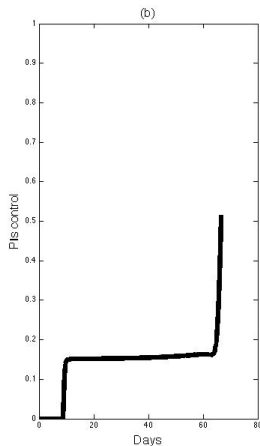
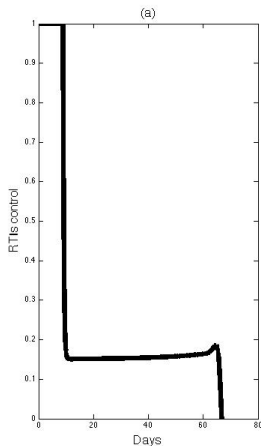
$$u^{n+1} = P_{\vartheta}(u^n - \rho_n \frac{\partial H}{\partial u}(u^n)) \quad (12)$$

où P_{ϑ} est l'opérateur de projection sur ϑ . Le pas d'avancement optimal ρ_n minimise

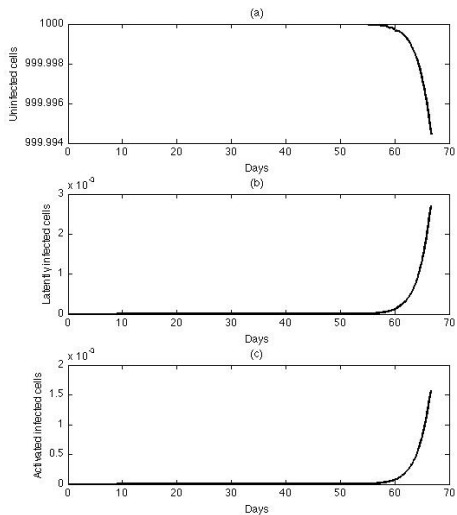
$$\rho \in \mathbb{R} \rightarrow f(\rho) = J(P_{\vartheta}(u^n - \rho \frac{\partial H}{\partial u}(u^n))). \quad (13)$$

et retour à l' étape 2

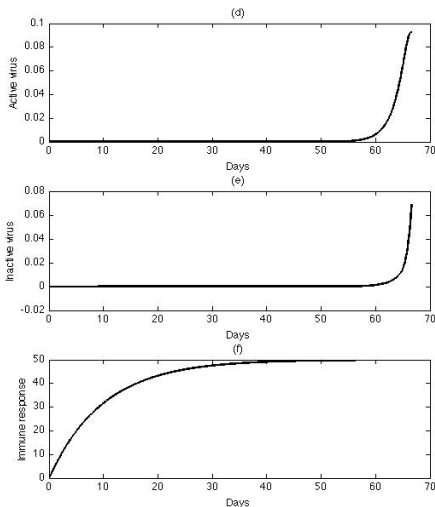
Contrôle optimal sous 60 jours



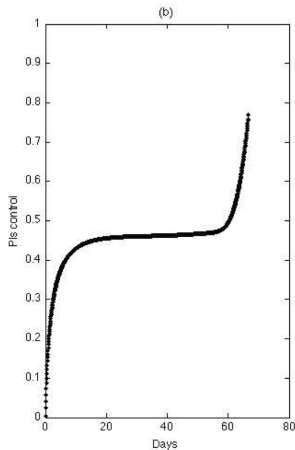
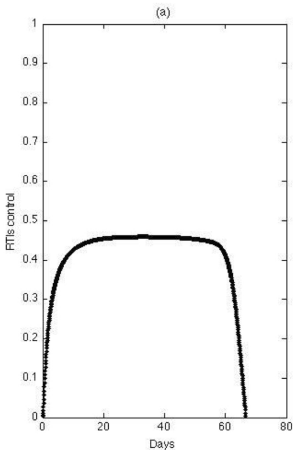
Contrôle optimal sous 60 jours



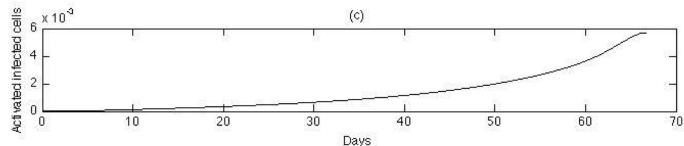
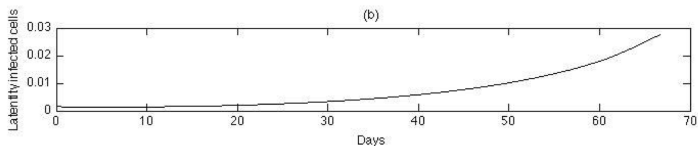
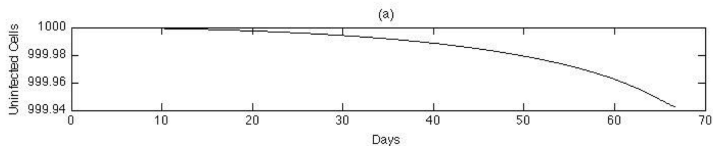
Contrôle optimal sous 60 jours



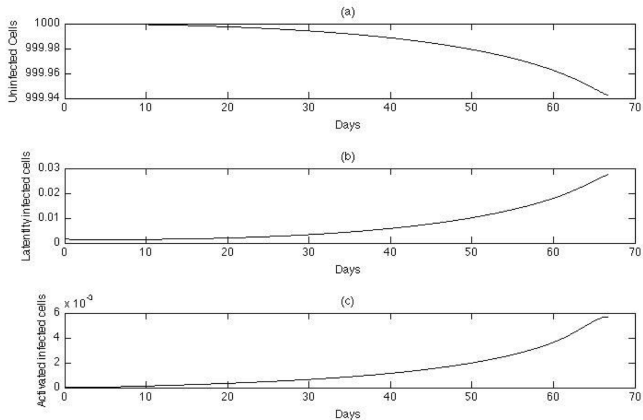
Résultats : contrôle optimal sous 60 jours



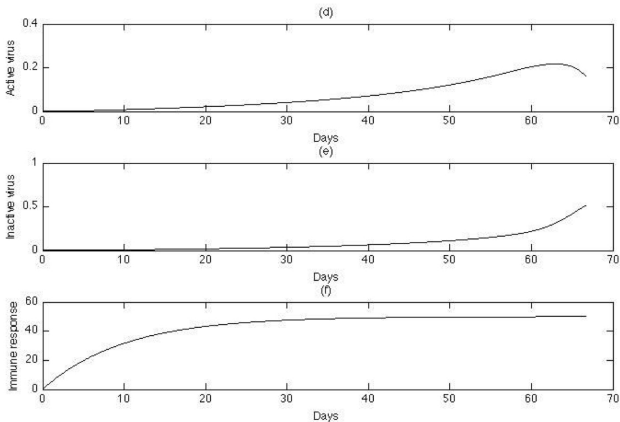
Contrôle optimal sous 60 jours



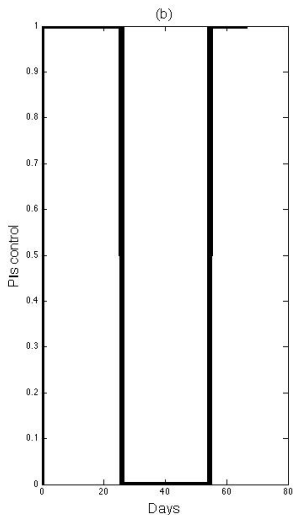
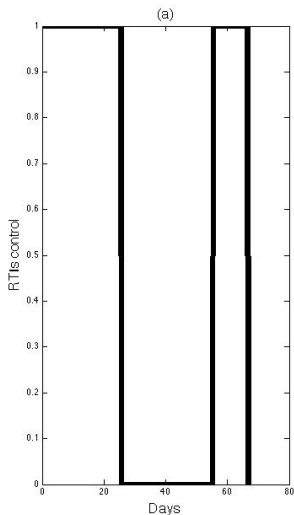
Contrôle optimal sous 60 jours



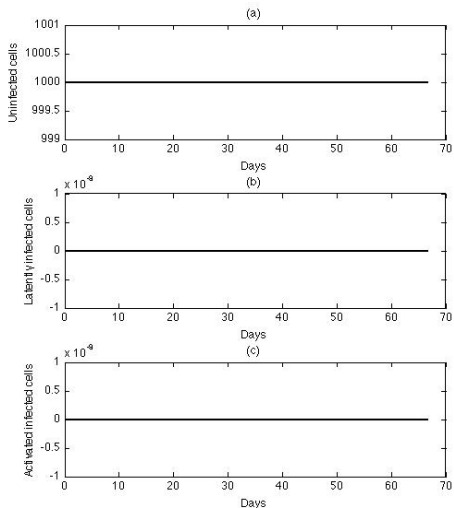
Contrôle optimal sous 60 jours



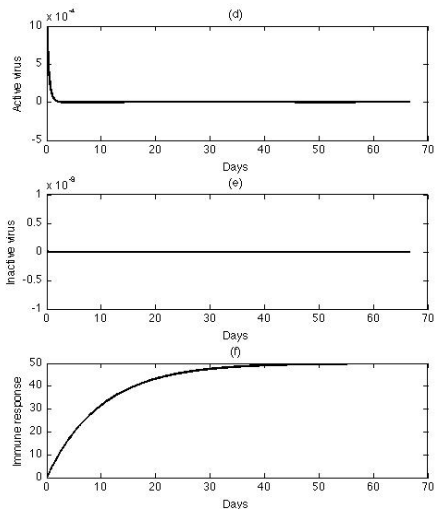
Résultats : contrôle optimal sous 60 jours



Contrôle optimal sous 60 jours



Contrôle optimal sous 60 jours



Commentaires et analyse

Control type	J	Final state
Free	4.57e7	(289.9, 271.2, 17.9, 2145.9, 0, 113.1)
Full	2	(1000, 0, 0, 0, 0, 50)
STI	1.191	(1000, 0, 0, 0, 0, 50)
Optimal (i)	0.18	(999.9, 3e-3, 1e-3, 9e-2, 7e-2, 49.9)
Optimal (ii)	0.40	(999.9, 2.5e-2, 5.5e-3, 0.16, 0.48, 49.9)

Commentaires et analyse

- La résolution numérique du problème sur 60 jours, temps moyen nécessaire classiquement à l'évaluation d'un traitement met en évidence un thérapie en paliers ou un contrôle bang-bang compatible avec traitement clinique.
- Les conditions initiales nécessaires à la convergence rendent cette solution applicable en début d'infection ou à l'issue d'un traitement complet que l'on veut interrompre. Il pourrait être combiné avec thérapie à interruptions programmées (STI) évitant les crises lors des périodes sans médicament.
- La posologie des deux médicaments est différentes.

Conclusion

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