

# Optimisation des stratégies d'injections d'interleukine 7 pour des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine

**Chloé PASIN**, Université de Bordeaux

**François DUFOUR**, INRIA, équipe CQFD

**Rodolphe THIEBAUT**, INRIA, équipe SISTM

Malgré l'utilisation des traitements antirétroviraux, certains patients infectés par le VIH ne parviennent pas à restaurer leur système immunitaire, et en particulier leur niveau de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, acteurs importants de la réponse immunitaire. L'interleukine 7 (IL-7) permettant l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, un traitement à base de cette cytokine a été envisagé. Un modèle mécaniste a donc été développé afin d'évaluer l'effet de l'IL-7 sur la prolifération des lymphocytes T, la thymopoïèse ainsi que la survie des cellules. Un premier modèle mécaniste simple constitué de deux compartiments (cellules proliférantes CD4<sup>+</sup>Ki67<sup>+</sup> and non proliférantes CD4<sup>+</sup>Ki67<sup>-</sup>) a été appliqué sur les données d'essais cliniques évaluant l'effet d'un cycle de trois injections d'IL-7 et a permis d'estimer l'effet de l'IL-7 sur la prolifération des cellules, ainsi qu'un effet supplémentaire probablement sur leur survie [1]. Afin de maintenir le nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> au dessus du seuil acceptable de 500 cellules par  $\mu\text{L}$ , deux essais cliniques (INSPIRE 2 et 3) ont évalué l'effet d'injections d'IL-7 répétées par cycles sur 107 patients. Ces données ont permis l'estimation des paramètres d'un modèle différenciant l'effet de chacune des injections dans un même cycle, malgré la variation populationnelle en terme de répartition des injections reçues.

A la suite de ces travaux, une question importante est de déterminer un schéma optimal d'injections (cycles, nombres d'injections et doses) afin de maintenir le nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> au-dessus d'un seuil acceptable, tout en utilisant le minimum de produit possible. L'objectif de notre travail est donc d'appliquer la théorie du contrôle optimal afin de répondre à cette question spécifique. Nous avons choisi de modéliser le système biologique précédemment décrit par un processus de Markov déterministe par morceaux. Les processus markoviens déterministes par morceaux (PMDMs) ont été introduit dans la littérature par M.H.A. Davis dans les années 80 comme une classe générale de processus stochastiques de type non-diffusif pour lesquels les trajectoires sont déterministes entre deux sauts aléatoires. Nous avons tout d'abord réalisé des simulations de ce processus pour différents scénarios d'injections et un coût prenant en compte à la fois le nombre d'injections réalisées et le temps passé en dessous de 500 cellules par  $\mu\text{L}$ . Ces simulations suggèrent qu'une stratégie avec un premier cycle complet d'injections suivi de cycles avec seulement deux injections serait meilleure que des stratégies avec cycles complets ou cycles d'injections uniques. Sur le plan du contrôle optimal, notre cadre de travail concerne le contrôle impulsif des processus markoviens déterministes par morceaux. En utilisant les outils développés dans [2], nous montrerons que la fonction valeur du problème d'optimisation étudié peut se calculer de façon approchée en itérant un opérateur défini à partir des paramètres définissant le processus markovien déterministe par morceaux que nous considérons. Ce résultat est particulièrement intéressant car il permet de proposer un schéma numérique pour calculer cette fonction valeur.

## Références

- [1] R. THIEBAUT, J. DRYLEWICZ, M. PRAGUE, C. LACABARATZ, S. SEQ, A. JARNE, D. COMMENGES, *Quantifying and predicting the effect of exogenous interleukin-7 on CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infection*, PLoS Computational Biology, 2014.
- [2] O. COSTA, F. DUFOUR, A. PIUNOVSKIY, *Constrained and Unconstrained Optimal Control Piecewise Deterministic Markov Processes*, SIAM Journal of Control and Optimization, 2016.

**Chloé PASIN**, INRIA SISTM, INSERM U1219 Bordeaux Population Health, Université de Bordeaux, France  
chloe.pasin@u-bordeaux.fr

**François DUFOUR**, Institut Polytechnique de Bordeaux, INRIA Bordeaux Sud-Ouest, Institut de Mathématiques de Bordeaux  
francois.dufour@math.u-bordeaux.fr

**Rodolphe THIEBAUT**, INRIA SISTM, INSERM U1219 Bordeaux Population Health, Vaccine Research Institute Créteil  
rodolphe.thiebaut@u-bordeaux.fr