

# Pharmacologie et commande de la dynamique de l'infection par le VIH

Marie-José MHAWEJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de recherche en communications et cybernétique de Nantes  
Ecole Centrale de Nantes, 1 rue de la Noë, BP 92101, 44321 Nantes Cedex 3, France

Marie-Jose.Mhawej@irccyn.ec-nantes.fr

**Résumé**— L'impact des antirétroviraux (ARV) sur les paramètres du modèle mathématique de la dynamique de l'infection par le VIH montre que ce modèle est essentiellement un modèle mono-entrée. A partir de données cliniques réelles, nous montrons qu'un seul des paramètres du modèle est significativement sensible au traitement antirétroviral. La modélisation pharmacologique des ARV permet d'affiner la modélisation de l'entrée de commande et de dériver un régime thérapeutique « réaliste » qui se base sur la linéarisation entrée- sortie du modèle mono-entrée.

**Mots-clés**— VIH, identification de paramètres, pharmacologie des antirétroviraux, système non linéaire, commande.

## I. INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années, l'expansion du VIH devient alarmante à l'échelle mondiale. Ainsi, en 2007, 33.2 millions de personnes dans le monde vivent avec la maladie, 2.5 millions sont contaminés par le virus et 2.1 millions en ont été victimes. Tels sont les chiffres rendus publics dans le rapport annuel de l'organisation onusienne de lutte contre le SIDA (Onusida) et de l'organisation mondiale de la santé (OMS) paru en décembre 2007 [1]. Cependant, le progrès des thérapies permet aujourd'hui de garantir un niveau de vie meilleur pour les patients ainsi qu'une longévité plus importante. Ainsi, grâce aux cocktails thérapeutiques les patients actuels réussissent en majorité à garder une charge virale indétectable et un niveau de lymphocytes T acceptable pour plusieurs années.

Les modèles mathématiques de l'infection qui existent de nos jours décrivent les dynamiques des lymphocytes T-CD4+ sains (principales cibles du virus), des lymphocytes T-CD4+ infectés, de la charge virale et parfois des cellules CD8+. Les premiers travaux en ce sens datent des années 90 [2], [3], [4], [5]. Ils ont permis par exemple d'estimer les durées de vie *in vivo* du virus et des cellules infectées [5], [4]. Des travaux plus récents mettent l'accent sur l'identification des paramètres des modèles mathématiques [6], [7], [8] ou encore sur l'application des théories de la commande pour l'optimisation des traitements antirétroviraux [9], [10], [11], [12].

Les multi-thérapies qui existent actuellement se composent essentiellement des Inhibiteurs de la Protéase (PI) qui perturbent la maturation des nouveaux virions et des Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse (RTI) qui empêchent la production de nouveaux virions en bloquant la transcription inverse de l'ARN viral en ADN.

D'un point de vue d'automaticien, les traitements sont les

entrées du système à contrôler. La majorité des études précédentes considèrent que la dynamique de l'infection par le VIH est un système à deux entrées de commande indépendantes, une pour chaque voie d'action thérapeutique, à savoir RTI d'une part et PI d'autre part. Cependant, et jusqu'à nouvel ordre, cette convention dans la modélisation de l'action des traitements n'a jamais été confrontée à des données cliniques réelles. Pourtant, ce genre d'études peut avoir des conséquences non négligeables dans la conception des lois de commande.

Dans ce papier, nous présentons deux contributions majeures :

1. D'abord, nous montrons que le modèle de base de la dynamique de l'infection par le VIH est un modèle mono-entrée en ce sens qu'un seul paramètre est essentiellement affecté par la trithérapie, et ceci en se fondant sur l'analyse de données cliniques réelles.
2. Ensuite, nous introduisons des concepts de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamique (PD) des ARV qui permettent d'affiner la modélisation de l'entrée de commande, aspect jusque là négligé dans les travaux de commande. Nous illustrons enfin ce travail en dérivant un régime thérapeutique « réaliste » qui se base sur la commande par linéarisation entrée-sortie du modèle mono-entrée.

L'organisation de ce papier est comme suit : En Section II, nous reprenons le modèle de base de la dynamique de l'infection par le VIH et discutons son identifiabilité ainsi que la technique d'identification utilisée dans ce papier. La Section III présente la première contribution de ce papier, qui montre que le modèle utilisé est un modèle mono-entrée à partir de l'analyse de données cliniques réelles. L'accessibilité du modèle mono-entrée proposé est étudiée en Section IV et une loi de commande par linéarisation partielle y est aussi dérivée. La Section V introduit les principes de base de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique utilisés en Section VI. Cette section présente la deuxième contribution majeure de ce papier, qui consiste à calculer une posologie optimale en tenant compte de la pharmacologie des ARV. Enfin, la section VII conclut.

## II. MODÉLISATION ET IDENTIFICATION

### A. Le modèle 3D de base

Nous présentons dans cette section le modèle de base décrivant la dynamique de l'infection par le VIH. Ce modèle

à trois dimensions introduit dans [5], fait intervenir trois grandeurs caractéristiques : la population de cellules CD4+ saines ( $T$ ) en ( $CD4/mm^3$ ), la population de cellules CD4+ infectées ( $T^*$ ) en ( $CD4/mm^3$ ) et la charge virale ( $V$ ) en ( $copiesd'ARN/ml$ ).

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV, \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= kT^* - cV. \end{cases} \quad (1)$$

Ce modèle suppose que les CD4+ sains sont produits à un taux constant  $s$  et meurent à un taux  $\delta$ . Ils sont infectés à la « vitesse »  $\beta TV$  proportionnelle à leur nombre et à la charge virale ( $V$ ). Les CD4+ infectés meurent à un taux  $\mu$  et les virus à un taux  $c$ . Les virions sont produits par les CD4+ infectés à un taux  $kT^*$ .

Le paramètre  $\beta$  est un indicateur de l'efficacité du processus d'infection. Il inclut la probabilité de rencontre d'une cellule CD4+ saine et d'un virus ainsi que le taux de pénétration du virus dans celle-ci. Le paramètre  $k$  est un indicateur de la production de virus. Ces deux paramètres reflètent le pouvoir « offensif » du virus [13]. Ces deux paramètres sont donc les « cibles » potentielles des traitements souvent liées aux entrées de commande (Section III-A).

### B. Identifiabilité et identification du modèle 3D

Selon la théorie de l'identifiabilité présentée dans [14], nous avons montré que le modèle (1) est algébriquement identifiable [15], [8], [16], c'est à dire qu'on peut calculer les paramètres de ce modèle à partir de la seule connaissance des sorties mesurées, à savoir, la population totale de CD4 ( $y_1 = T + T^*$ ) et la charge virale ( $y_2 = V$ ). Pour des raisons d'espace, nous ne reprenons pas les calculs d'identifiabilité dans ce papier.

L'identification des paramètres des modèles 3D et 4D à partir des données cliniques standard a été introduite dans [17]. Cette approche se basait sur l'optimisation par la méthode du simplex visant à minimiser la distance entre les données réelles et le modèle. Une nouvelle méthode d'identification basée sur l'approche Monte-Carlo a été proposée dans [7]. Celle-ci prend naissance de la méthode proposée en [17] mais consiste à initialiser aléatoirement l'algorithme dans l'espace admissible des paramètres et ceci à différentes reprises (des centaines de fois). Cette technique permet d'avoir des résultats stables et robustes, même pour les problèmes mal-conditionnés comme celui du VIH. Cet algorithme d'identification a été implémenté dans un logiciel disponible sur le web<sup>1</sup>. Les identifications présentées dans ce papier ont été faites directement avec ce logiciel.

## III. LES ENTRÉES DE COMMANDE

### A. Etat de l'art : Modèle à deux entrées

D'une manière succincte et très schématique, nous pouvons résumer comme suit l'action des deux voies thérapeutiques telles qu'elles sont présentées en littérature :

- Les RTI agissent sur  $\beta$  [18], [19], [11].
- Les PI agissent sur  $k$  [5], [18], [19].

<sup>1</sup>IRCCyN Web software for the computation HIV infection parameters, Available at <http://www.irccyn.ec-nantes.fr/hiv>

Cette modélisation suppose un découplage total des effets des RTI et des PI. Il est souvent admis que les paramètres  $\delta$ ,  $\mu$ , et  $c$  ne sont pas affectés par les traitements, ce qui est cohérent avec leur signification biologique. En tenant compte de l'effet des médicaments, le modèle 3D s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \bar{\beta} TV, \\ \dot{T}^* &= \bar{\beta} TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= \bar{k} T^* - cV. \end{cases} \quad (2)$$

où  $\bar{\beta} = (1 - \eta_{RTI})\beta$  et  $\bar{k} = (1 - \eta_{PI})k$ ,  $\eta_{RTI}$  et  $\eta_{PI}$  étant les efficacités respectives des RTI et de PI.  $\bar{k}$  and  $\bar{\beta}$  sont donc les deux entrées de commande du système. A notre connaissance, aucun résultat illustrant cette modélisation théorique n'est disponible. Le but de la section suivante est de montrer comment les médicaments affectent le modèle en analysant un ensemble de données cliniques fournies par le CHU de Nantes et correspondant à différents patients.

### B. Analyse des données cliniques

1. Pour chacun des six premiers patients concernés par cette étude, nous effectuons deux identifications de paramètres. La première permet de déduire les paramètres du modèle sans traitement calculés à partir des données cliniques de ces patients sans traitement. La deuxième permet d'obtenir les paramètres du modèle sous traitement calculés à partir des données cliniques de ces mêmes patients après le début d'une thérapie. Ces identifications montrent que le paramètre  $k$  est plus sensible au traitement que le paramètre  $\beta$  (Table I).

### 2. Cas du patient 7

Un septième patient présente un cas particulièrement intéressant dans notre étude. En effet, après avoir débuté une thérapie standard pour 2 semaines, ce patient entre en phase de non-observance. Les paramètres de ce patient calculés avant et pendant la phase de non-observance sont représentés sur la Table II. L'évaluation des paramètres pour ce patient confirme le résultat précédent : Le taux de production de virus  $k$  est le paramètre le plus sensible aux traitements.

Traitement régulier (J0 à J17)		phase denon-observance (J17 à J92)	
$\bar{\beta}$	$\bar{k}$	$\beta$	k
1.88E-7	56	1.75E-6	1300

TABLE II  
LE CAS PARTICULIER DU PATIENT 7.

### C. Résultat : Modèle mono-entrée

L'analyse des données cliniques indique que le traitement influe plus sur le paramètre  $k$  que sur le paramètre  $\beta$ . Nous pouvons alors négliger l'effet du traitement sur  $\beta$  et dire que le modèle 3D est un modèle mono-entrée qui s'écrit sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV, \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= (1 - u(t))kT^* - cV. \end{cases} \quad (3)$$

ID du patient	Sans traitement		Avec traitement		Ratio	
	$\beta$	k	$\bar{\beta}$	$\bar{k}$	$\beta/\bar{\beta}$	$k/\bar{k}$
P1	1.22E-6	167	5.46E-7	35.1	2.23	4.76
P2	9.05E-7	663	6.66E-7	405	1.36	1.64
P3	8.98E-7	360	2.37E-7	0.037	3.79	9729.7
P4	8.7E-7	79.6	5.94E-7	0.197	1.46	404.6
P5	9.63E-7	633	8.29E-7	64.70	1.16	9.78
P6	1.79E-6	390	1.04E-6	129	1.72	3.02

TABLE I  
VALEURS DES PARAMÈTRES  $\beta$  ET  $k$  AVEC ET SANS TRAITEMENT

où  $u(t)$  ( $0 \leq u(t) \leq 1$ ) est l'entrée de commande unique affectant le paramètre  $k$ .  $u(t)$  représente l'efficacité globale de la thérapie, *i.e* la superposition des effets des RTI et des PI. Ce résultat est cohérent avec la réalité clinique d'aujourd'hui puisque les monothérapies ne sont plus autorisées en milieu clinique.

#### IV. COMMANDE DU MODÈLE MONO-ENTRÉE

##### A. Linéarisation entrée-sortie

###### A.1 Préliminaires

La linéarisation entrée-sortie est une technique commune dans la commande des systèmes non linéaires. Soit le système non linéaire :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) + g(x).u \\ y &= h(x) \end{aligned} \quad (4)$$

Selon la théorie de commande non linéaire, l'approche consiste à trouver un changement de coordonnées (diffeomorphisme)  $z = P(x)$  et un retour d'état  $u(t) = a(x) + b(x)v$  qui transforme le système non linéaire entrée-sortie en un système linéaire équivalent. Après cette transformation, un régulateur est calculé pour le modèle linéaire obtenu.

*Definition 1:* Degré relatif

Le système (4) a un degré relatif  $r$  si

$$\begin{cases} L_g L_f^k h(x) = 0 \text{ pour tout } k < r - 1 \\ L_g L_f^{r-1} h(x) \neq 0 \end{cases}$$

Ainsi, le degré relatif du système (4) peut être considéré comme étant le nombre de fois qu'il faut dériver la sortie  $y$  pour obtenir une dépendance explicite de l'entrée  $u$ .

###### A.2 Application au modèle (3)

Avant tout calcul de loi de commande, nous vérifions de manière standard que le système (3) est accessible et complètement linéarisable. Ces calculs classiques ne sont pas repris dans ce papier. Le modèle (3) s'écrit :

$$f(x) = \begin{bmatrix} s - \delta T - \beta TV \\ \beta TV - \mu T^* \\ kT^* - cV \end{bmatrix}, g(x) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -kT^* \end{bmatrix} u(t) \quad (5)$$

La commande  $u(t)$  devrait ramener le système au point d'équilibre ( $T_0 = s/\delta$ ,  $T_0^* = 0$ ,  $V_0 = 0$ ).

En choisissant  $y = h(x) = (T - T_0) + T^*$  comme sortie linéarisante, le système a un degré relatif égal à 3 et est complètement linéarisable. Cependant, la simulation de la linéarisation complète nécessite la manipulation d'expressions assez compliquées. Nous avons alors choisi la linéarisation partielle du système avec une dynamique de zéro stable, commande qui assure la convergence asymptotique vers le point d'équilibre désiré. Notons que le choix de la linéarisation partielle est aussi légitime que tout autre choix, celui-ci pouvant être aussi une commande linéaire fondée sur l'approximation linéaire autour d'un point d'équilibre [8].

Soit  $y = h(x) = T - T_0$ , alors :

$$\begin{cases} L_g h(x) = 0, \\ L_g L_f h(x) = \beta k T T^* \neq 0 \end{cases} \quad (6)$$

Dans ce cas,  $r = 2$  ( $T, T^* \neq 0$ ) et le système est partiellement linéarisable. Considérons le changement de coordonnées suivant :

$$z = \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} h(x) \\ L_f h(x) \end{bmatrix}, \quad (7)$$

ainsi que l'entrée de commande linéarisante

$$u(t) = \frac{v - L_f^2 h(x)}{L_g L_f h(x)} \quad (8)$$

où

$$\begin{cases} h(x) = T - T_0 \\ L_f h(x) = s - \delta T - \beta TV \\ L_f^2 h(x) = (-\delta - \beta V)\dot{T} - \beta T(kT^* - cV). \end{cases} \quad (9)$$

Complétons le changement de coordonnées par  $\varphi = T^*$ . Ainsi, le système(3) est équivalent au système linéaire (10) associé à la dynamique de zéro  $\dot{\varphi}$  (11). Le retour d'état ( $c_1, c_2$ ) est choisi de manière à assurer la stabilité du système (10) en  $z_1 = z_2 = 0$ .

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ c_1 & c_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix}, \\ (\dot{z}_2 = v = c_1 z_1 + c_2 z_2) \end{aligned} \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \dot{\varphi} &= \beta TV - \mu \varphi \\ &= \beta(z_1 + T_0) \left[ \frac{z_2 - s + \delta(z_1 + T_0)}{-\beta(z_1 + T_0)} \right] - \mu \varphi \end{aligned} \quad (11)$$

En  $z_1 = z_2 = 0$ , nous avons :

$$\dot{\varphi}|_{z_1=z_2=0} = -\mu\varphi,$$

et la dynamique de zéro est asymptotiquement stable.

La figure 1 est une simulation de la linéarisation partielle après un placement de pôles convenable. La commande  $u(t)$  est représentée sur la figure 2. Le traitement est administré entre les jours 50 et 375 ( $u(t) \neq 0$  for  $50 \leq t \leq 375$ ). Les paramètres et les conditions initiales de simulation sont les suivants :  $s = 9 \text{ mm}^{-3}\text{d}^{-1}$ ,  $\delta = 0.009\text{d}^{-1}$ ,  $\beta = 4.1 \times 10^{-6} \text{ mld}^{-1}$ ,  $\mu = 0.3\text{d}^{-1}$ ,  $k = 75\text{mm}^3\text{ml}^{-1}\text{d}^{-1}$ ,  $c = 0.6\text{d}^{-1}$ ,  $c_1 = -0.0013$ ,  $c_2 = -0.17$ ,  $T(0) = 1000\text{CD4}/\text{mm}^3$ ,  $T^*(0) = 1\text{CD4}/\text{mm}^3$ ,  $V(0) = 50\text{copies}/\text{ml}$ .

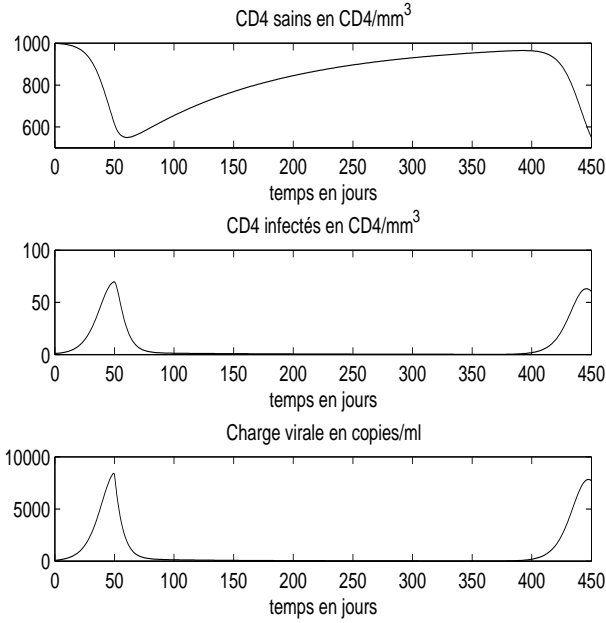


Fig. 1  
L'ÉVOLUTION DE L'INFECTION

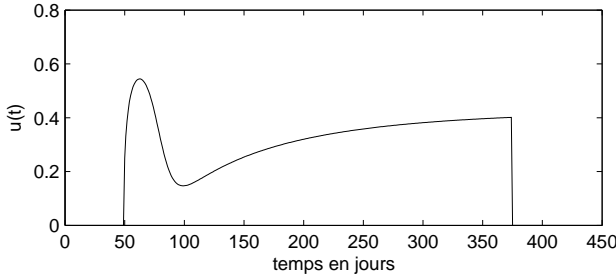


Fig. 2  
L'ENTRÉE DE COMMANDE

Un avantage majeur de cette loi de commande est sa capacité à conduire le système vers le point d'équilibre désiré par le biais d'une efficacité de traitement variable au cours du temps. En d'autres termes, si l'efficacité du traitement

est liée à la dose administrée, on peut dire qu'une dose complète n'est pas nécessaire tout le temps (voir Section VI).

## V. NOTIONS DE PHARMACOLOGIE

La pharmacocinétique (PK) d'un médicament est définie comme étant la relation qui existe entre la posologie de ce médicament et sa concentration dans le plasma alors que la pharmacodynamique (PD) représente la relation entre la concentration plasmiqque du médicament et son effet final comme le montre la figure 3.

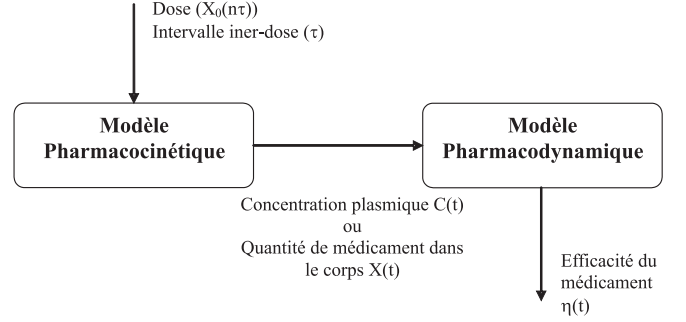


Fig. 3  
DE LA POSOLOGIE À L'EFFET

### A. Modèle pharmacocinétique

Souvent, les médicaments sont administrés à doses constantes et à intervalle de temps constant. En négligeant le phénomène d'absorption (absorption complète et instantanée), la quantité  $X(t)$  de médicament dans le corps est régie par l'équation différentielle du 1<sup>er</sup> ordre suivante :

$$\dot{X} = -KX \text{ pour } n\tau < t < (n+1)\tau \quad (n \in \mathbb{N}) \quad (12)$$

où  $K$  est la constante de temps d'élimination du médicament du 1<sup>er</sup> ordre, liée à la durée de demi-vie du médicament par la relation :  $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$ . Au début de chaque intervalle de dosage, la condition initiale s'écrit :

$$X(n\tau^+) = X(n\tau^-) + X_0(n\tau) \quad (13)$$

où  $X_0(n\tau)$  est la dose administrée au temps  $n\tau$ . Ce modèle à un compartiment est le modèle pharmacocinétique le plus simple présenté dans [20], [21].

### B. Modèle pharmacodynamique

La relation entre la réponse thérapeutique ou l'efficacité du médicament ( $\eta(t)$ ) et la concentration plasmiqque  $C(t)$  est empiriquement approximée par (14) ([21], [22]) :

$$\eta(t) = \eta_{max} \frac{C(t)^s}{C(t)^s + 1/Q} \quad (14)$$

Souvent,  $s = 1$ ,  $\eta_{max} = 1$  et  $1/Q = C_{50}$ , concentration plasmiqque pour laquelle le médicament est efficace à 50%. Ainsi, en termes de quantité de médicament dans le corps, nous pouvons écrire :

$$\eta(t) = \frac{X(t)}{X(t) + X_{50}} \quad (15)$$

avec  $X(t) = C(t) \times V$  et  $X_{50} = C_{50} \times V$ ,  $V$  étant le volume de distribution du médicament dans le corps.

## VI. CALCUL DE POSOLOGIE

### A. Le principe de la méthode

Cette méthode consiste en deux étapes :

1. Calcul de la commande nominale continue du modèle (3) selon les diverses techniques de commande non linéaire tel que la linéarisation entrée-sortie,
2. Calcul de la posologie échantillonnée équivalente à la posologie continue. Cette équivalence est fondée sur la modélisation pharmacologique et est détaillée ci-dessous.

Reprenons la commande de la section IV-A.2 Figure 2, et supposons que le patient est sous monothérapie. Alors,  $u(t) = \eta_{désiré}(t)$ . D'après l'équation (15), on peut calculer la quantité désirée de médicament dans le corps à chaque instant  $t$ .

$$X_{désiré}(t) = X_{50} \frac{\eta_{désiré}(t)}{1 - \eta_{désiré}(t)} \quad (16)$$

Sur une période interdose de longueur  $\tau$  donnée, la quantité de médicament dans le corps qu'il faut est  $\int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X_{désiré} dt$ . Nous calculons alors la dose  $X_0(n\tau)$  qu'il faut administrer au patient au début de chaque intervalle de dosage de sorte à garantir la quantité totale de médicament dans le corps calculée précédemment sur cet intervalle. Selon le modèle pharmacocinétique (12), nous devons avoir :

$$\int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X_0(n\tau) e^{-K(t-n\tau)} dt = \int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X_{désiré} dt \quad (17)$$

$$X_0(n\tau) = \frac{K}{1 - e^{-K\tau}} \int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X_{désiré} dt \quad (18)$$

Ainsi, la quantité  $X(t)$  de médicament réellement présente dans le corps est la réponse du système du premier ordre (12) au train d'impulsions  $X_0(n\tau)$ . L'équation (15) nous permet de calculer l'efficacité réelle du traitement appliqué  $\eta(t)$ . Nous discutons dans la section VII que ce principe reste valable pour les multithérapies.

### B. Le cas de la monothérapie

Considérons le cas de la monothérapie à la zidovudine (ZDV). Les paramètres *in vivo* de ce médicament sont donnés dans [22] :  $K = 0.35h^{-1}$  et  $C_{50} = 0.8 \text{ mg/L}$ . D'après [23], le volume de distribution de la zidovudine est  $V_d = 1.6L/kg$ . Pour une personne de masse corporelle moyenne  $M = 70kg$ , on a  $X_{50} = C_{50} \times V_d \times M = 89,6mg$ . La figure 4 montre la posologie de ZDV calculée selon la méthode décrite à la Section VI-A pour  $\tau = 0,5 \text{ jour}$ . On remarque sur cette figure que les dosages calculés sont compris entre 61.9 mg et 434.5 mg pour une moyenne de 190.3 mg. Ces valeurs sont en cohérence avec la dose administrée en trithérapie standard, soit 300 mg b.i.d.

D'autre part, la figure 5 illustre l'évolution de l'infection (charge virale, figure 5(a) et CD4 sains, figure 5(b)) pour une monothérapie à la ZDV une fois par jour ( $\tau = 1 \text{ jour}$ ), deux fois par jour ( $\tau = 0,5 \text{ jour}$ ) et trois fois par jour ( $\tau = 0,3 \text{ jour}$ ). Nous rappelons qu'à chaque fois, la posologie ( $X_0(n\tau)$ ) est calculée selon le principe de la Section

VI-A. Sur cette figure, nous pouvons voir que plus  $\tau$  diminue, plus la réponse à la thérapie s'approche de la réponse optimale et du point d'équilibre désiré. Ceci justifie l'échec de la prise de médicament une fois par jour face à des administrations quotidiennes multiples. Nous signalons aussi qu'il s'agit là d'une monothérapie et que le résultat peut être plus prometteur lorsqu'on considère la multithérapie.

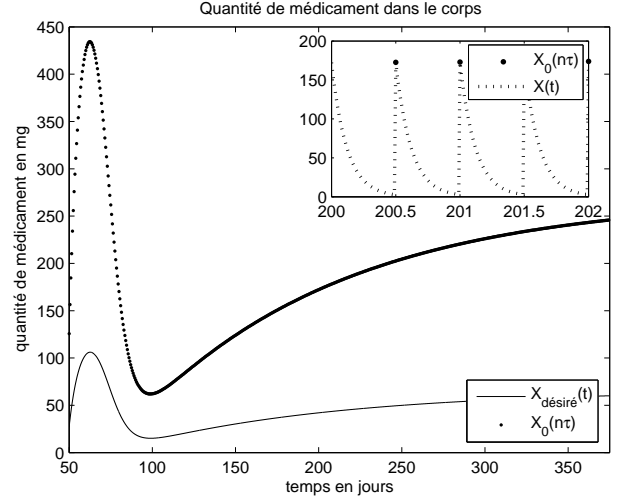


Fig. 4  
POSOLOGIE CALCULÉE POUR  $\tau = 0,5 \text{ jour}$

## VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce papier a deux contributions majeures.

- D'abord, il montre que le modèle de base à 3 dimensions de l'infection par VIH est un modèle mono-entrée, et ceci en se basant sur des données cliniques réelles. Pour le modèle mono-entrée proposé, une loi de commande de linéarisation par bouclage est calculée. Cette loi ramène le système vers l'état d'équilibre désiré, à savoir, un taux de CD4 sains voisin de 1000 copies/ml et une charge virale indétectable.
- Par ailleurs, l'incorporation des modèles PK et PD des ARV ainsi que la « discrétisation » de la loi de commande selon le principe décrit à la Section VI-A ont permis de déduire pour une première fois un régime thérapeutique pragmatique en termes de posologie.

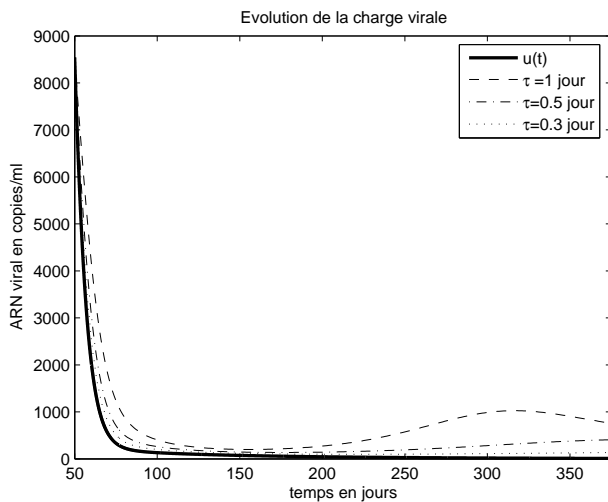
La suite de ce travail consiste à traiter le cas de la multithérapie. Pour cela, si  $p$  médicaments sont administrés nous prenons

$$u(t) = \eta_{désiré}(t) = 1 - \prod_{i=1}^p (1 - \eta_i \text{ désiré}).$$

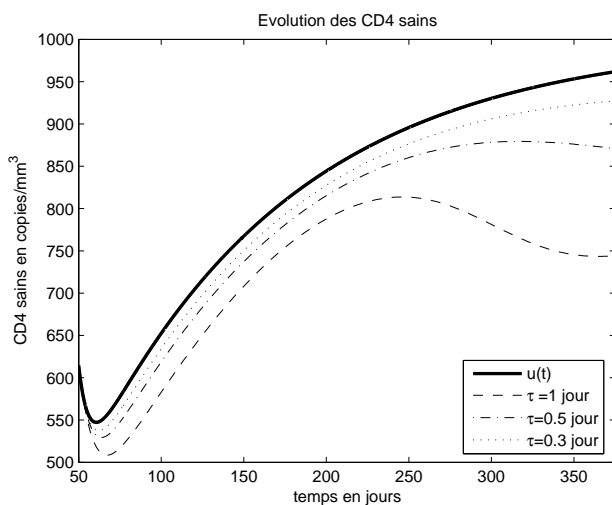
Il suffit alors de poser  $(p - 1)$  autres équations indépendantes de la forme

$$f(\eta_1 \text{ désiré}, \eta_2 \text{ désiré}, \dots, \eta_i \text{ désiré}, \dots) = 0$$

pour calculer les  $\eta_i \text{ désiré}$ . Nous revenons ensuite au cas de  $p$  monothérapies. Le système des  $(p - 1)$  équations dépend de l'interaction entre les différents médicaments administrés et de leurs modes d'action respectifs.



(a) Evolution de la charge virale



(b) Evolution des CD4 sains

Fig. 5

EVOLUTION DE L'INFECTION POUR DIFFÉRENTES VALEURS DE  $\tau$

## RÉFÉRENCES

- [1] UNAIDS et The World Health ORGANIZATION : *AIDS epidemic update*. 2007.
- [2] David D. Ho *et al.* : Rapid turnover of plasma virion and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373:123–126, janvier 1995.
- [3] Xiping WEI *et al.* : Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, 373:117–122, janvier 1995.
- [4] A.S. PERELSON *et al.* : Decay characteristics of HIV-1 infected compartment during combination therapy. *Nature*, 387:188–191, 1997.
- [5] A.S. PERELSON et P.W. NELSON : Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, 41(1):3–44, 1999.
- [6] R.A. FILTER, X. XIA et C.M. GRAY : Dynamic HIV/AIDS parameter estimation with application to a vaccine readiness study in southern Africa. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(5):284–291, mai 2005.
- [7] D.A. OUATTARA : Mathematical analysis of the HIV-1 infection : Parameter estimation, therapies effectiveness, and therapeutical failures. In *27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Shanghai, China, septembre 2005.
- [8] D.A. OUATTARA : *Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic*. Thèse de doctorat, Ecole Centrale

de Nantes & Université de Nantes, Nantes, France, septembre 2006.

- [9] D. KIRSCHNER, S. LENHART et S. SERBIN : Optimal control of the chemotherapy of HIV. *J. Math. Biol.*, 35:775–792, 1997.
- [10] R. ZURAKOWSKI et R.A. TEEL : A model predictive control based scheduling method for HIV therapy. *Journal of Theoretical Biology*, pages 368–382, juillet 2006.
- [11] H. SHIM, S.-J. HAN, H. SHIM, S.W. NAM et J.H. SEO : Optimal scheduling of drug treatment for HIV infection : Continuous dose control and receding horizon control. *International Journal of Control, Automation, and Systems*, 1(3).
- [12] H. CHANG et A. ASTOLFI : Immune response's enhancement via controlled drug scheduling. In *46th IEEE Conference on Decision and Control*, New Orleans, LA, USA, décembre 2007.
- [13] A.M. JEFFREY : *A control theoretic approach to HIV/AIDS drug dosage desing and timing the initiation of therapy*. Thèse de doctorat, University of Pretoria, South Africa, juillet 2006.
- [14] X. XIA et C.H. MOOG : Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 48(2):330–336, février 2003.
- [15] D.A. OUATTARA et C.H. MOOG : Modelling of the HIV/AIDS infection : an aid for an early diagnosis of patients. In *Biology and control theory : current challenges*, volume Springer Series in Lecture Notes in Control and Information Sciences (LNCIS). Springer Verlag, 2007.
- [16] D.A. OUATTARA, M.J. MHAWAJ et C. MOOG : Clinical tests of therapeutical failures based on mathematical modeling of the HIV infection. *Joint special issue of IEEE transactions on circuits and systems and IEEE transactions on Automatic Control, Special issue on systems biology*, pages 230–241, jan 2008.
- [17] R.A. FILTER et X. XIA : A penalty function to HIV/AIDS model parameter estimation. In *13th IFAC Symposium on System Identification*, Rotterdam, 2003.
- [18] M.A. JEFFREY, X. XIA et I.K. CRAIG : When to initiate HIV therapy : A control theoretic approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(11):1213–1220, 2003.
- [19] I. CRAIG et X. XIA : Can HIV/AIDS be controlled? *IEEE Control systems Magazine*, pages 80–83, février 2005.
- [20] M. GIBALDI et D. PERRIER : *Drugs and the pharmaceutical sciences, Pharmacokinetics*, volume 1. Marcel Dekker, 270 Madison Avenue, New York, New York, 10016, 1975.
- [21] G. WAGNER : *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publications, inc, 1975.
- [22] M. LEGRAND, E. COMETS, G. AYMARD, R. TUBIANA, C. KATLAMA et B. DIQUET : An in vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic model for antiretroviral combination. *HIV Clinical trials*, 4(3):170–183, 2003.
- [23] HIV pharmacology. Available at <http://www.hivpharmacology.com/>.