

## Analyse et Contrôle optimal pour un modèle d'une Tri thérapie contre le VIH/sida

Ndondo Mboma A.<sup>\*</sup>, Walo Omana R., Lofutu Bolehole G., Bongeli Aikiaka P.

Département de Mathématiques-Informatique, Faculté des Sciences, Université Kinshasa, B.P 190, Kinshasa XI, RDC

---

### Abstract

Currently the patients infected with the VIH are treated by the association of 2 types of drugs (Highly Active AntiRetroviral Treatment, HAART); they are one or more inhibitors of transcriptase reverse and stimulative immunizing of protease possibly associated with an immunizing stimulant. The use of these long-term therapies (500 days) causes: undesirable side-effects like an increasing intolerance of the patient's body, a change of the virus thus a fall of the effectiveness even an incapacity to treat the disease. The urgency is to contain the virus on an asymptotic level. In this article, we propose deterministic models describing the dynamic behavior of the infection under the action of a multi therapy; we use techniques of analysis and of control for systems modelled by a system of ordinary differential equations, we solve the optimal control problem and deduced from the requirements a treatment in limited time minimizing the cost of treatment.

**Keywords:** *Differential equations, Modeling, Infectious Diseases, Optimal control, Basic Reproduction number*

### Résumé

Actuellement les patients infectés au VIH sont traités par l'association de 2 types de médicaments (Highly active anti rétroviral traitement, HAART); il s'agit d'un ou plusieurs inhibiteurs de transcriptase inverse et une stimulante immunitaire de protéase associée éventuellement à un stimulant immunitaire. L'utilisation de ces thérapies à long terme ( $\geq 500$  jours) provoque : Des effets secondaires indésirables dont une intolérance croissante de l'organisme des malades. Une mutation du virus donc une baisse de l'efficacité voire une incapacité à traiter la maladie. L'urgence est de contenir le virus à un niveau asymptotique. Dans cet article, nous proposons des modèles déterministes décrivant le comportement dynamique de l'infection sous l'action d'une multi thérapie; nous utilisons des techniques d'analyse et de contrôle des systèmes modélisés par un système d'équations différentielles ordinaires, nous résolvons le problème de contrôle optimal déduit des exigences d'un traitement en temps limité minimisant le coût de traitement.

**Mots clés :** *Equations différentielles, Modélisation, Maladies infectieuses, Contrôle optimal, Taux de reproduction de base*

---

### 1. Introduction

Il y a longtemps les études mathématiques ont été ignorées au profit des résultats expérimentaux, mais depuis le début de ce siècle, les maladies en général et les maladies infectieuses, en particulier, ont fait

l'objet d'intenses efforts de modélisation mathématique. Plusieurs travaux et articles se sont intéressés aux interactions entre le traitement et le virus dans l'organisme du patient.

---

<sup>\*</sup>Corresponding author: (+243) 81 380 11 90  
E-mail address: [apondondo@gmail.com](mailto:apondondo@gmail.com)

Les modèles mathématiques sont devenus des outils essentiels pour dans la formulation des hypothèses, la suggestion de nouvelles expérimentations ou l'explication de processus complexes. De nombreuses études ont été menées pour analyser les interactions patient-traitement-infection [1-4]. De nos jours, les modèles mathématiques sont devenus des outils essentiels pour tester des hypothèses, suggérer des nouveaux champs d'expérimentation et aider à expliquer des processus complexes. On a vu des nombreux aspects des infections, comme la biologie des agents vecteurs, le cycle de vie du vecteur pour les maladies vectorielles, et les différents moyens de contrôle des infections scrutés dans tous les sens avec comme principal résultat, une compréhension plus claire du cycle d'évolution des infections et des meilleurs moyens de lutte contre celles-ci.

La plupart des modèles de la littérature sont des variantes des modèles déterministes du type proie-prédateur donnés par des systèmes d'équations différentielles ordinaires non-linéaires [5-13]. Avec l'évolution de l'outil informatique, d'autres techniques de modélisation ont été développées, il s'agit par exemple d'utiliser l'ordinateur pour faire des simulations numériques à partir des données expérimentales [14-16]. Parfois des termes stochastiques sont introduits afin de rendre compte du comportement probabiliste du processus d'évolution de l'infection. Pour ce qui concerne la dynamique de l'infection au VIH, virus responsable du SIDA, la dynamique est modélisée en considérant la progression en nombre de cellules de CD4+T (cibles principales des cellules virales dans l'organisme de la personne infectée), des cellules de CD4+T infectées et la population virale sous les effets des médicaments anti-retro viraux [17, 18, 19, 3, 16]. Entre temps, le contrôle optimal a reçu une attention particulière de la part des modélisateurs, surtout lors qu'il faut proposer une alternative différente à celle consistant en la prise continue des médicaments anti-retro viraux. L'idée principale de notre papier consiste donc à utiliser des techniques de contrôles

des systèmes modélisés par des équations différentielles ordinaires afin de trouver un contrôle optimal.

Notre papier est organisé comme suit : La deuxième section présente un modèle qui rend compte des interactions entre les cellules de défense d'un individu infecté au VIH et les cellules virales, les équations du modèle sont expliquées, le modèle lui-même est analysé et le taux de reproduction de base est calculé et commenté. La section troisième présente le modèle avec traitement, le traitement est basé sur la trithérapie ; la section quatrième traite du problème de contrôle optimal. Nous terminons avec une discussion des résultats obtenus et présentés.

## 2. Présentation du modèle sans traitement

### 2.1. Modélisation du phénomène

#### 1. L'attaque virale

Lorsqu'une cellule est attaquée par le virus VIH il s'en suit les différentes phases ci-dessous :

- Fixation et introduction du virus via la structure protéine « CD4+ »
- La transcription inverse de l'ARN viral en séquence ADN viral par les transcriptases inverses.
- Intégration de l'ADN viral dans l'ADN du lymphocyte hôte par les intégrases
- Expression de l'ARN viral en chaînes polypeptidiques.
- Clivages des chaînes en protéines virales (transcriptase inverse, protéase, intégrase) par les protéases
- Assemblages et libération des virus et destruction de la cellule.

### 3. Modèle sans traitement

Nous présentons dans cette section un modèle de l'évolution du virus VIH, en nous inspirant des travaux présentés dans [20, 21], dans le sang d'un individu infecté qui n'est soumis à aucun traitement approprié contre le virus.

Dans notre modèle, nous prenons en compte les différentes populations suivantes :

- La population de cellules saines de CD4<sub>+</sub> représentée par T
- La population de cellules infectées latentes représentée par L
- La population de cellules infectées actives représentée par I
- La population de virus libres actifs représentée par V
- La population de virus libres inactifs représentée par N
- La population cytotoxique, la réponse immunitaire représentée par E.

Avec ces différentes populations, la dynamique de l'évolution du virus VIH dans le sang d'un individu infecté qui n'est soumis à aucun traitement approprié contre le virus est donnée par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$(P2) \begin{cases} \frac{dT}{dt} = rT \left(1 - \frac{T+L+I}{T_{max}}\right) - \mu_T T - (1-e)k_1 VT + s_1 & (1) \\ \frac{dL}{dt} = w(1-e)k_1 VT - \mu_L L - k_2 I & (2) \\ \frac{dI}{dt} = (1-w)(1-e)k_1 VT + k_2 I - \mu_I I - k_3 IE & (3) \\ \frac{dV}{dt} = a(1-\theta)I - k_1 VT - \mu_V V & (4) \\ \frac{dN}{dt} = aI - \mu_N N & (5) \\ \frac{dE}{dt} = k_4 ITE - \mu_E E + s_2 & (6) \end{cases}$$

#### Explication des équations

L'équation (1) modélise l'évolution dans la population de cellules CD4<sub>+</sub>T4 saines : Cette population est proportionnelle au taux de développement des cellules saines dans le sang et elle est régulée par la capacité maximale  $T_{max}$  de l'organisme. Pour traduire ce phénomène, nous faisons apparaître, comme dans le modèle de Verhulst, un terme non-linéaire de régulation de la population. Ces cellules meurent naturellement au taux  $\mu_T$ . Il y a aussi celles qui sont infectées par les virus libres actifs (V). Enfin, il y a un flux continu de cellules

saines produites par l'organisme exprimé par le terme de source et de flux  $s_1$ .

L'équation (2) modélise la dynamique de la population de cellules infectées latentes représentée par L, après infection (due au contact entre celles saines T et cellules virales infectées actives libres V), Il ya une proportion  $w$  de cellules T infectées qui deviennent infectées latentes ; elles meurent de mort naturelle au taux  $\mu_L$  et une partie devient infectée active au taux  $k_2$

L'équation (3) modélise la population de cellules CD4<sub>+</sub>T4 infection actives. Au taux  $k_2$ , les cellules infectées latentes deviennent infectées actives. Les cellules infectées actives produisent de virus et meurent au taux  $\mu_I$ .

L'équation (4) modélise la population de virus libres actifs. Nous supposons que lorsqu'une cellule infectée active de CD4<sub>+</sub>T4 subit une lyse (destruction par fragmentation sous l'influence des virions, la réplication virale est initiée et N virules sont produites avant que la cellule hôte ne meurt, notant qu'il a un nombre de ces virules qui meurent à chaque lyse à un taux (de mortalité) $u_I$ . Par souci de simplification, nous posons le paramètre  $a = Nu_I$  et a représente le nombre de virus libre par la lyse d'une cellule multiplie par le taux de mortalité par lyse. Le virus libre ne l'est plus lorsqu'il infect en se greffant à une cellule CD4<sub>+</sub>T4 saine, ceci se fait au taux  $k_1$  les cellules infectées ont tendance à perdre leur CD4 c'est pourquoi le greffage à une cellule déjà infectée négligeable.

Le terme  $u_V V$  dans (4) renseigne sur la perte de l'infectivité virale et/ou le retrait de l'organisme.

L'équation (6) modélise la réponse immunitaire produit les cellules cytotoxiques (cellules spécialisées capables de détruire les cellules virales) responsables de la réponse immunitaire laquelle est proportionnelle aux populations de T,I et E. Le terme  $u_E E$  renseigne sur les cellules cytotoxiques qui meurent pour une cause autre que suite à une infection virale,  $s_2$  est le

terme de source et de flux de cellules cytotoxiques dans le sang du patient.

### 2.3. Analyse du modèle sans traitement

#### 2.3.1 Propriétés de base du modèle Existence-Unicité des solutions

Le modèle ci-dessus traite de l'évolution de la population de cellules de CD4+, des cellules virales et des cellules cytotoxiques, il est donc supposé que toutes les variables d'état  $T, L, I, V, N$  et  $E$  et les paramètres du modèle sont non négatifs pour tout le modèle d'évolution de la population de ces cellules sous l'action du VIH sera donc analysé dans une région convenablement admissible obtenue comme suit :

Notant que toutes les solutions admissibles sont uniformément bornées dans un sous ensemble propre  $\Omega$  de  $R_+^6$  soit  $(T, L, I, V, N, E) \in R_+^6$  une solution quelconque du système (1)-(6) avec des conditions initiales non négatives.

Ainsi, on a d'un côté  $T(t) + L(t) + I(t) \leq T_{max}$  de l'autre côté  $V(t) + N(t) \leq W$  où  $W$  est le seuil maximal de virus libres actifs et inactifs et finalement  $E(t) \leq \emptyset$  le seuil maximal de population de cellules cytotoxiques.

Par suite,  $T(t) + L(t) + I(t) + V(t) + N(t) + E(t) \leq T_{max} + W + \emptyset = \infty$

Ainsi, lorsque  $t \rightarrow \infty$  comme  $0 \leq \sum(t) \leq \infty$  alors, toutes les solutions admissibles des composantes du système (1)-(6) est dans la région :  $\Omega = \{(T, L, I, V, N, E) \in R_+^6, \sum(t) \leq \infty\}$  (\*)

Il s'en suit de (\*) que toutes les solutions possibles du système (1)-(6) sont dans la région  $\Omega$ .

D'où, la région  $\Omega$ , d'intérêt biologique, est positivement invariante sous le flot induit par le système (1)-(6).

De plus, il peut être montré que toute solution sur le bord de solution sur le bord de  $\Omega$  rentre éventuellement à l'intérieur de  $\Omega$ . Plus encore, dans  $\Omega$ , les résultats sur l'existence, l'unicité et la continuité sont vérifiées pour le système (1)-(6)

Donc le système (1)-(6) est mathématiquement et biologiquement bien posé et il

est normal de considérer les dynamiques du flot engendré par le système (1)-(6) dans  $\Omega$ .

#### Positivité des solutions

Il est important de noter que pour le système (1)-(6) toutes les variables d'état restent non-négatives pour tout  $t > 0$ . En d'autres termes, les solutions du système (1)-(6) avec des données initiales positives resteront positives pour tout  $t > 0$ .

#### 2.3.2 Paramètres du Modèle

Les paramètres par  $\text{mm}^3$  de sang sont présentés dans la table suivante : avec  $T_0 = 1000$ ;  $I_0 = 0$ ;  $V_0 = 0.001$ ;  $N_0 = 0$ ;  $E_0 = 0$

Paramètre et constantes	Val/ jr
$r = \text{taux de dvlp des cells saines}$	0.03
$u_T = \text{taux de mort des cells saines}$	0.02
$u_I = \text{taux de mort des cells infectées}$	0.26
$u_V = \text{taux de mort des cells virales}$	2.4
$u_E = \text{taux de mort des cells cytotoxiques}$	0.1
$k_1 = \text{taux cells saines inf par le virus}$	$2.4 e^{-5}$
$k_2 = \text{taux cellules saines inf devenant actives}$	$3 e^{-5}$
$T_{max} = \text{seuil maximal de 4 saines + 4 infectées}$	1500
$a = \text{nbre de virus libres par la lyse d'une 4x taux de mortalité par lyse}$	$1200 x 0.24$
$s_1 = \text{terme de source et de flux de cellules saines}$	10
$s_2 = \text{terme de source et de flux de Cell cytotoxiques}$	5
$k_3 = 4 \text{ infectées actives détruites par les 4 cytotoxiques}$	$2. e^{-5}$
$k_4 = \text{production de cellules cytotoxiques}$	$1. e^{-5}$
$w = \text{proportion de cellules latentes}$	$[0; 1]$

Sources (références) [11, 14]

#### 2.3.3 Equilibres et Taux de Reproduction

de base  $R_0$

##### Théorème 1.1

- I. Le modèle (P.1) admet un équilibre libre sans maladie (DFE) en  $X_0 = (T_0, 0, 0, 0, 0, E_0)$  avec

$$T_0 = \frac{(r - u_T) + \sqrt{(r - u_T)^2 + \frac{4rs_1}{T_{max}}}}{2r} e t E_0 = \frac{s_2}{u_E}$$

2. Le nombre de reproduction de base du modèle (P.1) est donné par

$$R_0 = \frac{a(1-w)k_1T_0}{(k_1T_0 + u_V)(u_I - k_2 + k_3E_0)}$$

#### Démonstration

Un point d'équilibre du modèle (P1) est solution du système

$$\begin{cases} rT \left(1 - \frac{T+L+I}{T_{max}}\right) - \mu_T T - k_1VT + s_1 = 0 \\ wk_1VT - \mu_T L - k_2I = 0 \\ (1-w)k_1VT + k_2I - \mu_I I - k_3IE = 0 \\ aI - k_1VT - \mu_V V = 0 \\ aI - \mu_V N = 0 \\ k_4ITE - \mu_E E + s_2 = 0 \end{cases}$$

Considérant qu'au point d'équilibre sans maladie,  $L = I = V = N = 0$ , ce qui donne

$$\text{la solution } T_0 = \frac{(r-u_T) + \sqrt{(r-u_T)^2 + \frac{4rs_1}{T_{max}}}}{2r} \text{ et}$$

$$E_0 = \frac{s_2}{u_E}$$

#### Calcul du Taux de Reproduction de base $R_0$

Suivant la notation donnée dans [22, 23] et considérant simplement les compartiments des infectés  $L$  et  $I$ , nous linéarisons le système (P1) au DFE avec  $L = V = N = I = 0$  et  $T_0, E_0$ . Réécrivons la matrice Jacobienne résultante  $J = F - V$  avec  $F$  contenant les nouvelles infections nous obtenons :

$$F = \begin{pmatrix} k_2(1-w)k_1T_0 & 0 & 0 \\ 0 & wk_1T_0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ et}$$

$$V = \begin{pmatrix} \mu_I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_2 & \mu_T & 0 & 0 & 0 \\ -a & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -a & 0 & k_1T_0 + \mu_V & 0 & 0 \\ -k_4T_0E_0 & 0 & 0 & \mu_V & 0 \\ \frac{rT_0}{T_{max}} & \frac{rT_0}{T_{max}} & 0 & 0 & \frac{\mu_E 2rT_0}{T_{max}} - r + \mu_T \end{pmatrix}$$

Le taux de reproduction de base noté  $R_0$  est obtenu comme rayon spectral de la matrice  $-F.V^{-1}$  et nous obtenons

$$R_0 = \frac{a(1-w)k_1T_0}{(k_1T_0 + u_V)(u_I - k_2 + k_3E_0)} \square.$$

#### Interprétation du nombre de reproduction de base

Nous pouvons dire simplement que pour ce modèle le paramètre  $R_0$  nous donne le nombre moyen de cellules saines infectées (actives) par une cellule virale active libre pendant sa période d'infectuosité. Les différents efforts pour soulager le patient devraient chercher à réduire la valeur de ce paramètre. Nous avons aussi que lorsque  $R_0 > 1$  (une cellule virale active infecte, pendant sa période d'infectuosité, plus d'une cellule saine), l'infection s'installe et s'aggrave. Le *Tableau 1* ci-dessus nous fournit les différentes valeurs des paramètres utilisés dans notre modèle. Ces valeurs ont été tirées de [11, 14]

En supposant  $w = \frac{1}{2}$ , traduisant qu'une fois infectées, la moitié de cellules infectées devient actives, avec les valeurs de paramètres fournies par le *Tableau 1*, nous calculons  $R_0 = 4$ . *Explications* : une cellule virale active libre infecte à elle seule 4 cellules saines lesquelles deviennent infectées actives pendant toute leur période d'infectuosité. Ceci explique, en partie, la raison pour laquelle il faille généralement un temps relativement long pour que la personne infectée au VIH devienne malade du SIDA.

### 3. Modèle avec traitement

Nous présentons dans cette section, un traitement intervenant dans l'évolution des populations du modèle (1)-(6) le VIH est type non commun de virus appelé un Rétrovirus et les médicaments développés pour le traiter et contrer l'action du VIH sont connus sous le nom d'antirétrovirale ou ARV. Le virus du SIDA mute rapidement, ce qui fait de lui dextrement disposer à développer de la résistance aux médica-

ments. Afin de minimiser ce risque le patient infecté au VIH est généralement traité avec une combinaison des ARV qui attaque le virus sur plusieurs fronts.

Actuellement, les patients sont traités par l'association de 2 types de médicaments (Highly Active Anti Retroviral Treatment : HAART) il s'agit d'un ou plusieurs inhibiteurs de transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase associés éventuellement à un stimulant immunitaire.

Sachant ce qui se produit lors d'une attaque virale (voir les 6 phases) parlons à présent de la trithérapie.

### 3.1 La Trithérapie

La trithérapie consiste à l'association d'un côté des inhibiteurs de la transcriptase inverse, des inhibiteurs de protéase et de l'autre de stimulant de la réponse immunitaire

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI : Reverse transcriptase Inhibitor) Les RT/S (AZT, 3TC, ddC) bloquent le processus de transcription ARN vers ADN. La conséquence du blocage de ce processus est que la cellule redevient saine et le virus infectant est détruit.
- Les inhibiteurs de protéase (PI : protéase Inhibitor)

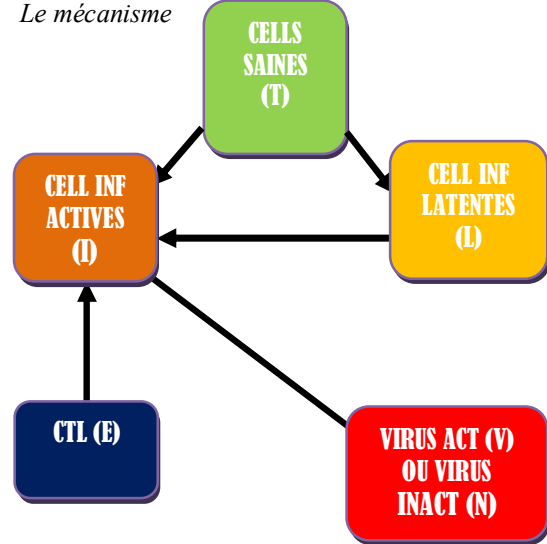
Les PIs (Ritonavir, Amprenavir, darunavir) perturbent la production des protéines virales. Les virules produits sont déficients.

- La réponse immunitaire

Les lymphocytes cytoxiques sont capables de reconnaître et de tuer les cellules infectées par le virus. Dépourvues de site CD4<sub>+</sub>, elles ne peuvent donc pas être détruites par le virus leur production est stimulée par le

nombre de cellules infectées, le nombre de cellules saines et dépend du nombre de CTL.

Le mécanisme



### 3.2. La modélisation mathématique

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

La modélisation mathématique

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

$$\left. \begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= rT \left( 1 - \frac{T + L + I}{T_{max}} \right) - \mu_T T - (1-e)k_1 VT + s_1 \\
 \frac{dL}{dt} &= w(1-e)k_1 VT - \mu_T L - k_2 I \\
 \frac{dI}{dt} &= (1-w)(1-e)k_1 VT + k_2 I - \mu_I I - k_3 IE \\
 \frac{dV}{dt} &= a(1-\theta)I - k_1 VT - \mu_V V \\
 \frac{dN}{dt} &= aI - \mu_N N \\
 \frac{dE}{dt} &= k_4 ITE - \mu_E E + s_2
 \end{aligned} \right\} \quad p2)$$

Dans ce système d'équations, on a les différentes populations :

$T$ = cellules saines de  $CD4_+$

$L$ =cellule infectées latentes

$I$ = cellules infectées actives

$V$ = virus inactifs

$N$ = réponse immunitaire

$e$ = inhibiteurs de la transcriptase inverse

$\theta$ = inhibiteurs de protéase.

#### Explication des équations du système (P2)

Le paramètre  $e \in [0, 1]$  représente l'action des inhibiteurs de Transcriptase inverse RTIs.

Si  $e = 0$ , l'action des RTIs est supposée nulle et nous retrouvons les équations (1), (2) et (3) du système (P1).

Si  $e = 1$ , l'action des RTIs est supposée maximale et on a que les contacts entre  $V$  et  $T$  ne débouchent jamais sur une infection des cellules de saines de  $T$ , les RTIs ayant réussi à bloquer totalement le processus de transcription ARN vers ADN.

Le paramètre  $\theta \in [0, 1]$  représente l'action des inhibiteurs de Protéase PIs.

Si  $\theta = 0$ , l'action des PIs est supposée nulle et nous retrouvons l'équation (4) du système (P1).

Si  $\theta = 1$ , l'action des PIs est supposée maximale et on a que la production des protéines virales est perturbée et tous les virules produits sont déficients, il s'en suit donc qu'aucune cellule infectée active ne survit, faute de protéines nécessaires pour sa survie.

### 3.3. Analyse du Modèle avec Traitement

Comme pour le modèle sans traitement, il est aisé de faire une analyse du modèle avec traitement.

#### Théorème 1.2

Le nombre de reproduction de base du modèle (P2) est donné par

$$R_0 = \frac{a(1-w)(1-e)(1-\theta)k_1T_0}{(k_1T_0 + u_V)(u_I - k_2 + k_3E_0)}$$

#### Démonstration.

Dans le but de trouver les points d'équilibre du modèle (P.2), nous égalons à 0 le second membre de ce système et de résoudre le système d'équations résultant. Avec comme valeurs initiales positives  $T_0$  et  $E_0$ . La preuve se fait de manière similaire à celle du théorème 1.2. Reprenant la démonstration du théorème 1.1, nous obtenons le même point d'équilibre sans maladie (DFE) donné par  $(T_0, 0, 0, 0, 0, E_0)$  avec  $T_0 =$

$$\frac{(r-u_T) + \sqrt{(r-u_T)^2 + \frac{4rs_1}{T_{max}}}}{\frac{2r}{T_{max}}} \text{ et } E_0 = \frac{s_2}{u_E}$$

Par suite, nous définissons  $F$  et  $V$  au (DFE) comme ci-dessus, le rayon spectral de la matrice  $-F \cdot V^{-1}$  nous donne la valeur du taux de reproduction de base  $R_0 = \frac{a(1-w)(1-e)(1-\theta)k_1T_0}{(k_1T_0 + u_V)(u_I - k_2 + k_3E_0)}$  □.

#### Remarque

Ainsi, étant donné que  $e, \theta \in [0, 1]$ , nous pouvons clairement voir que la trithérapie permet de réduire la valeur de  $R_0$  c'est-à-dire le nombre moyen de cellules  $CD4_+$  saines infectées par des virus libre actifs  $V$ . En effet, la valeur du nombre de reproduction de base obtenue au théorème 1.1 est multipliée par le facteur  $(1-e)(1-\theta)$ . Il y a donc que ce nombre est réduit dès lors que l'une ou l'autre des valeurs de  $e$  et / ou  $\theta$  augmente.

### 4. Problème de Contrôle Optimal

Dans cette section, nous utilisons des techniques d'analyse et de contrôle des systèmes modélisés par un système d'équations différentielles (le modèle utilisé est celui décrivant le comportement dynamique de l'infection sous l'action d'une multi thérapie décrit à la section précédente), nous rechercherons finalement un contrôle (thérapeutique) à l'horizon fini (temps limité) qui minimise un coût tenant compte des objectifs et des contraintes imposées [17, 18, 19, 24]

Nous commençons par présenter le problème de contrôle optimal.

Ensuite, nous donnons le résultat principal sous forme d'un théorème que nous démontrons en détails. Nous clôturons cette section par une conclusion sur le problème de contrôle optimal.

#### 4.1. Présentation du problème de contrôle optimal

L'utilisation des thérapies associant 2 ou plusieurs types de médicaments tels que décrits au début du chapitre précédent provoque à long terme (= 500 jours), des effets secondaires indésirables dont une intolérance croissante de l'organisme des patients, une mutation du virus et donc une baisse de l'efficacité voire une incapacité à traiter la maladie.

L'urgence est de contenir le virus à un niveau asymptomatique.

Il y a donc nécessité de trouver un traitement thérapeutique qui ménage la tolérance du patient (faible dose) et de durée réduite pour éviter la résistance virale (traitement = 400 jours en moyenne).

Le problème est de trouver une posologie satisfaisant les objectifs suivants:

- amener le patient à un état contrôlable par son propre système immunitaire,
- limiter le traitement dans le temps,
- administrer au patient les doses les plus faibles possibles.

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

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = rT \left(1 - \frac{T+L+I}{T_{max}}\right) - \mu_T T - (1-e)k_1 VT + s_1 \\ \frac{dL}{dt} = w(1-e)k_1 VT - \mu_T L - k_2 I \\ \frac{dI}{dt} = (1-w)(1-e)k_1 VT + k_2 I - \mu_I I - k_3 I E \\ \frac{dV}{dt} = a(1-\theta)I - k_1 VT - \mu_V V \\ \frac{dN}{dt} = aI - \mu_N N \\ \frac{dE}{dt} = k_4 I E - \mu_E E + s_2 \end{array} \right.$$

Le contrôle ici est représenté par le traitement et symbolisé par les inhibiteurs  $e$  et  $\theta$ , il représente l'effet qu'a le traitement sur la production virale et l'infectuosité des virus.

Nous traduisons par ces relations le mécanisme selon lequel d'un côté, les RTIs  $e$  bloquent le processus de transcription ARN vers ADN dans les cellules infectées, et de l'autre, les PIs  $\theta$  perturbent la production des protéines virales entraînant comme conséquence que les virules produits sont déficients. Tous ces faits sont exprimés et traduits par le système d'équations différentielles ordinaires ci-dessus.

Nous nous plaçons dans la situation où  $R_0$  défini par le théorème 1.2 est supérieur à 1, ainsi nous ne sommes pas dans la région de stabilité de l'équilibre sain (sans virus, le DFE) et il y a nécessité d'appliquer un traitement afin de contrôler l'épidémie.

Le problème de contrôle optimal consiste à trouver un contrôle minimisant la fonctionnelle  $J(e, \theta)$  définie par :

$$J(e, \theta) = \frac{1}{2} V^2(T) + \int_0^T \left( \frac{\alpha}{2} V^2 + \frac{\beta}{2} \dot{V}^2 \right) dt + \frac{\varepsilon}{2} \int_0^T (e^2 + \theta^2) dt \quad (4.1)$$

L'objectif ici est non seulement de réduire les virus actifs  $V$  au bout d'un temps  $T$  mais aussi pendant  $[0; T]$  en agissant sur la vitesse de développement viral et en même temps en modérant le coût de contrôle (traitement) donné par le couple  $(e, \theta)$ .

Le premier terme de cette fonctionnelle modélise la population virale  $V$  au temps final  $T$  le deuxième terme modélise la charge virale et la vitesse de développement viral accumulées depuis l'instant initial  $T_0 = 0$  jusqu'à l'instant final  $T$  tandis que le troisième terme modélise le coût de traitement cumulé.

Ce traitement sur base de l'administration des inhibiteurs  $e$  et  $\theta$  est supposé être fonction du temps.



Le choix des paramètres positifs  $\varepsilon, \alpha, \beta$  dépend d'une évaluation subjective de l'importance relative accordée par le staff clinique entre d'un côté la réduction de la charge virale du patient, la vitesse de développement de la population virale et du coût du traitement, entendez les effets désagréables du traitement sur le patient.

Nous cherchons alors le contrôle  $(e^*, \theta^*)$  qui minimise  $J(e, \theta)$  sur  $\Lambda$

Où  $\Lambda = \{(e, \theta), 0 \leq e, \theta \leq 1\}$  avec  $e, \theta$  des fonctions continues par morceaux sur  $[0, T]$

#### 4.2 Existence et Caractérisation du contrôle optimal

**Proposition 4.2.** *Considérons le problème de contrôle associé au problème (P.2). Il existe un contrôle  $(e^*, \theta^*)$  et une solution correspondante  $(T^*, L^*, I^*, V^*, N^*, E^*)$  qui minimise  $J(e, \theta)$  sur  $\Lambda$  tel que  $\min_{(e, \theta) \in \Lambda} J(e, \theta) = J(e^*, \theta^*)$*

#### Démonstration

Nous devons vérifier les conditions suivantes :

1. L'ensemble des contrôles et des solutions correspondantes est non vide ;
2. L'ensemble des contrôles  $\Lambda$  est convexe et fermé dans  $L^2(0; T)$  ;
3. Le champ de vecteurs du système d'état est borné par une fonction linéaire du contrôle ;
4. L'intégrande de la fonction coût est convexe ;
5. Il existe des constantes  $c_1, c_2 > 0$  et telles que l'intégrande de la fonction objectif soit bornée par  $(c_1|e|^2 + c_2|\theta|^2)^{\beta/2} - c_2$

Nous vérifions que  $e = \theta = 0$  est un contrôle dans  $\Lambda$  et  $(T^*, L^*, I^*, V^*, N^*, E^*)$  est une solution correspondant au contrôle  $e = \theta = 0$ , ainsi, l'ensemble de contrôles

et des solutions correspondantes est non vide, ce qui vérifie la condition 1.

L'ensemble  $\Lambda$  est borné par définition, donc la condition 2 est vérifiée.

Le champ de vecteurs du système (P2) vérifie la condition 3 puisqu'il est borné (Voir Propriétés de base 2.3.1 avec  $e = \theta = 1$ ).

Il existe  $c_1, c_2 > 1$  vérifiant

$$\frac{1}{2}V^2(T) + \int_0^T \left( \frac{\alpha}{2}V^2 + \frac{\beta}{2}\dot{V}^2 \right) dt + \frac{\varepsilon}{2} \int_0^T (e^2 + \theta^2) dt \geq (c_1|e|^2 +$$

$c_2|\theta|^2)^{\beta/2} - c_2$  puisque la variable d'état  $V$  est bornée, pareil pour  $e$  et  $\theta$ . Nous en déduisons alors l'existence d'un contrôle optimal  $(e^*, \theta^*)$  qui minimise la fonction coût  $J(e, \theta)$ .

En résumé, pour ce problème de minimisation, la condition de convexité nécessaire pour la fonctionnelle  $J$  en ces paramètres  $V, e$  et  $\theta$  (principalement aux 2 dernières) est vérifiée. Le membre de droite du système d'équations d'état (P2) est linéairement borné à cause du fait qu'à priori la variable  $T$  est bornée, ce qui implique que les autres variables d'état sont aussi bornées. Le fait d'être borné et que ces bornes sont finies garantissent la compacité requise pour l'existence du contrôle optimal. La condition initiale étant  $V(0) = V_0$

Assuré de l'existence de ce contrôle optimal, on peut alors utiliser le Principe de Maximum de Pontryaguin pour résoudre ce problème de contrôle optimal.

#### Théorème 4.3

Un contrôle optimal  $(e^*, \theta^*)$  du système d'optimalité (P.2) ci-dessus qui minimise la fonction objectif (4.1) est caractérisé par

$$\begin{cases} e^*(t) = \max \left\{ \left( \frac{[-\lambda_1 + \lambda_3 + w(\lambda_2 - \lambda_3)]k_1VT}{\varepsilon} \right)^+, 0 \right\} \\ \theta^*(t) = \max \left\{ \left( \frac{a[\lambda_4 - \lambda_5]I - a\beta[V(k_1T + u_v) - aI]I}{\beta a^2 I^2 + \varepsilon} \right)^+, 0 \right\} \end{cases}$$

où la notation

$$y^+ = \begin{cases} y, & \text{si } y > 0 \\ 0, & \text{si } y \leq 0 \end{cases}$$

### Démonstration

Assuré de l'existence de ce contrôle optimal (voir théorème 4.2 ci dessus), on peut alors utiliser le Principe de Maximum (minimum) de Pontryagin [25] pour résoudre et caractériser ce problème de contrôle optimal.

### Résolution du problème de contrôle optimal

Soient  $\lambda_1(t), \lambda_2(t), \lambda_3(t), \lambda_4(t), \lambda_5(t)$  et  $\lambda_6(t)$  les multiplicateurs de Lagrange associés aux équations d'état (P2) Si  $w_1(t), w_2(t), w_3(t)$  et  $w_4(t)$  sont les multiplicateurs (variables) de pénalité attachés au contrôle  $e, \theta$ , le Lagrangien pour ce problème d'optimisation est l'intégrant de la fonctionnelle  $J$  associé au membre de droite des équations d'état (4.1) à travers les variables adjointes aux quelles on ajoute les variables de pénalité attachées aux contraintes sur le contrôle, on a alors l'expression du Lagrangien:

$$L\left(T, L, I, V, N, E, e, \theta, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6, w_1, w_2, w_3, w_4\right) = \frac{1}{2}V^2 + \frac{\alpha}{2}V^2 + \frac{\beta}{2}\dot{V}^2 + \frac{\varepsilon}{2}(e^2 + \theta^2) + \lambda_1 \left[ rT \left( 1 - \frac{T+L+I}{T_{max}} \right) - \mu_T T - (1-e)k_1 VT + s_1 \right] + \lambda_2 [w(1-e)k_1 VT - \mu_T L - k_2 I] + \lambda_3 [(1-w)(1-e)k_1 VT + k_2 I - \mu_I I - k_3 IE] + \lambda_4 [a(1-\theta)I - k_1 VT - \mu_V V] + \lambda_5 [aI - \mu_V N] + \lambda_6 [k_4 ITE - \mu_E E + s_2] + w_1(t)e(t) + w_2(t)(1-e(t)) + w_3(t)\theta(t) + w_4(t)(1-\theta(t)) \quad (4.3)$$

avec  $w_i(t) \geq 0, i = 1, 2, 3, 4$  des multiplicateurs de pénalité.

Ces multiplicateurs de pénalité doivent satisfaire les conditions suivantes :

$$\begin{aligned} w_1(t)e(t) &= 0, w_2(t)(1-e(t)) \\ &= 0, w_3(t)\theta(t) \\ &= 0 \text{ et } w_4(t)(1-\theta(t)) = 0 \end{aligned}$$

De plus, les équations différentielles qui gouvernent les variables adjointes sont

obtenues par différentiation du lagrangien (selon le Principe de Minimum):

$$\begin{cases} \frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial L}{\partial T} \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial L}{\partial L} \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial L}{\partial I} \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial L}{\partial V} \\ \frac{d\lambda_5}{dt} = -\frac{\partial L}{\partial N} \\ \frac{d\lambda_6}{dt} = -\frac{\partial L}{\partial E} \end{cases} \quad (4.4)$$

Pour ces variables adjointes, on a  $\lambda_i(T)=0$  pour  $i=1,2,\dots,6$ ; ce sont là les *conditions de transversalité* appelées aussi parfois *conditions de mariage*. La valeur de la variable *contrôle optimal* peut être caractérisée à chaque instant  $t \in [0, T]$  en notant qu'elle minimise le Lagrangien (Principe du Minimum de Pontryagin) et c'est pourquoi, cette variable contrôle optimal devra satisfaire la condition nécessaire

$$\frac{\partial L}{\partial \Phi^*} = 0 \text{ avec } \Phi^* = (e^*, \theta^*)$$

où  $\Phi^* = (e^*, \theta^*)$  est la *paire optimale*, la dose optimale de traitement.

Etant donné que:

$$\begin{aligned} L = & \frac{1}{2}V^2 + \frac{\alpha}{2}V^2 + \frac{\beta}{2}\dot{V}^2 + \frac{\varepsilon}{2}(e^2 + \theta^2) \\ & + \lambda_1 \left[ rT \left( 1 - \frac{T+L+I}{T_{max}} \right) - \mu_T T - (1-e)k_1 VT + s_1 \right] \\ & + \lambda_2 [w(1-e)k_1 VT - \mu_T L - k_2 I] + \lambda_3 [(1-w)(1-e)k_1 VT + k_2 I - \mu_I I - k_3 IE] \\ & + \lambda_4 [a(1-\theta)I - k_1 VT - \mu_V V] + \lambda_5 [aI - \mu_V N] + \lambda_6 [k_4 ITE - \mu_E E + s_2] + w_1(t)e(t) \\ & + w_2(t)(1-e(t)) + w_3(t)\theta(t) + w_4(t)(1-\theta(t)) \end{aligned}$$

La différentielle de  $L$  par rapport à  $e$  et par rapport à  $\theta$  donne respectivement:

$$\begin{aligned} \frac{\partial L}{\partial e} &= \varepsilon e + \lambda_1 k_1 VT - \lambda_2 w k_1 VT \\ &\quad - \lambda_3 (1-w)k_1 VT + w_1 \\ &\quad - w_2 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial L}{\partial \theta} = \beta[a(1-\theta)I - k_1VT - u_vV](-\alpha I + \varepsilon\theta - \lambda_4\alpha I + \lambda_5\alpha I + w_3 - w_4)$$

Par suite, On a en  $(e = e^*, \theta = \theta^*)$ ,

$$\begin{aligned} & \varepsilon e + \lambda_1 k_1 VT - \lambda_2 w k_1 VT \\ & - \lambda_3(1-w)k_1 VT + w_1 \\ & - w_2 = 0 \\ & \beta[a(1-\theta)I - k_1VT \\ & - u_vV](-\alpha I + \varepsilon\theta \\ & - \lambda_4\alpha I + \lambda_5\alpha I + w_3 \\ & - w_4) = 0 \end{aligned}$$

D'où on tire:

$$\begin{cases} e^* = \frac{[-\lambda_1 + \lambda_3 + w(\lambda_2 - \lambda_3)]k_1VT + w_2(t) - w_1(t)}{\varepsilon} \\ \theta^* = \frac{a[\lambda_4 - \lambda_5]I - a\beta[V(k_1T + u_v) - \alpha I]I + w_4(t) - w_3(t)}{\beta a^2 I^2 + \varepsilon} \end{cases}$$

#### Caractérisation du contrôle optimal

Dans le but de caractériser complètement le contrôle optimal  $(e^*, \theta^*)$  considérons les 5 cas suivants:

- Cas 1: Pour  $t \text{ tel que } 0 < e^*(t), \theta^*(t) < 1$

On a :  $w_1(t) = w_2(t) = w_3(t) = w_4(t) = 0$

D'où

$$\begin{cases} e^*(t) = \frac{k_1VT[-\lambda_1 + \lambda_3 + w(\lambda_2 - \lambda_3)]}{\varepsilon} \\ \theta^*(t) = \frac{a[\lambda_4 - \lambda_5]I - a\beta[V(k_1T + u_v) - \alpha I]I}{\beta a^2 I^2 + \varepsilon} \end{cases}$$

- Cas II: Pour  $t \text{ tel que } e^*(t) = \theta^*(t) = 1$

On a :  $w_1(t) = w_3(t) = 0$

Par suite,

$$\begin{cases} e^*(t) = \frac{[-\lambda_1 + \lambda_3 + w(\lambda_2 - \lambda_3)]k_1VT}{\varepsilon} < 1 \\ \theta^*(t) = \frac{a[\lambda_4 - \lambda_5]I - a\beta[V(k_1T + u_v) - \alpha I]I}{\beta a^2 I^2 + \varepsilon} < 1 \end{cases}$$

- Cas IV: Pour  $t \text{ tel que } e^*(t) = 0, \theta^*(t) = 1$

On a :  $w_2(t) = w_3(t) = 0$

Par suite,

$$\begin{cases} e^*(t) = \frac{[-\lambda_1 + \lambda_3 + w(\lambda_2 - \lambda_3)]k_1VT}{\varepsilon} > 0 \\ \theta^*(t) = \frac{a[\lambda_4 - \lambda_5]I - a\beta[V(k_1T + u_v) - \alpha I]I}{\beta a^2 I^2 + \varepsilon} < 1 \end{cases}$$

- Cas V: Pour  $t \text{ tel que } e^*(t) = 1, \theta^*(t) = 0$

On a :  $w_1(t) = w_4(t) = 0$

Par suite,

$$\begin{cases} e^*(t) = \frac{[-\lambda_1 + \lambda_3 + w(\lambda_2 - \lambda_3)]k_1VT}{\varepsilon} > 0 \\ \theta^*(t) = \frac{a[\lambda_4 - \lambda_5]I - a\beta[V(k_1T + u_v) - \alpha I]I}{\beta a^2 I^2 + \varepsilon} > 0 \end{cases}$$

Les autres cas possibles se ramènent à des considérations déjà traitées ci-haut.

Combinant les cas traités ci-haut et auxquels cas se ramènent tous les autres cas non traités ici, le contrôle optimal peut donc être caractérisé comme suit:

$$\begin{cases} e^*(t) = \max \left\{ \left( \frac{[-\lambda_1 + \lambda_3 + w(\lambda_2 - \lambda_3)]k_1VT}{\varepsilon} \right)^+, 0 \right\} \\ \theta^*(t) = \max \left\{ \left( \frac{a[\lambda_4 - \lambda_5]I - a\beta[V(k_1T + u_v) - \alpha I]I}{\beta a^2 I^2 + \varepsilon} \right)^+, 0 \right\} \end{cases}$$

Avec  $y^+ = \begin{cases} y, & \text{si } y > 0 \\ 0, & \text{si } y \leq 0 \end{cases} \quad \square$

Ainsi, par exemple, pour certaines valeurs de  $t$ ,  $-\lambda_1(t) + \lambda_3(t) + w(\lambda_2(t) - \lambda_3(t)) > 0$

Alors  $e^*(t) \neq 0$ , ceci entraîne que pour ces valeurs, à ces instants, on a  $0 < e^*(t) \leq 1$ . En termes clairs, pour ces valeurs ou mieux en ces instants, un traitement à base d'inhibiteurs de transcriptase inverse (RTIs) doit être administré au patient afin de bloquer le processus de transcription inverse d'ARN vers ADN. De même, pour certaines valeurs de  $t$ , on a que  $\theta^*(t) > 0$  et il faut pour ces valeurs, administrer au patient des inhibiteurs d'intrégras  $e$ .

Il est important de souligner ici que, l'on peut aussi traiter le cas  $(e^*, \theta^*) \leq \aleph$  avec  $\aleph < 1$  traduisant le fait que le traitement ne peut pas stopper complètement la reproduction virale.

## Conclusion

Dans cet article, nous nous sommes livrés à modéliser une infection au VIH ; d'abord en expliquant la dynamique de l'évolution du virus VIH dans le sang. Ensuite, nous avons en considérer une trithérapie contre cette infection comme contrôle de l'infection. Une analyse mathématique sommaire de ces modèles a été faite. Un résultat sur le taux de reproduction de base  $R_0$  est présenté et démontré.

Il est un fait que l'utilisation des thérapies associant 2 ou plusieurs types de médicaments (c'est le cas de la Trithérapie contre le VIH) provoque à long terme, des effets secondaires indésirables dont une intolérance croissante de l'organisme des patients, une mutation du virus et donc une baisse de l'efficacité voire une incapacité à traiter le maladie ; il ya donc nécessité de trouver un traitement thérapeutique qui ménage la tolérance du patient (faible dose) et de durée réduite pour éviter la résistance virale. Ces exigences nous ont amené à poser ce problème mathématiquement comme un problème de contrôle optimal, problème que nous résolvons en nous servant du Principe de Maximum de Pontryagin pour caractériser le contrôle optimal dont l'existence a été établie. Un intéressant résultat comportant une caractérisation explicite du contrôle optimal est obtenu, présenté, démontré et expliqué.

## Références

1. Ho D., Neumann A, Perelson A, Chen W, Leonard J, Markowitz M, *Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection*, Nature 373 (6510) (1995) 123–126.
2. Murray J., *Mathematical Biology*, Springer, 2003.
3. Nowak M., Bonhoeffer S., Shaw G., May R., *Anti-viral drug treatment: dynamics of resistance in free virus and infected cell populations*, Journal of Theoretical Biology 184 (2) (1997) 203–217.
4. Perelson A., Kirschner D., De Boer R., *Dynamics of HIV Infection in CD4+ T cells*, Mathematical Biosciences 114 (1993) 81–125.
5. Callaway D., Perelson A., *HIV-1 infection and low steady state viral loads*, Bulletin of Mathematical Biology 64 (1) (2002) 29–64.
6. Culshaw R., Ruan S., *A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells*, Mathematical Biosciences 165 (1) (2000) 27–39.
7. Karrakchou J., Rachik M., Gourari S., *Optimal control and Infectiology: application to an HIV/AIDS model*, Applied Mathematics and Computation 177 (2) (2006) 807–818.
8. Kirschner E., Webb, *Immunotherapy of HIV-1 infection*, Journal of Biological Systems 6 (1) (1998) 71–83.
9. Kwon H., *Optimal treatment strategies derived from a HIV model with drug-resistant mutants*, Applied Mathematics and Computation 188 (2) (2007) 1193–1204.
10. Snedecor S., *Comparison of three kinetic models of HIV-1 infection: implications for optimization of treatment*, Journal of Theoretical Biology 221 (4) (2003) 519–541.
11. Stengel R., *Mutation and control of the human immunodeficiency virus*, Mathematical Biosciences 213 (2) (2008) 93–102.
12. Velichenko V., D. Pritykin, *Numerical methods of optimal control of the HIV-infection dynamics*, Journal of Computer and Systems Sciences International 45 (6) (2006) 894–905.
13. Wodarz D., Nowak M., *Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment*, BioEssays 24 (12) (2002).
14. Adams B., Banks H., Davidian M., Kwon H., Tran H., Wynne S., Rosenberg E., *HIV dynamics: modeling, data analysis, and optimal treatment protocols*, Journal of Computational and Applied Mathematics 184 (1) (2005) 10–49.

15. Bortz D., Nelson P., *Model selection and mixed-effects modeling of HIV infection dynamics*, Bulletin of Mathematical Biology 68 (8) (2006) 2005–2025.
16. Perelson A., Nelson P., *Mathematical analysis of HIV-I: dynamics in vivo*, Siam Review (1998) 3–44.
17. Joshi H.R., *Optimal control of an HIV immunology model*, Optimal Control Applications & Methods 23 (2002) 199–213.
18. Kirschner D., S. Lenhart, S. Serbin, *Optimal control of the chemotherapy of HIV*, Journal of Mathematical Biology 35 (1997) 775–792.
19. Culshaw R., S. Ruan, R. Spiteri, *Optimal HIV treatment by maximising immune response*, Journal of Mathematical Biology 48 (5) (2004) 545–562.
20. De Jong, M.C.M, Diekmann, D. and Heesterbeek, H. *How does Transmission of infectious, depend on Population size?* D. Mollison (Ed.), Epidemic Models: their Structure and Relation to Data, Cambridge University Press. Cambridge, pp 84-94 (1995).
21. Vincenzo Capasso. *Mathematical Structures of Epidemic Systems*, Springer- Verlag, (January 1993)
22. Diekmann O., Hesterbeek J.A.P and J.A.J Metz *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous population*, journal of mathematical Biology 28,365-382 (1990).
23. Van Den Driessche P., James Watmough. *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*. Mathematical Biosciences 180: 29-48 (2002).
24. Anderson R.M and May, R.M. *Complex dynamical behavior in the interaction between Hiv and the immune system Cell to cell signaling: From Experiments to theoretical Models*. A. Goldbeter, ed. Academic Press, New York, pp.335-349 (1989).
25. Cesari L, *Optimisation; Principe du minimum de Pontryagin, Theory and Application*, Springer Verlag, New York, (1983).