



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I

www.sciencedirect.com



Contrôle optimal/Systèmes dynamiques

## Application du contrôle optimal à l'amélioration des trithérapies

### *Optimal control for HIV multitherapy enhancement*

Jose Marie Orellana

Conservatoire National des Arts et Métiers, 292, rue Saint Martin, 75003 Paris, France

#### INFO ARTICLE

*Historique de l'article :*

Reçu le 7 novembre 2009

Accepté après révision le 14 octobre 2010

Disponible sur Internet le 30 octobre 2010

Présenté par le Comité de rédaction

#### RÉSUMÉ

L'apparition des trithérapies a permis d'améliorer et de prolonger la vie des patients atteints par le VIH mais paradoxalement leur utilisation à long terme à plein dosage n'est pas sans risque pour la santé des malades et tend à rendre les diverses souches virales résistantes aux traitements. L'objectif est de proposer une amélioration aux chronothérapies actuelles en utilisant les outils du contrôle optimal. La dynamique de l'infection est modélisée par un système d'équations différentielles non linéaires qui tient compte de la réponse immunitaire et de l'action des médicaments. Le problème revient alors à un problème de contrôle optimal à horizon fini où les commandes sont directement liées aux doses de médicaments administrés. L'étude est menée en appliquant le principe du minimum de Pontryaguine et en choisissant un coût original incluant la dose de médicaments, la charge virale et aussi sa cinétique. La résolution du problème est obtenue en utilisant une approche indirecte associée à un algorithme de Runge–Kutta à pas adaptatif. Les résultats montrent l'évolution au cours du temps de la posologie de chaque classe de médicaments. La possibilité d'un traitement à interruptions programmées est aussi analysée.

© 2010 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Highly Active Anti-Retroviral Therapies (HAART) have proven to be extremely effective in improving and prolonging the patient's life. Though, a concern arises since a long term drug intake induces many strong sides effects and reduces reactivity of the virus to any therapy. The purpose of the paper is to use numerical analysis and optimization tools to suggest improved therapies to handle HIV infection. The evolution of the infection is modelled by an ordinary differential equation system which includes both immune response and multi-drug effects. For a fixed time, one looks for a two drugs control strategy based on Pontryaguine's minimum principle with an objective function which takes into account three contributions: the viral load, the transient evolution of infection and the quantities of drug used. Simulations are carried out using an indirect optimization method along with Runge–Kutta adaptative stepsize algorithm. Numerical solutions to the optimality system are obtained and related histories are shown. The possibility of Scheduled Treatment Interruption is also examined.

© 2010 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : jose.orellana@cnam.fr.

## Abridged English version

Combination of Reverse Transcriptase Inhibitors (RTI) and Protease Inhibitors (PI) drugs has proven to be extremely effective in maintaining low viral load and restoring patients immune system [7]. Since a long term drug intake induces many toxic effects and reduces reactivity of the virus to any therapy, efforts have been focused in investigating mathematically optimal strategies in chemotherapy [5,8,9]. Most of the mathematical models used are deterministic prey–predator systems of nonlinear differential equations [3,12,14]. Sometimes stochastic terms are included to address the random behaviour of features of disease process [10,16]. Typically, dynamic changes are modelled considering cell numbers progression of CD4+T cells, infected cells and virus population under drugs effects. These state variables are the key-compartments commonly observed in clinical data and are gathered in state vector  $x(t)$ . Drugs efficiency is represented by the control vector  $u$ . The system state  $x(t)$  evolves according to the state equations (1)–(7) which simulates the course of the disease under a prescribed treatment along with immune response (see Figs. 1(a)–1(b)). Definitions and numerical values of parameters introduced are taken from [4,5,8,13]. To find a control laws such as a certain optimality criterion is achieved, we set the cost function  $J$  defined by (8). Methods for solving optimal control problem can be roughly classified in two different types – direct and indirect approaches [17]. The advantage of direct methods is a good numerical robustness with respect to the initial guess but low accuracy of results is noticed. Indirect methods are preferred since numerical convergence is fast and solutions are accurate if one starts with a good initial guess [2]. The optimality system (9)–(10) obtained by using Pontryagine's minimum principle [15] is a two-point boundary value problem, where initial conditions are specified for the state system (1) and terminal conditions are identified after calculations for the adjoint system (9) [9]. The dynamic systems response is exactly computed with adjusted control history from one iteration to the next in order to reduce cost function at each step using a steepest-descent method (11)–(12). Early infection is simulated by introducing one virus particle per ml of blood to a healthy patient. An acceptable control is able to make virus load decrease to values smaller than 100 copies per ml of blood at the end of treatment and therefore maintains a high healthy white cell count of more than 800 copies. As expected, optimal cost is always smaller than fully treatment cost since  $J = 0.18$  and  $J = 2$  in first case. For a practical implementation in a real treatment, drug dosages are sought in quantized levels. According to optimal control curves (see Figs. 2(a)–2(b)), treatment is divided in three decreasing stages for RTI medication or increasing stages for PI medication. A bang–bang control can be applied as illustrated in Figs. 3(a)–3(b) but is far from optimal in our problem since the cost index is  $J = 1.191$  although it is more efficient. It implies to put on and put off patient from treatment. It can be interpreted as scheduled interrupted treatments and has appeared to be a solution to bring relief from all those long term using drug complications [1].

## 1. Introduction

L'association des inhibiteurs de transcriptase inverse (RTI) et de protéase (PI) a prouvé son efficacité pour maintenir une faible charge virale et un taux important de défenses immunitaires chez les patients atteints du SIDA [7]. Afin de réduire la toxicité des médicaments et d'éviter l'apparition de souches virales résistantes, les efforts se sont concentrés dans la recherche d'une chronothérapie optimale [5,8,9]. L'infection par le VIH est couramment représentée mathématiquement par des modèles déterministes de type proie–prédateur conduisant à un système d'équations différentielles non linéaires [12, 14]. Des termes stochastiques peuvent être introduits pour signaler la contribution de facteurs aléatoires caractéristiques de l'évolution de maladie [10,16]. Le mécanisme de l'infection est modélisé par la variable  $x(t) = {}^t(T, L, I, V, N, E)$  et par le système :

$$\dot{x} = F(x(t), u), \quad x(t_0) \text{ donné}, \quad t \in [t_0, t_f] \quad (1)$$

où  $x$  est le vecteur d'état et  ${}^t$  désigne l'opérateur transposée. Plus précisément, il s'écrit

$$\dot{T} = rT \left( 1 - \frac{T+L+I}{T_{max}} \right) - \mu_T T - (1 - u_1)k_1 VT + s_1, \quad (2)$$

$$\dot{L} = \omega(1 - u_1)k_1 VT - \mu_T L - k_2 I, \quad (3)$$

$$\dot{I} = (1 - \omega)(1 - u_1)k_1 VT + k_2 I - \mu_I I - k_3 IE, \quad (4)$$

$$\dot{V} = a(1 - u_2)I - k_1 VT - \mu_V V, \quad (5)$$

$$\dot{N} = au_2 I - \mu_V N, \quad (6)$$

$$\dot{E} = k_4 IE - \mu_E E + s_2, \quad (7)$$

où  $T$  est la concentration de cellules CD4+T saines,  $L$ , la concentration de cellules CD4+T infectées latentes,  $I$ , la concentration de cellules infectées actives,  $V$ , la concentration de virus infectants,  $N$ , la concentration de virus inactifs,  $E$ , la concentration de lymphocytes cytotoxiques CTL. L'action des médicaments est représentée par les contrôles  $u_1$  pour les inhibiteurs de transcriptase inverse (RTI) et  $u_2$  pour les inhibiteurs de protéase (PI) avec  $0 \leq u_1 \leq 1$  et  $0 \leq u_2 \leq 1$ . Les constantes introduites sont :  $r$ , le taux de croissance des cellules CD4+T saines,  $0,03 \text{ jour}^{-1}$ ;  $T_m$ , la capacité maximale

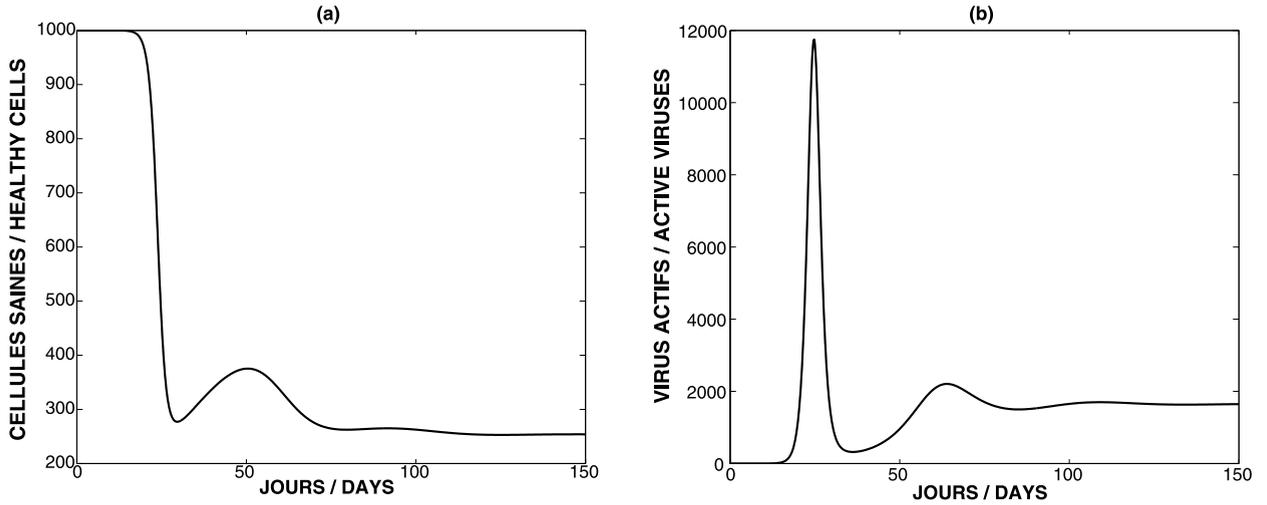


Fig. 1. Solutions du système (1)–(7) sans médication.

Fig. 1. Numerical solutions to the system (1)–(7) with no treatment.

de population,  $1500 \text{ mm}^{-3}$ ;  $\mu_T$ , le taux de mortalité des cellules CD4+T saines,  $0,02 \text{ jour}^{-1}$ ;  $\mu_I$ , le taux de croissance des cellules CD4+T infectées,  $0,26 \text{ jour}^{-1}$ ;  $\mu_V$ , le taux de mortalité du virus,  $2,4 \text{ jour}^{-1}$ ;  $\mu_E$ , le taux de mortalité des cellules CTL,  $0,1 \text{ jour}^{-1}$ ;  $k_1$ , le taux d'infection des cellules CD4+T,  $2,4 \times 10^{-5} \text{ mm}^3 \text{ jour}^{-1}$ ;  $k_2$ , le taux de conversion de cellules infectées latentes à infectées actives,  $3 \times 10^{-3} \text{ jour}^{-1}$ ;  $a/\mu_I$ , le nombre de virus libérés par la lyse cellulaire, 1200;  $s_1$ , la source de cellules CD4+T saines,  $10 \text{ mm}^{-3} \text{ jour}^{-1}$ ;  $s_2$ , la source de cellules CTL,  $5 \text{ mm}^{-3} \text{ jour}^{-1}$ ;  $k_3$ , le taux de cellules infectées actives détruites par les cellules CTL,  $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^3 \text{ jour}^{-1}$ ;  $k_4$ , le taux de développement des cellules CTL,  $1 \times 10^{-5} \text{ mm}^6 \text{ jour}^{-1}$ ;  $\omega$ , le rapport entre cellules infectées latentes et actives CD4+T lors de l'infection, 0,5 [4,5,8,13]. Ce modèle présente l'avantage d'être très complet comparativement aux nombreux modèles présentés dans littérature [3,10]. Il tient compte entièrement des dynamiques de l'ensemble des lymphocytes et de la charge virale sous l'effet d'une trithérapie. Néanmoins il ne tient pas compte des mutations virales [12]. Le cas envisagé est celui d'un malade venant juste d'être infecté ou étant traité jusqu'à maintenant avec des doses complètes de médicament. Pour  $1 \text{ mm}^3$  de sang, les conditions initiales choisies sont  $x(t_0) = (10^3, 0, 0, 10^{-3}, 0, 0)$ . Les Figs. 1(a)–1(b) montrent les solutions du système sans contrôle. L'étude des solutions stationnaires révèle que ce système possède deux états d'équilibre biologiquement significatifs : un état sain instable  $\bar{x}_1 = (1000, 0, 0, 0, 0, 50)$  et un état infecté séropositif stable  $\bar{x}_2 = (254, 221, 13, 1644, 0, 77)$  [4]. Lorsque les doses maximales sont administrées,  $u_1 = u_2 = 1$ , le système tend vers l'état sain, en accord avec les résultats des traitements cliniques actuels [7].

## 2. Le contrôle optimal

La recherche d'un traitement plus satisfaisant conduit alors à la résolution d'un problème de contrôle optimal où les efficacités respectives des médicaments supposées directement liées aux doses prescrites apparaissent comme les commandes en boucle ouverte du système décrivant l'évolution infectieuse. Le problème est alors d'amener le système à la position d'équilibre caractérisant un état sain tout en minimisant l'apport en médicaments, la charge et la cinétique virale sur un intervalle de temps restreint. Le contrôle optimal  $u^*$  et la solution associée  $x^*(t, u^*)$  sont tels que

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

où  $\vartheta : \{u = (u_i)/u_i \in L^2([t_0, t_f] : \mathbb{R}), 0 \leq u_i \leq 1, i = 1, 2\}$ ,  $L(x, u, t) = \frac{\alpha}{2} V^2 + \frac{\beta}{2} \dot{V}^2 + \frac{\epsilon}{2} (u_1^2 + u_2^2)$  et  $\phi(x(t_f)) = \frac{\alpha}{2} V(t_f)^2$ . Les coefficients de pondération  $\alpha, \beta, \epsilon$  permettent de paramétrer l'importance relative de chaque terme de la fonction coût. Ainsi dans notre cas,  $\alpha = 10^6, \epsilon = 1$  et  $\beta = 10^5$  car l'objectif est de baisser la charge virale à moins de cent virus par millilitre de sang dans l'espace de deux mois. Le coût est original car on cherche explicitement à réduire la vitesse de l'infection via le terme  $\dot{V}^2$ . L'application du principe du minimum de Pontryaguine [11,15] conduit à l'équation :

$$\dot{p} = - \left( \frac{\partial F}{\partial x} \right) (x^*, u^*) p - \left( \frac{\partial L}{\partial x} \right) (x^*, u^*) \quad \text{avec} \quad p(t_f) = {}^t(0, 0, 0, \alpha V(t_f), 0, 0), \tag{9}$$

et, le contrôle étant contraint, à l'inéquation d'optimalité,

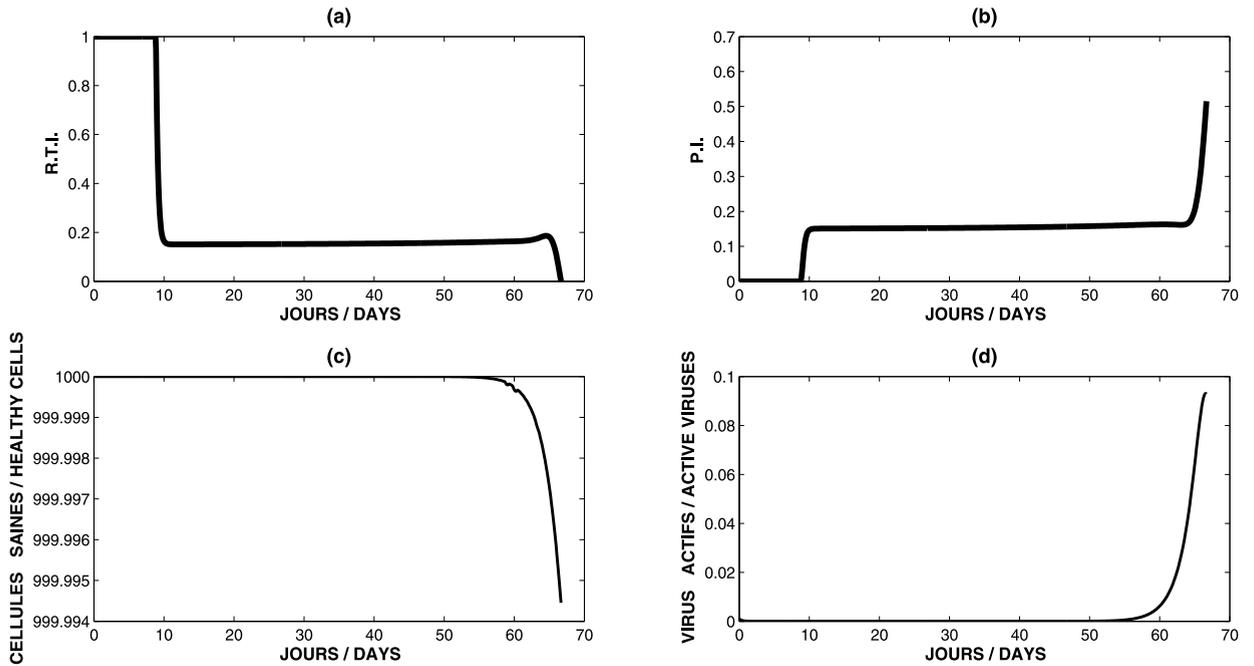


Fig. 2. Solutions du système optimal sur 66 jours.

Fig. 2. Numerical solutions on 66 days.

$$H(x^*, u^*, p^*) \leq H(x^*, u, p^*) \quad \forall u \in \vartheta \quad \text{où} \quad H(x, u, p) = L(x, u) + {}^t p F(x, u). \tag{10}$$

Le symbole \* indique les valeurs optimales. Les termes  $H$ ,  $L$  et  $p$  sont alors respectivement l'Hamiltonien, le Lagrangien et le vecteur adjoint du système. Le calcul de la solution est réalisé par une méthode indirecte itérative [17] suivant l'algorithme du gradient optimal projeté où nous construisons une suite de contrôles  $u^n$  tels que,

$$u^{n+1} = P_{\vartheta} \left( u^n - \rho_n \frac{\partial H}{\partial u} (u^n) \right) \quad \text{avec } u^0 \text{ arbitrairement choisi} \tag{11}$$

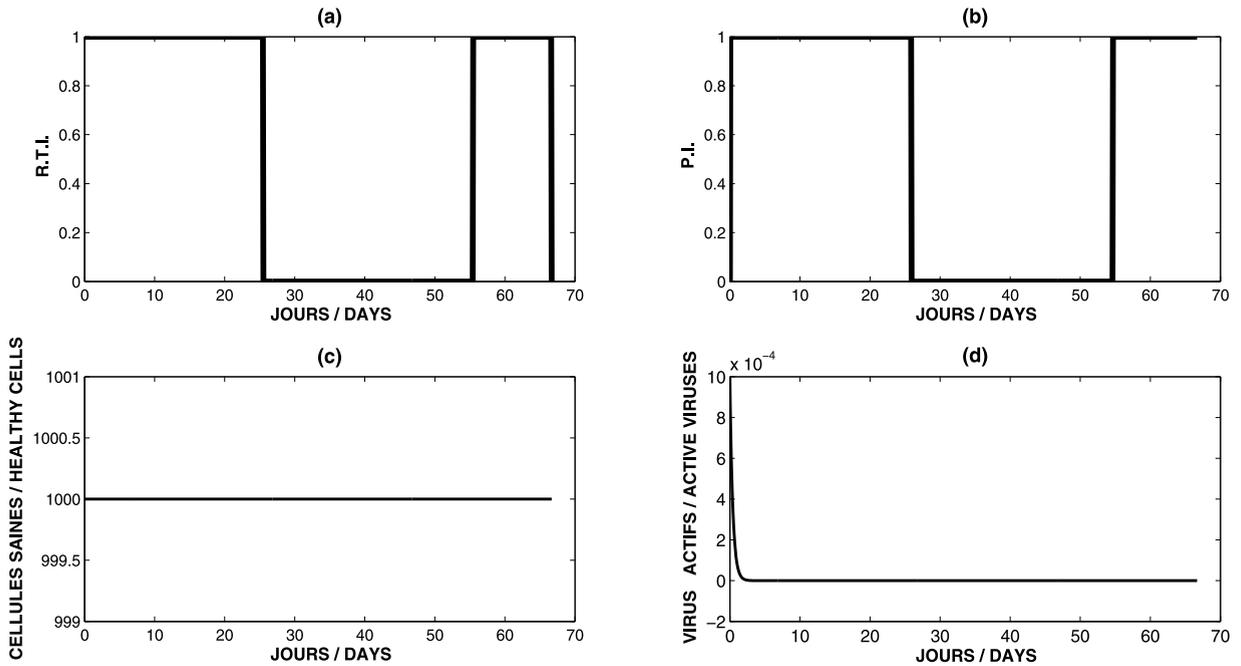
où  $P_{\vartheta}$  est l'opérateur de projection sur  $\vartheta$ . Le pas d'avancement optimal  $\rho_n$  minimise à chaque itération la fonction  $f$  définie par :

$$\rho \in \mathbb{R} \rightarrow f(\rho) = J \left( P_{\vartheta} \left( u^n - \rho \frac{\partial H}{\partial u} (u^n) \right) \right). \tag{12}$$

Pour chaque  $u^n$ , le système différentiel est calculé par une méthode de Runge–Kutta à pas adaptatif disponible dans la routine de MATLAB, ode45. La recherche du pas optimal est réalisée à l'aide de son module d'optimisation, fminsearch. Si l'existence d'un contrôle optimal est assurée car on minimise une fonctionnelle continue sur l'ensemble compact  $\vartheta$ , rien ne démontre son unicité car le problème est non linéaire [6]. La convergence de la méthode dépend de la condition initiale  $x(t_0)$  mais aussi du choix du contrôle initial  $u^0$  [2]. On remarque des comportements différents suivant la classe de médicament. Le contrôle optimal (Figs. 2(a)–2(b)) présente des paliers dont la valeur décroît dans le cas des inhibiteurs de transcriptase (RTI) ou dont la valeur croît dans le cas des inhibiteurs de protéase (PI). L'objectif est atteint car le nombre de virus actifs reste inférieur à 100 unités par ml de sang et le nombre de cellules saines est maintenu au niveau initial. La valeur de la fonction coût correspondante est  $J = 0,18$  contre  $J = 2$  pour le contrôle maximal, la toxicité du traitement est donc diminuée. Suivant  $u^0$ , la méthode peut aussi converger vers un contrôle de type bang–bang qui est un minimum local de  $J$  par rapport  $u$  et non global puisque  $J = 1,19$ . Cette solution peut être interprétée comme une stratégie intermédiaire de thérapie sous la forme d'un traitement à interruptions programmées [1].

### 3. Conclusion

La recherche d'une chronothérapie adaptée au traitement de l'infection du VIH nous a conduit à la formulation d'un problème de contrôle optimal où les commandes sont liées aux doses de médicaments à prescrire. L'application du principe de Pontryaguine a permis de caractériser la solution par les conditions d'optimalité et de la calculer numériquement par une méthode de gradient à pas optimisé. Les résultats montrent que les médicaments n'ont pas à être associés simultanément en même quantité et que des périodes d'interruption peuvent être aménagées. Pour obtenir une modélisation plus complète, des systèmes différentiels interdépendants spécifiques à chaque zone corporelle seraient à considérer et à résoudre



**Fig. 3.** Solutions pour un contrôle bang–bang sur 66 jours.  
**Fig. 3.** Numerical solutions with a bang–bang control on 66 days.

simultanément. Cependant la constitution des modèles plus évolués se heurte d’abord au problème de l’identification des paramètres et ensuite au problème de convergence des méthodes de résolution. Néanmoins cette analyse mathématique pourrait aider à la conception et à l’adaptation des protocoles individuels des multithérapies en complément des analyses génotypiques.

**Références**

[1] S. Bonhoeffer, M. Remiszewski, G. Ortiz, D. Nixon, Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection, *AIDS* 14 (15) (2000) 2313.  
 [2] A. Bryson, Y. Ho, *Applied Optimal Control*, Wiley, New York, 1975.  
 [3] D. Callaway, A. Perelson, HIV-1 infection and low steady state viral loads, *Bulletin of Mathematical Biology* 64 (1) (2002) 29–64.  
 [4] R. Culshaw, S. Ruan, A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells, *Mathematical Biosciences* 165 (1) (2000) 27–39.  
 [5] R. Culshaw, S. Ruan, R. Spiteri, Optimal HIV treatment by maximising immune response, *Journal of Mathematical Biology* 48 (5) (2004) 545–562.  
 [6] Ph. Destuynder, *Analyse et contrôle des systèmes modélisés par des équations différentielles*, Cours du CNAM Calcul Scientifique, Paris, 2008.  
 [7] G. Dornadula, et al., Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy, *The Journal of the American Medical Association* 282 (17) (1999) 1627–1632.  
 [8] W. Garira, S. Musekwa, T. Shiri, Optimal control of combined therapy in a single strain HIV-1 model, *Electronic Journal of Differential Equations* 52 (2005) 1–22.  
 [9] K. Fister, S. Lenhart, J. McNally, Optimizing chemotherapy in an HIV model, *Electronic Journal of Differential Equations* 32 (1998) 1–12.  
 [10] A.L. Knorr, R. Srivastava, Evaluation of HIV-1 kinetic models using quantitative discrimination analysis, *Bioinformatics* 21 (8) (2005) 1668–1677.  
 [11] F. Lewis, V. Syrmos, *Optimal Control*, Wiley–Interscience, 1995.  
 [12] M. Nowak, S. Bonhoeffer, G. Shaw, R. May, Anti-viral drug treatment: dynamics of resistance in free virus and infected cell populations, *Journal of Theoretical Biology* 184 (2) (1997) 203–217.  
 [13] J. Orellana, Optimal control for HIV therapy strategies enhancement, *International Journal of Pure and Applied Mathematics* 59 (1) (2010) 39–57.  
 [14] A.S. Perelson, P.W. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Review* 41 (1998) 3–44.  
 [15] L. Pontryagin, V. Boltyanskii, R. Gamkrelidze, E. Mishchenko, *The Mathematical Theory of Optimal Processes*, Wiley, New York, 1962.  
 [16] W.Y. Tan, H. Wu, Stochastic modeling of the dynamics of CD4+ T-cell infection by HIV and some Monte Carlo studies, *Mathematical Biosciences* 147 (2) (1998) 173–205.  
 [17] O. Von Stryk, R. Bulirsch, Direct and indirect methods for trajectory optimization, *Annals of Operations Research* 37 (1) (1992) 357–373.