

Sciences de l'Ingénieur
TP n°7 et TP n°8 - Exercice de synthèse

1 Contrôle du virus du VIH/SIDA

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) inflige ses dommages en infectant des lymphocytes T (un type de globule blanc), nécessaires pour lutter contre les infections. Au fur et à mesure que le virus infecte des lymphocytes T et que le système immunitaire produit plus de ces lymphocytes pour combattre l'infection, le virus se propage de manière opportuniste. Les lymphocytes T sont normalement produits à un rythme s et meurent à un rythme d . Le virus du VIH est présent dans le sang des personnes infectées. Ces virus présents dans le sang, appelés *virus libres*, infectent les lymphocytes T sains à un rythme β . Les virus se reproduisent également grâce au processus de multiplication des lymphocytes T à un rythme k . Les virus libres meurent à un rythme c . Enfin, les lymphocytes T infectés meurent à un rythme μ . Ce comportement est représenté sur la Figure 1.

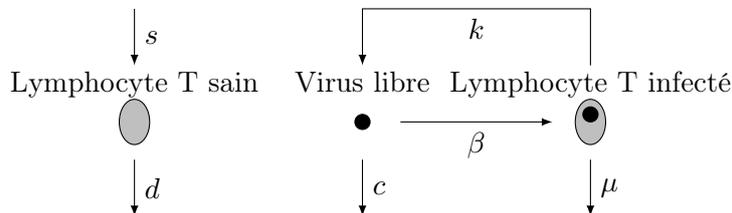


FIGURE 1 – Modèle du VIH

Un modèle mathématique simple qui illustre ces interactions est donné par les équations suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - dT - \beta T v \\ \frac{dT^*}{dt} = \beta T v - \mu T^* \\ \frac{dv}{dt} = k T^* - c v \end{cases}$$

où :

- T représente le nombre de lymphocytes T sains,
- T^* représente le nombre de lymphocytes T infectés,
- v représente le nombre de virus libres.

Q1. Le modèle est-il linéaire ? Déterminer quelles équations sont linéaires, quelles équations sont non linéaires (le cas échéant), et expliquer pourquoi.

Le modèle précédent est constitué de 3 équations différentielles relatives aux 3 fonctions T , T^* et v . Les deux premières équations contiennent le terme $\beta T v$, qui fait intervenir à la fois T et v : elles sont donc non linéaires. En revanche, la troisième équation est linéaire.

Q2. Le modèle possède deux points d'équilibre. Montrer qu'il s'agit des points

$$(T_0, T_0^*, v_0) = \left(\frac{s}{d}, 0, 0\right) \text{ et } (T_0, T_0^*, v_0) = \left(\frac{c\mu}{\beta k}, \frac{s}{\mu} - \frac{cd}{\beta k}, \frac{sk}{c\mu} - \frac{d}{\beta}\right)$$

On a équilibre si :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0 \\ \frac{dT^*}{dt} = 0 \\ \frac{dv}{dt} = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} s - dT - \beta T v = 0 \\ \beta T v - \mu T^* = 0 \\ k T^* - c v = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} (d + \beta v)T = s \\ \left(\beta T - \frac{c\mu}{k}\right)v = 0 \\ T^* = \frac{c}{k}v \end{cases}$$

La deuxième équation est vérifiée si $v = 0$ ou si $\beta T - \frac{c\mu}{k} = 0$. Dans le premier cas, on a :

$$\begin{cases} dT = s \\ v = 0 \\ T^* = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} T = \frac{s}{d} \\ v = 0 \\ T^* = 0 \end{cases}$$

et l'on trouve un premier point d'équilibre $(T_0, T_0^*, v_0) = \left(\frac{s}{d}, 0, 0\right)$. Dans le deuxième cas, on a :

$$\beta T - \frac{c\mu}{k} = 0 \Leftrightarrow T = \frac{c\mu}{\beta k}$$

et donc :

$$\begin{cases} d + \beta v = \frac{s\beta k}{c\mu} \\ T = \frac{c\mu}{\beta k} \\ T^* = \frac{c}{k}v \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} v = \frac{sk}{c\mu} - \frac{d}{\beta} \\ T = \frac{c\mu}{\beta k} \\ T^* = \frac{s}{\mu} - \frac{cd}{\beta k} \end{cases}$$

et l'on trouve le second point d'équilibre $(T_0, T_0^*, v_0) = \left(\frac{c\mu}{\beta k}, \frac{s}{\mu} - \frac{cd}{\beta k}, \frac{sk}{c\mu} - \frac{d}{\beta}\right)$.

Il n'existe à ce jour aucun traitement contre le virus, et le VIH ne peut pas être complètement éliminé chez une personne infectée. Des combinaisons de médicaments peuvent être utilisées pour maintenir le nombre de virus à un niveau faible, ce qui permet d'empêcher le SIDA de se propager. Un traitement habituel contre le VIH consiste à administrer deux types de médicaments : les inhibiteurs

de la transcriptase inverse (RTI) et les inhibiteurs de protéases (PI). Si ces médicaments rétroviraux sont utilisés, le modèle précédent peut être modifié comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - dT - (1 - u_1)\beta T v \\ \frac{dT^*}{dt} = (1 - u_1)\beta T v - \mu T^* \\ \frac{dv}{dt} = (1 - u_2)k T^* - cv \end{cases}$$

où $0 \leq u_1 \leq 1$ et $0 \leq u_2 \leq 1$ représentent respectivement l'efficacité des médicaments RTI et PI.

Q3. Linéariser les équations précédentes autour du point d'équilibre

$$(T_0, T_0^*, v_0) = \left(\frac{c\mu}{\beta k}, \frac{s}{\mu} - \frac{cd}{\beta k}, \frac{sk}{c\mu} - \frac{d}{\beta} \right)$$

avec $u_{10} = u_{20} = 0$ les valeurs de u_1 et u_2 à l'équilibre. Cet équilibre représente un patient infecté par le VIH ne présentant pas de symptômes.

Pour linéariser les équations autour du point d'équilibre, on pose :

$$\begin{cases} T = T_0 + \Delta T \\ T^* = T_0^* + \Delta T^* \\ v = v_0 + \Delta v \\ u_1 = u_{10} + \Delta u_1 = \Delta u_1 \\ u_2 = u_{20} + \Delta u_2 = \Delta u_2 \end{cases}$$

où ΔT , ΔT^* , Δv , Δu_1 et Δu_2 représentent de petites variations de T , T^* , v , u_1 et u_2 autour du point d'équilibre. On obtient ainsi :

$$\begin{cases} \frac{d\Delta T}{dt} = s - d(T_0 + \Delta T) - (1 - \Delta u_1)\beta(T_0 + \Delta T)(v_0 + \Delta v) \\ \frac{d\Delta T^*}{dt} = (1 - \Delta u_1)\beta(T_0 + \Delta T)(v_0 + \Delta v) - \mu(T_0^* + \Delta T^*) \\ \frac{d\Delta v}{dt} = (1 - \Delta u_2)k(T_0^* + \Delta T^*) - c(v_0 + \Delta v) \end{cases}$$

En développant et en négligeant les infiniments petits d'ordre 2 (c'est-à-dire les termes de la forme $\Delta x \Delta y$) et 3, on obtient :

$$\begin{cases} \frac{d\Delta T}{dt} = s - d(T_0 + \Delta T) - \beta(T_0 v_0 + T_0 \Delta v + v_0 \Delta T) + \Delta u_1 \beta T_0 v_0 \\ \frac{d\Delta T^*}{dt} = \beta(T_0 v_0 + T_0 \Delta v + v_0 \Delta T) - \Delta u_1 \beta T_0 v_0 - \mu(T_0^* + \Delta T^*) \\ \frac{d\Delta v}{dt} = k(T_0^* + \Delta T^*) - \Delta u_2 k T_0^* - c(v_0 + \Delta v) \end{cases}$$

Ensuite, comme $(T_0, T_0^*, v_0, u_{10}, u_{20})$ est un point d'équilibre, on a d'après la question 2 :

$$\begin{cases} s - dT_0 - \beta T_0 v_0 = 0 \\ \beta T_0 v_0 - \mu T_0^* = 0 \\ k T_0^* - c v_0 = 0 \end{cases}$$

ce qui implique :

$$\begin{cases} \frac{d\Delta T}{dt} = -d\Delta T - \beta(T_0\Delta v + v_0\Delta T) + \Delta u_1\beta T_0v_0 \\ \frac{d\Delta T^*}{dt} = \beta(T_0\Delta v + v_0\Delta T) - \Delta u_1\beta T_0v_0 - \mu\Delta T^* \\ \frac{d\Delta v}{dt} = k\Delta T^* - \Delta u_2kT_0^* - c\Delta v \end{cases}$$

On remplace enfin ΔT , ΔT^* , Δv , Δu_1 et Δu_2 par T , T^* , v , u_1 et u_2 pour simplifier les notations, du fait que ce sont les variations des variables T, T^*, v, u_1 et u_2 par rapport au point d'équilibre qui deviennent nos nouvelles variables, et l'on obtient enfin :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = -(d + \beta v_0)T - \beta T_0v + \beta T_0v_0u_1 \\ \frac{dT^*}{dt} = \beta v_0T - \mu T^* + \beta T_0v - \beta T_0v_0u_1 \\ \frac{dv}{dt} = kT^* - cv - kT_0^*u_2 \end{cases}$$

Q4. Déterminer le schéma-bloc du modèle linéarisé obtenu à la question 3, en supposant que :

- les entrées du système sont les variations des efficacités u_1 et u_2 autour des valeurs à l'équilibre,
- la sortie du modèle est la variation du nombre de virus v du VIH libres par rapport au point d'équilibre.

Pour pouvoir déterminer le schéma-bloc du modèle linéarisé, il nous faut déjà transformer le système linéarisé dans le domaine de Laplace. On obtient donc :

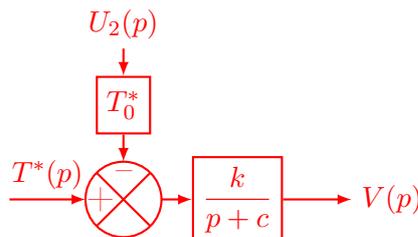
$$\begin{cases} (p + d + \beta v_0)T(p) = -\beta T_0V(p) + \beta T_0v_0U_1(p) \\ (p + \mu)T^*(p) = \beta v_0T(p) + \beta T_0V(p) - \beta T_0v_0U_1(p) \\ (p + c)V(p) = kT^*(p) - kT_0^*U_2(p) \end{cases}$$

Il nous est ensuite possible de construire le schéma-bloc en partant de sa sortie $V(p)$ en utilisant les 3 équations précédentes :

- la troisième équation donne

$$V(p) = \frac{k}{p + c} (T^*(p) - T_0^*U_2(p))$$

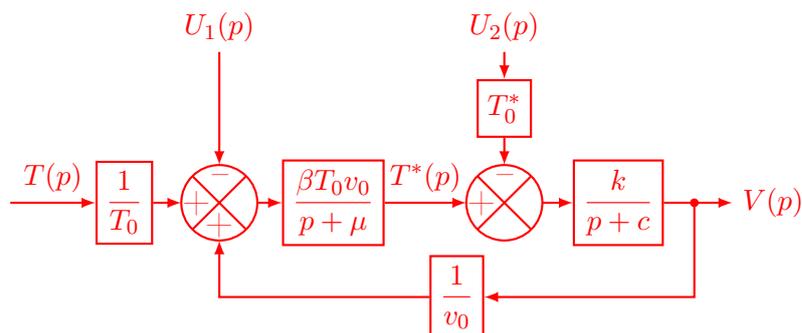
et permet donc d'exprimer la sortie $V(p)$ en fonction de la consigne $U_2(p)$ et de $T^*(p)$, ce qu'on peut modéliser par le schéma-bloc suivant :



- la deuxième équation donne

$$T^*(p) = \frac{\beta T_0 v_0}{p + \mu} \left(\frac{1}{T_0} T(p) + \frac{1}{v_0} V(p) - U_1(p) \right)$$

et permet donc d'exprimer $T^*(p)$ en fonction de la consigne $U_1(p)$, de la sortie $V(p)$ (via une boucle de rétroaction) et de $T(p)$, ce qu'on peut modéliser par le schéma-bloc suivant :



- enfin, la première équation donne

$$T(p) = \frac{\beta T_0 v_0}{p + d + \beta v_0} \left(U_1(p) - \frac{1}{v_0} V(p) \right)$$

et permet donc d'exprimer $T(p)$ en fonction de la consigne $U_1(p)$ et de la sortie $V(p)$ (via une boucle de rétroaction).

On obtient ainsi le schéma-bloc représenté sur la Figure 2, que l'on peut simplifier en supprimant les variables $T(p)$ et $T^*(p)$ pour obtenir le schéma-bloc de la Figure 3.

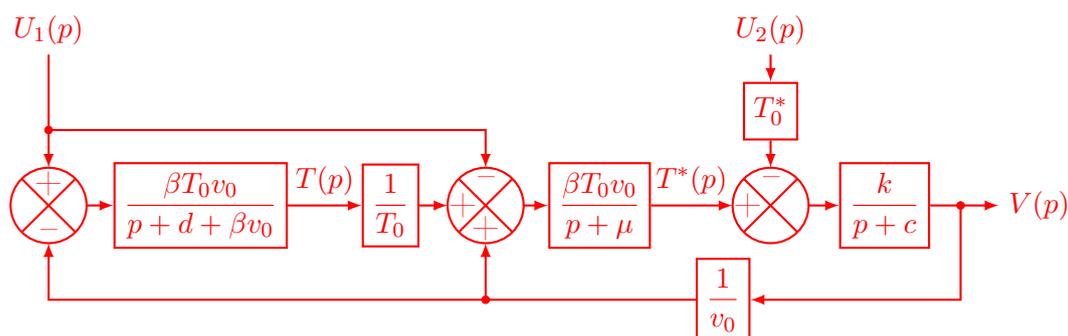


FIGURE 2 – Schéma-bloc du modèle linéarisé

Il est enfin possible de simplifier un peu plus le schéma-bloc de la Figure 2. En effet, on a :

$$\begin{aligned}
 \frac{p + \mu}{\beta T_0 v_0} T^*(p) &= \frac{1}{T_0} T(p) + \frac{1}{v_0} V(p) - U_1(p) \\
 &= \frac{1}{T_0} \left(\frac{\beta T_0 v_0}{p + d + \beta v_0} \left(U_1(p) - \frac{1}{v_0} V(p) \right) \right) + \frac{1}{v_0} V(p) - U_1(p) \\
 &= \frac{\beta v_0}{p + d + \beta v_0} \left(U_1(p) - \frac{1}{v_0} V(p) \right) + \frac{1}{v_0} V(p) - U_1(p) \\
 &= \left(1 - \frac{\beta v_0}{p + d + \beta v_0} \right) \left(\frac{1}{v_0} V(p) - U_1(p) \right) \\
 &= \frac{p + d}{p + d + \beta v_0} \left(\frac{1}{v_0} V(p) - U_1(p) \right)
 \end{aligned}$$

et l'on obtient ainsi le schéma-bloc de la Figure 3 et enfin celui de la Figure 4.

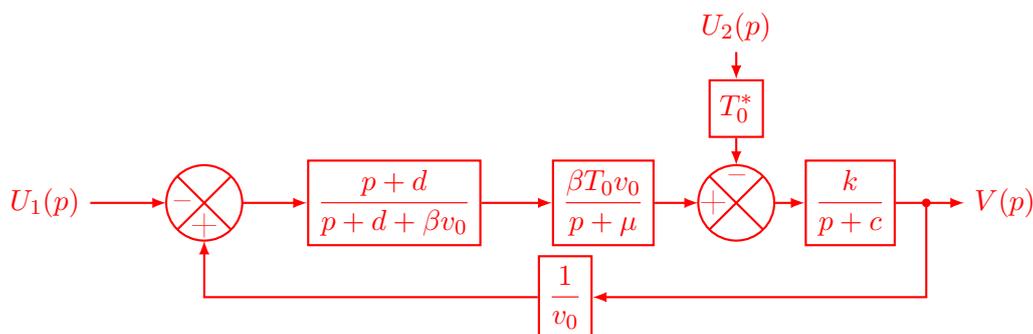


FIGURE 3 – Schéma-bloc simplifié du modèle linéarisé

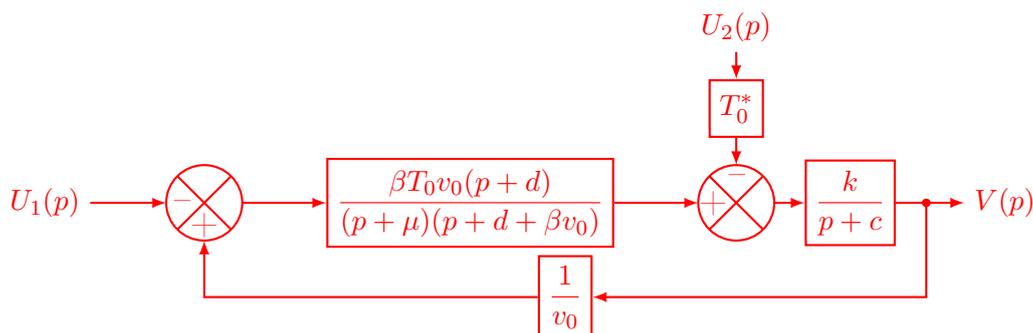


FIGURE 4 – Schéma-bloc simplifié simplifié du modèle linéarisé

Q5. Les valeurs typiques des paramètres pour le modèle du VIH/SIDA et leur description sont fournies dans la Table 1. Substituez ces valeurs dans votre schéma-bloc.

t	Temps	jours
d	Rythme de disparition des lymphocytes T sains	0,02/jour
k	Rythme de production des virus libres par les lymphocytes T infectés	100/lymphocyte
s	Rythme de production des lymphocytes T sains	10/mm ³ /jour
β	Rythme d'infection des virus libres	2,4.10 ⁻⁵ /mm ³ /jour
c	Rythme de disparition des virus	2,4/jour
μ	Rythme de disparition des lymphocytes T infectés	0,24/jour

TABLE 1 – Paramètres du modèle du VIH/SIDA

À partir des valeurs fournies dans la Table 1, on trouve $T_0 = 240$ copies par mm³ de plasma, $T_0^* \approx 21,7$ copies par mm³ de plasma, et $v_0 \approx 902,8$ copies par mm³ de plasma. On obtient donc le schéma-bloc de la Figure 5.

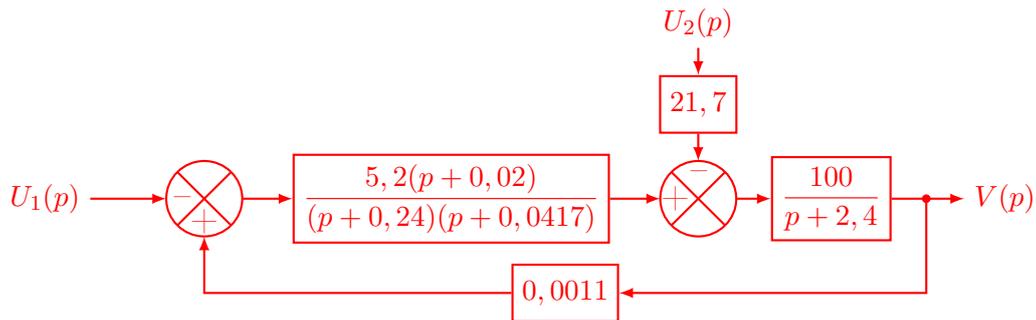


FIGURE 5 – Schéma-bloc simplifié du modèle linéarisé avec valeurs numériques