

Modélisation mathématique de la réponse  
immunitaire primaire des lymphocytes T  
CD8: Analyse de la stabilité du système non  
linéaire structuré en âge

Siagh Salima

# Table des Matières

<b>1</b>	<b>Modélisation</b>	<b>2</b>
1.1	Modèles de Antia . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Modèle mathématique de la réponse immunitaire primaire des lymphocytes T CD8</b>	<b>7</b>
2.1	Notations et propriétés des paramètres . . . . .	7
2.2	Réduction à un système différentiel à retard . . . . .	9
<b>3</b>	<b>Existence et unicité des solutions bornées</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Analyse de stabilité asymptotique locale des points d'équilibre</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>Simulations numériques</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>43</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>43</b>

# Chapitre 1

## Modélisation

La réponse immunitaire à une infection par un agent pathogène (virus, bactéries, ...) est produite par différentes populations des cellules (macrophages, lymphocytes B, lymphocytes T CD4, lymphocytes T CD8). Dans ce travail, Emmanuelle Terry, Jacqueline Marvel, Christophe Arpin, Olivier Gandrillon, Fabien Crauste [13] étudient particulièrement la réponse des lymphocytes T CD8.

Les lymphocytes T CD8 impliqués dans cette réponse sont produits par différenciation des cellules souches hématopoïétiques dans le thymus (le thymus est un organe situé dans le médiastin-antéro) et sont maintenus dans un état naïf dans les organes lymphoïdes secondaires (sont les lieux de passage, d'accumulation, et de rencontre des antigènes et des cellules de l'immunité: les ganglions lymphatiques, la pulpe blanche de la rate).

La réponse immunitaire T CD8 commence lorsque les cellules naïves T CD8 rencontrent un antigène activé qui présente des épitopes (déterminant antigénique est une molécule qui peut être reconnue par un paratope (partie variable d'un anticorps ou d'un récepteur membranaire des lymphocytes T : TCR)), qui signalent la présence de l'agent pathogène. Ce processus conduit à une réponse immunitaire caractérisée par trois phases dans la réponse des lymphocytes T CD8: expansion cellulaire, contraction cellulaire, génération des cellules mémoires [3], [6]. En effet, la rencontre avec l'antigène produit la différenciation des cellules naïves T CD8 dans autre état, appelé cellules effectrices. Dans cet état, les lymphocytes T CD8 ont des capacités cytotoxiques acquises permettant de tuer les cellules infectées [3], [5]. Les cellules effectrices prolifèrent avec une augmentation importante et rapide de nombre des cellules T. Une fois l'antigène éliminé, la plupart des lymphocytes T, devenus inutiles, meurent par apoptose (ou la mort cellulaire programmée). C'est la phase de contraction. Par exemple: pour une infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (notée VCML appelée également

méningite lymphocytaire aiguë, maladie se caractérisant par la présence d'un liquide claire (liquide obtenu après ponction lombaire et prélèvement de liquide céphalo-rachidien), qui affecte les animaux vertébrés qui est transmise à l'homme. S'accompagne de fièvre, de douleurs, de gonflement des ganglions et de migraine) le nombre des cellules effectrices est 100 cellules, lorsque les cellules rencontrent l'épitope dans la rate d'une souris augmentent jusqu'à 10 puissance 7 [2], [6]. Une partie de 5 % des lymphocytes reste. Ils correspondent aux lymphocytes T mémoire. Le pourcentage de lymphocytes mémoire représente cependant une population supérieure en nombre à la population initiale des lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T mémoire sont capables de réagir plus rapidement, plus efficacement, et plus vigoureusement que les lymphocytes T naïfs lors d'une rencontre ultérieure avec le même pathogène. C'est la réponse secondaire 2. Voir figure 1.

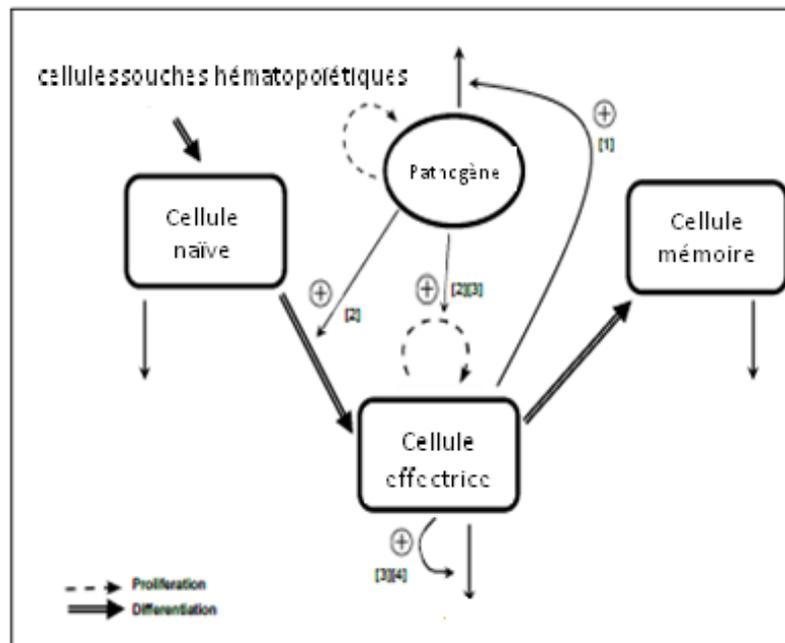


Figure 1- Représentation schématique des mécanismes de la réponse immunitaire des cellules T CD8.

Nous présentons dans la suite modèle de Antia et al [1], [2].

## 1.1 Modèles de Antia

Antia R, Bergstron C, Pilyugin S, Kaech S, Ahmed R [2003, 2005] s'intéressent au phénomène de « réponse programmée indépendante de l'antigène ». Même après une brève stimulation par l'antigène, une réponse complète des lymphocytes T CD8 peut être déclenchée, c'est-à-dire différenciation en cellules effectrices puis en cellules mémoires, phases d'expansion et de contraction. La question posée par les auteurs porte sur la façon dont est lancé ce « programme » de réponse. Est-il défini, modifié par la première interaction du lymphocyte avec l'antigène, ou bien par la quantité d'antigène ? Les modèles développés dans ces travaux cherchent à donner des éléments de réponse. Ils sont confrontés à des données expérimentales, afin de trouver la meilleure façon de modéliser ce « programme » générant une réponse CD8. Les auteurs s'accordent sur le fait que des modèles du type prédateur-proie doivent être modifiés si l'on veut qu'ils rendent compte correctement de la réponse CD8. En effet, dans les modèles [8], [11], le nombre de cellules T CD8 (le prédateur) est évalué continûment en fonction de la quantité d'antigène (la proie), ce qui ne permet pas de modéliser une réponse « programmée ».

Dans Antia et al. [2003, 2005], les modèles linéaires décrivent les différents stades de différenciation des lymphocytes, naïf, effecteur et mémoire. Ils cherchent à décrire les deux phases d'expansion et de contraction, caractéristique de la réponse immunitaire. Les auteurs commencent par un programme « strict », la réponse se fait indépendamment de l'exposition à l'antigène. La stimulation dépend d'un taux d'interaction avec l'antigène, et ainsi le recrutement des lymphocytes T CD8 est le seul phénomène dépendant de l'antigène.

Le premier modèle développé est un système d'équations différentielles ordinaires et d'une équation aux dérivées partielles structurée en âge. Cette structuration en âge permet de décrire les mécanismes de réponse liées à la différenciation progressive des lymphocytes naïfs en lymphocytes effecteurs, âge correspondant à celui des cellules effectrices, depuis qu'elles se sont différenciées.

Le modèle s'écrit comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN}{dt}(t) = -bN(t)P(t) \\ \frac{\partial y(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial y(t, \tau)}{\partial \tau} = [\rho(\tau) - d(\tau)]y(t, \tau) \\ \frac{dP}{dt}(t) = rP(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{c} \right) - hP(t)E(t) \end{array} \right. \quad (1.1)$$

avec

$$y(t, 0) = bN(t)P(t)$$

où  $N(t)$  correspond au nombre de cellules naïves à l'instant  $t$ ,  $P(t)$  est la quantité de pathogène, et  $y(t; \tau)$  est le nombre de cellules proliférantes (qui sont effectrices ou mémoires) d'âge  $\tau$ . Les densités globales des cellules effectrices  $E(t)$  et des cellules mémoires  $M(t)$  à l'instant  $t$  sont respectivement données par

$$E(t) = \int_0^{\tau^*} y(t, \tau) d\tau \text{ et } M(t) = \int_{\tau^*}^{\infty} y(t, \tau) d\tau. \text{ avec } \tau^* \in [0, \infty]$$

où  $\tau^*$  l'âge limite.

Le paramètre  $b$  décrit la différenciation des cellules naïves en effectrices, suivant une loi d'action de masse.  $\rho(\tau)$  est le taux de division des cellules effectrices d'âge  $\tau$  et  $d(\tau)$  leur taux d'apoptose. La quantité de pathogène augmente avec un taux  $r$ , limité par une capacité d'accueil  $c$ . L'élimination du pathogène est proportionnelle à sa propre quantité et au nombre de cellules effectrices, selon un coefficient  $h$ .

Il n'y a pas d'apport de cellules naïves. Les cellules mémoires sont produites à partir des cellules effectrices les plus « âgées », n'ayant pas subi d'apoptose avant d'atteindre l'âge limite  $\tau = \tau^*$ . Aucune dépendance non linéaire n'apparaît, pour les différents taux considérés dans l'équation structurée en âge. Seul l'âge des cellules agit sur la prolifération et la différenciation des cellules effectrices et mémoires.

Dans le chapitre 2, le modèle d'équations aux dérivées partielles structurées en âge de Antia et al. [2003, 2005], sera modifié, en considérant que les cellules effectrices peuvent se différencier en cellules mémoires pendant la phase effectrice, dans le même temps que les cellules effectrices éliminent le pathogène, et pas uniquement après un âge limite donné.

Le modèle est réduit à un système d'équations différentielles à retard. Ceci permet d'obtenir des équations décrivant les dynamiques de la densité globale de chaque sous population de lymphocytes (naïve, effectrice, mémoire). Le chapitre 3 est consacré à l'étude mathématiques: existence et unicité des solutions, majoration des solutions et détermination des points d'équilibre. La stabilité locale des points d'équilibre est analysée en chapitre 4. Nous introduisons à la fin quelques simulations numériques.

## Chapitre 2

# Modèle mathématique de la réponse immunitaire primaire des lymphocytes T CD8

Cette section est consacrée la présentation d'un modèle mathématique de la réponse immunitaire à une infection primaire. On considère trois types des cellules impliquées dans la réponse immunitaire:

- . Les lymphocytes naïfs sont des lymphocytes retirés la moelle osseuse (est un tissu situé au centre des os) ou le thymus, ayant circulé dans les vaisseaux lymphatiques, mais n'ont pas encore rencontré leur antigène spécifique.
- . Les lymphocytes effecteurs sont des lymphocytes activés par leur antigène spécifique et qui sont encore dans le processus d'élimination du pathogène.
- . Les lymphocytes mémoires sont des lymphocytes activés au cours d'une infection antérieure, et peuvent être réactivés si nécessaire.

### 2.1 Notations et propriétés des paramètres

On note  $N(t)$  la densité des cellules naïves. Ces cellules sont produites régulièrement par la différenciation des cellules souches hématopoïétiques, avec un taux  $H$  constant et positif. Les cellules naïves meurent avec un taux constant positif  $\mu_N$ , se différencient en cellules effectrices avec un taux  $\delta(P(t))$ , qui dépend de la quantité des agents pathogènes notés  $P(t)$  [3]. On note  $e(t, \tau)$  le nombre des cellules effectrices d'âge  $\tau$ , au temps  $t$  telle que  $\tau \in [0, \bar{\tau})$  où  $\bar{\tau}$  représente l'âge maximal d'une cellule effectrice.

Le taux de mortalité des cellules effectrices est noté par  $\mu_E$   
Soit

$$E(t) = \int_0^{\bar{\tau}} e(t, \tau) d\tau$$

la densité globale des cellules effectrices, elles prolifèrent avec un taux  $\rho$  qui dépend de la quantité de pathogène  $P(t)$  [3], [9], [10], enfin les cellules effectrices se différencient en cellules mémoires avec un taux  $k(\tau)$  qui dépend l'âge  $\tau$ . le pathogène peut se reproduire dans l'organisme avec un taux variable  $I(t)$ .

Il disparaît avec un taux de mortalité  $\mu_P$ , dépendant de  $E(t)$ .

On note  $M(t)$  le nombre des cellules mémoires à l'instant  $t$ , qui disparaissent avec un taux positif et constant  $\mu_M$ .

Les densités des cellules  $N(t)$ ,  $e(t, \tau)$ ,  $M(t)$  et la quantité de pathogène  $P(t)$  vérifient le système suivant, pour  $t > 0$  et  $\tau \in [0, \bar{\tau})$

$$\frac{dN(t)}{dt} = H - \mu_N N(t) - \delta(P(t))N(t) \quad (2a)$$

$$\frac{\partial e(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial e(t, \tau)}{\partial \tau} = [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t)) - k(\tau)] e(t, \tau) \quad (2b)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = I(t) - \mu_P(E(t))P(t) \quad (2c)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau)e(t, \tau)d\tau - \mu_M M(t) \quad (2d)$$

avec les conditions initiales positives suivantes

$$\left\{ \begin{array}{l} N(0) = N_0, \\ e(0, \tau) = e_0(\tau), \quad \text{pour } \tau \in [0, \bar{\tau}), \\ P(0) = P_0, \\ M(0) = M_0, \end{array} \right.$$

et les conditions aux limites suivantes

$$e(t, 0) = \delta(P(t))N(t), \quad t > 0, \quad (3a)$$

$$e(t, \bar{\tau}) = 0, \quad t > 0. \quad (3b)$$

$k(\tau)e(t, \tau)$  c'est le nombre des cellules effectrices d'âge  $\tau$  qui se différencient en cellules mémoires à l'instant  $t$ .

La condition aux limites (3a) présente la différenciation des cellules naïves en cellules effectrices en raison de la présence du pathogène, et (3b) décrit que les cellules ont disparu ou bien différenciées en cellules mémoires d'âge  $\tau$ , donc il n'y a pas des cellules effectrices à l'âge  $\bar{\tau}$ .

Maintenant, nous introduisons quelques hypothèses sur les paramètres du modèle

- 1- Les fonctions  $\delta, \rho, \mu_E$  et  $\mu_P$  sont strictement positives et croissantes.
- 2- La différenciation des cellules naïves ne se produit pas en l'absence du pathogène, donc on suppose que  $\delta(0) = 0$ .
- 3- La fonction  $k : \tau \in [0, \bar{\tau}) \rightarrow k(\tau)$  est positive et croissante sur  $[0, \bar{\tau})$ , et vérifie

$$\int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) d\tau = +\infty.$$

## 2.2 Réduction à un système différentiel à retard

En intégrant l'équation (2b) entre 0 et  $\bar{\tau}$ , on obtient

$$\int_0^{\bar{\tau}} \frac{\partial e(t, \tau)}{\partial t} d\tau + \int_0^{\bar{\tau}} \frac{\partial e(t, \tau)}{\partial \tau} d\tau = \int_0^{\bar{\tau}} [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t)) - k(\tau)] e(t, \tau) d\tau$$

$$\int_0^{\bar{\tau}} \frac{\partial e(t, \tau)}{\partial t} d\tau + \int_0^{\bar{\tau}} \frac{\partial e(t, \tau)}{\partial \tau} d\tau = [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] \int_0^{\bar{\tau}} e(t, \tau) d\tau - \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau$$

$$\frac{dE(t)}{dt} + [e(t, \tau)]_0^{\bar{\tau}} = [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] E(t) - \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau$$

$$\frac{dE(t)}{dt} + e(t, \bar{\tau}) - e(t, 0) = [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] E(t) - \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau$$

selon les conditions (3a), (3b)

$$\frac{dE(t)}{dt} = [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] E(t) + \delta(P(t)) N(t) - \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau. (4)$$

Pour déterminer la solution de l'équation (2b), notée par  $e(t, \tau)$ , en utilisant la méthode des caractéristiques (Webb 1985).

Les lignes caractéristiques sont de la forme suivante:

$$\begin{cases} \frac{d\tau}{dt} = 1, \\ \tau(0) = \tau_0, \tau_0 \in \mathbb{R} \end{cases} \implies \tau(t) = t + \tau_0.$$

En posant  $v(t) = e(t, \tau) = e(t, t + \tau_0)$ , pour  $t \geq t_0 = \max(0, -\tau_0)$  et en remplaçant  $v(t)$  dans l'équation (2b) nous obtenons

$$\frac{dv(t)}{dt} = [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t)) - k(t + \tau_0)] v(t)$$

$$\frac{v'(t)}{v(t)} = [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t)) - k(t + \tau_0)]$$

$$\int_{t_0}^t \frac{v'(s)}{v(s)} ds = \int_{t_0}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s)) - k(s + \tau_0)] ds$$

$$\ln \left( \frac{v(t)}{v(t_0)} \right) = \int_{t_0}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s)) - k(s + \tau_0)] ds$$

$$v(t) = v(t_0) \exp \left( \int_{t_0}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s)) - k(s + \tau_0)] ds \right)$$

$$e(t, t + \tau_0) = e(t_0, t_0 + \tau_0) \exp \left( \int_{t_0}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s)) - k(s + \tau_0)] ds \right).$$

Si  $\tau_0 = \tau - t > 0$  on prend  $t_0 = 0$  donc

$$e(t, \tau) = e(0, \tau_0) \exp \left( \int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s)) - k(s + \tau_0)] ds \right)$$

avec

$$e(0, \tau_0) = e(0, \tau - t) := e_0(\tau - t).$$

Si  $\tau_0 = \tau - t \leq 0$  on prend  $t_0 = -\tau_0$  donc

$$e(t, \tau) = e(-\tau_0, 0) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s)) - k(s + \tau_0)] ds \right)$$

avec

$$e(-\tau_0, 0) = e(t - \tau, 0) = \delta(P(t - \tau))N(t - \tau).$$

On fait un changement de variable  $s \rightsquigarrow s + \tau - t$  nous obtenons

$$e(t, \tau) = \begin{cases} e_0(\tau - t) \exp \left( \int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds - \int_{t-\tau}^\tau k(s) ds \right), & \text{pour } t < \tau, \\ \delta(P(t - \tau))N(t - \tau) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds - \int_0^\tau k(s) ds \right), & \text{pour } t \geq \tau. \end{cases}$$

Il reste à calculer

$$\int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau.$$

Si  $t \geq \bar{\tau}$  on a

$$\begin{aligned} \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau &= \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \\ &\exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds - \int_0^\tau k(s) ds \right) d\tau \\ &= \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds - \int_0^\tau k(s) ds \right) d\tau \\ &= \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) k(\tau) \exp \left( - \int_0^\tau k(s) ds \right) \\ &= \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) f(\tau) d\tau. \quad (5) \end{aligned}$$

Si  $t \leq \bar{\tau}$  on a :

$$\begin{aligned}
& \int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau = \int_0^t k(\tau) \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \\
& \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds - \int_0^\tau k(s) ds \right) d\tau \\
& + \int_t^{\bar{\tau}} k(\tau) e_0(\tau - t) \exp \left( \int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds - \int_{\tau-t}^\tau k(s) ds \right) d\tau \\
& = \int_0^t \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) k(\tau) \exp \left( - \int_0^\tau k(s) ds \right) d\tau \\
& + \exp \left( \int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) \int_t^{\bar{\tau}} e_0(\tau - t) k(\tau) \exp \left( - \int_{\tau-t}^\tau k(s) ds \right) d\tau \\
& = \int_0^t \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) k(\tau) \exp \left( - \int_0^\tau k(s) ds \right) d\tau \\
& + \exp \left( \int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) \int_t^{\bar{\tau}} e_0(\tau - t) k(\tau) \exp \left( - \int_{\tau-t}^0 k(s) ds - \int_0^\tau k(s) ds \right) d\tau \\
& = \int_0^t \delta(P(t - \tau)) N(t - \tau) \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) f(\tau) d\tau \\
& + \exp \left( \int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds \right) \int_t^{\bar{\tau}} e_0(\tau - t) k(t, \tau) d\tau
\end{aligned}$$

avec

$$f(\tau) = k(\tau) \exp \left( - \int_0^\tau k(s) ds \right), \text{ pour } \tau > 0,$$

et

$$k(t, \tau) = \begin{cases} f(\tau) \exp \left( \int_0^{\tau-t} k(s) ds \right), & \text{pour } t < \tau, \\ f(\tau), & \text{pour } t \geq \tau. \end{cases}$$

En remplaçant  $\int_0^{\bar{\tau}} k(\tau) e(t, \tau) d\tau$  dans l'équation (4) on trouve :

$$\begin{aligned}
\frac{dE(t)}{dt} &= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] E(t) + \delta(P(t))N(t) \\
&\quad - \begin{cases} \int_0^t \delta(P(t-\tau))N(t-\tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau)d\tau \\ + \exp\left(\int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) \int_t^{\bar{\tau}} e_0(\tau-t)k(t,\tau)d\tau, & \text{pour } 0 \leq t \leq \bar{\tau}, \\ \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau))N(t-\tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) \\ f(\tau)d\tau, & \text{pour } t \geq \bar{\tau}. \end{cases} \quad (6)
\end{aligned}$$

Alors on a le système suivant:

Si  $0 \leq t \leq \bar{\tau}$

$$\frac{dN(t)}{dt} = H - \mu_N N(t) - \delta(P(t))N(t) \quad (7a)$$

$$\begin{aligned}
\frac{dE(t)}{dt} &= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] E(t) + \delta(P(t))N(t) \\
&\quad - \int_0^t \delta(P(t-\tau))N(t-\tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau)d\tau \\
&\quad - \exp\left(\int_0^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) \int_t^{\bar{\tau}} e_0(\tau-t)k(t,\tau)d\tau \quad (7b)
\end{aligned}$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = I(t) - \mu_P(E(t))P(t) \quad (7c)$$

Si  $t \geq \bar{\tau}$

$$\frac{dN(t)}{dt} = H - \mu_N N(t) - \delta(P(t))N(t) \quad (8a)$$

$$\begin{aligned} \frac{dE(t)}{dt} &= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] E(t) + \delta(P(t))N(t) \\ &- \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau))N(t-\tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau \end{aligned} \quad (8b)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = I(t) - \mu_P(E(t))P(t) \quad (8c)$$

avec les conditions initiales suivantes

$$N(0) = N_0, E(0) = E_0 := \int_0^{\bar{\tau}} e_0(\tau) d\tau, P(0) = P_0. \quad (9)$$

# Chapitre 3

## Existence et unicité des solutions bornées

Dans ce chapitre on étudie l'existence et l'unicité des solutions du système (7)-(8).

**Théorème 1** (théorème d'existence des solutions [12])

Considérons le système suivant

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)) & \tau > 0, x \in \mathbb{R}^n, t \geq t_0 \\ x(t) = \Psi(t) & t \in [t_0 - \tau, t_0] \end{cases}$$

supposons que

- $f(t, x(t), x(t - \tau))$  est continue sur  $\mathbb{R} * \mathbb{R}^n * \mathbb{R}^n$
- $f_{x(t)}(t, x(t), x(t - \tau))$  est continue sur  $\mathbb{R} * \mathbb{R}^n * \mathbb{R}^n$
- $\Psi(t)$  est continue sur  $[t_0 - \tau, t_0]$

alors il existe  $\sigma > t_0$  et une solution  $x$  continue sur  $[t_0 - \tau, \sigma]$

**Lemme 3.0.1** (lemme de Gronwall)

Supposons qu'une fonction  $x$  de classe  $C^1(I, \mathbb{R})$ , où  $I$  est un intervalle de  $\mathbb{R}$  vérifie  $x'(t) \leq a(t)x(t) + b(t)$ . où  $a$  et  $b$  sont des fonctions continues de  $I$  dans  $\mathbb{R}$  et  $x(t_0) = x_0$  pour un  $t_0 \in I$  alors on a l'inégalité

$$x(t) \leq x(t_0) \exp\left(\int_{t_0}^t a(s)ds\right) + \int_{t_0}^t \exp\left(\int_s^t a(\sigma)d\sigma\right) b(s)ds.$$

**Proposition 3.0.2** Soient  $\mu_E, \delta, \mu_P, \rho$  des fonctions lipschitziennes bornées respectivement par  $\bar{\mu}_E, \bar{\delta}, \bar{\mu}_P, \bar{\rho}$ . On suppose que  $I \geq 0$  et borné par  $\bar{I}$ . Alors, pour toute  $(N_0, E_0, P_0)$  conditions initiales du système (7)-(8) il existe une unique solution bornée sur  $[0, +\infty)$ , notée par  $(N(t), E(t), P(t))$ .

**Démonstration :** On considère la solution  $(N(t), E(t), P(t))$  du système (7)-(8), définie sur  $[0, T)$ . Soit  $t > \bar{\tau}$

En posant

$$X(t) = \begin{pmatrix} N(t) \\ E(t) \\ P(t) \end{pmatrix}.$$

et

$$f(t, X(t), X(t - \tau)) = \begin{pmatrix} H - \mu_N N(t) - \delta(P(t))N(t) \\ [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))] E(t) + \delta(P(t))N(t) - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) \\ N(t - \tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau \\ I(t) - \mu_P(E(t))P(t) \end{pmatrix}.$$

$$= \begin{pmatrix} f_1(t, X(t), X(t - \tau)) \\ f_2(t, X(t), X(t - \tau)) \\ f_3(t, X(t), X(t - \tau)) \end{pmatrix}.$$

$\mu_E, \delta, \mu_P, \rho$  sont des fonctions lipschitziennes par hypothèse, donc  $\mu_E, \delta, \mu_P, \rho$  sont des fonctions continues

Ainsi

$f_i(t, X(t), X(t - \tau))$  est continue sur  $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3$ ,  $i \in \{1, 2, 3\}$

$$\nabla f_i(t, X(t), X(t - \tau)) = \left( \frac{\partial f_i(t, X(t), X(t - \tau))}{\partial X(t)}, \frac{\partial f_i(t, X(t), X(t - \tau))}{\partial X(t - \tau)} \right).$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_1(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t)} &= \left( -\mu_N - \delta(P(t)), 0, -\delta'(P(t))N(t) \right). \\ \frac{\partial f_1(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t-\tau)} &= 0.\end{aligned}$$

Pour calculer

$$\frac{\partial f_2(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t)}, \frac{\partial f_2(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t-\tau)}$$

on écrit la dérivée de  $E(t)$  comme suite

$$\begin{aligned}\frac{dE(t)}{dt} &= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))]E(t) + \delta(P(t))N(t) - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau)) \\ &\quad N(t-\tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau. \\ &= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))]E(t) + \delta(P(t))N(t) - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau)) \\ &\quad N(t-\tau) \exp\left(\int_{-t}^0 [\rho(P(s-t)) - \mu_E(E(s-t))] ds\right) f(\tau) d\tau\end{aligned}$$

car on a  $t-\tau \leq s \leq t$  donc  $-\tau \leq s-t \leq 0$ . Par conséquent

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_2(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t)} &= \\ &\left( \delta(P(t)), E(t)\rho'(P(t)) + \delta'(P(t))N(t), \rho(P(t)) - \mu(E(t)) - \mu'(E(t))E(t) \right) \\ \frac{\partial f_2(N(t), E(t), P(t))}{\partial N(t-\tau)} &= -\int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau)) \exp\left(\int_{-t}^0 [\rho(P(s-t)) - \mu_E(E(s-t))] ds\right) f(\tau) d\tau. \\ \frac{\partial f_2(N(t), E(t), P(t))}{\partial P(t-\tau)} &= -\int_0^{\bar{\tau}} \exp\left(\int_{-t}^0 [\rho(P(s-t)) - \mu_E(E(s-t))] ds\right) \\ &\quad \delta'(P(t-\tau))N(t-\tau)f(\tau) d\tau.\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2(N(t), E(t), P(t))}{\partial E(s-t)} &= - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau)) N(t-\tau) \left[ \int_{-\tau}^0 -\mu'_E(E(s-t)) ds \right] \\ &\quad \exp \left( \int_{-\tau}^0 [\rho(P(s-t)) - \mu_E(E(s-t))] ds \right) f(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2(N(t), E(t), P(t))}{\partial P(s-t)} &= - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau)) N(t-\tau) \left[ \int_{-\tau}^0 \rho'(P(s-t)) ds \right] \\ &\quad \exp \left( \int_{-\tau}^0 [\rho(P(s-t)) - \mu_E(E(s-t))] ds \right) f(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t)} = (0, -\mu'_P(E(t))P(t), -\mu_P(E(t))).$$

$$\frac{\partial f_3(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t-\tau)} = 0$$

$$\frac{\partial f_i(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t)}, \frac{\partial f_i(t, X(t), X(t-\tau))}{\partial X(t-\tau)} \text{ sont continues sur } \mathbb{R} \times \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3, \\ \text{avec } i \in \{1, 2, 3\}$$

Alors d'après théorème d'existence des solution il existe une solution continue sur  $[0, T)$ .

Existence globale de solution:

D'après Hale and Verduyn Lunel (1993) [4] , pour démontrer que cette solution existe globalement il suffit que  $(N(t); E(t); P(t))$  soit bornée.

Nous avons les majorations suivantes, pour tout  $t \in [0, T)$ ,

$$\frac{dN(t)}{dt} = H - \mu_N N(t) - \delta(P(t))N(t)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} \leq H - \mu_N N(t)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} + \mu_N N(t) \leq H$$

$$\frac{dN(t)}{dt} e^{\mu_N t} + \mu_N N(t) e^{\mu_N t} \leq H e^{\mu_N t}$$

$$(N(t) e^{\mu_N t})' \leq H e^{\mu_N t}$$

$$\int_0^t (N(s) e^{\mu_N s})' ds \leq \int_0^t H e^{\mu_N s} ds$$

$$[N(s) e^{\mu_N s}]_0^t \leq H \left[ \frac{1}{\mu_N} e^{\mu_N s} \right]_0^t$$

$$N(t) e^{\mu_N t} - N(0) \leq \frac{H}{\mu_N} [e^{\mu_N t} - 1]$$

$$N(t) e^{\mu_N t} \leq N(0) + \frac{H}{\mu_N} [e^{\mu_N t} - 1]$$

$$N(t) \leq N(0) e^{-\mu_N t} + \frac{H}{\mu_N} - \frac{H}{\mu_N} e^{-\mu_N t}$$

$$|N(t)| \leq \left| N(0) e^{-\mu_N t} + \frac{H}{\mu_N} - \frac{H}{\mu_N} e^{-\mu_N t} \right|$$

$$|N(t)| \leq |N(0) e^{-\mu_N t}| + \frac{H}{\mu_N} + \frac{H}{\mu_N} |e^{-\mu_N t}|$$

$$|N(t)| \leq |N(0)| + \frac{H}{\mu_N} + \frac{H}{\mu_N} \text{ car } |e^{-\mu_N t}| \leq 1$$

$$|N(t)| \leq |N(0)| + \frac{2H}{\mu_N} = C_N$$

donc  $N(t)$  est borné.

Ensuite on montre que  $E(t)$  est borné

$$\begin{aligned} \frac{dE(t)}{dt} &= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))]E(t) + \delta(P(t))N(t) - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) \\ &\quad N(t - \tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau \\ \frac{dE(t)}{dt} &\leq [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))]E(t) + \delta(P(t))C_N - C_N \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) \\ &\quad \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau \\ \frac{dE(t)}{dt} &\leq a(t)E(t) + b(t). \end{aligned}$$

avec

$$a(t) = \rho(P(t)) - \mu_E(E(t)).$$

$$b(t) = \delta(P(t))C_N - C_N \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau.$$

Comme  $\mu_E, \delta, \mu_P, \rho$  sont des fonctions lipschitziennes donc  $\mu_E, \delta, \mu_P, \rho$  sont continues.  $a(t)$  et  $b(t)$  sont continues donc on peut appliquer le lemme de Gronwall.

Pour  $\bar{\tau} < T$

$$\begin{aligned} E(t) &\leq E(\bar{\tau}) \exp\left(\int_{\bar{\tau}}^t a(s) ds\right) + \int_{\bar{\tau}}^t \exp\left(\int_s^t a(\sigma) d\sigma\right) b(s) ds \\ E(t) &\leq E(\bar{\tau}) \exp\left(\int_{\bar{\tau}}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) + \int_{\bar{\tau}}^t \exp\left(\int_s^t [\rho(P(\sigma)) - \mu_E(E(\sigma))] d\sigma\right) \\ &\quad \left(\delta(P(s))C_N - C_N \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(s - \tau)) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau\right) ds. \end{aligned}$$

Comme  $\mu_E, \delta, \mu_P, \rho$  sont des fonctions bornées respectivement par  $\bar{\mu}_E, \bar{\delta}, \bar{\mu}_P, \bar{\rho}$

alors

$$E(t) \leq E(\bar{\tau}) \exp\left(\int_{\bar{\tau}}^t (\bar{\rho} + \bar{\mu}_E) ds\right) + \bar{\delta}C_N \int_{\bar{\tau}}^t \exp\left(\int_s^t (\bar{\rho} + \bar{\mu}_E) d\sigma\right) ds \\ + \bar{\delta}C_N \int_{\bar{\tau}}^t \exp\left(\int_s^t (\bar{\rho} + \bar{\mu}_E) d\sigma\right) \left[ \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left(\int_{t-\tau}^t (\bar{\rho} + \bar{\mu}_E) ds\right) f(\tau) d\tau \right] ds$$

$$E(t) \leq E(\bar{\tau}) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) + \bar{\delta}C_N \int_{\bar{\tau}}^t \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - s)\right) ds \\ + \bar{\delta}C_N \int_{\bar{\tau}}^t \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - s)\right) \left[ \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)\tau\right) f(\tau) d\tau \right] ds$$

$$E(t) \leq E(\bar{\tau}) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) - \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \left[ \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - s)\right) \right]_{\bar{\tau}}^t + \bar{\delta}C_N \\ \left[ \int_{\bar{\tau}}^t \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - s)\right) ds \right] \left[ \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)\tau\right) f(\tau) d\tau \right]$$

$$E(t) \leq E(\bar{\tau}) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) - \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \left[ 1 - \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) \right] \\ - \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \left[ \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - s)\right) \right]_{\bar{\tau}}^t \left[ \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)\tau\right) f(\tau) d\tau \right]$$

$$E(t) \leq E(\bar{\tau}) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) - \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \left[ 1 - \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) \right] \\ - \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \left[ 1 - \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) \right] \left[ \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)\tau\right) f(\tau) d\tau \right]$$

$$E(t) \leq E(\bar{\tau}) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) - \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} + \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) \\ - \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} + \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) \left[ \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)\tau\right) f(\tau) d\tau \right]$$

$$E(t) \leq E(\bar{\tau}) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) + \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) \\ + \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right) \left[ \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)\tau\right) f(\tau) d\tau \right]$$

$$E(t) \leq (E(\bar{\tau}) + \alpha) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right)$$

$$|E(t)| \leq (|E(\bar{\tau})| + \alpha) \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)(t - \bar{\tau})\right)$$

avec

$$\alpha = \frac{\bar{\delta}C_N}{\bar{\rho} + \bar{\mu}_E} \left[ 1 + \int_0^{\bar{\tau}} \exp\left((\bar{\rho} + \bar{\mu}_E)\tau\right) f(\tau) d\tau \right]$$

donc  $E(t)$  est borné.

Finalement on montre que  $P(t)$  est borné

$$\frac{dP(t)}{dt} = I(t) - \mu_P(t)P(t)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} \leq I(t) - \mu_P(t)P(t)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} \leq \bar{I} + \bar{\mu}_P P(t)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} - \bar{\mu}_P P(t) \leq \bar{I}$$

$$\frac{dP(t)}{dt} e^{-\bar{\mu}_P t} - \bar{\mu}_P e^{-\bar{\mu}_P t} P(t) \leq \bar{I} e^{-\bar{\mu}_P t}$$

$$\left( P(t) e^{-\bar{\mu}_P t} \right)' \leq \bar{I} e^{-\bar{\mu}_P t}$$

$$\int_0^t \left( P(s) e^{-\bar{\mu}_P s} \right)' ds \leq \int_0^t \bar{I} e^{-\bar{\mu}_P s} ds$$

$$\left[ \left( P(s) e^{-\bar{\mu}_P s} \right)' \right]_0^t \leq \bar{I} \left[ -\frac{e^{-\bar{\mu}_P s}}{\bar{\mu}_P} \right]_0^t$$

$$P(t) e^{-\bar{\mu}_P t} - P(0) \leq \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P} \left( -1 + e^{-\bar{\mu}_P t} \right)$$

$$P(t) \leq P(0) e^{\bar{\mu}_P t} - \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P} e^{\bar{\mu}_P t} + \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P}$$

$$|P(t)| \leq \left| P(0) e^{\bar{\mu}_P t} - \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P} e^{\bar{\mu}_P t} + \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P} \right|$$

$$|P(t)| \leq \left| P(0) e^{\bar{\mu}_P t} \right| + \left| \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P} e^{\bar{\mu}_P t} \right| + \left| \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P} \right|$$

comme  $\bar{I}$ ,  $\bar{\mu}_P$ ,  $e^{\bar{\mu}_P t}$  sont positives et  $t \in [\tau, t]$  donc

$$|P(t)| \leq |P(0)| e^{\bar{\mu}_P T} + \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P} e^{\bar{\mu}_P T} + \frac{\bar{I}}{\bar{\mu}_P}.$$

Les solutions  $(N(t), E(t), P(t))$  du système (7)-(8) sont bornées en  $[0, T]$  avec  $\lim_{t \rightarrow T} (N(t), E(t), P(t)) < +\infty$ .

D'après Hale and Verduyn Lunel (1993) la solution maximal du système (7)-(8) est bornée en  $[0, T]$  et  $\lim_{t \rightarrow T} (N(t), E(t), P(t)) < +\infty$  on conclut que cette solution est globale.

Comme  $f_1(t, X(t), X(t-\tau))$ ,  $f_2(t, X(t), X(t-\tau))$  et  $f_3(t, X(t), X(t-\tau))$  sont des fonctions lipschitziennes alors il existe une unique solution sur  $[0, T)$ .

■

**Proposition 3.0.3** Si  $\rho(0) \leq \mu_E(0)$  alors le système (8) admet un point d'équilibre unique

$$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \left( \frac{H}{\mu_N}, 0, 0 \right)$$

et si  $\rho(0) \geq \mu_E(0)$  le système (8) admet deux points d'équilibre

$$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \left( \frac{H}{\mu_N}, 0, 0 \right) \text{ et } (\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \left( \frac{H}{\mu_N}, E^*, 0 \right)$$

avec  $E^* = \mu_E^{-1}(\rho(0)) > 0$ .

**Démonstration :** on cherche les points d'équilibre du système (8) dans le cas  $I = 0$  c'est-à-dire sans prolifération de pathogène. Une solution  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})$  du système (8) est un point d'équilibre si seulement si

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \frac{d\bar{E}}{dt} = \frac{d\bar{P}}{dt} = 0.$$

D'après (8), les points d'équilibre du système vérifient donc

$$\left\{ \begin{array}{l} \mu_N \bar{N} + \delta(\bar{P}) \bar{N} = H, \quad (10a) \\ [\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E})] \bar{E} = -\delta(\bar{P}) \bar{N} + \int_0^{\bar{P}} \delta(s) \bar{N} \exp \left( \int_{t-\tau}^t [\rho(s) - \mu_E(\bar{E})] ds \right) f(\tau) d\tau, \quad (10b) \\ \mu_P(\bar{E}) \bar{P} = 0. \quad (10c) \end{array} \right.$$

D'après l'équation (10c)  $\mu_P(\bar{E}) = 0$  ou bien  $\bar{P} = 0$ . On a déjà supposé que  $\mu_P(\bar{E}) > 0$  et  $\delta(0) = 0$  donc  $\bar{P} = 0$  et l'équation (10b) devient

$$[\rho(0) - \mu_E(\bar{E})] \bar{E} = 0 \iff \bar{E} = 0 \text{ ou bien } \mu_E(\bar{E}) = \rho(0).$$

On remplace  $\bar{P} = 0$  dans l'équation (10a) pour avoir  $\bar{N} = \frac{H}{\mu_N}$

Si  $\bar{E} = 0$  on a un seul point d'équilibre  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = (\frac{H}{\mu_N}, 0, 0)$ .

Dans le cas  $\mu_E(\bar{E}) = \rho(0)$  c'est-à-dire  $\bar{E} > 0$ .

$$\bar{E} > 0 \implies \mu_E(\bar{E}) > \mu_E(0)$$

puisque  $\mu_E$  est croissante.

Donc il existe un unique  $E^* > 0$  telle que  $\mu_E(E^*) = \rho(0)$  si seulement si  $\rho(0) > \mu_E(0)$

$$\mu_E(E^*) = \rho(0) \implies E^* = \mu_E^{-1}(\rho(0)) > 0$$

en conclusion si  $\rho(0) > \mu_E(0)$  on a deux points d'équilibre

$$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = (\frac{H}{\mu_N}, 0, 0) \text{ et } (\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = (\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0).$$

■

On remplace (5) dans l'équation (2d) pour obtenir

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\mu_M M(t) + \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t-\tau)) N(t-\tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau$$

pour  $\bar{P} = 0$  et  $\delta(0) = 0$ ,

$$\frac{d\bar{M}}{dt} = 0 \iff \mu_M \bar{M} = 0 \iff \bar{M} = 0$$

# Chapitre 4

## Analyse de stabilité asymptotique locale des points d'équilibre

Soit  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})$  point d'équilibre du système (8) défini dans proposition (3.0.3).

On suppose que toutes les fonctions dans système (8) sont continues et différentiables.

**Théorème 2** *Si  $\rho(0) < \mu_E(0)$  alors le système (8) admet un seul point d'équilibre*

$$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \left(\frac{H}{\mu_N}, 0, 0\right)$$

*qui est localement asymptotiquement stable.*

*Si  $\rho(0) > \mu_E(0)$  alors le système (8) admet deux points d'équilibre:*

$$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \left(\frac{H}{\mu_N}, 0, 0\right) \text{ qui est instable.}$$

$$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \left(\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0\right) \text{ qui est localement asymptotiquement stable.}$$

**Démonstration :** On pose

$$N_1(t) = N(t) - \bar{N},$$

$$P_1(t) = P(t) - \bar{P},$$

$$E(t) = E(t) - \bar{E}.$$

$$\begin{aligned}
\frac{dN(t)}{dt} &= f_1(N(t), P(t), E(t)) \\
&= H - \mu_N N(t) - \delta(P(t))N(t) \\
&= f_1(\bar{N}, \bar{P}, \bar{E}) + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{P}, \bar{E})}{\partial N(t)}(N(t) - \bar{N}) + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{P}, \bar{E})}{\partial P(t)}(P(t) - \bar{P}) \\
&\quad + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{P}, \bar{E})}{\partial E(t)}(E(t) - \bar{E}) \tag{c1}
\end{aligned}$$

avec

$$\frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial N(t)} = -\mu_N - \delta(\bar{P}).$$

$$\frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial E(t)} = 0.$$

$$\frac{\partial(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(t)} = -\delta'(\bar{P})N(t).$$

$$f_1(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \begin{cases} f_1(\frac{H}{\mu_N}, 0, 0) = 0. \\ f_1(\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0) = 0. \end{cases}$$

On remplace dans l'équation (c1) on trouve

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = (-\mu_N - \delta(\bar{P}))N_1(t) - \delta'(\bar{P})\bar{N}P_1(t).$$

$$\begin{aligned}
\frac{dP(t)}{dt} &= f_3(N(t), E(t), P(t)) \\
&= -\mu_P(t)P(t) \\
&= f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial N(t)}(N(t) - \bar{N}) + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(t)}(P(t) - \bar{P}) \\
&\quad + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial E(t)}(E(t) - \bar{E}) \tag{c2}
\end{aligned}$$

avec

$$\frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial N(t)} = 0.$$

$$\frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial E(t)} = -\mu'_P(\bar{E})\bar{P}.$$

$$\frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(t)} = -\mu_P(\bar{E}).$$

$$f_3(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \begin{cases} f_3(\frac{H}{\mu_N}, 0, 0) = 0 \\ f_3(\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0) = 0 \end{cases}$$

on remplace dans l'équation (c2) on trouve

$$\frac{dP_1(t)}{dt} = -\mu_P(\bar{E})P_1(t) - \mu'_P(\bar{E})\bar{P}E_1(t).$$

$$\begin{aligned}
\frac{dE(t)}{dt} &= f_2(N(t), E(t), P(t)) \\
&= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))]E(t) + \delta(P(t))N(t) - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) \\
&\quad N(t - \tau) \exp\left(\int_{t-\tau}^t [\rho(P(s)) - \mu_E(E(s))] ds\right) f(\tau) d\tau. \\
&= [\rho(P(t)) - \mu_E(E(t))]E(t) + \delta(P(t))N(t) - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(P(t - \tau)) \\
&\quad N(t - \tau) \exp\left(\int_{-t}^0 [\rho(P(s - t)) - \mu_E(E(s - t))] ds\right) f(\tau) d\tau \\
&= f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial N(t)}(N(t) - \bar{N}) + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(t)}(P(t) - \bar{P}) \\
&\quad + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial E(t)}(E(t) - \bar{E}) + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial N(t - \tau)}(N(t - \tau) - \bar{N}) \\
&\quad + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(t - \tau)}(P(t - \tau) - \bar{P}) + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial E(s - t)}(E(s - t) - \bar{E}) \\
&\quad + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(s - t)}(P(s - t) - \bar{P}) \tag{c3}
\end{aligned}$$

avec

$$\frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial N(t)} = \delta(\bar{P}).$$

$$\frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(t)} = \bar{E}\rho'(\bar{P}) + \delta'(\bar{P})\bar{N}.$$

$$\frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial E(t)} = \rho(\bar{P}) - \mu(\bar{E}) - \mu'(\bar{E})\bar{E}.$$

$$\frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial N(t-\tau)} = - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(\bar{P}) \exp\left(\int_{-\tau}^0 [\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E})] ds\right) f(\tau) d\tau.$$

$$\frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(t-\tau)} = - \int_0^{\bar{\tau}} \delta'(\bar{P}) \bar{N} \exp\left(\int_{-\tau}^0 [\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E})] ds\right) f(\tau) d\tau.$$

$$\frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial E(s-t)} = - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(\bar{P}) \bar{N} \left[ \int_{-\tau}^0 -\mu'_E(\bar{E}) ds \right] \exp\left(\int_{-\tau}^0 [\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E})] ds\right) f(\tau) d\tau.$$

$$\frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P})}{\partial P(s-t)} = - \int_0^{\bar{\tau}} \delta(\bar{P}) \bar{N} \left[ \int_{-\tau}^0 \rho'(\bar{P}) ds \right] \exp\left(\int_{-\tau}^0 [\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E})] ds\right) f(\tau) d\tau.$$

$$f_2(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = \begin{cases} f_2\left(\frac{H}{\mu_N}, 0, 0\right) = 0. \\ f_2\left(\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0\right) = 0. \end{cases}$$

On remplace dans l'équation (c3) on trouve

$$\begin{aligned} \frac{dE_1(t)}{dt} &= \left[ \rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \right] E_1(t) + \delta(\bar{P})N_1(t) + \left[ \bar{E}\rho'(\bar{P}) + \delta'(\bar{P})\bar{N} \right] P_1(t) \\ &\quad - \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left(\left(\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E})\right)\tau\right) \left[ \delta(\bar{P})N_1(t-\tau) + \delta'(\bar{P})\bar{N}P_1(t-\tau) \right. \\ &\quad \left. + \delta(\bar{P})\bar{N} \int_{-\tau}^0 (\rho'(\bar{P})P_1(s-t) - \mu'_E(\bar{E})E_1(s-t)) ds \right] d\tau. \end{aligned}$$

le système linéarisé est

$$\begin{aligned}
\frac{dN_1(t)}{dt} &= (-\mu_N - \delta(\bar{P}))N_1(t) - \delta'(\bar{P})\bar{N}P_1(t), \\
\frac{dP_1(t)}{dt} &= -\mu_P(\bar{E})P_1(t) - \mu'_P(\bar{E})\bar{P}E_1(t), \\
\frac{dE_1(t)}{dt} &= \left[ \rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \right] E_1(t) + \delta(\bar{P})N_1(t) + \left[ \bar{E}\rho'(\bar{P}) + \delta'(\bar{P})\bar{N} \right] P_1(t) \\
&\quad - \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left( (\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}))\tau \right) \left[ \delta(\bar{P})N_1(t - \tau) + \delta'(\bar{P})\bar{N}P_1(t - \tau) \right. \\
&\quad \left. + \delta(\bar{P})\bar{N} \int_{-\bar{\tau}}^0 (\rho'(\bar{P})P_1(s - t) - \mu'_E(\bar{E})E_1(s - t))ds \right] d\tau. \tag{11}
\end{aligned}$$

On 'écrit le système linearisé sous forme matricielle

$$\begin{aligned}
\begin{pmatrix} \frac{dN_1(t)}{dt} \\ \frac{dP_1(t)}{dt} \\ \frac{dE_1(t)}{dt} \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} -\mu_N - \delta(\bar{P}) & -\delta'(\bar{P})\bar{N} & 0 \\ 0 & -\mu_P(\bar{E}) & \mu'_P(\bar{E})\bar{P} \\ \delta(\bar{P}) & \bar{E}\rho'(\bar{P}) + \delta'(\bar{P})\bar{N} & \rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N_1(t) \\ P_1(t) \\ E_1(t) \end{pmatrix} \\
&\quad - \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left( (\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}))\tau \right) \begin{pmatrix} \delta(\bar{P}) & \delta'(\bar{P})\bar{N} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N_1(t - \tau) \\ P_1(t - \tau) \\ E_1(t - \tau) \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

On pose

$$X_1(t) = \begin{pmatrix} N_1(t) \\ P_1(t) \\ E_1(t) \end{pmatrix}$$

donc on a

$$\frac{dX_1(t)}{dt} = AX_1(t) - \int_0^{\bar{\tau}} g(\tau)BX_1(t - \tau)d\tau$$

avec

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_N - \delta(\bar{P}) & -\delta'(\bar{P})\bar{N} & 0 \\ 0 & -\mu_P(\bar{E}) & \mu'_P(\bar{E})\bar{P} \\ \delta(\bar{P}) & \bar{E}\rho'(\bar{P}) + \delta'(\bar{P})\bar{N} & \rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \end{pmatrix}.$$

$$B = \begin{pmatrix} \delta(\bar{P}) & \delta'(\bar{P})\bar{N} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

$$g(\tau) = f(\tau) \exp\left((\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}))\tau\right).$$

Maintenant on cherche l'équation caractéristique associée au système (11).

On pose

$$\begin{cases} N_1(t) = C_1 \exp(\lambda t), \\ P_1(t) = C_2 \exp(\lambda t), \\ E_1(t) = C_3 \exp(\lambda t). \end{cases}$$

On remplace  $(N_1(t), P_1(t), E_1(t))$  dans le système (11)

$$\begin{aligned}
& \left\{ \begin{aligned}
C_1 \lambda \exp(\lambda t) &= (-\mu_N - \delta(\bar{P}))C_1 \exp(\lambda t) - \delta'(\bar{P})\bar{N}C_2 \exp(\lambda t), \\
C_2 \lambda \exp(\lambda t) &= -\mu_P(\bar{E})C_2 \exp(\lambda t) - \mu'_P(\bar{E})\bar{P}C_3 \exp(\lambda t), \\
\lambda C_3 \exp(\lambda t) &= \left[ \rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \right] C_3 \exp(\lambda t) + \delta(\bar{P})C_1 \exp(\lambda t) \\
&+ \left[ \bar{E}\rho'(\bar{P}) + \delta'(\bar{P})\bar{N} \right] C_2 \exp(\lambda t) - \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left( (\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}))\tau \right) \\
&\quad \left[ \delta(\bar{P})C_1 \exp(\lambda(t - \tau)) + \delta'(\bar{P})\bar{N}C_2 \exp(\lambda(t - \tau)) \right. \\
&\quad \left. + \delta(\bar{P})\bar{N} \int_{-\bar{\tau}}^0 (\rho'(\bar{P})C_2 \exp(\lambda(s - t)) - \mu'_E(\bar{E})C_3 \exp(\lambda(s - t))) ds \right] d\tau.
\end{aligned} \right. \\
\\
& \Leftrightarrow \left\{ \begin{aligned}
(\lambda + \mu_N + \delta(\bar{P}))C_1 + \delta'(\bar{P})\bar{N}C_2 &= 0, \\
(\lambda + \mu_P(\bar{E}))C_2 + \mu'_P(\bar{E})\bar{P}C_3 &= 0, \\
\lambda C_3 &= \left[ \rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \right] C_3 + \delta(\bar{P})C_1 \\
&+ \left[ \bar{E}\rho'(\bar{P}) + \delta'(\bar{P})\bar{N} \right] C_2 - \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left( (\rho(\bar{P}) - \mu_E(\bar{E}))\tau \right) \\
&\quad \left[ \delta(\bar{P})C_1 \exp(-\lambda\tau) + \delta'(\bar{P})\bar{N}C_2 \exp(-\lambda\tau) + \delta(\bar{P})\bar{N} \right. \\
&\quad \left. + \int_{-\bar{\tau}}^0 (\rho'(\bar{P})C_2 \exp(\lambda(s - t)) - \mu'_E(\bar{E})C_3 \exp(\lambda(s - t))) \exp(-\lambda t) ds \right] d\tau.
\end{aligned} \right.
\end{aligned}$$

On suppose  $\delta(0) = 0$ ,  $\bar{P} = 0$  donc  $\delta(\bar{P}) = 0$ , et on trouve l'équation caractéristique associée au système (11) suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} (\lambda + \mu_N)C_1 + \delta'(0)\bar{N}C_2 = 0. \\ (\lambda + \mu_P(\bar{E}))C_2 = 0. \\ - \left[ \bar{E}\rho'(0) + \delta'(0)\bar{N} - \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left((\rho(0) - \mu_E(\bar{E}))\tau\right) \delta'(0)\bar{N} \exp(-\lambda\tau) \right] C_2 \\ + (\lambda - \left[ \rho(0) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \right])C_3 = 0 \end{array} \right.$$

Sous forme matricielle on a

$$M C = 0$$

avec

$$M = \begin{pmatrix} \lambda + \mu_N & -\delta'(0)\bar{N} & 0 \\ 0 & \lambda + \mu_P(\bar{E}) & 0 \\ \delta(\bar{P}) - \begin{bmatrix} \bar{E}\rho'(0) + \delta'(0)\bar{N} + \\ \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left((\rho(0) - \mu_E(\bar{E}))\tau\right) \\ \delta'(0)\bar{N} \exp(-\lambda\tau) \end{bmatrix} & \lambda - \begin{bmatrix} \rho(0) - \mu_E(\bar{E}) \\ -\bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \end{bmatrix} \end{pmatrix}.$$

et  $C = \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \end{pmatrix}.$

Si  $\det(M) \neq 0$  c'est-à-dire  $M$  est inversible donc

$$\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \end{pmatrix} = M^{-1} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Pour ça on prend  $\det(M) = 0$ .

$$\begin{vmatrix} \lambda + \mu_N & -\delta'(0)\bar{N} & 0 \\ 0 & \lambda + \mu_P(\bar{E}) & 0 \\ \delta(\bar{P}) - \begin{bmatrix} \bar{E}\rho'(0) + \delta'(0)\bar{N} + \\ \int_0^{\bar{\tau}} f(\tau) \exp\left((\rho(0) - \mu_E(\bar{E}))\tau\right) \\ \delta'(0)\bar{N} \exp(-\lambda\tau) \end{bmatrix} & \lambda - \begin{bmatrix} \rho(0) - \mu_E(\bar{E}) \\ -\bar{E}\mu'_E(\bar{E}) \end{bmatrix} \end{vmatrix} = 0.$$

$$\iff (\lambda + \mu_N)(\lambda + \mu_P(\bar{E}))(\lambda - (\rho(0) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}))) = 0.$$

Donc on a trois valeurs propres

$$\lambda_1 = -\mu_N, \quad \lambda_2 = -\mu_P(\bar{E}), \quad \lambda_3 = \rho(0) - \mu_E(\bar{E}) - \bar{E}\mu'_E(\bar{E}).$$

On a supposé que  $\mu_N > 0$  et  $\mu_P(\bar{E}) > 0$  alors  $\lambda_1 < 0$  et  $\lambda_2 < 0$ , il reste le signe de  $\lambda_3$ .

D'après proposition (3.0.3) si  $\rho(0) < \mu_E(0)$  alors  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = (\frac{H}{\mu_N}, 0, 0)$  est un seul point d'équilibre, on remplace  $\bar{E} = 0$  dans  $\lambda_3$  on trouve

$$\lambda_3 = \rho(0) - \mu_E(0) < 0$$

donc  $(\frac{H}{\mu_N}, 0, 0)$  est localement asymptotiquement stable.

Si  $\rho(0) > \mu_E(0)$  on a

$$\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0 \text{ et}$$

$$\lambda_3 = \rho(0) - \mu_E(0) > 0$$

donc  $(\frac{H}{\mu_N}, 0, 0)$  est instable, et pour  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = (\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0)$  on a

$$\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0 \text{ et } \lambda_3 = -E^* \mu'_E(E^*) < 0$$

car  $\rho(0) = \mu_E(E^*)$  et  $\mu_E$  est croissante c'est à dire  $\mu'_E(E^*) > 0$  donc  $(\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0)$  est localement asymptotiquement stable. ■

# Chapitre 5

## Simulations numériques

Dans ce chapitre nous présentons les résultats des simulations numériques pour le modèle (8) présenté en chapitre 2. Nous utilisons les paramètres présentés par [6]. Murali-Krishna prennent comme exemple le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

L'objectif de ce travail est d'étudier la cinétique des lymphocytes T CD8: la phase d'expansion, la phase de contraction, et l'élimination du pathogène.

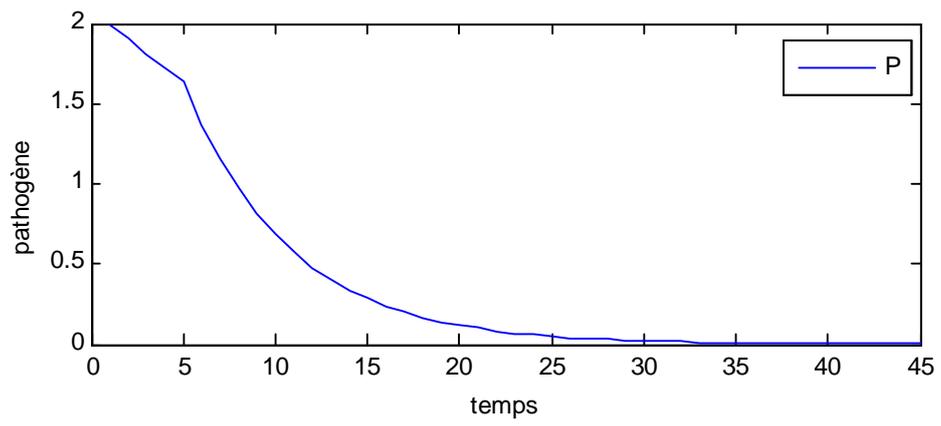
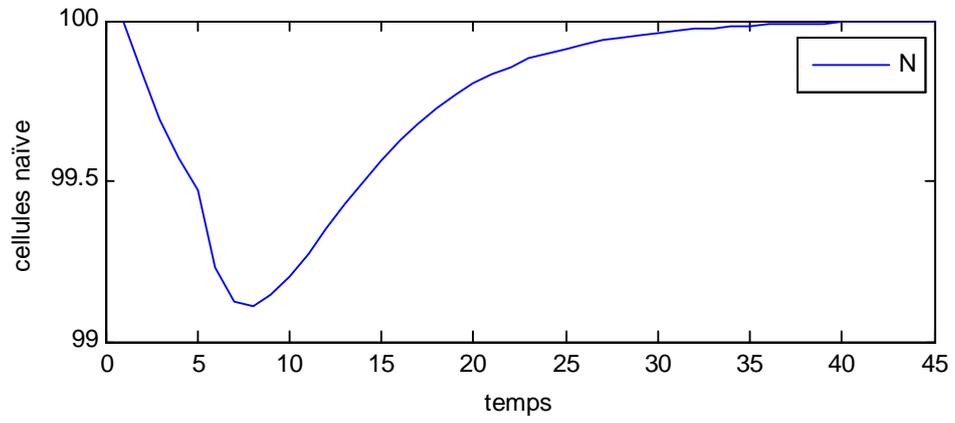
Les paramètres utilisés pour les simulations sont décrits ainsi

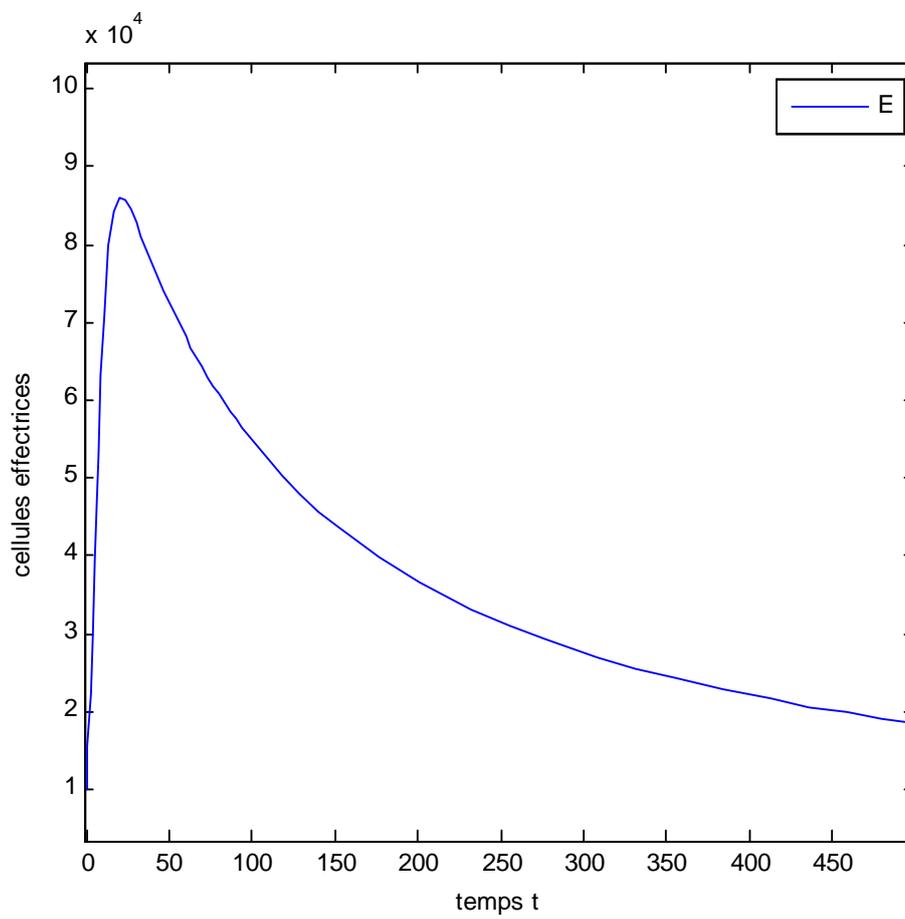
$$\begin{aligned}\delta(P) &= \delta_1 \frac{P^{\delta_2}}{P^{\delta_2} + \delta_3} \\ \rho(P) &= \rho_0 + \rho_1 \frac{P^{\rho_2}}{P^{\rho_2} + \rho_3} \\ \mu_E(E) &= \mu_E^0 + \mu_{E_1} \frac{E^{\mu_{E_2}}}{E^{\mu_{E_2}} + \mu_{E_3}} \\ \mu_P(E) &= \mu_P^0 + \mu_{P_1} \frac{P^{\mu_{P_2}}}{P^{\mu_{P_2}} + \mu_{P_3}}\end{aligned}$$

en prenant en considération le tableau suivant

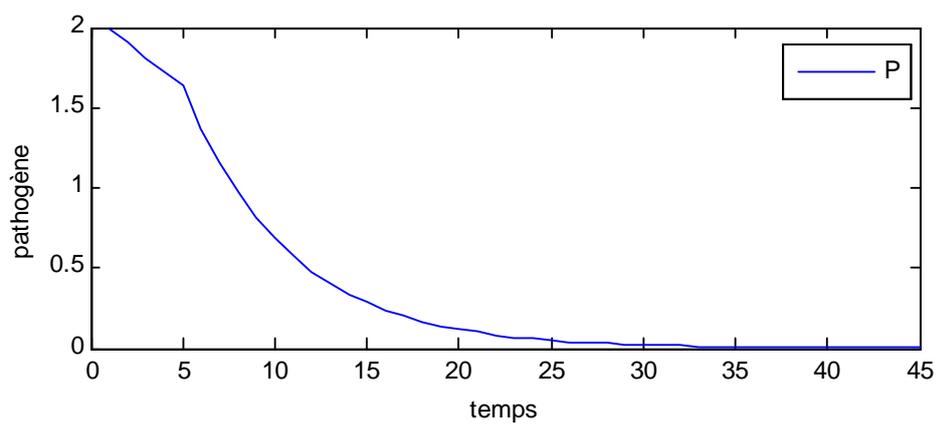
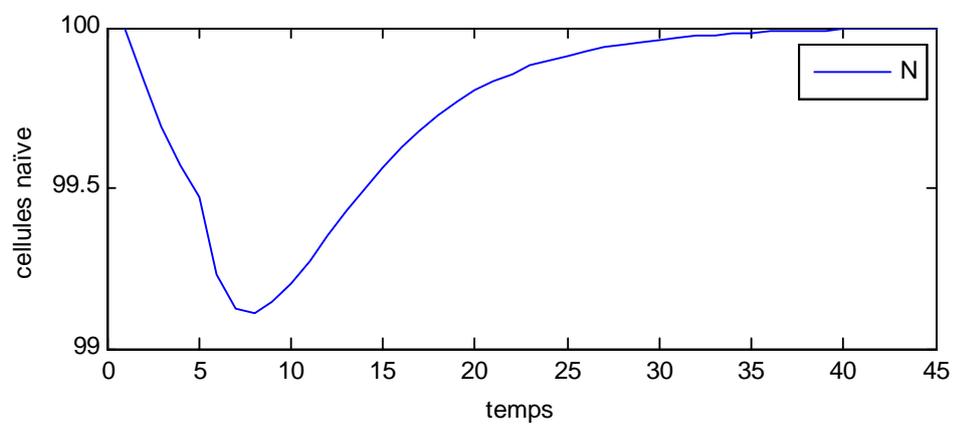
Paramètres	Descriptions	Valeurs
$H$	nombre des cellules naïves qui sont produites par la différenciation des cellules souches hématopoïétiques	10
$\mu_N$	taux de mortalité des cellules naïves	0.1
$\mu_M$	taux de mortalité des cellules mémoires	$10^{-5}$
$\delta_1$	taux de différenciation des cellules naïves	0.9
$\delta_2$	en cellules effectrices (jour $^{-1}$ )	2
$\delta_3$		$10^3$
$\rho_1$	taux de prolifération des cellules effectrices	2.1
$\rho_2$	(jour $^{-1}$ )	2
$\rho_3$		$10^2$
$\mu_{E_1}$	taux de mortalité des cellules effectrices (jour $^{-1}$ )	0.9
$\mu_{E_2}$		1
$\mu_{E_3}$		$10^7$
$\mu_P^0$	taux de mortalité du pathogène (jour $^{-1}$ )	0.1
$\mu_{P_1}$		0.7
$\mu_{P_2}$		2.5
$\mu_{P_3}$		$10^4$
$\bar{\tau}$	retard	3.5

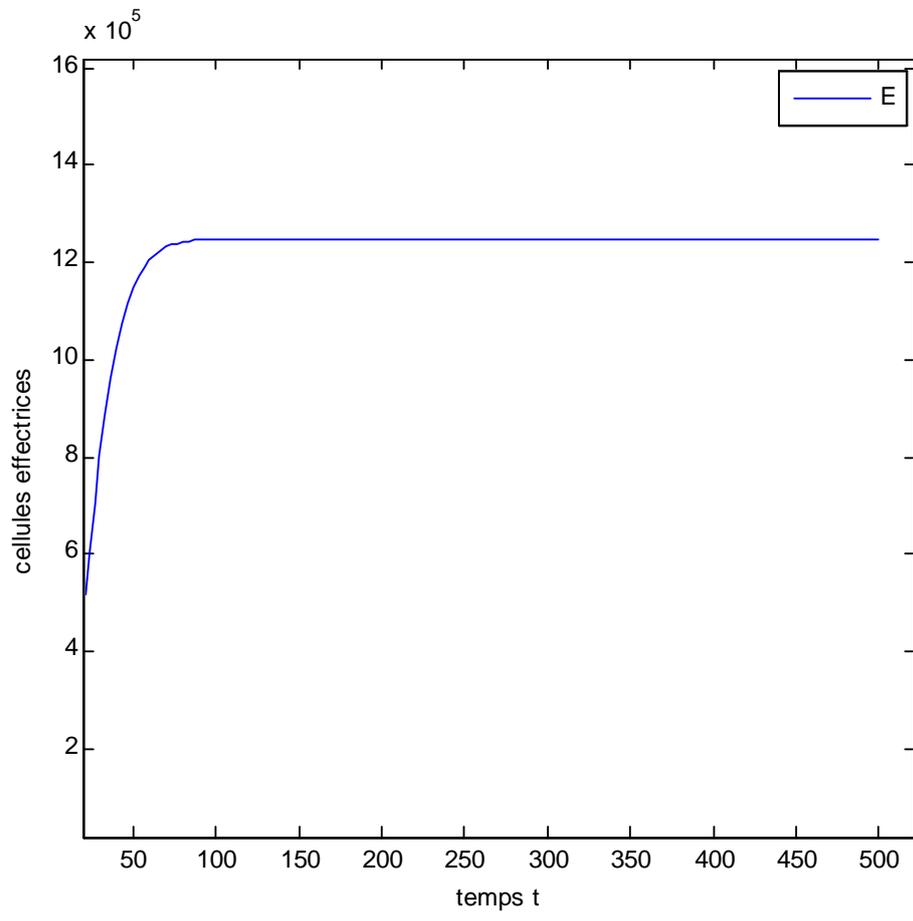
- 1- Stabilité de point d'équilibre  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = (\frac{H}{\mu_N}, 0, 0)$  avec  $\rho(0) = 0.1$  et  $\mu_E(0) = 0.2$





2- Stabilité de point d'équilibre  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}) = (\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0)$  avec  $\rho(0) = 0.3$  et  $\mu_E(0) = 0.2$





# Chapitre 6

## Conclusion

Dans cet article on a étudié l'existence, unicité et l'analyse de la stabilité locale pour un modèle de la réponse immunitaire primaire des lymphocytes T CD8 à une infection par un agent pathogène introduit par Emmanuelle Terry, Jacqueline Marvel, Christophe Arpin, Olivier Gandrillon, Fabien Crauste.

Nous avons obtenu des conditions sur la stabilité asymptotique locale pour les points d'équilibre sans prolifération du pathogène, nous avons trouvé trois points d'équilibre: si le taux de prolifération des cellules effectrices à l'instant zéro est inférieur à leurs taux de mortalité à l'instant zéro, nous obtenons un seul point d'équilibre  $(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}, \bar{M}) = (\frac{H}{\mu_N}, 0, 0, 0)$  qui est localement asymptotiquement stable, sinon nous aurons deux points d'équilibre:

$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}, \bar{M}) = (\frac{H}{\mu_N}, 0, 0, 0)$  qui est instable.

$(\bar{N}, \bar{E}, \bar{P}, \bar{M}) = (\frac{H}{\mu_N}, E^*, 0, 0)$  qui est localement asymptotiquement stable.

Nous avons utilisé les paramètres du modèle d'infection à virus de la chorioméningite lymphocytaire introduit par Murali-Krishna et al [6] , pour effectuer des simulations numériques qui présentent la cinétique des cellules T CD8 (naïves, effectrices, mémoires) et l'élimination du pathogène dans l'organisme.

# Bibliographie

- [1] Antia R, Bergstrom C, Pilyugin S, Kaech S, Ahmed R (2003) Models of CD8+ Responses: 1. What is the antigen-independent proliferation program. *J Theor Biol* 221:585–598
- [2] Antia R, Ganusov V, Ahmed R (2005) The role of models in understanding CD8+ T-cell memory. *Nat Rev* 5:101–111
- [3] Appay V, Rowland-Jones S (2004) Lessons from the study of T-cell differentiation in persistent human virus infection. *Seminars Immunol* 16:205–212
- [4] Hale J, Verduyn Lunel S (1993) Introduction to functional differential equations, *Applied Mathematical Sciences*, vol 99. Springer, New York
- [5] Hermans I, Ritchie D, Yang J, Roberts J, Ronchese F (2000) CD8+ T cell-dependent elimination of DC in vivo limits the induction of antitumor immunity. *J Immunol* 164:3095–3101
- [6] Murali-Krishna K, Altman J, MSuresh , Sourdive D, Zajax A, Miller J, Slansky J, Ahmed R (1998) Counting antigen-specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity* 8:177–187
- [7] Webb G (1985) Theory of nonlinear age-dependent population dynamics, *Monographs and textbooks*. In: *Pure and Applied Mathematics*, vol 89. Marcel Dekker, New York
- [8] Wodarz D, May R, Nowak M (2000) The role of antigen-independent persistence of memory cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 12:467–477
- [9] Kemp R, Powell T, Dwyer D, Dutton R (2004) Cutting edge: regulation of CD8+ T cell effector population size. *J Immunol* 179:2923–2927

- [10] Kim P, Lee P, Levy D (2007) Modeling regulation mechanisms in the immune system. *J Theor Biol* 246: 33–69
- [11] De Boer R, Oprea M, Antia R, Murali-Krishna K, Ahmed R, Perelson A (2001) Recruitment times, proliferation, and apoptosis rates during the CD8 T-cell response to lymphocytic choriomeningitis virus. *Virology* 75(22) 10663–10669
- [12] Hal Smith, *An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences*. Springer. ISBN 978-1-4419-7645-1.
- [13] Emmanuelle Terry, Jacqueline Marvel, Christophe Arpin, Olivier Gandrillon, Fabien Crauste (2011), Mathematical model of the primary CD8 T cell immune response: stability analysis of a non linear age-structured system, *J. Math. Biol* 263-291