

Modèle de l'infection VIH avec effet de la vaccination par pulsation

BELAOUT FATIMA ZOHRA

juin 2014

Table des Matières

Introduction	2
1 Outils mathématiques et biologiques	4
1.1 Quelques notations et définition biologiques	4
1.2 Outils mathématiques	5
1.2.1 Stabilité des équilibres	5
1.2.7 Théorème de Floquet	6
2 Modélisation mathématique des réponses du CTL contre l'infection virale	9
2.1 Dynamique du virus	10
2.2 Dynamique de l'infection virale	11
2.3 Modèle de la dynamique des CTL	16
2.4 Saturation de l'expansion du CTL	21
2.5 CTL précurseurs et effecteurs	22
3 Application de la vaccination par pulsation au modèle du virus VIH	25
3.1 Introduction	25
3.2 Modèle	26
3.3 Système sans vaccination	26
3.4 Système avec vaccination	29
3.5 Simulations et discussion	36
Conclusion	40
Bibliographie	41

Introduction

Le système immunitaire est le plus complexe des appareils de notre organisme, qui peut combattre les agents pathogènes qui pénètrent et se développent dans l'hôte (par exemple, virus, bactéries,...

). Les recherches concernant les bases moléculaires expliquent comment les cellules immunitaires fonctionnent, c-à-d, comment elles identifient un agent pathogène qui combattent l'infection et stimulent les réponses immunitaire pour protéger l'hôte. En plus pour mieux comprendre les différents composants de la réaction immunitaire, il est également important d'adopter une approche systématisée pour étudier les interactions complexes entre les nombreux composants de ce système et déterminez les résultats d'une infection.

En particulier, les interactions entre les agents pathogènes et le système immunitaire peut être considéré comme un système écologique dans le corps d'un organisme. De manières différentes, plusieurs espèces des cellules immunitaires agissent l'un sur l'autre avec des populations des agents pathogènes. Les deux interactions importante de la dynamiques de population qui sont trouvées dans le système immunitaire sont les interactions de prédateur-proie et la compétition : (i) Quand les prédateurs capturent et tuent leur proie, ils reproduisent et par conséquent leur population se développe. De même, quand les cellules immunitaires rencontrent des agents pathogènes, elles se divisent ainsi leur taille de populations va croître pour éliminer les agents pathogènes. (ii) La compétition qui signifie que deux espèce partagent une ressource commune, comme la nourriture. Les espèces qui peuvent utiliser plus efficacement cette ressource seront poussent mieux et sera le concurrent supérieur, celui-ci pourrait conduire le concurrent inférieure à l'extinction, ou les deux espèces peuvent coexister. Dans le système immunitaire, les différents espèces de cellules immunitaires peuvent identifier la même infection et proliférer lorsqu'il est exposé à cet agent pathogène et le tuer.

Comment ces interactions dynamiques entre les différents espèces de cellules immunitaires et de populations de pathogènes peuvent être compris? D'une part, les expériences qui décrivent la dynamique des cellules immunitaires et des agents pathogènes *in vivo* sont d'une importance centrale. Ces données montrent généralement la manière dont ces deux populations se développent au fil du temps. En outre, cependant, une compréhension rigoureuse de celle dynamique exige l'utilisation des modèles mathématiques

qui décrit et prévoit le cours du temps d'une infection et des immuno-réactions. Les modèles mathématiques ont été d'importance centrale pour comprendre la dynamique des populations dans un contexte écologique [29].

Au début des années 1990, ces modèles écologiques ont commencé à être utilisés par un certain nombre de personnes de scribe *in vivo* la dynamique entre les virus infection et les immuno-réactions, en particulier dans le cadre de l'infection du virus d'immunodéficience humaine (HIV) [27]. Beaucoup d'accent a été mis du côté viral de cette dynamique, y compris l'évaluation des paramètres viraux de base, la dynamique évolutionnaire de l'évasion immunitaire par le virus, et l'analyse du traitement de l'infection à VIH.

Ce travail est concentré sur le côté immunisé de ces interactions, essayant d'expliquer un grand choix d'observations expérimentales au sujet de la dynamique des cellules immunitaires dans diverses infections. Une partie particulière du système immunitaire qui est très important dans le combat contre des virus infection sont les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), Ils se battent avec les agents pathogènes intracellulaires.

Ce mémoire se compose de quatre chapitres. Dans le premier chapitre, nous rappelons quelques notions biologiques et mathématiques. Dans le deuxième chapitre, nous introduisons des modèles mathématiques qui décrivent l'interaction biologique entre cellules non infectées, infectées et virus libres. Dans le troisième chapitre nous étudions un modèle du VIH. Ensuite, nous appliquons une vaccination par pulsation sur ce modèle. Nous illustrons nos résultats avec des simulations numériques et examinons la sensibilité des paramètres en ce qui concerne le modèle, A la fin nous concluons par une discussion sur les implications.

Chapitre 1

Outils mathématiques et biologiques

Le but de ce chapitre est de donner des rappels sur quelques notations biologiques, définitions et résultats utiles pour la suite de ce mémoire.

1.1 Quelques notations et définition biologiques

- CTL_e : les CTL effecteurs.
- CTL_p : les CTL précurseurs.
- CD4 ou $CD4^+$: cellule du système immunitaire possédant la protéine CD4 sur sa membrane, appelée aussi T4, Th (pour T helper), T auxiliaire.
- CD8 ou $CD8^+$: cellule cytotoxique du système immunitaire possédant la protéine CD8 sur sa membrane, appelée aussi T8, Tc ou CTL.
- CTL : pour Cytotoxic T-Lymphocyte \equiv cellule cytotoxique, appelée aussi Tc (voir $CD8^+$).
- SIDA : Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise.
- Thymus : organe responsable de la production et de la maturation des lymphocytes T, c-à-d des T4, T8.
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- Virion : particule virale.

Définition 1.1.1 *Les lymphocytes TCD8⁺: Les lymphocytes TCD8 (ou T8) sont produits par le thymus. Ils possèdent des protéines CD8 sur leurs membranes et sont responsables de la destruction des cellules tumorales ou des cellules infectées par des virus.*

Définition 1.1.2 *Les lymphocytes TCD4⁺: Les lymphocytes TCD4 (ou T4), appelés aussi lymphocytes T helpers (Th) ou T auxiliaires, sont les cellules responsables de la coordination et de l'activation de la réaction immunitaire. Ces cellules sont aussi produites par le thymus et possèdent des protéines CD4 sur leurs membranes. Ces cellules helpers, comme leur nom l'indique, sont la clef du système immunitaire.*

1.2 Outils mathématiques

1.2.1 Stabilité des équilibres

Soit l'équation différentielle

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad (1.1)$$

où $f : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction de classe C^1 . Soit x^* un point d'équilibre de l'équation (1.1) (i.e. $f(x^*) = 0$).

Définition 1.2.2 *l'équilibre x^* de (1.1) est dit stable si pour tout $\varepsilon > 0$, il existe $\eta > 0$ tel que pour toute solution $x(t)$ de (1.1) on a*

$$\|x(0) - x^*\| < \eta \implies \|x(t) - x^*\| < \varepsilon$$

Définition 1.2.3 *l'équilibre x^* de (1.1) est dit globalement attractif si pour toute condition initiale x_0 du problème (1.1) on a*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x^*\| = 0$$

Définition 1.2.4 [24] *l'équilibre x^* de (1.1) est dit globalement asymptotiquement stable s'il est stable, et globalement attractif.*

Soit $J_f(x^*) := \frac{\partial f}{\partial x}(x^*)$, la matrice jacobienne de f évaluée au point x^* .
Considérons le système linéaire suivant

$$\frac{dx}{dt} = Ax,$$

où $A = J_f(x^*)$ s'appelle le linéarisé ou l'approximation linéaire du système non linéaire (1.1) en x^* .

L'étude de la stabilité de l'origine pour le linéarisé permet dans certains cas de caractériser la stabilité de l'équilibre x^* de (1.1). Plus précisément on a le théorème suivant:

Théorème 1.2.5 [22]

1. Si toutes les valeurs propres de la matrice A sont de partie réelle strictement négative alors l'équilibre x^* du problème (1.1) est stable.
2. S'il existe au moins une valeur propre de la matrice A de partie réelle strictement positive alors x^* est instable
3. Dans tout les autres cas on ne peut rien dire sur la stabilité de x^* .

Lemme 1.2.6 (Critère négatif de Dulac)

Soit le système suivant

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y). \end{cases} \quad (1.2)$$

et D une région simplement connexe, soit $B(x, y)$ une fonction strictement positive, continue et différentiable.

Supposons que la quantité $\frac{\partial(Bf)}{\partial x} + \frac{\partial(Bg)}{\partial y}$ ne change pas de signe dans D . Alors il n'existe pas un cycle limite entièrement contenue dans D .

1.2.7 Théorème de Floquet

On va énoncer maintenant le théorème de Floquet qui donne la stabilité orbitale dans \mathbb{R}^2 [25].

On considère le système autonome de dimension 2 :

$$\begin{cases} \left. \begin{array}{l} x' = P(x, y) \\ y' = Q(x, y) \end{array} \right\} \text{si } (x, y) \notin M \\ \left. \begin{array}{l} \Delta x = a(x, y) \\ \Delta y = b(x, y) \end{array} \right\} \text{si } (x, y) \in M \end{cases} \quad (1.3)$$

où $t \in \mathbb{R}$, et $M \subset \mathbb{R}^2$ est l'ensemble défini par l'équation $\phi(x, y) = 0$.

Soit $\gamma(t)$, $t \in \mathbb{R}$ la solution de (1.3), avec l'effet impulsif aux instants t_k , tel que : $0 < t_1 < t_2 < \dots$ où $\lim_{k \rightarrow +\infty} t_k = +\infty$ et la fonction implicite qui est définie par $\{M = \phi(x(t), y(t)) = 0 : t = t_k\}$.

et soit $L_+ = \{u \in \mathbb{R}^2 : u = \gamma(t), t \in \mathbb{R}_+\}$. On note par $J^+(t_0, z_0)$ l'intervalle maximal de la forme (t_0, w) dans lequel la solution $z(t; t_0, z_0)$ de (1.3) est définie.

Pour $y \in \mathbb{R}^2$, soit $d(y, L^+) = \min_{u \in L_+} |y - u|$ et $B_\eta(\gamma(t_1))$ la boule de rayon η et de centre $\gamma(t_1)$.

Définition 1.2.8 *La solution $z = \gamma(t)$ de (1.3) est appelée*

- 1 .Orbitalement stable, si pour tout $\varepsilon > 0$, $\eta > 0$ et $t_0 \in \mathbb{R}_+$, il existe $\delta > 0$ tel que $d(y, L^+) < \delta$ et $z_0 \notin \overline{B}_\eta(\gamma(t_k)) \cup \overline{B}_\eta(\gamma(t_k^+))$ implique que $d(y, L^+) < \varepsilon$ pour $t \in J^+(t_0, z_0)$ et $|t_0 - t_k| > \eta$, où $z(t) = z(t; t_0, z_0)$ est n'importe quelle solution de (1.3) pour laquelle $z(t_0^+; t_0, z_0) = z_0$.
- 2 .Orbitalement attractive, si pour tout $\varepsilon > 0$, $\eta > 0$ et $t_0 \in \mathbb{R}_+$, il existe $\delta > 0$ et $T > 0$ tels que $t_0 + T \in J^+(t_0, z_0)$ et $d(y, L^+) < \delta$ et $z_0 \notin \overline{B}_\eta(\gamma(t_k)) \cup \overline{B}_\eta(\gamma(t_k^+))$ implique que $d(y, L^+) < \varepsilon$ pour $t \geq t_0 + T$, $t \in J^+(t_0, z_0)$ et $|t_0 - t_k| > \eta$, où $z(t) = z(t; t_0, z_0)$ est n'importe quelle solution de (1.3), pour laquelle $z(t_0^+; t_0, z_0) = z_0$.
- 3 .Orbitalement asymptotiquement stable si elle est orbitalement stable et orbitalement attractive.

Définition 1.2.9 *La solution $z = \gamma(t)$ de (1.3) possède la propriété de phase asymptotique si pour tout $\varepsilon > 0$, $\eta > 0$ et $t_0 \in \mathbb{R}_+$, il existe $\delta > 0$, $c > 0$ et $T > |c|$ tels que $t_0 + T \in J^+(t_0, z_0)$ et $|z_0 - \gamma(t_0)| > \delta$ implique que $|z(t+c) - \gamma(t)| < \varepsilon$ pour $t \geq t_0 + T$, $t \in J^+(t_0, z_0)$ et $|t_0 - t_k| > \eta$, où $z(t+c) = z(t; t_0 - c, z_0)$ est n'importe quelle solution de (1.3) pour laquelle $z(t_0^+; t_0, z_0) = z_0$.*

Supposons que (1.3) admet une solution T -périodique

$$\vec{p}(t) = \begin{bmatrix} \xi(t) \\ \eta(t) \end{bmatrix},$$

avec

$$\left| \frac{d\xi}{dt} \right| + \left| \frac{d\eta}{dt} \right| \neq 0.$$

Supposons que la solution périodique $p(t)$ a q instant d'effet impulsif. Puisque nous avons une orbite périodique, un des deux multiplicateurs de Floquet est égal à 1, et l'autre est calculé selon la formule suivante :

$$\mu_2 = \prod_{k=1}^q \Delta_k \exp \left[\int_0^\tau \left(\frac{\partial P}{\partial T} (\xi(t), \eta(t)) + \frac{\partial Q}{\partial C} (\xi(t), \eta(t)) \right) dt \right], \quad (1.4)$$

où

$$\Delta_k = \frac{P_+ \left(\frac{\partial b}{\partial y} \cdot \frac{\partial \phi}{\partial x} - \frac{\partial b}{\partial x} \cdot \frac{\partial \phi}{\partial y} + \frac{\partial \phi}{\partial x} \right) + Q_+ \left(\frac{\partial a}{\partial x} \cdot \frac{\partial \phi}{\partial y} - \frac{\partial a}{\partial y} \cdot \frac{\partial \phi}{\partial x} + \frac{\partial \phi}{\partial y} \right)}{P \frac{\partial \phi}{\partial x} + Q \frac{\partial \phi}{\partial y}}.$$

$P, Q, \frac{\partial a}{\partial y}, \frac{\partial b}{\partial x}, \frac{\partial a}{\partial y}, \frac{\partial b}{\partial y}, \frac{\partial \phi}{\partial x}$ et $\frac{\partial \phi}{\partial y}$ sont calculés au point $(\xi(t_k), \eta(t_k))$,

$$\text{et } P_+ = (\xi(t_k^+), \eta(t_k^+)), Q_+ = (\xi(t_k^+), \eta(t_k^+))$$

Nous avons alors, le théorème suivant, qui est un analogue du critère de Poincaré [5].

Théorème 1.2.10 *la solution $\vec{p}(t)$ de (1.3) est orbitalement asymptotiquement stable et elle a la propriété de phase asymptotique si le multiplicateur μ_2 calculé par (1.4) satisfait la condition $|\mu_2| < 1$.*

Chapitre 2

Modélisation mathématique des réponses du CTL contre l'infection virale

Ce chapitre présente les modèles mathématiques de base qui ont été utilisés pour étudier la dynamique entre les infections virales et la réponse du CTL.

Nos cellules renferment tout le matériel biologique pour qu'un virus puisse se reproduire et se maintenir dans l'organisme ce qui entraîne des possibilités de mutations. Un virus se lie à des récepteurs à la surface d'une cellule pour fusionner avec cette dernière, puis le virus se dissout en libérant les gènes de son noyau, ensuite, il utilise le matériel génétique de son hôte pour copier ses gènes et ses protéines qui vont former de nouveaux virus qui se détachent de la paroi de la cellule pour partir à la recherche d'autres cellules hôtes (voir figure 1.1).

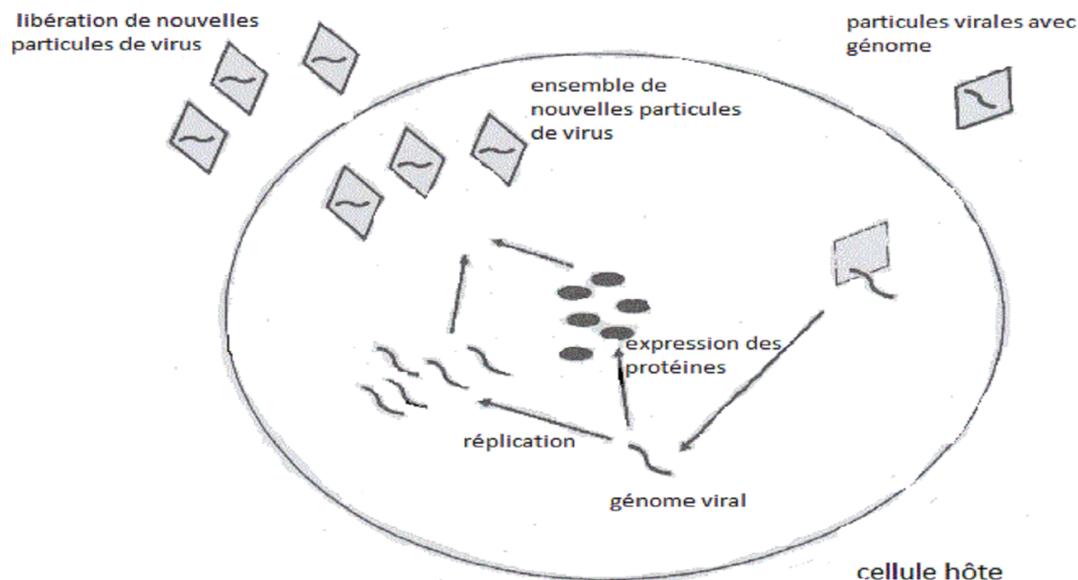


FIGURE 1.1 – Cycle de vie d'un virus

2.1 Dynamique du virus

Quand les virus rencontrent les cellules susceptibles, ils les infectent. Les cellules infectées produisent les nouvelles particules de virus qui quittent la cellule et trouvent d'autres cellules cibles susceptibles.

La croissance de la population virale est limitée par la disponibilité des cellules cibles, une fois que le virus a infecté la plupart des cellules du tissu, la population ne peut pas s'accroître d'avantage.

Afin de modéliser la reproduction des virus, on considère une équation logistique qui dépend de la densité, c'est une équation commune en écologie qui est utilisée pour modéliser la croissance des populations.

Le modèle est donné par l'EDO suivante

$$v' = rv \left(1 - \frac{v}{w}\right) - av. \quad (2.1)$$

où v est la population de virus.

Cette équation comporte trois paramètres, le taux de croissance du virus représenté par r , la population virale croît vers un seuil de saturation w dit "capacité de charge", ceci représente la limitation de la cellule cible. Enfin la population virale se désintègre avec un taux a . Par conséquent, ce modèle

ne distingue pas entre cellules susceptible, cellules infectées et virus libres, il considère la population de virus avec une seule variable.

Le modèle admet deux équilibres : $v^* = 0$ et $v^* = (r - a) \frac{w}{r}$.

- Si $r < a$, le virus échoue à établir une infection et ceci est décrit par $v^* = 0$.
- D'autre part, si $r > a$ alors l'infection est établie avec succès et ceci est décrit par $v^* = (r - a) \frac{w}{r}$.

2.2 Dynamique de l'infection virale

On considère, maintenant, un modèle plus détaillé qui distingue entre cellules non-infectées susceptibles " x ", les cellules infectées " y " et les virus libres " v ", le modèle décrivant la dynamique de base de l'interaction entre ces trois types de cellules est donné par le système suivant :

$$\begin{cases} x' &= \lambda - dx - \beta xv, \\ y' &= \beta xv - ay, \\ v' &= ky - uv. \end{cases} \quad (2.2)$$

Les cellules susceptibles sont produites avec un taux λ et meurent avec un taux de mortalité naturelle d .

Lorsque les cellules susceptibles rencontrent les particules de virus libres, elles deviennent infectées avec un taux β (l'efficacité de l'infection), les cellules infectées meurent avec un taux a . Ce taux de mortalité sera souvent plus grand que le taux de mortalité des cellules non infectées parce que les virus endommagent les cellules et causent la mort cellulaire (cytopathicité ou cytotoxicité) (voir la figure 1.2).

Les nouvelles particules de virus sont produites par les cellules infectées avec un taux k , ces virus meurent avec un taux de mortalité égale à u .

Les valeurs $t_x = \frac{1}{d}$, $t_y = \frac{1}{a}$, $t_v = \frac{1}{u}$ sont respectivement les durées de vie des cellules susceptibles, infectées et des virions (voir remarque 1.2.1).

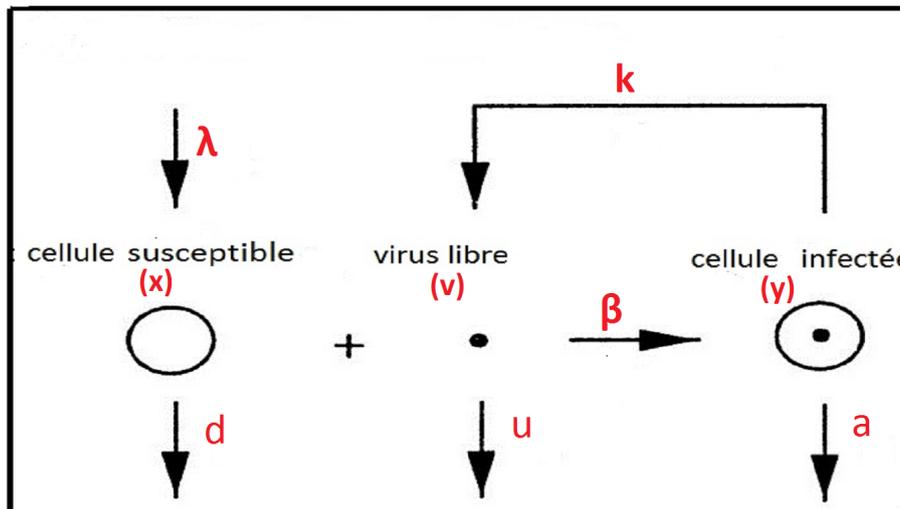


Figure 1.2 – Description schématique du modèle d'infection virale

Le système (2.2) admet deux états d'équilibre stables qui dépendent de R_0 le taux de reproduction de base [23] (i.e c'est le nombre moyen des cellules nouvellement infectées qui sont produites à partir d'une cellule infectée au tout début de l'infection, i.e quand il n'y a encore aucune cellule infectée). Ce rapport de reproduction est égale à

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k}{d a u}, \quad (\text{voir remarque 2.2.2})$$

et donc,

- Si $R_0 < 1$, l'infection ne décolle jamais. La charge virale initialement inoculée disparaît et on assiste à l'extinction de la population virale et des cellules infectées. Le système (2.2) se stabilisera à son état d'équilibre naturel (sans infection)

$$(x^*, y^*, v^*) = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right).$$

- Si $R_0 > 1$, on assiste à une croissance de la population du virus (la phase de primo-infection), puis elle se stabilise à un état d'équilibre (x^*, y^*, v^*) (la phase asypmtotique) tel que

$$x^* = \frac{au}{\beta k}, \quad y^* = \frac{\lambda\beta k - dau}{a\beta k}, \quad v^* = \frac{\lambda\beta k - dau}{a\beta u}.$$

ou bien

$$x^* = \frac{\lambda}{dR_0}, \quad y^* = (R_0 - 1) \frac{dau}{a\beta k}, \quad v^* = (R_0 - 1) \frac{d}{\beta}.$$

- Si $R_0 > 1$, une cellule infectée donnera naissance, en moyenne, à plus d'une cellule nouvellement infectée et l'infection pourra se propager.
- Si $R_0 < 1$, alors une cellule infectée donnera naissance, en moyenne, à moins d'une cellule nouvellement infectée, et la population virale va vers l'extinction.
- D'autre part, si $R_0 = 1$, alors une cellule infectée provoque, en moyenne, une cellule nouvellement infectée, ce cas est un cas particulier et inutile.

Le nombre moyen des particules de virus libres (taille d'explosion) produits à partir d'une cellule infectée est donnée par $\frac{k}{a}$.

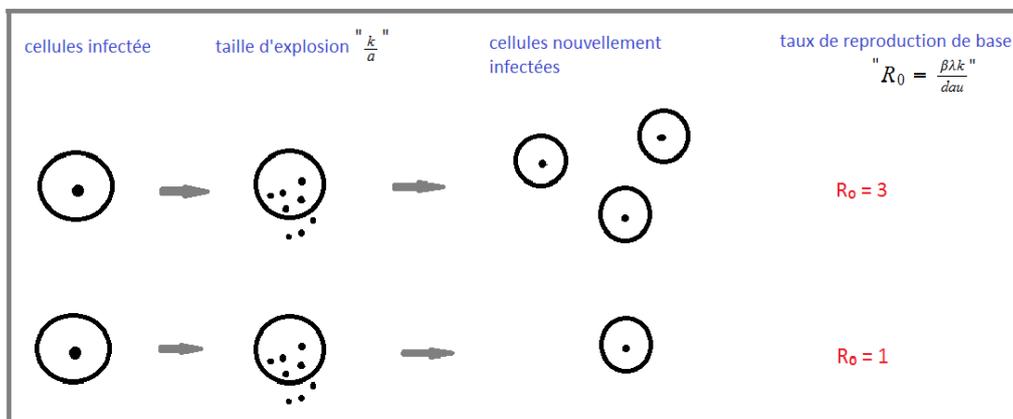


FIGURE 1.3

Remarque 2.2.1 (la durée moyenne de la période de survie d'une cellule infectée)

On définit la variable aléatoire $X(w)$ comme étant la durée de la période de survie d'une cellule infectée w , $P_y(t)$ représente la probabilité qu'une cellule qui entre dans le compartiment infectieux à l'instant $t = 0$ et reste vivante dans ce même compartiment à l'instant $t > 0$, cette fonction vérifie le système suivant :

$$\begin{cases} P_y'(t) &= -aP_y(t), \\ P_y(0) &= 1. \end{cases} \quad (2.3)$$

La solution de ce système (2.3) est donnée par : $P_y(t) = e^{-at}$, en terme de variable aléatoire, on a $P_y(t) = P_y(X(w) \geq t) = e^{-at}$.

On définit la fonction de répartition comme suit :

$$F(t) = \begin{cases} 1 - e^{-at} & \text{si } t \geq 0, \\ 0 & \text{si } t < 0. \end{cases}$$

Par conséquence, la fonction de densité est égale $f(t) = F'(t) = a e^{-at}$. La durée moyenne de la période de survie est représentée par l'espérance mathématique de la variable aléatoire X ,

$$\begin{aligned} E(t) &= \int_0^{+\infty} t f(t) dt, \\ &= a \int_0^{+\infty} t e^{-at} dt, \\ E(t) &= \frac{1}{a}. \end{aligned}$$

De la même façon, on peut calculer la durée moyenne de survie d'un virus ($\frac{1}{u}$) (i.e, la période d'infectiosité), et d'une cellule susceptible ($\frac{1}{d}$).

Remarque 2.2.2 (Le taux de reproduction de base du virus R_0)

On définit le taux de reproduction de base R_0 par : $R_0 = c p \Delta t$, tel que le nombre moyen de cellules infectée est cp pendant la période d'infectiosité Δt .

- cp : c'est le contact réussi avec toute la population des cellules susceptibles ($x^* = \frac{\lambda}{d}$).

Par identification par l'incidence : $i(t) = \beta x^*$, on obtient :

$$cp = \frac{\beta\lambda}{d}.$$

On définit maintenant R_0 comme :

$$R_0 = c \int_0^{+\infty} A(\tau) d\tau.$$

tel que $A(\tau)$, c'est l'infection atteinte à l'instant τ après l'infection, qui est défini par :

$$A(\tau) = p P_v(\tau).$$

tel que $P_v(t)$ représente la probabilité qu'un virus infecte une cellule à l'instant $t = 0$, et reste toujours vivant à l'instant $t > 0$, et p représente la probabilité de la transmission virale.

La fonction $P_v(t)$ vérifie le système suivant :

$$\begin{cases} P'_v(t) = kP_y(t) - uP_v(t), \\ P_v(0) = 0. \end{cases} \quad (2.4)$$

On résoud le système (2.4) par la méthode du facteur intégrant

$$\begin{aligned} P'_v(t) &= kP_y(t) - uP_v(t), \\ (e^{ut} P_v(t))' &= ke^{ut} P_y(t), \\ \int_0^t (e^{us} P_v(s))' ds &= k \int_0^t e^{us} P_y(s) ds, \\ P_v(t) &= \frac{k}{u-a} [e^{-at} - e^{-ut}] . (\text{tel que } u \neq a) \end{aligned}$$

On calcule maintenant le R_0 :

$$\begin{aligned} R_0 &= cp \int_0^{+\infty} P_v(t) dt, \\ &= cp \int_0^{+\infty} \frac{k}{u-a} [e^{-at} - e^{-ut}] dt, \\ d'où R_0 &= \frac{\beta\lambda k}{dau}. \end{aligned}$$

Le modèle (2.1) peut être simplifier, en supposant que la population des virus libres est dans un état quasi stable. (i.e : $v' = 0$), d'où $v = \frac{hy}{u}$, et donc on peut réécrire le modèle comme suit :

$$\begin{cases} x' &= \lambda - dx - \beta^*xy, \\ y' &= \beta^*xy - ay, \end{cases} \quad (2.5)$$

où $\beta^* = \frac{\beta k}{u}$, et le taux de reproduction de base peut être s'écrit comme $R_0 = \frac{\beta^*k}{da}$.

2.3 Modèle de la dynamique des CTL

La dynamique des réponses CTL à des infections virales sont étudiés expérimentalement par le contrôle du nombre du CTL et le nombre de particules du virus. Pour étudier la dynamique des CTL *in vivo*, on utilisera un modèle de souris exposée à une infection virale. La souris peut être infectée d'une façon contrôlable et les populations des cellules immunitaires et de virus peuvent être mesurées à des intervalles réguliers. En particulier sur l'étude de l'infection des souris par le virus de la chrioméningite lymphocytaire (LCMV) [30]. On peut observer dans le cadre de cette infection, les différents cas suivant :

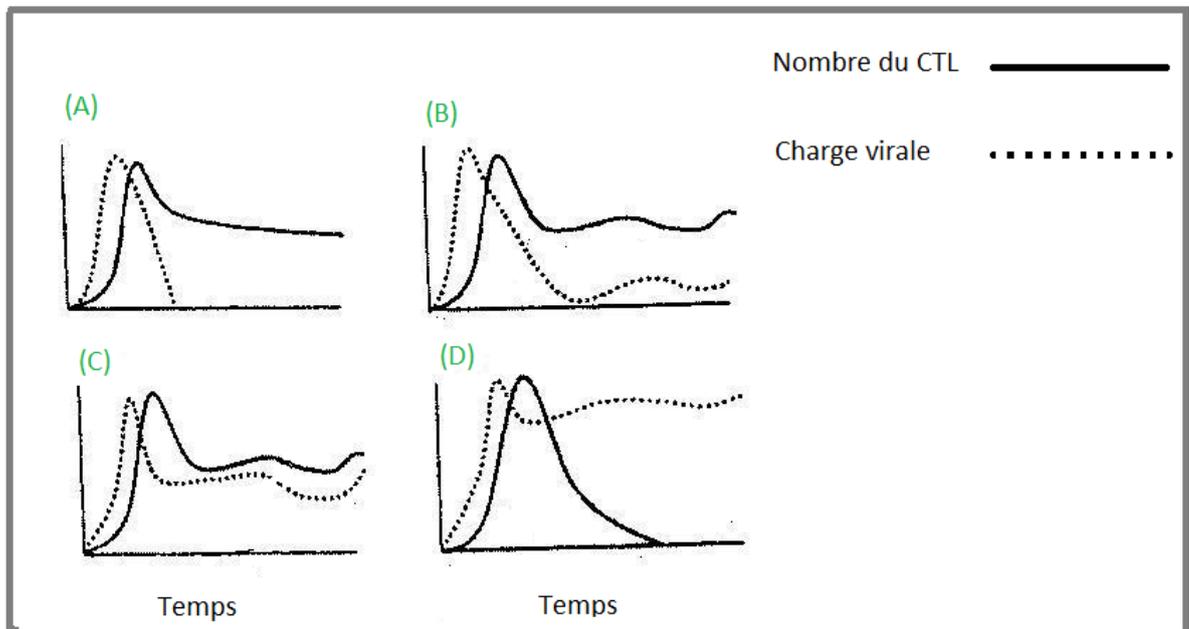


FIGURE 1.4 – Représentaion schématique du modèle expérimentale

- (A) Le CTL libère la cellule hôte du virus. Le CTL s'accroît, élimine le virus et s'établit autour d'un niveau de mémoire élevé.
- (B) Le CTL n'a pas pu conduire à l'extinction du virus, celui-ci persiste à des niveaux bas. Ainsi le CTL peut contrôler l'infection à long terme. Aucune pathologie n'est observée sur la souris.
- (C) Le CTL induit une pathologie. Le virus persiste à des niveaux élevés et donc le CTL n'arrive pas à se débarrasser de l'infection. Maintenant on a un grand nombre de cellules infectées qui entraîne la réponse du CTL. Par conséquent énormément des cellules vont être tuées et la souris succombe et meurt.
- (D) l'épuisement du CTL. i.e. bien que la réponse du CTL s'accroisse initialement, elle aboutira à une extinction (pas de production de cellules mémoire), et comme résultat le virus persiste à des niveaux élevés. Comme LCMV (l'infection des souris par le virus de la chrioméningite lymphocytaire) est non cytotoxique, la souris reste saine.

Ici, on introduit la façon la plus simple qui permet de modéliser la dynamique des réponses CTL.

Nous considérons une population unique de CTL qui combat l'infection, notée par "z", ainsi l'expansion de cette population permet de tuer les cellules infectées. Ceci est très similaire à la dynamique proies-prédateurs en écologie. les CTL sont les prédateurs que se développent pour tuer leurs proies (virus).

Nous allons alors, considérer le modèle suivant :

$$\begin{cases} x' = \lambda - dx - \beta^*xy, \\ y' = \beta^*xy - ay - pyz, \\ z' = cyz - bz. \end{cases} \quad (2.6)$$

Les CTL prolifèrent en réponse à la stimulation antigénique avec un taux c , et meurent en l'absence de stimulation antigénique avec un taux b . Les cellules infectées sont éliminées par les cellules effectrices de CTL avec un taux p . Notons que les CTL naïves sont produites par le thymus, mais ceci n'est pas inclut dans le modèle (2.6), la raison est que le taux de production de CTL est très faible et que les cellules CTL naïves spécifiques à un virus donné, existent seulement avec un nombre très faible, par conséquent, ce terme peut être ignoré.

Les points d'équilibres vérifient le système suivant

$$\begin{cases} \lambda - dx^* - \beta^*x^*y^* = 0, \\ \beta^*x^*y^* - ay^* - py^*z^* = 0, \\ cy^*z^* - bz^* = 0. \end{cases}$$

Alors

$$\begin{cases} \lambda - dx^* - \beta^*x^*y^* = 0 & (1) \\ (y^* = 0) \text{ ou } (\beta^*x^* - a - pz^*) = 0 & (2) \\ (z^* = 0) \text{ ou } (y^* = \frac{b}{c}) & (3) \end{cases}$$

De (3), si $z^* = 0$, en remplace dans (2); on obtient $x^* = \frac{a}{\beta^*}$, puis en remplace ce x^* dans (1), on obtient $y^* = \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*}$.

- Alors l'équilibre $(x^*, y^*, z^*) = (\frac{a}{\beta^*}, \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*}, 0)$ existe si $\beta^*\lambda - da > 0$ c-à-d $R_0 > 1$.

- Si $y^* = \frac{b}{c}$, en remplace dans (1), on obtient $x^* = \frac{\lambda c}{dc + \beta^* b}$, puis en remplace le x^* dans (2), on a : $z^* = \frac{c(\beta^* \lambda - ad) - ab\beta^* b}{p(dc + \beta^* b)}$.
Donc z^* existe si $\left(\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*}\right) > \frac{b}{c}$.

En résumé, supposons que le taux de reproduction de base $R_0 > 1$, tel que le virus peut établir une infection avec succès. Deux résultats possibles sont observés :

- Si $\left(\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*}\right) < \frac{b}{c}$, alors la réponse du CTL ne s'établie pas, puisque la réactivité de CTL est trop faible pour pouvoir assurer l'expansion de CTL, ce résultat est ainsi décrit par l'équilibre suivant :

$$(x^*, y^*, z^*) = \left(\frac{a}{\beta^*}, \frac{\lambda\beta^* - ad}{a\beta^*}, 0\right).$$

- D'autre part, si $\left(\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*}\right) > \frac{b}{c}$, alors une réponse du CTL se développe et le système (2.6) converge vers l'équilibre suivant

$$(x^*, y^*, z^*) = \left(\frac{\lambda c}{dc + \beta^* b}, \frac{b}{c}, \frac{c(\beta^* \lambda - ad) - ab\beta^*}{p(dc + b\beta^*)}\right).$$

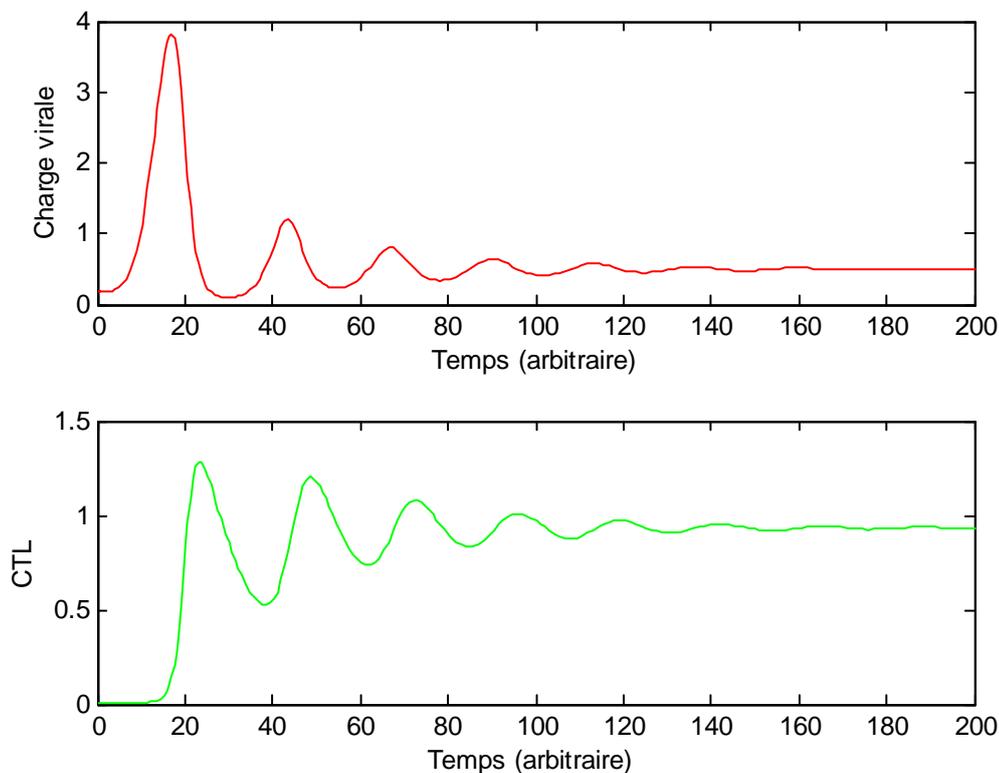


FIGURE 1.5 – Simulation numérique du modèle (2.6)

Les paramètres utilisés sont : $\lambda = 1$, $d = 0.1$, $\beta^* = 0.1$, $a = 0.2$, $p = 0.5$, $c = 0.2$, $b = 0.1$.

La figure 1.5 représente la simulation du modèle (2.6) qui décrit la dynamique du CTL. La croissance virale est suivie par l'expansion du CTL, ainsi l'activité de ces cellules réduit la charge virale. Les oscillations atténuées apportent le système vers un équilibre. Le niveau de la charge virale à cet équilibre montre à quel point l'infection est contrôlée. Si la charge virale se trouve au-dessous d'un seuil, ceci indique l'extinction du virus en pratique. Après l'expansion, la population de CTL reste à un niveau de mémoire élevé.

L'avantage principale de ce modèle est sa simplicité analytique. Cependant, il a quelques caractéristiques irréalistes. Le terme de prolifération du CTL est très fort, c'est -à-dire, le taux d'expansion du CTL est proportionnel au nombre de CTL, et il n'ya aucune saturation. Dans ce cas, le nombre de

CTL est seulement réglé par la quantité d'activité antivirale exercée par le CTL.

Supposons que les CTL ont perdu leurs capacité de tuer et d'exercer n'importe quelle autre activité antivirale, alors le modèle prévoit que le nombre de CTL augmenterait vers l'infini, et cette augmentation est certainement irréaliste.

Par conséquent, on a utilisé dans la suite quelques variations sur le modèle qui visent à rendre le terme d'expansion du CTL plus réaliste.

2.4 Saturation de l'expansion du CTL

Nous allons modifier le modèle simple (2.6) de la dynamique du CTL, en supposant que le taux de l'expansion du CTL sature lorsque le nombre des CTL augmente est devient relativement grand.

Ceci est exprimé par l'équation différentielle suivante [27]:

$$z' = \frac{cyz}{ez + 1} - bz \quad (2.7)$$

- "e" exprime le niveau auquel l'expansion du CTL sature. Du moment que la réponse du CTL est établie, le système converge vers l'équilibre suivant :

$$\begin{aligned} x^* &= \frac{\beta^*b(ea - p) - pcd + \sqrt{[\beta^*b(ea - pcd)]^2 + 4\beta^{*2}be\lambda cp}}{2\beta^{*2}be}, \\ y^* &= \frac{\lambda - dx^*}{\beta x^*}, \\ z^* &= \frac{\beta^*x^* - a}{p}. \end{aligned}$$

Les propriétés de ce modèle sont similaire au modèle simple (2.6). Cependant le terme de saturation élimine les caractéristiques biologiquement irréalistes du modèle simple (2.6).

Toutefois, si la saturation se produit lorsque le nombres des CTL est faibles (i.e, e est très grand), il est possible d'utiliser une version simple de ce modèle, donnée par :

$$z' = cy - bz \quad (2.8)$$

Dans ce modèle, le taux d'expansion du CTL est simplement proportionnel à la quantité d'antigène, non pas au nombre de CTL.

De plus, la réponse du CTL ne peut jamais s'éteindre. Au lieu de cela, si la réactivité c des CTL est faible, les CTL persistent à des niveaux bas.

Par conséquent, si le $R_0 > 1$, il y a seulement un équilibre stable, et ceci est donné par les expressions suivantes :

$$x^* = \frac{\beta^*ba - pcd + \sqrt{[\beta^*ba - pcd]^2 + 4\beta^{*2}b\lambda cp}}{2\beta^{*2}b},$$

$$y^* = \frac{\lambda - dx^*}{\beta^*x^*},$$

$$z^* = \frac{\beta^*x^* - a}{p}.$$

Il y a d'autres variations pour décrire la dynamique du CTL et elles mènent à des caractéristiques plus réalistes par rapport au modèle simple (2.6).

2.5 CTL précurseurs et effecteurs

Dans les modèles précédents, on a considéré qu'une seule population de CTL "z". Cependant, en réalité la population de CTL peut être divisée au moins en deux sous-populations : CTL précurseurs (CTL_p) et CTL effecteurs (CTL_e). Les CTL_p n'ont aucune activité antivirale et les CTL_e ont une activité antivirale (voir figure 1.6).

Les CTL naïfs (i.e, qui n'ont jamais vu d'antigène auparavant), existent comme précurseurs. Quand ils sont stimulés par l'antigène, la population de CTL_p s'étend. Ceci aboutit à la différenciation des CTL effecteurs qui tuent le virus, Les CTL mémoire sont de nouveau CTL précurseur sans activité antivirale. Afin d'atteindre l'activité antivirale, les CTL mémoire doivent être stimulés de nouveau.

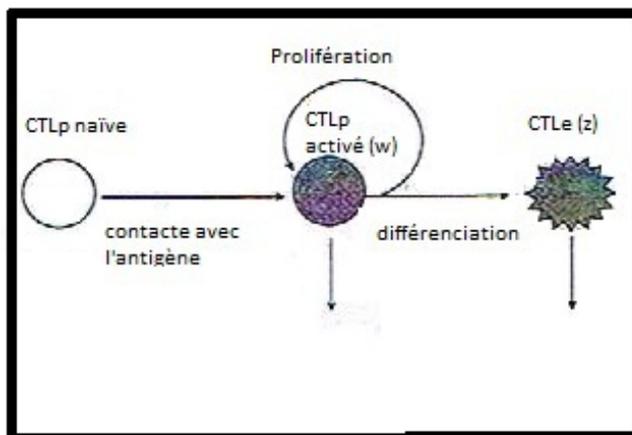


FIGURE 1.6 – Représentation schématique du modèle (2.9)

On construit un modèle mathématique qui prend en considération cette subdivision du CTL [28]. Notons la population du CTL précurseur par w et la population du CTL effecteurs par z , le modèle est donné par l'ensemble d'équations différentielles suivantes :

$$\begin{cases} w' = cyw(1 - q) - bw, \\ z' = cqyw - hz. \end{cases} \quad (2.9)$$

Après un contact avec l'antigène, les CTL_p prolifèrent avec un taux $c(1-q)$ et se différencient en des cellules effectrices avec un taux cq , les paramètres b et h sont respectivement les taux de mortalités de CTL_p et CTL_e .

Dans ce modèle, les CTL mémoire se situent dans la population des précurseurs w .

Si la durée de vie du CTL_p est longue en l'absence d'antigène (i.e, b petit), alors la population de CTL_p persiste à des niveaux élevés pendant des périodes prolongées après une infection aiguë, comme observé *in vivo*.

D'autre part, on suppose que la durée de vie du CTL effecteur est courte, parce que l'activité effectrice prolongée peut avoir des conséquences dommageables pour l'hôte. Le processus d'expansion et de différenciation du CTL provoque des effecteurs et par suite augmente le nombre de CTL_p mémoire est représenté par le terme cyw , on suppose que les CTL effecteurs sont simplement proportionnel au nombre de CTL mémoire et la quantité d'antigène.

- Si le $R_0 > 1$, une immunoréaction soutenue peut être établie si

$c(1-q)\left(\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*}\right) > b$, dans ce cas le système converge vers l'équilibre suivant :

$$x^* = \frac{\lambda c(1-q)}{dc(1-q)+b\beta^*},$$

$$y^* = \frac{b}{c(1-q)},$$

$$w^* = \frac{z^* h(1-q)}{bq},$$

$$z^* = \frac{\beta^* x^* - a}{p}.$$

Selon ces expressions, la charge virale est réduite par une réactivité élevée et une durée de vie longue de CTL_p mémoire. Par conséquent, ce modèle indique que le phénotype de mémoire de CTL est important pour le contrôle du virus.

Chapitre 3

Application de la vaccination par pulsation au modèle du virus VIH

3.1 Introduction

Un vaccin qui stimule la réponse des lymphocytes T cytotoxiques représente le meilleur espoir pour contrôler le VIH [6], [7], [8]. Les CTL sont des cellules-hôtes avec la capacité d'identifier et détruire les cellules infectées par le virus dans le corps [9]. Ces cellules sont activées par l'intermédiaire de la reconnaissance spécifique des fragments viraux (appelés les épitopes), présentés par des molécules de la surface cellulaire [10]. Avec la stimulation et l'activation appropriées, ils peuvent éliminer les cellules infectées et contrôler l'infection virale [11].

Ici, on modélise la situation où les CTL peuvent effectivement contrôler l'infection virale (par la réduction du nombre de cellules infectées) quand le vaccin (présentant des épitopes viraux corrects) est administré à intervalles réguliers. Supposons un modèle d'équation différentielle impulsive des cellules $CD4^+T$ infectées et des CTL, avec le mécanisme de la vaccination qui décrite par des pulsations fixées à des intervalles réguliers qui active les CTL. L'utilisation d'équations différentielles impulsives a été récemment proposée pour modéliser les concentrations dynamiques de médicament pendant la thérapie antirétrovirale [12], [13]. Cette théorie des équations différentielles impulsives [14], [15], [16] nous aide à faciliter notre étude sur la vaccination par pulsation [26].

3.2 Modèle

Soit T la densité de la population des cellules $CD4^+T$ infectées et soit C la densité des CTL dans le corps. Faisons l'approximation simplificatrice que les cellules $CD4^+T$ infectées sont produites avec un taux constant π . Cette approximation est raisonnable lorsque la quantité de virus libre est constante, comme dans la période asymptomatique de l'infection, elle devient moins raisonnable dans les premiers ou derniers stades de l'infection.

Les cellules $CD4^+T$ infectées meurent avec un taux de mortalité d [1] et elles sont détruites par les CTL avec un taux p , proportionnel à la densité de chacun[2].

Les CTL prolifèrent avec un taux α , proportionnel à la densité des CTL et des cellules $CD4^+T$ infectées et meurent avec un taux de mortalité δ [3].

Supposons que les CTL sont stimulés par le vaccin au temps fixés t_k , et que l'effet du vaccin est instantané, ce qui aboutit à un système d'équations différentielles impulsives, dont les solutions sont continues pour $t \neq t_k$ et subissent un changement instantané d'état lorsque $t = t_k$.

En négligeant la dispersion et le retard lorsque le vaccin entre dans le corps, nous surestimons les effets temporels de la vaccination sur les intervalles.

Ainsi, le modèle est le suivant

$$\left\{ \begin{array}{ll} T' = \pi - dT - pCT & t \neq t_k, \\ C' = \alpha CT - \delta C & t \neq t_k, \\ \Delta C = \check{C} & t = t_k. \end{array} \right. \quad (3.1)$$

où t_k ($k = 1, 2, \dots$) les temps de vaccinations et \check{C} est la dose du vaccin qui va permettre de stimuler un certain nombre de CTL.

Ici, l'effet impulsif est défini par

$$\Delta C = C(t_k^+) - C(t_k^-) = \check{C},$$

où $C(t_k^-)$ est la concentration des CTL tout juste avant l'effet impulsif et $C(t_k^+)$ est la concentration des CTL juste après l'effet impulsif.

3.3 Système sans vaccination

Tout d'abord, on analyse le modèle(3.1) sans aucune vaccination, dans ce cas le système n'a aucune impulsion, ainsi la dynamique est continue pour les deux variables d'état.

Le système non-impulsive admet deux points d'équilibres :

$(T_0, C_0) = \left(\frac{\pi}{d}, 0\right)$ l'équilibre trivial et $(T^*, C^*) = \left(\frac{\delta}{\alpha}, \frac{\alpha\pi - \delta d}{\delta p}\right)$ l'équilibre non-trivial.

De plus, les isoclines verticales et horizontales du modèle non-impulsive sont données par : $C = 0$, $T = \frac{\delta}{\alpha}$ et $T = \frac{\pi}{d+pC}$.

Remarque 3.3.1 *Les points d'équilibres de ces deux isoclines sont les équilibres du système non impulsive, c'est-à-dire les points tels que la trajectoire issue d'un tel point reste en ce point pour tout t . (car si $T'(t)$ et $C'(t)$ sont nuls, $T(t)$ et $C(t)$ sont constants.)*

Lemme 3.3.2 *L'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable si l'équilibre non-trivial n'existe pas dans le plan positif. L'équilibre non-trivial du modèle non impulsif est globalement asymptotiquement stable lorsqu'il existe dans le plan positif.*

Preuve : Notons tout d'abord que l'équilibre non-trivial est seulement positif si $\alpha\pi - \delta d > 0$.

La démonstration se fait par la méthode classique de linéarisation. Posons $F(T, C) = \pi - dT - pCT$ et $G(T, C) = \alpha CT - \delta C$.

calculons la matrice Jacobienne associée au système non impulsif

$$J_{(T,C)} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial T} & \frac{\partial F}{\partial C} \\ \frac{\partial G}{\partial T} & \frac{\partial G}{\partial C} \end{pmatrix}$$

Alors, au voisinage du point $\left(\frac{\pi}{d}, 0\right)$, on a

$$J_{\left(\frac{\pi}{d}, 0\right)} = \begin{pmatrix} -d & -p\frac{\pi}{d} \\ 0 & \frac{\alpha\pi}{d} - \delta \end{pmatrix}$$

Les deux valeurs propres associées à cette matrice jacobienne, sont données par $\lambda_0 = -d < 0$ et $\lambda_1 = \frac{\alpha\pi}{d} - \delta$, alors l'équilibre trivial $\left(\frac{\pi}{d}, 0\right)$ est instable si et seulement si $\alpha\pi - \delta d > 0$, ce qui confirme l'existence de l'équilibre non-trivial $\left(\frac{\delta}{\alpha}, \frac{\alpha\pi - \delta d}{\delta p}\right)$.

Concernant la stabilité de l'équilibre non-trivial (T^*, C^*) , par le même raisonnement, nous aurons

$$J_{(T^*, C^*)} = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha\pi}{\delta} & -\frac{p\delta}{\alpha} \\ \frac{\alpha}{\delta p}(\alpha\pi - \delta d) & 0 \end{pmatrix}$$

$$\det J_{(T^*, C^*)} = \alpha\pi - \delta d > 0,$$

$$\text{tr } J_{(T^*, C^*)} = -\frac{\alpha\pi}{\delta} < 0.$$

Alors, les deux valeurs propres sont strictement négatives et ainsi le point d'équilibre (T^*, C^*) est localement stable lorsqu'il existe dans le plan positif.

Afin de démontrer que le point d'équilibre (T^*, C^*) est globalement stable, nous allons appliquer le critère négatif de Dulac [4]. A cet effet on définit la fonction $B(T, C)$ comme suit, $B(T, C) = \frac{1}{TC}$,

Alors,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial T} (BF) + \frac{\partial}{\partial C} (BG) &= \frac{\partial}{\partial T} \left[\frac{\pi - dT - \alpha CT}{CT} \right] + \frac{\partial}{\partial C} \left[\frac{\alpha CT - \delta C}{CT} \right], \\ &= -\frac{\pi}{CT^2} < 0. \end{aligned}$$

Ainsi, on conclut qu'il n'y a pas de cycle limite dans \mathbb{R}^2 et par conséquent le point d'équilibre (T^*, C^*) est globalement asymptotiquement stable. ■

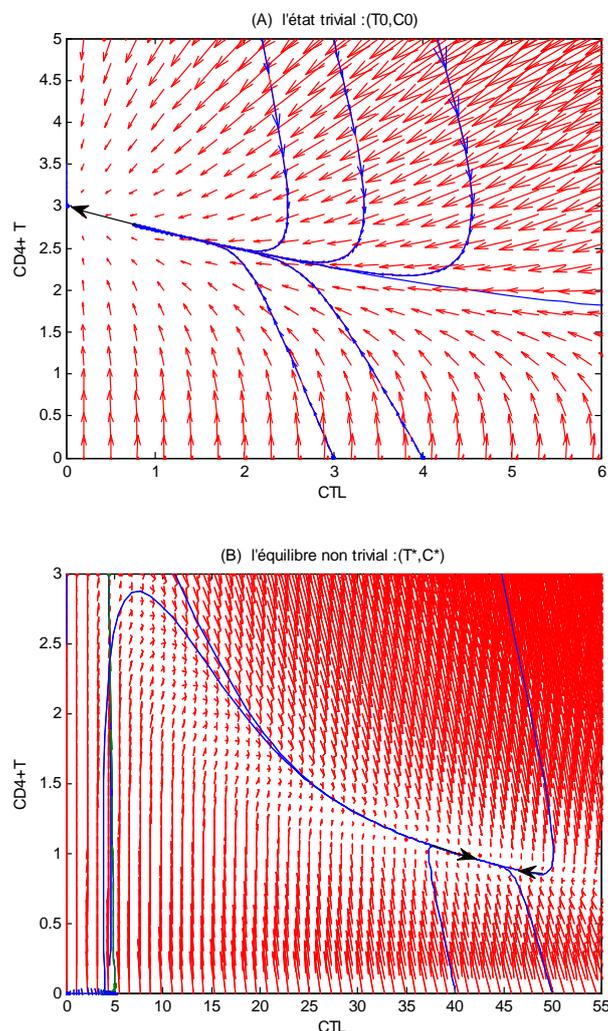


FIGURE 2.1 — Portrait de phase du système non impulsif

La figure (2.1) représente les deux portraits de phase dans le plan positif du système non impulsif. (A) Quand le point d'équilibre non-trivial n'est pas dans le plan positif, le point d'équilibre est stable. (B) Quand le point d'équilibre non-trivial est dans le plan positif, l'équilibre trivial est instable et l'équilibre non-trivial est stable.

3.4 Système avec vaccination

On s'intéresse maintenant à l'étude du modèle impulsif (3.1), on définit τ comme étant la période de vaccination, qui est considérée constante. On

administre le vaccin aux temps $t_k (k = 1, 2, \dots, n)$, d'où $\tau \equiv t_{k+1} - t_k$.

Alors on peut définir :

$$T_{int} = e^{\int_0^\tau (\alpha T(u) - \delta) du}. \quad (3.2)$$

tel que T_{int} , c'est la mesure de la différence du nombre des CTL entre le debut et la fin d'un cycle impulsif.

Théorème 3.4.1 *Le modèle (3.1) à une orbite périodique impulsive positive avec une impulsion par période, dans la période impulsive les extrémités de cette orbite périodique satisfant :*

$$\begin{aligned} C(t_k^-) &= \frac{\check{C} T_{int}}{1 - T_{int}}, \\ C(t_k^+) &= \frac{\check{C}}{1 - T_{int}}. \end{aligned}$$

De plus, cette période est asymptotiquement stable et a la propriété de phase asymptotique.

Preuve : On intègre la deuxième équation du système (3.1)

$$\int_0^t \frac{dC}{C} = \int_0^t (\alpha T(u) - \delta) du, \quad (3.3)$$

Ainsi,

$$C(t) = C(0) e^{\int_0^t (\alpha T(u) - \delta) du}.$$

Il s'ensuit que

$$C(\tau^-) = C(0) T_{int},$$

et

$$C(\tau^+) = C(0) T_{int} + \check{C}.$$

Supposons que $C(\tau^+) = C(0)$, alors

$$C(0) = \frac{\check{C}}{1 - T_{int}},$$

Ainsi,

$$C(t) = \frac{\check{C} e^{\int_0^t (\alpha T(u) - \delta) du}}{1 - T_{int}}.$$

Par conséquent,

$$C(\tau^-) = \frac{\check{C}T_{int}}{1 - T_{int}},$$

et

$$C(\tau^+) = \frac{\check{C}T_{int}}{1 - T_{int}} + \check{C}. \quad (3.4)$$

Il s'en suit que (3.4) définit une orbite période impulsive sur $0 < t < \tau$, avec une impulsion par cycle, ses extrémités sont

$$\frac{\check{C}}{1 - T_{int}} \quad \text{et} \quad \frac{\check{C}T_{int}}{1 - T_{int}}.$$

Maintenant, on démontre que $T_{int} < 1$. Supposons que $T_{int} \geq 1$, d'où $\int_0^t (\alpha T(u) - \delta) du \geq 0$. D'après (3.3), on a

$$C(\tau^-) = C(0)T_{int} \geq C(0),$$

et

$$C(\tau^+) = C(\tau^-) + \check{C},$$

Alors,

$$C(0) = C(\tau^-) + \check{C}.$$

ie, $C(0) \geq C(0) + \check{C}$, ce qui veut dire que \check{C} doit être $\check{C} \leq 0$, ce qui est absurde car $\check{C} > 0$, et par conséquent on conclut que l'orbite est positive.

Pour établir la stabilité asymptotique orbitale de l'orbite périodique et de la phase asymptotique, on appliquera la théorie impulsive de Floquet au système (3.1) et de la phase asymptotique [5].

On définit le système (3.1) sous la forme suivante

$$\left\{ \begin{array}{l} T' = P(T, C) = \pi - dT - pCT \\ C' = Q(T, C) = \alpha CT - \delta C \end{array} \right\} \text{ si } (T, C) \notin M \quad (3.5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta T = a(T, C) = 0 \\ \Delta C = b(T, C) = \check{C} \end{array} \right\} \text{ si } (T, C) \in M$$

avec la fonction implicite (différentiable) qui est définie par

$$\{M = \phi(T(t), C(t)) = 0 : t = t_k\}$$

Soit $(\xi(t), \eta(t))$ défini comme l'orbite périodique impulsive.
Alors,

$$\xi(t_k^-) = \xi(t_k^+) = T(\tau),$$

$$\eta(t_k^-) = \frac{\check{C}T_{int}}{1 - T_{int}},$$

$$\eta(t_k^+) = \frac{\check{C}}{1 - T_{int}}.$$

Par conséquent, le multiplicateur non-trivial de Floquet est

$$\mu_2 = \Delta_1 \exp \left[\int_0^\tau \left(\frac{\partial P}{\partial T}(\xi(t), \eta(t)) + \frac{\partial Q}{\partial C}(\xi(t), \eta(t)) \right) dt \right], \quad (3.6)$$

où,

$$\Delta_1 = \frac{P_+ \left(\frac{\partial b}{\partial c} \frac{\partial \phi}{\partial T} - \frac{\partial b}{\partial T} \frac{\partial \phi}{\partial C} + \frac{\partial \phi}{\partial T} \right) + Q_+ \left(\frac{\partial a}{\partial T} \frac{\partial \phi}{\partial C} - \frac{\partial a}{\partial C} \frac{\partial \phi}{\partial T} + \frac{\partial \phi}{\partial C} \right)}{P \frac{\partial \phi}{\partial T} + Q \frac{\partial \phi}{\partial C}}.$$

$P, Q, \frac{\partial b}{\partial c}, \frac{\partial b}{\partial T}, \frac{\partial a}{\partial C}, \frac{\partial a}{\partial T}, \frac{\partial \phi}{\partial T}$ et $\frac{\partial \phi}{\partial C}$ sont calculés au point $(\xi(t_k^-), \eta(t_k^-))$,

et $P_+ = (\xi(t_k^+), \eta(t_k^+))$, $Q_+ = (\xi(t_k^+), \eta(t_k^+))$.

Ainsi, nous avons

$$\begin{aligned}
P_+ &= \pi - d\xi(t_k^-) - p\eta(t_k^+) \xi(t_k^-), \\
P &= \pi - d\xi(t_k^-) - p\eta(t_k^-) \xi(t_k^-), \\
Q_+ &= \alpha\eta(t_k^+) \xi(t_k^-) - \delta\eta(t_k^+), \\
Q &= \alpha\eta(t_k^-) \xi(t_k^-) - \delta\eta(t_k^-).
\end{aligned}$$

Puisque $\frac{\partial b}{\partial c} = \frac{\partial b}{\partial T} = \frac{\partial a}{\partial C} = \frac{\partial a}{\partial T} = 0$, on obtient

$$\Delta_1 = \frac{P_+ \frac{\partial \phi}{\partial T} + Q_+ \frac{\partial \phi}{\partial C}}{P \frac{\partial \phi}{\partial T} + Q \frac{\partial \phi}{\partial C}},$$

De plus, $Q_+ T_{int} = Q$, puisque on a

$$\xi(t_k^+) = \xi(t_k^-),$$

car :

$$\begin{aligned}
Q_+ T_{int} &= \eta(t_k^+) \xi(t_k^+) T_{int} - \delta\eta(t_k^+) T_{int} \\
&= \eta(t_k^-) \xi(t_k^+) - \delta\eta(t_k^-) \\
Q_+ T_{int} &= Q.
\end{aligned}$$

D'autre part, on a

$$\begin{aligned}
P_+ T_{int} &= (\pi - d\xi(t_k^-)) T_{int} - p\eta(t_k^+) \xi(t_k^-) T_{int}, \\
P_+ T_{int} &= (\pi - d\xi(t_k^-)) T_{int} - p\eta(t_k^-) \xi(t_k^-).
\end{aligned} \tag{3.7}$$

puisque $\eta(t_k^-) = \eta(t_k^+) T_{int}$, et comme $T'(t_k^-) > 0$ alors $\pi - d\xi(t_k^-) > p\eta(t_k^+) \xi(t_k^-) > 0$.

Donc,

$$P_+ T_{int} < P. \tag{3.8}$$

Puisque $T_{int} < 1$, il s'en suit, d'après (3.7) et (3.8), que

$$\begin{aligned}
\Delta_1 &= \frac{P_+ \frac{\partial \phi}{\partial T} + Q_+ \frac{\partial \phi}{\partial C}}{P \frac{\partial \phi}{\partial T} + Q \frac{\partial \phi}{\partial C}}, \\
\Delta_1 &< \frac{1}{T_{int}}.
\end{aligned}$$

On a donc,

$$\begin{aligned} \mu_2 &< \frac{1}{T_{int}} \exp \left[\int_0^\tau \left(\frac{\partial P}{\partial T} (\xi(t), \eta(t)) + \frac{\partial Q}{\partial C} (\xi(t), \eta(t)) \right) dt \right], \\ &< \frac{1}{T_{int}} \exp \left(\int_0^\tau (-d - p\eta(t)) du \right) \exp \left(\int_0^\tau (\alpha\xi(t) - \delta) du \right), \\ \mu_2 &< \exp \left(\int_0^\tau (-d - p\eta(t)) du \right). \end{aligned}$$

Alors, $\mu_2 < 1$ (car $\exp(-\int_0^\tau (d + p\eta(t)) du) < 1$).

Ainsi, le multiplicateur non-trivial impulsif de Floquet se trouve à l'intérieur du cercle unité, alors l'orbite τ -périodique est orbitalement asymptotiquement stable et a la propriété de la phase asymptotique. ■

Théorème 3.4.2 *On définit le nombre moyen des cellules $CD_4^+ T$ infectées pendant un cycle de l'orbite périodique impulsive par*

$$T_{av} \equiv \frac{1}{\tau} \int_0^\tau T(u) du.$$

Alors, sur l'orbite périodique impulsive donné dans le théorème 3.4.1, nous avons

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} T_{av} = \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} T_{av} = 0. \quad (3.9)$$

Preuve : On sait que $T(t_k^-) = T(t_k^+) = T(t_k)$, il s'en suit que, pour tout k ,

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt}(t_k^-) &= \pi - dT(t_k^-) - pC(t_k^-)T(t_k^-), \\ &= \pi - dT(t_k^-) - p(C(t_k^+) - \check{C})T(t_k^-), \\ &= \pi - dT(t_k^+) - pC(t_k^+)T(t_k^+) + p\check{C}T(t_k), \end{aligned}$$

$$d'où, \frac{dT}{dt}(t_k^-) = \frac{dT}{dt}(t_k^+) + p\check{C}T(t_k).$$

Ainsi,

$$\frac{dT}{dt}(t_k^+) < \frac{dT}{dt}(t_k^-). \quad (3.10)$$

En outre, dans le plan positif $\frac{dT}{dt} = 0$ seulement lorsque $T = \frac{\pi}{d+pC}$ (isoclines). Ainsi, puisque $\frac{dC}{dt} < 0$ dans chaque cycle, il s'ensuit que T admet au plus un point d'inflexion par cycle et d'après (3.10) ce point d'inflexion doit être un minimum et $\frac{dT}{dt}(t_k^-) > 0$.

Ensuite, on note que

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} C(\tau^+) = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\check{C}}{1 - e^{\int_0^\tau (\alpha T(u) - \delta) du}} = +\infty,$$

et

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} C(\tau^-) = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\check{C} e^{\int_0^\tau (\alpha T(u) - \delta) du}}{1 - e^{\int_0^\tau (\alpha T(u) - \delta) du}} = +\infty.$$

Nous avons

$$\begin{aligned} \lim_{\tau \rightarrow 0} T_{av} &= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau T(u) du, \\ &= \lim_{\tau \rightarrow 0} T(\tau). \end{aligned}$$

Supposons que $\lim_{\tau \rightarrow 0} T(\tau) \neq 0$. Alors

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{dT}{dt}(\tau) = \lim_{\tau \rightarrow 0} (\pi - dT(\tau) - pC(\tau)T(\tau)),$$

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{dT}{dt}(\tau) = -\infty.$$

Cependant, il s'agit d'une contradiction car $\frac{dT}{dt}(\tau) > 0$ pour $\tau > 0$.

Il s'en suit que $\lim_{\tau \rightarrow 0} T(\tau) = 0$, alors $\lim_{\tau \rightarrow 0} T_{av} = 0$.

Enfin, notons que sur $0 < t < \tau$, $C(t) > C(\tau^-)$.

Alors

$$\begin{aligned} \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} C(t) &\geq \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} C(\tau^-), \\ &= \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} \frac{\check{C} T_{int}}{1 - T_{int}}, \end{aligned}$$

$$\lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} C(t) = +\infty.$$

Ainsi

$$\lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} \frac{dT}{dt} = \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} (\pi - dT - pCT) = -\infty.$$

Alors

$$\lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} T = 0.$$

Par conséquent

$$\begin{aligned} \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} T_{av} &= \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} T(u) du, \\ \lim_{\check{C} \rightarrow +\infty} T_{av} &= 0. \end{aligned}$$

■

3.5 Simulations et discussion

Les valeurs des paramètres et leurs unités de mesure du modèle (3.1) sont décrites dans la Table suivante :

Paramètres	valeurs	Unités	Référence
π	1.5	<i>cellules jours</i> ⁻¹ μL	[18]
d	0.5	<i>jours</i> ⁻¹	[19]
p	0.05	μL <i>cellules</i> ⁻¹ <i>jours</i> ⁻¹	[20]
α	0.067	μL <i>cellules</i> ⁻¹ <i>jours</i> ⁻¹	[18]
δ	0.2	<i>jours</i> ⁻¹	[18]

TABLE 2.1 – Liste des paramètres utilisés [26]

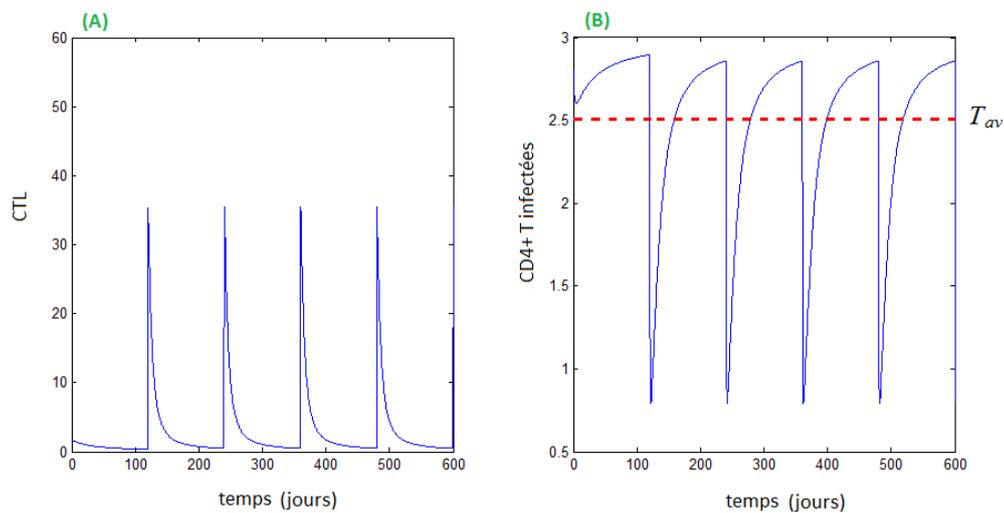


FIGURE 2.2 – Vaccination par pulsation chaque 120 jours

Une stimulation du CTL par 35 *cellules/μL* qui sont stimulées tous les 120 jours donne une concentration moyenne de 2.50 *cellules/μL* de cellules T infectées. Les valeurs initiales de la concentration des CTL et des cellules T infectées sont respectivement données par 1.7 *cellules/μL* et 2.8 *cellules/μL*.

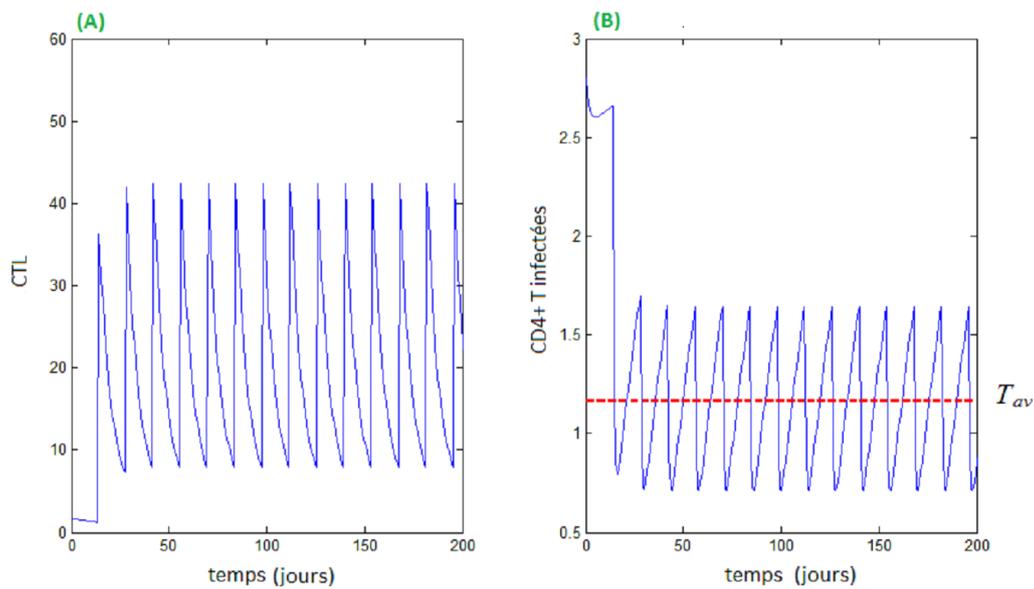


FIGURE 2.3 – Vaccination par pulsation chaque 14 jours

Une stimulation du CTL de 35 *cellules/ μ L* qui sont stimulées tous les 14 jours donne une concentration moyenne de 1.16 *cellules/ μ L* de cellules T infectées.

Notons que la figure (2.3) illustre la convergence de l'orbite périodique impulsive par le fait que la concentration des cellules T infectées peut être maintenue à un niveau bas avec une vaccination suffisamment fréquente. Cependant, il convient de noter qu'il s'agit d'un intervalle de vaccination extrêmement court, ainsi ces hypothèses impulsives ne sont pas vrai en réalité.

Pour explorer la sensibilité de nos résultats aux variations des paramètres, on varie chaque paramètre individuellement en gardant les autres paramètres à leurs valeurs moyennes (voir figure 2.4).

Les valeurs moyennes qui sont mentionnées dans les axes des paramètres sont données dans la table (2.1).

Si la valeur de d , p , ou α augmente, alors le nombre moyen de cellules T infectées est réduit légèrement, par contre de petites variations sur π ou δ mènent à des effets considérables sur nos résultats.

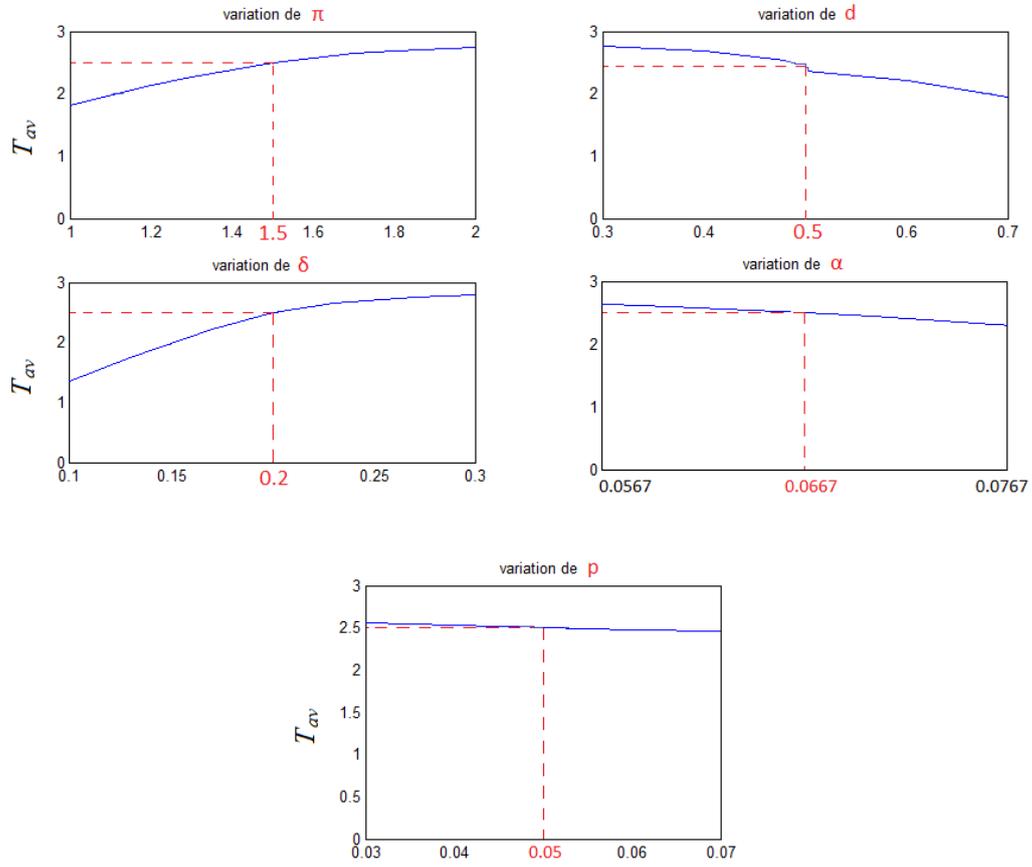


FIGURE 2.4 – Sensibilité de la variation du paramètre

Conclusion

Après avoir étudié le modèle mathématique qui décrit un programme de vaccination qui stimule régulièrement les CTL, où la dose du vaccin ainsi les intervalles de vaccinations sont constants. On a appliqué la théorie des équations différentielles impulsives pour montrer que le modèle admet une orbite périodique asymptotiquement stable avec la propriété de la phase asymptotique. Et enfin on a montré que la fréquence de la vaccination peut être choisit de tel sorte que le nombre moyen des cellules infectées peut être ramené à des niveaux bas.

Dans notre modèle, on a supposé que l'effet de la vaccination est instantané, alors qu'en réalité la stimulation cellulaire du CTL prend du temps (environ 10 jours) et donc le changement dans la concentration du CTL n'est pas immédiat du fait que la division et la différenciation cellulaire ne sont pas instantanées, ce qui mène éventuellement à introduire dans nos équations le retard pour qu'il y est une compatibilité avec la cinétique de la croissance cellulaire.

Bibliographie

- [1] D.D. Ho, A.U. Neumann, A.S. Perelson, W. Chen, J.M. Leonard, M. Markowitz, Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection, *Nature* 373(6510)(1995)123.
- [2] D. Wodarz, M.A. Nowak, Correlates of cytotoxic T-lymphocytemediated virus control: implications for immuno-suppressive infections and their treatment, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B* 335(2000)1059.
- [3] D. Wodarz, R.M. May, M.A. Nowak, The role of antigen-independent persistence of memory cytotoxic T lymphocytes, *Int. Immunol.* 12(2000)467.
- [4] J. Guckenheimer, P. Holmes, *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*, Springer-Verlag, New York, 1983.
- [5] D.D. Bainov, P.S. Simeonov, *Impulsive Differential Equations: Periodic Solutions and Applications*, Longman Scientific and Technical, Burnt Mill, 1993.
- [6] D.R. Burton, J.P. Moore, Why do we not have an HIV vaccine and how can we make one? *Nat. Med.* 4(1998)495.
- [7] C. Brander, B.D. Walker, T lymphocyte responses in HIV-1 infection: implications for vaccine development, *Curr. Opin. Immunol.* 11(1999)451.
- [8] V.A.A. Jansen, H. Korthals Altes, G.A. Funk, D. Wodarz, Contrasting B cell- and T cell-based protective vaccines, *J. Theor. Biol.* 234(2005)39.
- [9] G.S. Ogg, X. Jin, S. Bonhoeffer, P.R. Dunbar, M.A. Nowak, S. Monard, J.P. Segal, Y. Cao, S.L. Rowland-Jones, V. Cerundolo, A. Hurley, M. Markowitz, D.D. Ho, D.F. Nixon, A.J. McMichael, Quantitation of HIV-1 specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA, *Science* 279(1998)2103.

- [10] A.R.M. Townsend, J. Rothbard, F.M. Gotch, G. Bahadur, D. Wraith, A.J. McMichael, The epitopes of influenza nucleoprotein recognized by cytotoxic T lymphocytes can be defined with short synthetic peptides, *Cell* 44(1986)959.
- [11] O.O. Yang, S.A. Kalams, M. Rosenzweig, A. Trocha, N. Jones, M. Koziel, B.S. Walker, R.P. Johnson, Efficient lysis of human immunodeficiency virus type 1-infected cells by cytotoxic T lymphocytes, *J. Virol.* 70(9)(1996)5799.
- [12] R.J. Smith, L.M. Wahl, Distinct effects of protease and reverse transcriptase inhibition in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects, *Bull. Math. Biol.*66(5)(2004)1259.
- [13] R.J. Smith, L.M. Wahl, Drug resistance in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects, *Bull. Math. Biol.* 67(4)(2005)783.
- [14] D.D. Bainov, P.S. Simeonov, *Systems with Impulsive Effect*, Ellis Horwood Ltd, Chichester, 1989.
- [15] D.D. Bainov, P.S. Simeonov, *Impulsive Differential Equations: Asymptotic Properties of the Solutions*, World Scientific, Singapore,1995.
- [16] V. Lakshmikantham, D.D. Bainov, P.S. Simeonov, *Theory of Impulsive Differential Equations*, World Scientific, Singapore, 1989.
- [17] M.P. Davenport, R.M. Ribeiro, L. Zhang, D.P. Wilson, A.S. Perelson, Understanding the mechanisms and limitations of immune control of HIV, *Immunol. Rev.* 216 (2007) 164.
- [18] R.J. de Boer, A.S. Perelson, Target cell limited and immune control models of HIV infection: a comparison, *J. Theor. Biol.* 190(1998)201.
- [19] P. Essunger, A.S. Perelson, Modeling HIV infection of CD4+ T-cell subpopulations, *J. Theor. Biol.* 170(4)(1994)367.
- [20] S. Bonhoeffer, M. Rembiszewski, G.M. Ortiz, D. Nixon, Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection, *AIDS*14(15)(2000)2313.
- [21] Kaech and Ahmed (2001); Mercado et al. (2000); van Stipdonk et al. (2003); van Stipdonk et al.(2001).

- [22] T.A. BURTON, Stability and periodic solutions of ordinary and functional differential equations, Academic Press, inc, 1985
- [23] Anderson,R.M., May, R.M. Infectious diseases of humans. Oxofrd, England: Oxfors University Press (1991).
- [24] J. A. Dieudonné, Elément d'analyse. Tome 1. Fondements de l'analyse moderne.,3ème ididtion. Paris Gauthier-Villars 1979.
- [25] Smith, Robert, Impulsive Differential Equations with Applications to Self-Cycling Fermentation (2001). Open Access Dissertations and Theses. Paper 1526.
- [26] R.J. Smith?, E.J. Schwartz, Predicting the potential impact of a cytotoxic T-lymphocyte ..., Math. Biosci. (2008), doi:10.1016/j.mbs.2008.02.001
- [27] Wodarz, D.,Nowak, M.A.: Immune responses and viral phenotype: do replication rate and cytopathogenicity influence virus load? Journal of Theoretical Medicine 2,113 – 127 (2000b)
- [28] Dominik Wodarz.: Killer Cell Dynamics. Mathematical and Computational Approaches to Immunology. Mathematics Subject Classification (2000): 37N25, 46N60, 62P10, 92-xx, 92Bxx, 92B05
- [29] Levin, S.A., Grenfell, B., Hastings, A.,Perelson, A.S: Mathematical and computational challenges in population biology and ecosystrerms science. Science 275, 334 – 343 (1997)
- [30] Lehmann-Grube, F.: Lymphocytic chriomeningitis virus. Virol. Monogr. 10, 1 – 173(1971)