



Université  
Paris Cité

UFR de Mathématiques et Informatique  
*Master Mathématiques appliquées, Modélisation et Apprentissage*

# MODÉLISATION DE LA RÉPONSE T CD8+ AU COURS D'UNE INFECTION VIRALE

## ÉTUDE MATHÉMATIQUE ET APPLICATION AUX VIRUS LCMV ET VACCINIA

Alessia Chantout et Ziqin Ding

Tutoré : Pr. Fabien Crauste

# Contexte biologique

- Virus étudié : LCMV (chorioméningite lymphocytaire)
- Deux épitopes :  $NP118$  (dominant),  $GP283$  (subdominant)
- Données : nombre de cellules  $A, M, N$ , charge virale  $V(t)$ .
- Méthode : modélisation ODE + ajustement numérique avec levenberg marquardt

# Objectifs de l'article

L'objectif principal de l'étude est de comprendre pourquoi la réponse immunitaire contre l'épitope **NP118** est beaucoup plus forte que celle contre **GP283**.

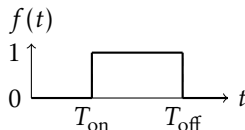
Pour cela, les auteurs cherchent à identifier les facteurs qui influencent la **magnitude** de la réponse T CD8 :

- Est-ce lié à un **décalage temporel** dans l'activation des cellules T (temps de recrutement) ?
- Ou à de **petites différences dans les taux de prolifération** ou la **sensibilité antigénique** ?

Deux modèles mathématiques sont développés pour tester ces hypothèses et comparer les dynamiques cellulaires associées aux deux épitopes.

# Modèle "on-off"

- Forme de  $f(t)$  :



- Équations principales :

$$\frac{dA}{dt} = f(t)(aM + \rho A) - (1 - f(t))(r + \alpha)A \quad (1)$$

$$\frac{dM}{dt} = r(1 - f(t))A - af(t)M - \delta_M M \quad (2)$$

- les paramètres :  $\rho$  est le taux de prolifération des cellules activées  $A$ ,  $a$  est le taux d'activation des cellules naïves  $N$ ,  $r$  décrit le taux de différenciation des cellules activées en cellules mémoires,  $\alpha$  le taux d'apoptose des cellules  $A$ , et enfin  $\delta_M$  celui des cellules  $M$ .

# Modèle continu

- Fonction de saturation :

$$F(V) = \frac{V}{K + V}$$

- Équations principales :

$$\frac{dN}{dt} = -aF(V)N,$$

$$\frac{dA}{dt} = F(V)(a(N + M) + \rho A) - (1 - F(v))(r + \alpha)A,$$

$$\frac{dM}{dt} = r(1 - F(V))A - (aF(V) + \delta_M)M$$

# Objectifs du projet

- Faire une étude mathématique des modèles proposés (points d'équilibres, stabilité, bifurcations..)
- Reproduire les modèles de l'article.
- Appliquer les modèles aux données du virus de la vaccine.
- Comparer les modèles.

# Étude du modèle on-off

- **Quand  $f = 0$  (absence de stimulation) :**

- Le seul point d'équilibre est  $(A^*, M^*) = (0, 0)$
- Cet équilibre est **localement asymptotiquement stable**
- *Pas de cellules effectrices ni de cellules mémoires*

- **Quand  $f = 1$  (stimulation maximale) :**

- Entre  $T_{\text{on}}$  et  $T_{\text{off}}$ , le système s'éloigne de  $(0, 0)$
- Cela reflète une **activation** de la réponse immunitaire

- **Après  $T_{\text{off}}$  ( $f$  redevient 0) :**

- Le système retourne vers l'équilibre  $(0, 0)$
- *Cela modélise la phase de contraction et la phase mémoire de la réponse immunitaire*

**Résumé :** *le modèle reproduit l'expansion, puis la décroissance et la formation de mémoire des cellules  $T CD8^+$ .*

# Étude du modèle on-off

- **Quand  $f = 0$  (absence de stimulation) :**

- Le seul point d'équilibre est  $(A^*, M^*) = (0, 0)$
- Cet équilibre est **localement asymptotiquement stable**
- *Pas de cellules effectrices ni de cellules mémoires*

- **Quand  $f = 1$  (stimulation maximale) :**

- Entre  $T_{\text{on}}$  et  $T_{\text{off}}$ , le système s'éloigne de  $(0, 0)$
- Cela reflète une **activation** de la réponse immunitaire

- **Après  $T_{\text{off}}$  ( $f$  redevient 0) :**

- Le système retourne vers l'équilibre  $(0, 0)$
- *Cela modélise la phase de contraction et la phase mémoire de la réponse immunitaire*

**Résumé :** *le modèle reproduit l'expansion, puis la décroissance et la formation de mémoire des cellules  $T\text{CD8}^+$ .*



# Étude du modèle on-off

- **Quand  $f = 0$  (absence de stimulation) :**
  - Le seul point d'équilibre est  $(A^*, M^*) = (0, 0)$
  - Cet équilibre est **localement asymptotiquement stable**
  - *Pas de cellules effectrices ni de cellules mémoires*
- **Quand  $f = 1$  (stimulation maximale) :**
  - Entre  $T_{\text{on}}$  et  $T_{\text{off}}$ , le système s'éloigne de  $(0, 0)$
  - Cela reflète une **activation** de la réponse immunitaire
- **Après  $T_{\text{off}}$  ( $f$  redevient 0) :**
  - Le système retourne vers l'équilibre  $(0, 0)$
  - *Cela modélise la phase de contraction et la phase mémoire de la réponse immunitaire*

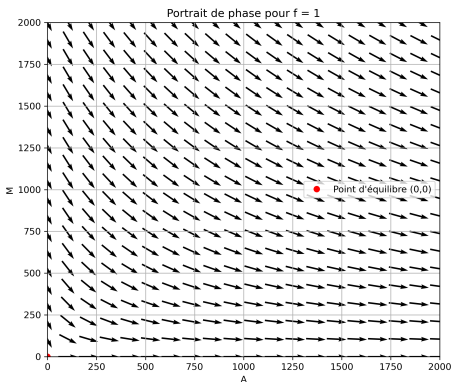
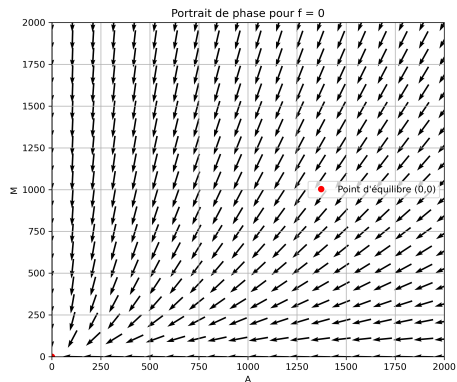
Résumé : le modèle reproduit l'expansion, puis la décroissance et la formation de mémoire des cellules  $T\text{CD8}^+$ .

# Étude du modèle on-off

- **Quand  $f = 0$  (absence de stimulation) :**
  - Le seul point d'équilibre est  $(A^*, M^*) = (0, 0)$
  - Cet équilibre est **localement asymptotiquement stable**
  - *Pas de cellules effectrices ni de cellules mémoires*
- **Quand  $f = 1$  (stimulation maximale) :**
  - Entre  $T_{\text{on}}$  et  $T_{\text{off}}$ , le système s'éloigne de  $(0, 0)$
  - Cela reflète une **activation** de la réponse immunitaire
- **Après  $T_{\text{off}}$  ( $f$  redevient 0) :**
  - Le système retourne vers l'équilibre  $(0, 0)$
  - *Cela modélise la phase de contraction et la phase mémoire de la réponse immunitaire*

**Résumé :** *le modèle reproduit l'expansion, puis la décroissance et la formation de mémoire des cellules  $T\text{CD8}^+$ .*

# Portrait de phase (modèle on-off)



# Étude du modèle continu (1/2)

- **Cas extrême  $f = 0$  (aucune stimulation) :**
  - L'unique point d'équilibre est  $(N^*, 0, 0)$
  - Jacobienne a une valeur propre nulle  $\Rightarrow$  **stabilité indéterminée**
- **Cas extrême  $f = 1$  (stimulation maximale) :**
  - $(0, 0, 0)$  est aussi l'unique équilibre
  - Il est **instable**
- **Pour  $f < f_+$  :**
  - L'unique point d'équilibre est  $(0, 0, 0)$
  - Il est **asymptotiquement stable** : pas de cellules effectrices ou mémoires

# Étude du modèle continu (1/2)

- **Cas extrême  $f = 0$  (aucune stimulation) :**
  - L'unique point d'équilibre est  $(N^*, 0, 0)$
  - Jacobienne a une valeur propre nulle  $\Rightarrow$  **stabilité indéterminée**
- **Cas extrême  $f = 1$  (stimulation maximale) :**
  - $(0, 0, 0)$  est aussi l'unique équilibre
  - Il est **instable**
- **Pour  $f < f_+$  :**
  - L'unique point d'équilibre est  $(0, 0, 0)$
  - Il est **asymptotiquement stable** : pas de cellules effectrices ou mémoires

# Étude du modèle continu (1/2)

- **Cas extrême  $f = 0$  (aucune stimulation) :**
  - L'unique point d'équilibre est  $(N^*, 0, 0)$
  - Jacobienne a une valeur propre nulle  $\Rightarrow$  **stabilité indéterminée**
- **Cas extrême  $f = 1$  (stimulation maximale) :**
  - $(0, 0, 0)$  est aussi l'unique équilibre
  - Il est **instable**
- **Pour  $f < f_+$  :**
  - L'unique point d'équilibre est  $(0, 0, 0)$
  - Il est **asymptotiquement stable** : pas de cellules effectrices ou mémoires

# Étude du modèle continu (2/2)

- **Pour  $f \geq f_+ = \frac{a\alpha - \delta_M(r + \alpha + \rho) + \sqrt{\Delta}}{2a(\rho + \alpha)}$  :**
  - L'équilibre trivial devient **instable**
  - Le système entre en **réponse immunitaire active** (expansion des T CD8<sup>+</sup>)
- **Cas critique  $f = f_+$  :**
  - Le modèle admet une **infinité de points d'équilibre non triviaux** de la forme  $(0, A^*, M^*)$  où  $M^* = \frac{r(1-f)A^*}{af + \delta_M}$
  - Phénomène proche d'une *bifurcation*, mais pas classique ( transcritique, saddle-node ..)
- **Interprétation biologique :**
  - Une infinité de configurations stationnaires est **non réaliste**
  - Cela indique une **zone de sensibilité extrême** du système

*Seuil  $f_+$  : seuil minimal de stimulation pour déclencher une réponse immunitaire*

# Étude du modèle continu (2/2)

- Pour  $f \geq f_+ = \frac{a\alpha - \delta_M(r + \alpha + \rho) + \sqrt{\Delta}}{2a(\rho + \alpha)}$  :
  - L'équilibre trivial devient **instable**
  - Le système entre en **réponse immunitaire active** (expansion des T CD8<sup>+</sup>)
- Cas critique  $f = f_+$  :
  - Le modèle admet une **infinité de points d'équilibre non triviaux** de la forme  $(0, A^*, M^*)$  où  $M^* = \frac{r(1-f)A^*}{af + \delta_M}$
  - Phénomène proche d'une *bifurcation*, mais pas classique ( transcritique, saddle-node ..)
- Interprétation biologique :
  - Une infinité de configurations stationnaires est **non réaliste**
  - Cela indique une **zone de sensibilité extrême** du système

Seuil  $f_+$  : *seuil minimal de stimulation pour déclencher une réponse immunitaire*



# Étude du modèle continu (2/2)

- Pour  $f \geq f_+ = \frac{a\alpha - \delta_M(r + \alpha + \rho) + \sqrt{\Delta}}{2a(\rho + \alpha)}$  :
  - L'équilibre trivial devient **instable**
  - Le système entre en **réponse immunitaire active** (expansion des T CD8<sup>+</sup>)
- Cas critique  $f = f_+$  :
  - Le modèle admet une **infinité de points d'équilibre non triviaux** de la forme  $(0, A^*, M^*)$  où  $M^* = \frac{r(1-f)A^*}{af + \delta_M}$
  - Phénomène proche d'une *bifurcation*, mais pas classique ( transcritique, saddle-node ..)
- **Interprétation biologique :**
  - Une infinité de configurations stationnaires est **non réaliste**
  - Cela indique une **zone de sensibilité extrême** du système

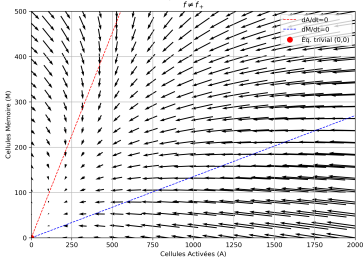
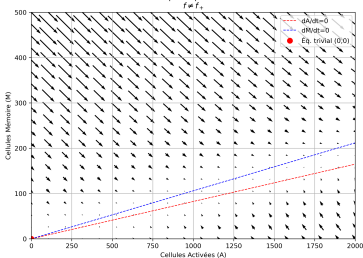
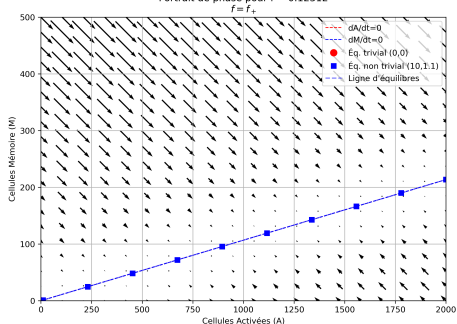
Seuil  $f_+$  : seuil minimal de stimulation pour déclencher une réponse immunitaire

# Étude du modèle continu (2/2)

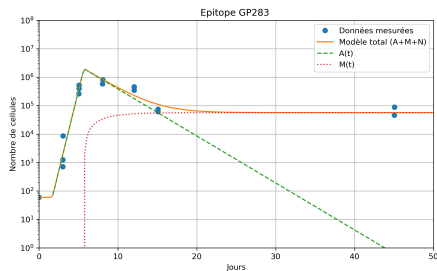
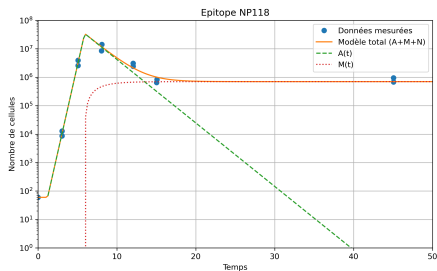
- Pour  $f \geq f_+ = \frac{a\alpha - \delta_M(r + \alpha + \rho) + \sqrt{\Delta}}{2a(\rho + \alpha)}$  :
  - L'équilibre trivial devient **instable**
  - Le système entre en **réponse immunitaire active** (expansion des T CD8<sup>+</sup>)
- Cas critique  $f = f_+$  :
  - Le modèle admet une **infinité de points d'équilibre non triviaux** de la forme  $(0, A^*, M^*)$  où  $M^* = \frac{r(1-f)A^*}{af + \delta_M}$
  - Phénomène proche d'une *bifurcation*, mais pas classique ( transcritique, saddle-node ..)
- **Interprétation biologique :**
  - Une infinité de configurations stationnaires est **non réaliste**
  - Cela indique une **zone de sensibilité extrême** du système

*Seuil  $f_+$  : seuil minimal de stimulation pour déclencher une réponse immunitaire*

# Portrait de phase (modèle continu)

Portrait de phase pour  $f = 0.10000$ Portrait de phase pour  $f = 0.12400$ Portrait de phase pour  $f = 0.12312$ 

# Reproduction LCMV (modèle on-off)



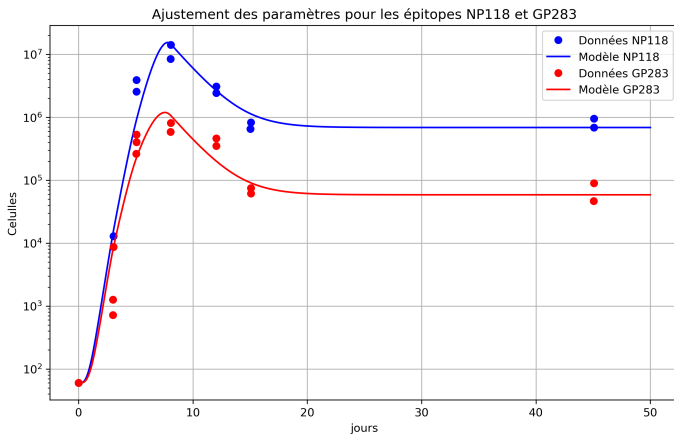
Pour  $A(T_{on}) = 60$

# Paramètres estimés (LCMV)

**TABLE** – Comparaison entre les paramètres estimés pour les différents épitopes de l'infection LCMV avec les résultats rapportés dans l'article.

Épitope	$\alpha$	$\rho$	$r$	$T_{\text{on}}$	$T_{\text{off}}$	SSR
NP118 (estimation)	0.50	2.8	0.010	1.2	5.9	0.8
NP118 (article)	0.51	2.9	0.011	1.2	5.8	1.1
GP283 (estimation)	0.37	2.6	0.010	1.7	5.7	4.9
GP283 (article)	0.36	2.6	0.014	1.7	5.6	5.5

# Reproduction LCMV (modèle continu)



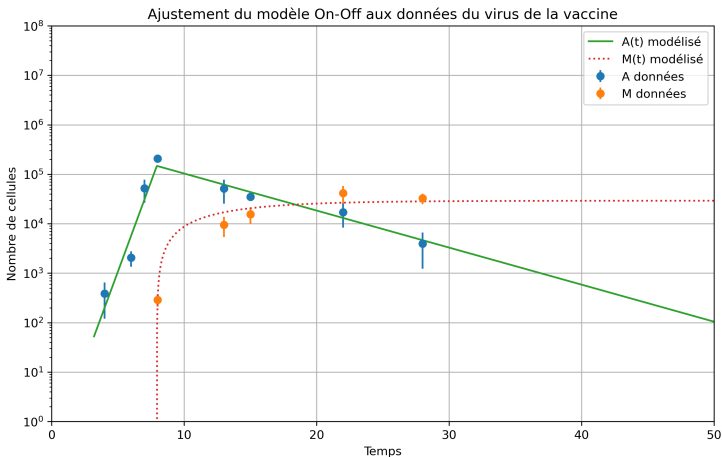
Pour  $N_0 = N(0) = 60$

# Reproduction LCMV (modèle continue)

**TABLE** – Paramètres estimés pour les différents épitopes de l'infection LCMV et comparaison avec les valeurs de l'article.

Épitope	$\alpha$ ( $j^{-1}$ )	$\rho$ ( $j^{-1}$ )	$r$ ( $j^{-1}$ )	$K$ (PFU)	SSR
NP118 (estimé)	0.47	2.76	0.016	$1.5 \times 10^5$	4.4
GP283 (estimé)	–	–	–	$2.8 \times 10^5$	12
NP118 (article)	0.41	2.92	0.015	$3.8 \times 10^4$	–
GP283 (article)	–	–	–	$1.3 \times 10^5$	–

# Application du modèle on-off au virus de la vaccine



Pour  $A(T_{on}) = 50$

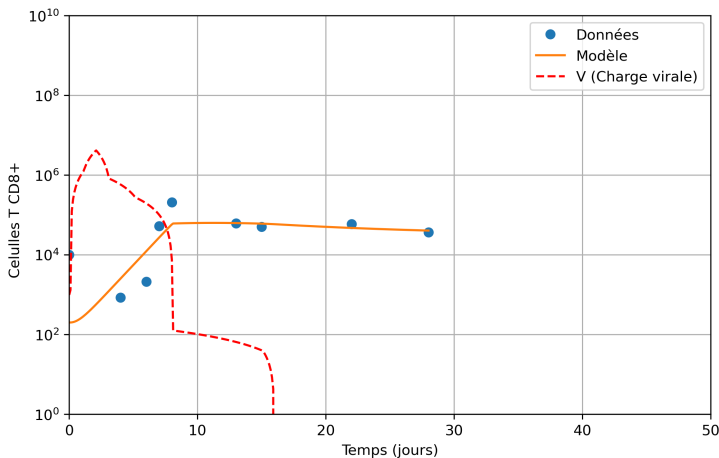


# Paramètres estimés (vaccine)

Paramètre	Valeurs	95%
$\rho$	$1.67j^{-1}$	$[1.0923, 1.6840]$
$r$	$0.034j^{-1}$	$[0.0243, 0.0592]$
$\alpha$	$0.14j^{-1}$	$[0.0479, 0.1904]$
$T_{on}$	$3.17j^{-1}$	$[1.7369, 3.4342]$
$T_{off}$	$7.94j^{-1}$	$[7.9028, 7.9798]$

TABLE – Paramètres estimés pour l'infection par le virus de la vaccine avec  $A(T_{on}) = 50$ .

# Application du modèle continu au virus de la vaccine



Pour  $N_0 = 200$

# Paramètres estimés (vaccine)

**TABLE –** Résultats de l'ajustement pour différentes valeurs de  $N_0$

Valeur de $N_0$	paramètres optimisés et SSR
10	$\alpha = 1.22, \rho = 1.28, r = 1.05, k = 206, \text{SSR} = 49.2$
60	$\alpha = 0.41, \rho = 0.99, r = 0.39, k = 375, \text{SSR} = 30.4$
100	$\alpha = 0.24, \rho = 0.90, r = 0.25, k = 554, \text{SSR} = 26$
200	$\alpha = 0.054, \rho = 0.79, r = 0.037, k = 1268, \text{SSR} = 21.6$

# Corrélations entre $N_0$ et les paramètres

TABLE – Matrice de corrélation entre  $N_0$  et les paramètres optimisés (modèle continu)

	$N_0$	$\alpha$	$\rho$	$r$	$K$
$N_0$	1.00	-0.99	-0.95	-0.97	+0.98
$\alpha$	-0.99	1.00	0.98	0.99	-0.96
$\rho$	-0.95	0.98	1.00	0.99	-0.90
$r$	-0.97	0.99	0.99	1.00	-0.94
$K$	+0.98	-0.96	-0.90	-0.94	1.00

- **Forte corrélation négative :**
  - $N_0$  vs  $\alpha, \rho, r$  :  $N_0 \uparrow \Rightarrow$  taux  $\downarrow$
- **Corrélation positive :**
  - $N_0$  vs  $K$  :  $N_0 \uparrow \Rightarrow K \uparrow$

*Biologiquement,  $N_0$  influence directement la réponse immunitaire.*

*Une trop forte corrélation signale une sensibilité du modèle à cette condition initiale.*

# Corrélations entre $N_0$ et les paramètres

TABLE – Matrice de corrélation entre  $N_0$  et les paramètres optimisés (modèle continu)

	$N_0$	$\alpha$	$\rho$	$r$	$K$
$N_0$	1.00	-0.99	-0.95	-0.97	+0.98
$\alpha$	-0.99	1.00	0.98	0.99	-0.96
$\rho$	-0.95	0.98	1.00	0.99	-0.90
$r$	-0.97	0.99	0.99	1.00	-0.94
$K$	+0.98	-0.96	-0.90	-0.94	1.00

- **Forte corrélation négative :**

- $N_0$  vs  $\alpha, \rho, r$  :  $N_0 \uparrow \Rightarrow$  taux  $\downarrow$

- **Corrélation positive :**

- $N_0$  vs  $K$  :  $N_0 \uparrow \Rightarrow K \uparrow$

*Biologiquement,  $N_0$  influence directement la réponse immunitaire.*

*Une trop forte corrélation signale une sensibilité du modèle à cette condition initiale.*

# Analyse des résultats pour le virus de la vaccine

- **Modèle on-off :**

- $\rho = 1,67 \text{ j}^{-1}$ ,  $r = 0,034 \text{ j}^{-1}$ ,  $\alpha = 0,14 \text{ j}^{-1}$
- $T_{\text{on}} = 3,17 \text{ j}$ ,  $T_{\text{off}} = 7,94 \text{ j}$ , **SSR = 1.75**

- **Modèle continu** ( $N_0 = 200$ ) :

- $\rho = 0,79 \text{ j}^{-1}$ ,  $r = 0,037 \text{ j}^{-1}$ ,  $\alpha = 0,054 \text{ j}^{-1}$
- $K = 1268$ , **SSR = 21.6**

- **Comparaison :**

- Le modèle **on-off** ajuste mieux les données (SSR plus faible)
- Il capture bien l'activation rapide suivie d'une décroissance nette
- *Mais* : le modèle continu utilise une charge virale du LCMV, non adaptée

*Conclusion : l'ajustement numérique est meilleur avec le modèle on-off, mais la comparaison reste biaisée en l'absence de données virales spécifiques.*

# Analyse des résultats pour le virus de la vaccine

- **Modèle on-off :**

- $\rho = 1,67 \text{ j}^{-1}$ ,  $r = 0,034 \text{ j}^{-1}$ ,  $\alpha = 0,14 \text{ j}^{-1}$
- $T_{\text{on}} = 3,17 \text{ j}$ ,  $T_{\text{off}} = 7,94 \text{ j}$ , **SSR = 1.75**

- **Modèle continu** ( $N_0 = 200$ ) :

- $\rho = 0,79 \text{ j}^{-1}$ ,  $r = 0,037 \text{ j}^{-1}$ ,  $\alpha = 0,054 \text{ j}^{-1}$
- $K = 1268$ , **SSR = 21.6**

- **Comparaison :**

- Le modèle **on-off** ajuste mieux les données (SSR plus faible)
- Il capture bien l'activation rapide suivie d'une décroissance nette
- *Mais* : le modèle continu utilise une charge virale du LCMV, non adaptée

*Conclusion : l'ajustement numérique est meilleur avec le modèle on-off, mais la comparaison reste biaisée en l'absence de données virales spécifiques.*

# Conclusion générale

- Deux modèles étudiés : **on-off (seuil)** et **continu (progressif)**
- Étude mathématique : **équilibres, stabilité, bifurcation**, complétée par des simulations
- Reproduction des résultats de l'article sur le LCMV réussie
- Application aux données de la vaccine :
  - Ajustement plus robuste avec le modèle on-off
  - Problèmes liés à l'absence de données virales
- Importance des conditions initiales (notamment  $N_0$ ) et du choix de critère d'ajustement

*Ces modèles sont puissants pour comprendre les réponses immunitaires, mais leur validité repose sur la qualité des données biologiques.*



# Bibliographie



R.J. De Boer, M.Oprea, R. Antia, K.M. Krishna, R. Ahmed, and A.S. Perelson, *Recruitment Times, Proliferation, and Apoptosis Rates during the CD8<sup>+</sup> T-Cell Response to Lymphocytic Choriomeningitis Virus*, Journal of Virology, 75, 22, 10663–10669, 2001.

DOI : 10.1128/JVI.75.22.10663-10669.2001



L. L. Lau, B. D. Jamieson, T. Somasundaram, and R. Ahmed, *Cytotoxic T-cell memory without antigen*, Nature, 369, 648–652, 1994.



Z. Ding, A. Chantout

*Codes du projet*,

Disponible sur GitHub :

[https://github.com/zding1501/Projet\\_tutore](https://github.com/zding1501/Projet_tutore)



<https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccine>