



Université Paris Cité

UFR de Mathématiques et Informatique

Master Mathématiques, Modélisation et Apprentissage

Modélisation des dynamiques des lymphocytes T CD8 lors de l'infection par le virus LCMV

*Estimation des paramètres de recrutement,
prolifération et apoptose à partir de données expérimentales*

Par **Alissia Chantout** et **Ziqin Ding**

Tutoré par **Pr. Fabien Crauste**

Année universitaire 2024–2025

Table des matières

1	Introduction	3
2	Présentation de l'article	4
2.1	Contexte Expérimental et Objectifs de l'Étude	4
2.2	Méthode Employée	5
2.2.1	Approche Expérimentale	5
2.2.2	Approche de Modélisation Mathématique	5
3	Modélisation mathématiques de l'étude	7
3.1	Modèle linéaire	7
3.2	Modèle continu	10
4	Application des modèles à l'infection par le virus de la vaccine	20
4.1	Reproduction des résultats de l'article	20
4.2	Application des modèles aux données du virus de la vaccine	23
4.2.1	Application du modèle on-off	24
4.2.2	Application du modèle continu	25
5	Conclusion générale	28

1 Introduction

Contexte et motivation

La modélisation mathématique de la réponse immunitaire est devenue un outil indispensable pour comprendre les mécanismes complexes par lesquels le système immunitaire réagit face à des infections virales. En particulier, l'étude de la dynamique des cellules $T CD8^+$, essentielles à l'élimination des cellules infectées et à la formation d'une mémoire immunitaire, permet d'éclairer des questions cruciales en immunologie et en médecine. Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) est souvent utilisé comme modèle expérimental en raison de sa capacité à induire une réponse immunitaire rapide et intense, suivie d'une contraction de la population de cellules T et, de la mise en place d'une mémoire immunitaire durable.

Objectif du projet

Ce projet a pour objectif d'analyser mathématiquement les modèles proposés dans l'article **"Recruitment Times, Proliferation, and Apoptosis Rates during the $CD8^+$ T-Cell Response to Lymphocytic Choriomeningitis Virus"** [1] qui décrivent la réponse immunitaire $T CD8^+$ lors d'une infection par le virus LCMV chez les souris **BALB/c**. Plus précisément, nous nous attacherons à :

1. **Étudier en profondeur la structure mathématique** de ces modèles en examinant :
 - L'existence et l'unicité des solutions.
 - Les points d'équilibre et leur stabilité.
 - L'influence des paramètres sur la dynamique du système.
2. **Reproduire numériquement** les deux approches de modélisation présentées dans l'article.
3. **Comparer les deux approches** afin d'identifier leurs avantages et leurs limites.
4. **Étendre l'application des modèles** à une autre infection virale, afin d'évaluer la généralité de l'approche et améliorer la compréhension des réponses immunitaires dans différents contextes.

Enjeux et implications

L'objectif principal de ce projet est d'étudier en profondeur la réponse immunitaire via la modélisation mathématique.

L'idée est de comprendre si un modèle simplifié, comme le modèle « on-off », suffit à expliquer la réponse immunitaire ou s'il faut une approche plus détaillée, comme le modèle continu, et de voir comment leur complexité influence leur capacité à refléter la réalité biologique.

Pourquoi c'est important ?

1. **Améliorer les vaccins** : en identifiant les seuils critiques de stimulation nécessaires pour induire une réponse immunitaire robuste et durable.
2. **Mieux traiter les infections** : en modulant la réponse immunitaire de manière précise pour améliorer l'efficacité des traitements contre les infections virales.

3. **Étendre l'utilisation des modèles :** En adaptant ces méthodes à d'autres maladies pour mieux comprendre comment notre corps réagit à différentes infections.

2 Présentation de l'article

Dans cette section, nous présentons l'article qui constitue le point de départ de notre analyse. Cet article s'intéresse à la modélisation mathématique de la réponse immunitaire $T CD8^+$ lors d'une infection aiguë par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV). Nous allons décrire le contexte expérimental, la démarche méthodologique, la formulation des modèles et les résultats principaux obtenus par les auteurs.

2.1 Contexte Expérimental et Objectifs de l'Étude

Lorsque l'organisme est infecté par un virus, le système immunitaire se met en marche pour éliminer l'intrus. Cette réponse se divise en deux grandes phases : la réponse immunitaire innée, qui intervient rapidement mais de façon non spécifique, et la réponse immunitaire adaptative, qui se développe plus lentement mais offre une reconnaissance très précise grâce à des cellules spécialisées, comme les lymphocytes T.

Les lymphocytes $T CD8^+$ jouent un rôle crucial dans la défense contre les infections virales. Ils reconnaissent les cellules infectées grâce à de petites séquences d'acides aminés appelées **épitopes**. Un épitope est un fragment spécifique d'une protéine virale qui est présenté à la surface des cellules infectées par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Chaque virus comporte plusieurs épitopes et différents lymphocytes T peuvent être sensibles à différents épitopes.

Dans cette étude, les auteurs se concentrent sur deux épitopes du virus de la LCMV chez la souris : l'épitope **NP118**, considéré comme l'épitope dominant, et **GP283**, considéré comme l'épitope sous-dominant.

L'objectif principal de cette étude est de comprendre pourquoi la réponse immunitaire dirigée contre l'épitope NP118 est beaucoup plus forte que celle dirigée contre GP283. Pour ce faire, les auteurs cherchent à déterminer quels facteurs influencent la magnitude de la réponse immunitaire. Ils se posent notamment la question suivante :

- Est-ce que la différence résulte d'un décalage dans le temps de recrutement des lymphocytes (le moment où les cellules T naïves spécifiques commencent à s'activer) ?
- ou bien est-ce dû à de petites variations dans les taux de prolifération (la vitesse à laquelle ces cellules se multiplient) ou dans la stimulation antigénique (la quantité d'antigène nécessaire pour activer les cellules) ?

Les auteurs s'appuient sur des observations expérimentales réalisées chez des souris infectées par le LCMV. Les données expérimentales montrent que la réponse immunitaire des cellules $T CD8^+$ suit une dynamique caractérisée par :

1. Une phase de prolifération rapide : les cellules activées (A) se multiplient de manière exponentielle.
2. Une phase de contraction : la majorité des cellules activées (95%) subit une apoptose rapide.
3. Une phase de mémoire : une petite fraction des cellules activées (5%) se différencie en cellules mémoire (M), assurant ainsi une immunité à long terme.

2.2 Méthode Employée

Pour atteindre leurs objectifs, les auteurs ont adopté une approche en deux volets :

2.2.1 Approche Expérimentale

Pour collecter les données, les auteurs ont réalisé une série d'expériences sur des souris :

- Des souris BALB/c mâles et femelles âgées de 6 à 8 semaines ont été achetées auprès des Jackson Laboratories
- **Infection** : Les souris ont été infectées par voie intrapéritonéale avec 2.10^5 PFU (unités formant des plaques) du virus LCMV Armstrong.
- **Suivi** : Les souris ont ensuite été sacrifiées à différents intervalles (jours 3, 5, 8, 12, 15, 40 et 45), chaque point temporel étant représenté par trois souris, permettant ainsi de mesurer l'évolution de la réponse immunitaire au fil du temps.
- **Mesure de la réponse immunitaire** : Un test appelé **Elispot**(une technique de laboratoire utilisée pour mesurer la réponse immunitaire cellulaire) a été utilisé pour détecter les lymphocytes T $CD8^+$ spécifiques aux épitopes NP118 et GP283 dans la rate. Ce test mesure, par exemple, la production d'interféron gamma, qui est un marqueur d'activation des cellules T.
- **Estimation des précurseurs** : La fréquence initiale des cellules T naïves spécifiques (précurseurs) au jour zéro a été estimée à environ 1 cellule sur 200 000, ce qui correspond à environ 60 cellules par rate pour chaque épitope.
- **Charge virale** : Les auteurs ont utilisé les données de Lau et al.[2], qui montrent que le virus atteint son pic dans la rate en environ 2 jours, reste à un niveau élevé pendant 4 jours, puis décroît rapidement sur les 3 jours suivants.

2.2.2 Approche de Modélisation Mathématique

Pour expliquer les dynamiques observées expérimentalement, les auteurs ont développé deux modèles mathématiques simples :

Modèle "on-off" (modèle linéaire de base)

Dans ce modèle, la dynamique de la réponse des cellules T $CD8^+$ est donnée par les équations différentielles suivantes :

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= f(t) (aM + \rho A) - [1 - f(t)] (r + \alpha) A \\ \frac{dM}{dt} &= r [1 - f(t)] A - af(t) M - \delta_M M\end{aligned}$$

où A désigne les cellules activées et M les cellules mémoires, ρ correspond au taux de prolifération des cellules activées A , a représente le taux d'activation des cellules naïves N . Le paramètre r décrit le taux de différenciation des cellules activées en cellules mémoires, α le taux d'apoptose des cellules activées, et enfin δ_M celui des cellules mémoires.

Dans ce modèle, les auteurs supposent que l'activation des cellules T naïves (N) est « tout ou rien » : dès que l'antigène atteint un certain seuil (au temps de recrutement T_{on}), toutes les cellules naïves (N) spécifiques sont activées. Ensuite, les cellules activées

prolifèrent à un taux net ρ , meurent par apoptose à un taux α et se différencient en cellules mémoires à un taux r . La fraction de cellules activées qui se convertissent en mémoires est approximativement $\frac{r}{r+\alpha}$. La stimulation antigénique est modélisée par une fonction $f(t)$ qui ne prend que deux valeurs :

$$f(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < T_{\text{on}} \\ 1 & \text{si } T_{\text{on}} \leq t < T_{\text{off}} \\ 0 & \text{si } t \geq T_{\text{off}} \end{cases} \quad (1)$$

Lorsque $f(t) = 1$: la concentration virale V est suffisamment élevée (entre les temps T_{on} et T_{off}), ce qui permet une activation maximale des cellules T . les cellules activées prolifèrent à un taux ρ et les cellules mémoires peuvent se réactiver à un taux a

Lorsque $f(t) = 0$: correspond à l'absence de stimulation avant T_{on} , après T_{off} l'antigène disparaît, la stimulation s'arrête brutalement, les cellules activées meurent par apoptose à un taux α et se différencient en cellules mémoires à un taux r .

Les auteurs supposent qu'au tout début de la réponse immunitaire ($t = 0$), il n'y a pas encore de cellules mémoires (donc $M(0) = 0$). Puis, au moment T_{on} le nombre de cellules activées (A) correspond à la quantité de cellules T naïves qui sont prêtes à reconnaître l'antigène.

Les auteurs ont trouvé que pour l'épitope NP118, les cellules commencent à se multiplier dès le jour 1,2 et atteignent leur pic de multiplication autour du jour 5,8, avec environ 3 divisions par jour. Cela entraîne une grosse expansion des cellules. En revanche, pour l'épitope GP283, la multiplication est plus lente, ce qui explique une réponse moins forte. En outre, ils ont conclu qu'en ajustant les données des deux épitopes séparément et en permettant à presque tous les paramètres de varier, le modèle parvient à expliquer les résultats grâce à de petites différences dans divers paramètres. Toutefois, ils ne peuvent pas totalement exclure l'idée qu'une grande différence dans le temps de recrutement pourrait aussi être en cause.

Modèle continu

Dans ce modèle, la dynamique de la réponse des cellules T CD8⁺ est donnée par les équations différentielles suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= -aF(V)N, \\ \frac{dA}{dt} &= F(V)(a(N+M) + \rho A) - (1 - F(v))(r + \alpha)A, \\ \frac{dM}{dt} &= r(1 - F(V))A - (aF(V) + \delta_M)M \end{aligned}$$

Ce modèle part du principe que l'activation des cellules T dépend d'une stimulation antigénique qui augmente progressivement.

- La stimulation des lymphocytes T est représentée par une fonction continue qui varie entre 0 et 1 :

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

où V représente la charge virale et K le paramètre déterminant la quantité d'antigène nécessaire pour obtenir une stimulation à moitié maximale. Grâce à la fonction $F(V)$, la charge virale V influence les taux d'activation, de prolifération, de

formation de cellules mémoires et d'apoptose. Par exemple, le taux de prolifération d'une cellule activée est maintenant $aF(V)$, ce qui veut dire qu'il change au fur et à mesure de la réponse, a représentant le taux maximal de prolifération.

- **Hypothèse spécifique :** l'idée de l'étude est que tous les paramètres sont les mêmes pour les deux épitopes étudiés, sauf pour la constante K . Ce paramètre K influence la sensibilité des cellules T à l'antigène, et c'est justement ce qui explique pourquoi un épitope va être dominant et l'autre sous-dominant.

Quand les auteurs ont ajusté le modèle continu aux données, ils ont découvert que, pour obtenir une réponse équivalente, la stimulation nécessaire pour l'épitope GP283 doit être 3,5 fois plus élevée que pour NP118.

Les résultats ont aussi montré que, même si les taux d'activation sont similaires pour les deux épitopes, le taux de prolifération des cellules est plus lent pour NP118. Cela prolonge la phase d'expansion et permet à la réponse immunitaire de se développer davantage.

En conclusion, grâce à tous ces résultats, les auteurs ont pu conclure que les deux modèles montrent que de petites différences dans plusieurs paramètres, comme le temps de recrutement, le taux de prolifération et la sensibilité antigénique (via le paramètre K), sont suffisantes pour expliquer pourquoi il y a une différence d'intensité entre les réponses aux épitopes NP118 et GP283. Alors que les études précédentes se concentraient surtout sur l'idée d'une différence dans le temps de recrutement, leurs calculs montrent que même de petites variations dans le taux de prolifération peuvent expliquer ces différences de réponse.

Enfin, même si le modèle « on-off » est plus simple, il semble mieux rendre certains aspects du comportement des cellules, notamment le fait que la prolifération programmée s'arrête indépendamment de l'antigène, tandis que le modèle continu relie le taux de prolifération directement à la charge virale.

3 Modélisation mathématiques de l'étude

3.1 Modèle linéaire

Nous commençons par étudier le modèle linéaire "on-off", donné par le système d'équations différentielles ordinaires suivant. Les variables A et M vérifiant ce système, pour $t \geq 0$

$$\frac{dA}{dt} = f(t)(aM + \rho A) - (1 - f(t))(r + \alpha)A \quad (2)$$

$$\frac{dM}{dt} = r(1 - f(t))A - af(t)M - \delta_M M \quad (3)$$

Ce système non autonome peut être réécrit sous la forme $u' = g(t, u)$ avec $u = (A, M)^T \in \mathbb{R}_+^2$ et $u_0 = (A_0, M_0)^T \in \mathbb{R}_+^2$

La fonction $g : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^2 \mapsto \mathbb{R}$ est définie par

$$g(t, u) = \begin{pmatrix} f(t)(aM + \rho A) - (1 - f(t))(r + \alpha)A \\ r(1 - f(t))A - af(t)M - \delta_M M \end{pmatrix}$$

C'est une fonction de classe $C^1(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^2)$ comme somme et produit de fonctions de classe C^1 . En appliquant le Théorème d'Existence et Unicité de Cauchy-Lipschitz, on en

déduit l'existence d'une unique solution maximale. Nous obtenons alors la Jacobienne du système :

$$J = \begin{pmatrix} \rho f - (1-f)(r+\alpha) & af \\ r(1-f) & -af - \delta_M \end{pmatrix}$$

On rappelle que la fonction f est définie par (1).

Etats d'équilibre

Le modèle linéaire "on-off" est un système **non autonome**, car il dépend explicitement du temps à travers la fonction $f(t)$. Ainsi, le système change de structure au cours du temps : il passe successivement par une phase de repos ($f = 0$), une phase d'activation maximale ($f = 1$), puis une phase de contraction/mémoire ($f = 0$ à nouveau).

Étude séparée des cas $f = 0$ et $f = 1$

Chacune de ces trois phases peut être considérée comme un système **autonome par morceaux**, dont les équations sont fixes dans le temps. Il est donc tout à fait pertinent, sur le plan mathématique, d'étudier séparément les cas $f = 0$ et $f = 1$ pour caractériser la dynamique de chaque phase.

Pertinence de l'étude asymptotique

Il est important de noter que : l'étude asymptotique pour $f = 0$ est **justifiée**, car le système revient dans cette phase après $t \geq T_{\text{off}}$. Il est donc légitime d'analyser la stabilité du point d'équilibre trivial dans ce régime. En revanche, l'étude du comportement asymptotique pour $f = 1$ **n'a pas de sens dans ce contexte**, car cette phase ne dure qu'un temps fini. Le système n'a pas le temps de converger vers un éventuel équilibre : l'analyse de stabilité en $f = 1$ sert seulement à comprendre la direction de la dynamique pendant cette phase.

En résumé, bien que le système soit non autonome, il peut être traité comme un système autonome par morceaux. L'étude séparée des phases $f = 0$ et $f = 1$ est pertinente, mais seul le régime $f = 0$ à long terme permet une analyse asymptotique complète.

Un état d'équilibre vérifie l'équation $g(t, u^*) = 0$, c'est à dire :

$$\begin{cases} f(t)(aM^* + \rho A^*) - (1-f(t))(r+\alpha)A^* = 0 \\ r(1-f(t))A^* - af(t)M^* - \delta_M M^* = 0 \end{cases}$$

Cas $f(t) = 0$: absence totale de stimulation antigénique

Dans ce cas le système devient :

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= -(r + \alpha)A \\ \frac{dM}{dt} &= rA - \delta_M M \end{aligned}$$

Équation pour A :

$$-(r + \alpha)A^* = 0$$

L'unique solution stationnaire est : $A^* = 0$.

Équation pour M :

$$rA^* - \delta_M M^* = 0$$

$A^* = 0$, alors :

$$-\delta_M M^* = 0$$

La solution stationnaire est : $M^* = 0$.

L'unique point d'équilibre est $(A^*, M^*) = (0, 0)$

La jacobienne dans ce cas est

$$J = \begin{pmatrix} -(r + \alpha) & 0 \\ r & -\delta_M \end{pmatrix}$$

C'est une matrice triangulaire inférieure, donc ses valeurs propres sont : $\{-(\alpha + r), -\delta_M\}$ et sont strictement négatives, cet équilibre est donc localement asymptotiquement stable pour tout choix de paramètres (positifs).

Cas $f(t) = 1$: stimulation antigénique maximale

Dans ce cas le système devient :

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= aM + \rho A \\ \frac{dM}{dt} &= -(a + \delta_M)M \end{aligned}$$

Équation pour M

$$-(a + \delta_M)M^* = 0$$

La solution stationnaire est : $M^* = 0$.

Équation pour A

$$aM^* + \rho A^* = 0$$

$M^* = 0$, alors :

$$\rho A^* = 0$$

L'unique solution stationnaire est : $A^* = 0$.

La jacobienne dans ce cas est :

$$J = \begin{pmatrix} \rho & a \\ 0 & -a - \delta_M \end{pmatrix}$$

C'est une matrice triangulaire supérieure, donc ses valeurs propres sont :

$$\lambda_1 = \rho, \quad \lambda_2 = -a - \delta_M$$

Comme $\rho > 0$, cet équilibre est donc instable.

Étude numérique des états d'équilibre par portraits de phase

Dans le but d'**observer numériquement l'état d'équilibre** identifié analytiquement dans le modèle "on-off" (Tout le code source est disponible à l'adresse suivante : https://github.com/zding1501/Projet_tutore), nous avons générés les *portraits de phase* représentant l'évolution du système dans le plan (A, M) , correspondant respectivement aux cellules activées et aux cellules mémoires en prenant comme paramètres les valeurs $T_{on} = 1.2$, $T_{off} = 5.8$, $\rho = 2.9$, $r = 0.011$, $\alpha = 0.51$ et $\delta_M = 1$.

Objectif : Cette étude numérique vise à confirmer l'existence et la stabilité du point d'équilibre trivial pour $f = 0$.

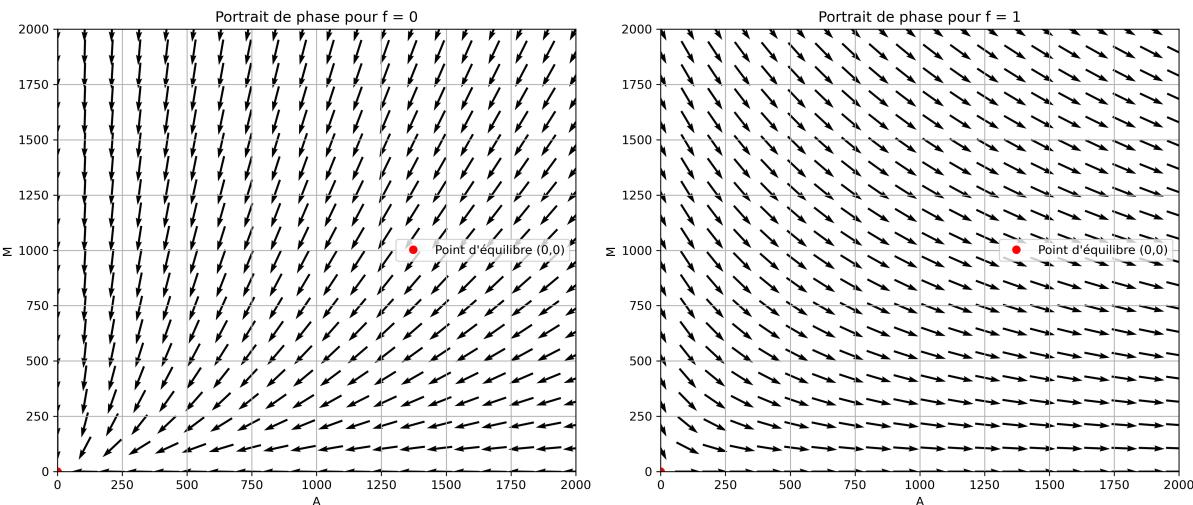


FIGURE 1 – Portrait de phase du modèle on-off : les trajectoires convergent vers un équilibre trivial, lorsque $f = 1$, les trajectoires s'éloignent de l'équilibre, traduisant une activation du système immunitaire.

Conclusion pour le modèle linéaire (on-off)

Pour $f = 0$ (**absence de stimulation**) : le seul point d'équilibre est le point trivial $(A^*, M^*) = (0, 0)$, qui est localement asymptotiquement stable.

Pour $f = 1$ (**stimulation antigénique maximale**) : entre T_{on} et T_{off} , le système s'éloigne de l'état $(0, 0)$, ce qui traduit une *activation transitoire* de la réponse immunitaire. Lorsque f revient à 0 (après T_{off}), la dynamique conduit à une décroissance des cellules activées, et le système revient asymptotiquement vers l'état d'équilibre trivial.

Cela modélise fidèlement la phase d'expansion suivie d'une contraction de la réponse immunitaire $T CD8^+$.

3.2 Modèle continu

Dans cette partie, on s'est intéressé au modèle continu. Contrairement au modèle "on-off" (où la réponse est soit totalement activée, soit complètement désactivée), ici on suppose que l'activation des cellules T se fait de manière progressive, selon le niveau de charge virale.

Définition et Construction du Modèle

L'activation des cellules est contrôlée par une fonction qu'on appelle fonction de saturation (du type Michaelis-Menten) :

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

où V représente la charge virale et K détermine à partir de quel niveau de virus l'activation devient efficace.

Les équations différentielles du modèle continu, en considérant $F(V) = f(t) \in [0, 1]$:

1. équation pour les cellules Naives (N) :

$$\frac{dN}{dt} = -afN \quad (4)$$

Les cellules naïves diminuent de manière exponentielle pour $f > 0$.

2. équation pour les cellules activées (A) :

$$\frac{dA}{dt} = f[a(N + M) + \rho A] - (1 - f)(r + \alpha)A \quad (5)$$

Cette équation intègre l'activation et la prolifération induites par la présence de l'antigène (f multiplie les termes d'activation a et de prolifération ρ), et une décroissance ou contraction due à l'absence de stimulation (multiplié par $(1 - f)$).

3. équation pour les cellules mémoire (M) :

$$\frac{dM}{dt} = r(1 - f)A - (af + \delta_M)M \quad (6)$$

Les cellules mémoire apparaissent lors de la phase de contraction, elles décroissent à un taux faible (ici avec δ_M) pour assurer leur longévité (on veut pas qu'elles disparaissent trop vite)

Le système décrit par les équations (4),(5) et(6) peut être réécrit sous la forme $u' = g(t, u)$ avec $u = (N, A, M)^T \in \mathbb{R}_+^3$ et $u_0 = (N_0, A_0, M_0)^T \in \mathbb{R}_+^3$

La fonction $g : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^3 \mapsto \mathbb{R}$ est définie par

$$g(t, u) = \begin{pmatrix} -afN \\ f(a(N + M) + \rho A) - (1 - f)(r + \alpha)A \\ r(1 - f)A - afM - \delta_M M \end{pmatrix}$$

C'est une fonction de classe $C^1(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^3)$ comme somme et produit de fonctions de classe C^1 . En appliquant le Théorème d'Existence et Unicité de Cauchy-Lipschitz, on en déduit l'existence d'une unique solution maximale.

Nous obtenons alors la Jacobienne du système :

$$J = \begin{pmatrix} -af & 0 & 0 \\ af & \rho f - (1 - f)(r + \alpha) & af \\ 0 & r(1 - f) & -af - \delta_M \end{pmatrix}$$

Etats d'équilibre

Dans le modèle continu, la fonction de stimulation antigénique $F(V)$ dépend du virus $V(t)$, lequel évolue dans le temps selon sa propre dynamique (non modélisée ici mais supposée donnée expérimentalement). Le système est donc **non autonome**.

Cependant, pour l'analyse des points d'équilibre, nous avons supposé que $F(V)$ était une **constante** notée $f \in [0, 1]$. Ce choix se justifie par les raisons suivantes : il permet d'étudier le comportement du système (N, A, M) pour un *niveau fixé de stimulation antigénique*, d'identifier des changements qualitatifs du comportement lorsque f dépasse un seuil critique et d'analyser le rôle de f comme paramètre de contrôle.

Cependant, ces équilibres obtenus avec $F(V) = f$ ne représentent pas des équilibres réels du système complet, car $V(t)$ évolue dans le temps. Ce sont des *régimes stationnaires hypothétiques* auxquels le système pourrait tendre si la stimulation antigénique restait constante assez longtemps. Ils doivent donc être interprétés avec précaution.

En conclusion, cette méthode fournit une compréhension qualitative précieuse, mais ne remplace pas une simulation complète avec $V(t)$ dynamique.

On va considérer les cas où $f = 0$, $f = 1$ et $f \in (0, 1)$.

Cas $f = 0$: absence de stimulation antigénique

Un état d'équilibre du système correspond à une solution u^* telle que $g(u^*) = 0$. On obtient alors :

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= 0 \\ \frac{dA}{dt} &= -(r + \alpha)A^* = 0 \\ \frac{dM}{dt} &= rA^* - \delta_M M^* = 0\end{aligned}$$

L'équation sur N montre que N^* peut être *arbitraire* : la population naïve est supposée constante en l'absence d'activation. En revanche, les deux autres équations donnent :

$$A^* = 0 \quad \text{et} \quad M^* = 0$$

Ainsi, pour $f = 0$, l'ensemble des points d'équilibre est :

$$(N^*, 0, 0), \quad \text{avec } N^* \in \mathbb{R}_+$$

La matrice jacobienne en ces points s'écrit :

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(r + \alpha) & 0 \\ 0 & r & -\delta_M \end{pmatrix}$$

C'est une *matrice triangulaire*, donc ses valeurs propres sont les éléments diagonaux :

$$\{0, -(r + \alpha), -\delta_M\}$$

La présence d'une **valeur propre nulle** implique que l'on ne peut pas conclure directement sur la stabilité de ces équilibres à partir des seuls critères spectraux.

Cas $f = 1$: stimulation antigénique maximale

$g(u^*) = 0$ donne :

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= -aN = 0 \implies N^* = 0 \\ \frac{dA}{dt} &= a(M + N) + \rho A = 0 \\ \frac{dM}{dt} &= -(a + \delta_M)M = 0 \implies M^* = 0\end{aligned}$$

En reportant $N^* = 0$ et $M^* = 0$ dans l'équation pour A , on obtient :

$$\frac{dA}{dt} = \rho A = 0 \implies A^* = 0$$

Ainsi, pour $f = 1$, l'unique point d'équilibre du système est :

$$(N^*, A^*, M^*) = (0, 0, 0)$$

Il s'agit d'un **équilibre trivial**, représentant l'absence de celulles.

La matrice jacobienne associée à cet équilibre est :

$$J = \begin{pmatrix} -a & 0 & 0 \\ a & \rho & a \\ 0 & 0 & -(a + \delta_M) \end{pmatrix}$$

Il s'agit d'une **matrice triangulaire inférieure par blocs**, ce qui implique que ses *valeurs propres* sont celles de ses blocs diagonaux.

- Le premier bloc $B_{1,1} = -a$ admet $-a$ comme *valeur propre strictement négative*.
- Le second bloc est :

$$B_{2,2} = \begin{pmatrix} \rho & a \\ 0 & -(a + \delta_M) \end{pmatrix}$$

c'est une matrice triangulaire, donc les valeurs propres du bloc $B_{2,2}$ sont :

$$\lambda = \rho \quad \text{et} \quad \lambda = -(a + \delta_M)$$

Conclusion : Les valeurs propres de la matrice complète sont donc :

$$\{-a, \rho, -(a + \delta_M)\}$$

Donc, la jacobienne admet une valeur propre strictement positive, ainsi le point d'équilibre trivial est *instable*.

Cas $f \in]0, 1[$

Un état d'équilibre correspond à une solution u^* telle que $g(u^*) = 0$. On obtient alors :

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} = -afN = 0 &\implies N^* = 0 \\
\frac{dA}{dt} = f(a(N+M) + \rho A) - (1-f)(r+\alpha)A = 0 & \\
&\implies f(aM^* + \rho A^*) - (1-f)(r+\alpha)A^* = 0 \\
&\implies faM^* + A^*[f\rho - (1-f)(r+\alpha)] = 0 \\
&\iff M^* = \frac{A^*[(1-f)(r+\alpha) - f\rho]}{af} \\
\frac{dM}{dt} = r(1-f)A - (af + \delta_M)M = 0 & \\
&\implies M^* = \frac{r(1-f)A^*}{af + \delta_M}
\end{aligned}$$

Ainsi, on obtient finalement :

$$N^* = 0 \tag{E1}$$

$$M^* = \frac{A^*[(1-f)(r+\alpha) - f\rho]}{af} \tag{E2}$$

$$M^* = \frac{r(1-f)A^*}{af + \delta_M} \tag{E3}$$

On observe que si $A^* = 0$, alors d'après (E2) et (E3), on a nécessairement $M^* = 0$. Ainsi, le point $(0, 0, 0)$ est un **point d'équilibre**.

En revanche, si $A^* \neq 0$, alors pour que les populations A et M soient toutes deux *strictement positives*, il faut que :

$$(1-f)(r+\alpha) - f\rho > 0 \iff f < \frac{r+\alpha}{r+\alpha+\rho} := f_c \in (0, 1)$$

De plus, pour que les deux expressions de M^* (équations (E2) et (E3)) soient compatibles, on doit avoir :

$$\frac{A^*[(1-f)(r+\alpha) - f\rho]}{af} = \frac{r(1-f)A^*}{af + \delta_M}$$

En divisant par $A^* \neq 0$, on obtient :

$$\frac{(1-f)(r+\alpha) - f\rho}{af} = \frac{r(1-f)}{af + \delta_M}$$

Ce qui revient à résoudre l'équation suivante pour un polynôme quadratique :

$$P(f) = a(\rho + \alpha)f^2 + [\delta_M(r + \alpha + \rho) - a\alpha]f - (r + \alpha)\delta_M = 0$$

Le discriminant associé est :

$$\Delta = [\delta_M(r + \alpha + \rho) - a\alpha]^2 + 4a(\rho + \alpha)(r + \alpha)\delta_M > 0$$

Les racines de ce polynôme sont alors données par :

$$f_{\pm} = \frac{a\alpha - \delta_M(r + \alpha + \rho) \pm \sqrt{\Delta}}{2a(\rho + \alpha)}$$

On vérifie que $f_- < 0$ et $f_+ > 0$, car $\sqrt{\Delta} > |\delta_M(r + \alpha + \rho) - a\alpha|$.

Montrons que $f_+ < 1$.

On a :

$$P(0) = -(r + \alpha)\delta_M < 0 \quad \text{et} \quad P(1) = \rho(a + \delta_M) > 0$$

Puisque P est une fonction continue et que $P(f_+) = 0$, le théorème des valeurs intermédiaires garantit que :

$$f_+ \in (0, 1)$$

Par ailleurs :

$$f_+ \neq 0 \quad \text{car} \quad P(f_+) = 0 \neq P(0) < 0$$

$$f_+ \neq 1 \quad \text{car} \quad P(f_+) = 0 \neq P(1) > 0$$

Donc on conclut :

$$f_+ \in (0, 1)$$

Conclusion : le système possède un équilibre trivial qui existe quelque soit les paramètres. Pour $f = f_+$, le système admet une famille de points d'équilibres non triviaux de la forme $(0, A^*, M^*)$, où M^* peut être exprimé selon l'une ou l'autre des expressions (E2) ou (E3), correspondant aux deux formulations obtenues précédemment.

Stabilité des équilibres

La matrice jacobienne du système, évaluée aux deux équilibres, est identique et s'écrit :

$$J = \begin{pmatrix} -af & 0 & 0 \\ af & \rho f - (1-f)(r+\alpha) & af \\ 0 & r(1-f) & -af - \delta_M \end{pmatrix}$$

Cette matrice est une **matrice triangulaire inférieure par blocs**, ce qui implique que ses *valeurs propres* sont simplement celles de ses blocs diagonaux.

- Le premier bloc $B_{1,1} = -af$ donne directement une valeur propre égale à $-af$, qui est strictement négative pour tout $f > 0$.
- Le second bloc est :

$$B_{2,2} = \begin{pmatrix} \rho f - (1-f)(r+\alpha) & af \\ r(1-f) & -af - \delta_M \end{pmatrix}$$

Pour que l'équilibre soit localement asymptotiquement stable, il faut que toutes les valeurs propres de la matrice aient une partie réelle négative. Un critère nécessaire est que la *trace* du bloc $B_{2,2}$ soit strictement négative et que son *déterminant* soit strictement positif :

$$\det(B_{2,2}) = [\rho f - (1-f)(r+\alpha)](-af - \delta_M) - afr(1-f) > 0,$$

$$\text{tr}(B_{2,2}) = \rho f - (1-f)(r+\alpha) - af - \delta_M < 0$$

On observe que si

$$\rho f - (1-f)(r+\alpha) \geq 0,$$

alors la première inégalité ne peut pas être satisfaite, car le produit devient strictement négatif, et donc son opposé est positif : cela contredit la condition $\det(B_{2,2}) > 0$. Ainsi, pour que les deux inégalités soient satisfaites simultanément, il est nécessaire que :

$$\rho f - (1-f)(r+\alpha) < 0 \iff f < \frac{r+\alpha}{r+\alpha+\rho} = f_c$$

Dans ce cas, la deuxième inégalité est automatiquement vérifiée. Cela impose donc une première contrainte sur f , à savoir qu'il doit appartenir à l'intervalle $(0, f_c)$. Il s'agit cependant d'une condition nécessaire, mais pas suffisante.

En développant la première inégalité et en regroupant les termes en f , on obtient :

$$-a\rho f^2 + a\alpha f(1-f) - \delta_M \rho f + \delta_M(r+\alpha)(1-f) > 0$$

En réarrangeant les termes, on peut écrire :

$$-a(\rho+\alpha)f^2 + [a\alpha - \delta_M(\rho+r+\alpha)]f + \delta_M(r+\alpha) > 0$$

En multipliant cette inégalité par -1 , on la transforme en :

$$a(\rho+\alpha)f^2 - [a\alpha - \delta_M(\rho+r+\alpha)]f - \delta_M(r+\alpha) < 0$$

Ainsi, l'inégalité (I) devient :

$$P(f) < 0$$

où P est le polynôme du second degré qu'on a introduit au début.

On sait que $P(f) < 0$ pour $f \in (0, f_+)$, où f_+ est l'unique racine positive de $P(f)$. La deuxième inégalité, issue de la trace, donne :

$$f(\rho+r+\alpha-a) < r+\alpha+\delta_M$$

Si $\rho+r+\alpha > a$, alors :

$$f < \frac{r+\alpha+\delta_M}{\rho+r+\alpha-a}$$

En revanche, si $\rho+r+\alpha \leq a$, cette inégalité est toujours vérifiée pour tout $f \in (0, 1)$.

Il reste à comparer les deux bornes : $\frac{r+\alpha+\delta_M}{\rho+r+\alpha-a}$ et $\frac{r+\alpha}{r+\alpha+\rho}$.

On a besoin de considérer que le cas : $\rho+r+\alpha > a$. On a :

$$\begin{aligned} r+\alpha+\rho-a < r+\alpha+\rho &\iff \frac{1}{r+\alpha+\rho-a} > \frac{1}{r+\alpha+\rho} \\ &\implies \frac{r+\alpha+\delta_M}{r+\alpha+\rho-a} > \frac{r+\alpha}{r+\alpha+\rho} \end{aligned}$$

On en déduit qu'un intervalle admissible pour f est :

$$(0, \min\{f_+, f_c\})$$

Comparons enfin f_+ et f_c en évaluant $P(f_c)$. On a :

$$\begin{aligned}
P(f_c) &= \frac{(r+\alpha)^2}{(r+\alpha+\rho)^2} a(\rho+\alpha) + \frac{r+\alpha}{r+\alpha+\rho} [\delta_M(r+\alpha+\rho) - a\alpha] \\
&= \frac{(r+\alpha)^2}{(r+\alpha+\rho)^2} a(\rho+\alpha) + \frac{(r+\alpha)a\alpha}{r+\alpha+\rho} \\
&= \frac{(r+\alpha)}{(r+\alpha+\rho)^2} [a(r+\alpha)(\rho+\alpha) - a\alpha(r+\alpha+\rho)]
\end{aligned}$$

Après simplification, cela donne :

$$P(f_c) = \frac{\rho(r+\alpha)ar}{(r+\alpha+\rho)^2} > 0$$

Donc $f_+ < f_c$, et la condition de stabilité devient :

$$f \in (0, f_+)$$

Conclusion : l'équilibre trivial est *localement asymptotiquement stable* pour tout $f < f_+$, et devient *instable* dès que $f \geq f_+$. Par ailleurs, la famille de points d'équilibre non triviaux de la forme $(0, A^*, M^*)$ n'existe que pour la valeur critique $f = f_+$. Dans ce cas, on a $\det(B_{2,2}) = -P(f_+) = 0$, ce qui implique que la jacobienne du système admet une *valeur propre nulle*. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure à la stabilité de ces points d'équilibre.

Étude numérique des états d'équilibre par portraits de phase

Dans le but de vérifier numériquement les états d'équilibre identifiés analytiquement dans le modèle continu, nous avons généré une série de *portraits de phase* représentant l'évolution du système dans le plan (A, M) , correspondant respectivement aux cellules activées et aux cellules mémoire.

Objectif : Cette étude numérique vise à confirmer l'existence et la stabilité des points d'équilibre prédits théoriquement pour différentes valeurs de la stimulation antigénique f et à visualiser l'impact du paramètre f sur la dynamique du système.

Méthodologie : Pour différentes valeurs fixées de $f \in [0, 1]$, nous avons tracé le *champ de vecteurs* (\dot{A}, \dot{M}) dans un domaine de phase (A, M) , ensuite nous avons représenté les *isoclines* : les courbes où $\frac{dA}{dt} = 0$ et $\frac{dM}{dt} = 0$ et intégré numériquement plusieurs trajectoires pour différentes conditions initiales .

Nous obtenons les figures suivante des portrait de phase du modèle continu pour des valeurs différentes de f et avec les paramètres $a = 1$, $\rho = 2.92$, $r = 0.015$, $\alpha = 0.41$, $\delta_M = 10^{-5}$:

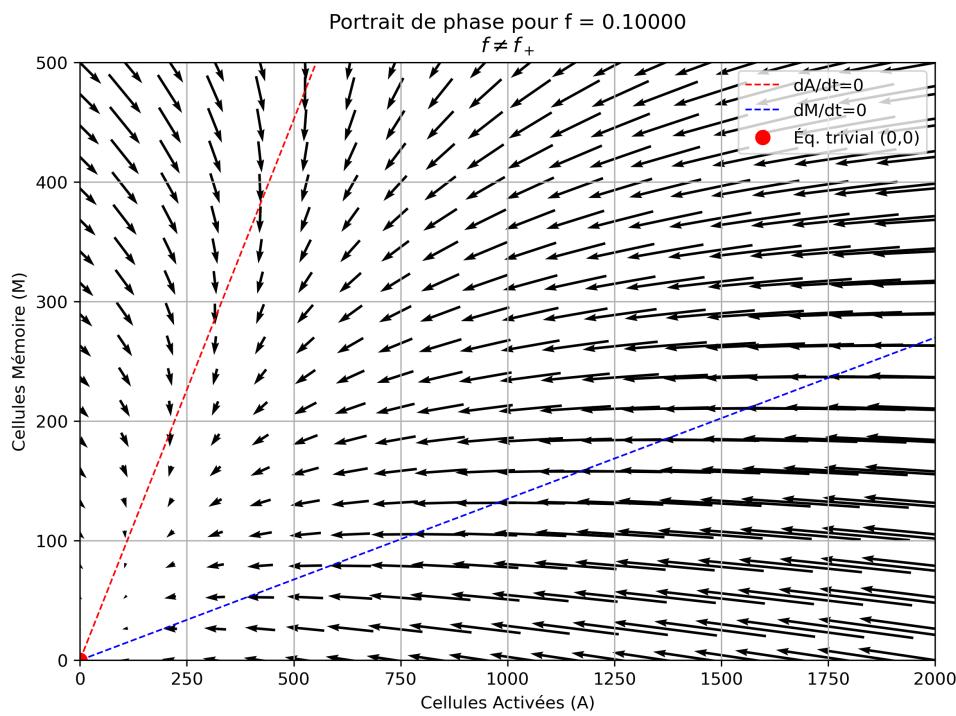


FIGURE 2 – . Le champ de vecteurs (\dot{A}, \dot{M}) est représenté avec les isoclines. Il converge ici vers l'équilibre trivial, illustrant l'absence de celulles A et M .

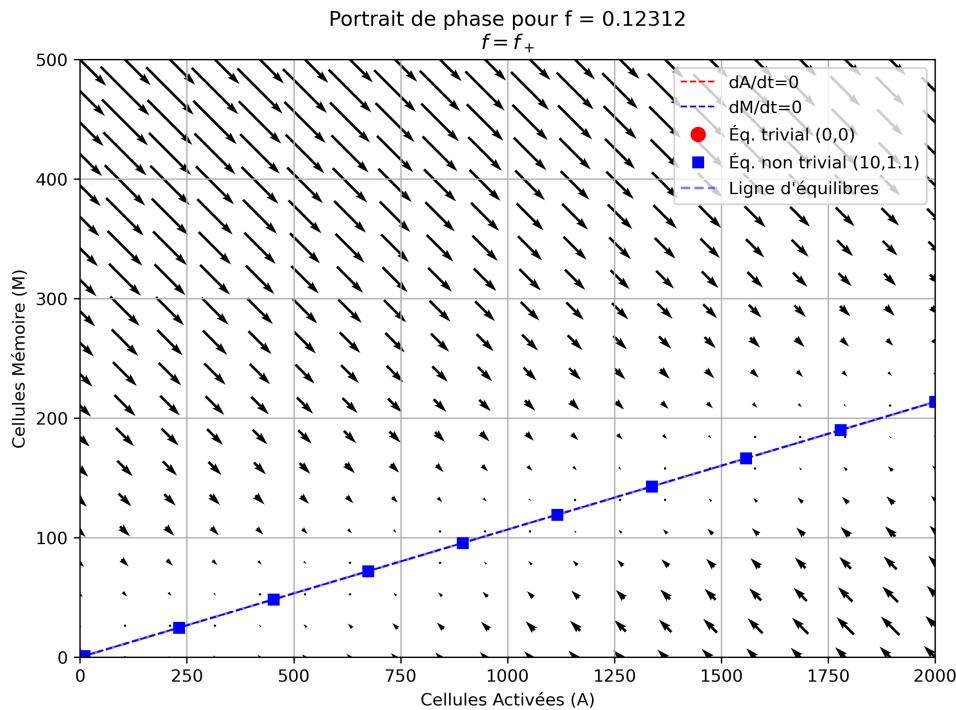


FIGURE 3 – convergence des trajectoires vers la droite d'équilibre où les deux isoclines sont confondues

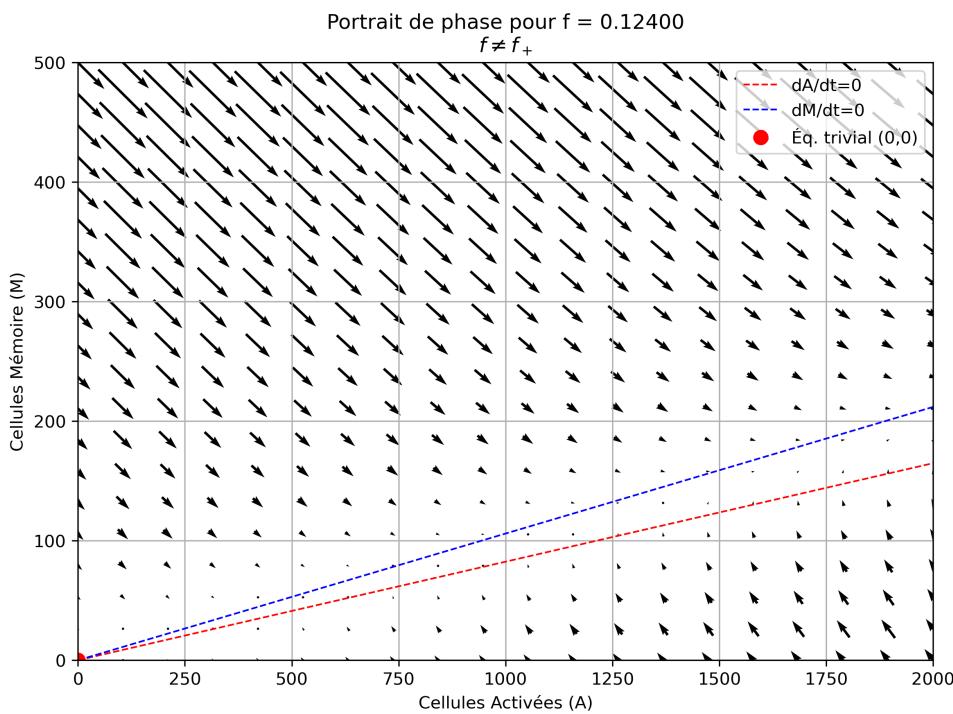


FIGURE 4 – Les trajectoires divergent de l'origine et les deux isoclines ne se croisent en $(0, 0)$.

Résultats numériques :

- Pour des valeurs faibles de f (i.e. $f < f_+$), comme dans la Figure. 2, toutes les trajectoires convergent vers le point d'équilibre trivial $(0, 0)$, confirmant ainsi sa **stabilité asymptotique** locale.
- Lorsque f devient suffisamment grand (i.e. $f > f_+$), comme dans la Figure. 4, le champ vectoriel **s'éloigne de l'origine**, indiquant une **instabilité** du point trivial (répulsif).
- Pour la valeur critique $f = f_+$ dans la Figure. 3, les isoclines se croisent en une **fois continue de points** (A^*, M^*) : ce phénomène confirme l'existence théorique d'une *famille d'équilibres non triviaux*.
- Aucune branche d'équilibre non trivial n'a été identifiée en dehors de ce cas limite.

Interprétation mathématique et biologique :

Ce résultat met en évidence l'existence d'un *seuil critique* f_+ de stimulation antigénique tel que :

Pour $f < f_+$ (stimulation insuffisante), le point d'équilibre trivial $(0, 0, 0)$, correspondant à l'absence de celulles activées et mémoire, est **asymptotiquement stable**.

Pour $f \geq f_+$, cet équilibre devient **instable**, ce qui marque un basculement vers une *réponse immunitaire active*, avec expansion des cellules T CD8⁺. Dès que le seuil f_+ est atteint ou dépassé, le système ne reste plus au repos.

Lorsque le paramètre de stimulation antigénique atteint la valeur critique $f = f_+$, le modèle continu admet une **infinité de points d'équilibre non triviaux** de la forme $(0, A^*, M^*)$.

Mathématiquement, ce phénomène s'apparente à une *bifurcation*, car il correspond à un changement qualitatif du comportement du système lorsqu'on fait varier le paramètre f . Cependant, il ne s'agit pas d'une bifurcation classique au sens strict (telle qu'une bifurcation de type saddle-node ou transcritique).

Biologiquement, une telle infinité de configurations stationnaires n'est pas réaliste. Le système immunitaire prend une décision nette : soit il ne s'active pas, soit il entre dans une réponse immunitaire. La présence d'une famille continue d'équilibres est donc **impossible**, elle signale surtout une *zone de très forte sensibilité* du système, mais ne correspond pas à une situation stable physiologique.

4 Application des modèles à l'infection par le virus de la vaccine

4.1 Reproduction des résultats de l'article

Pour valider notre implémentation, nous avons d'abord reproduit les figures de DeBoer et al. (2001) [1] pour les épitopes NP118 et GP283 de LCMV.

Nous avons implémenté les deux modèles (*on-off* et continu) en Python, puis estimé les paramètres via l'algorithme de Levenberg–Marquardt.

Modèle *on-off*

Les valeurs considérées (Table.1) coïncident étroitement avec celles publiées, et les superpositions des courbes simulées et expérimentales (Figure.5 et Figure.6) confirment la validité de notre code pour ce modèle.

TABLE 1 – Comparaison entre les paramètres estimés pour les différents épitopes de l'infection LCMV avec les résultats rapportés dans l'article.

Épitope	α	ρ	r	T_{on}	T_{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

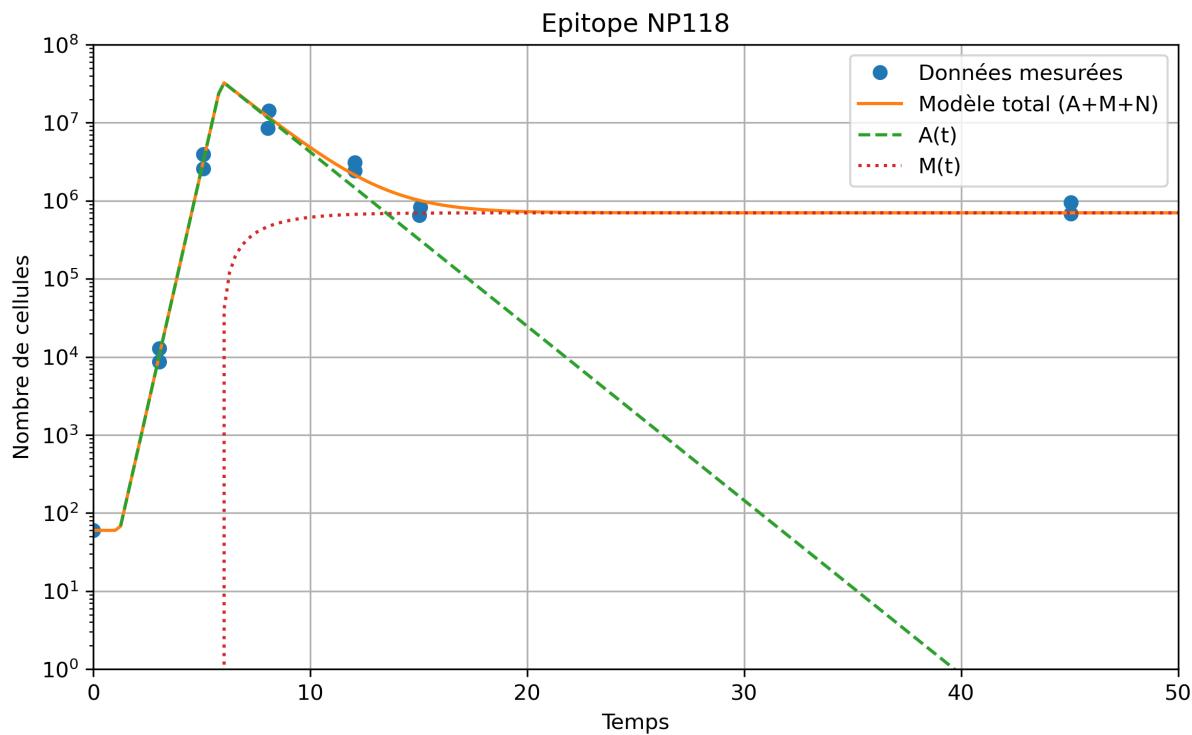


FIGURE 5 – Ajustement du modèle *on-off* aux données de l'épitope **NP118** pour le virus LCMV.

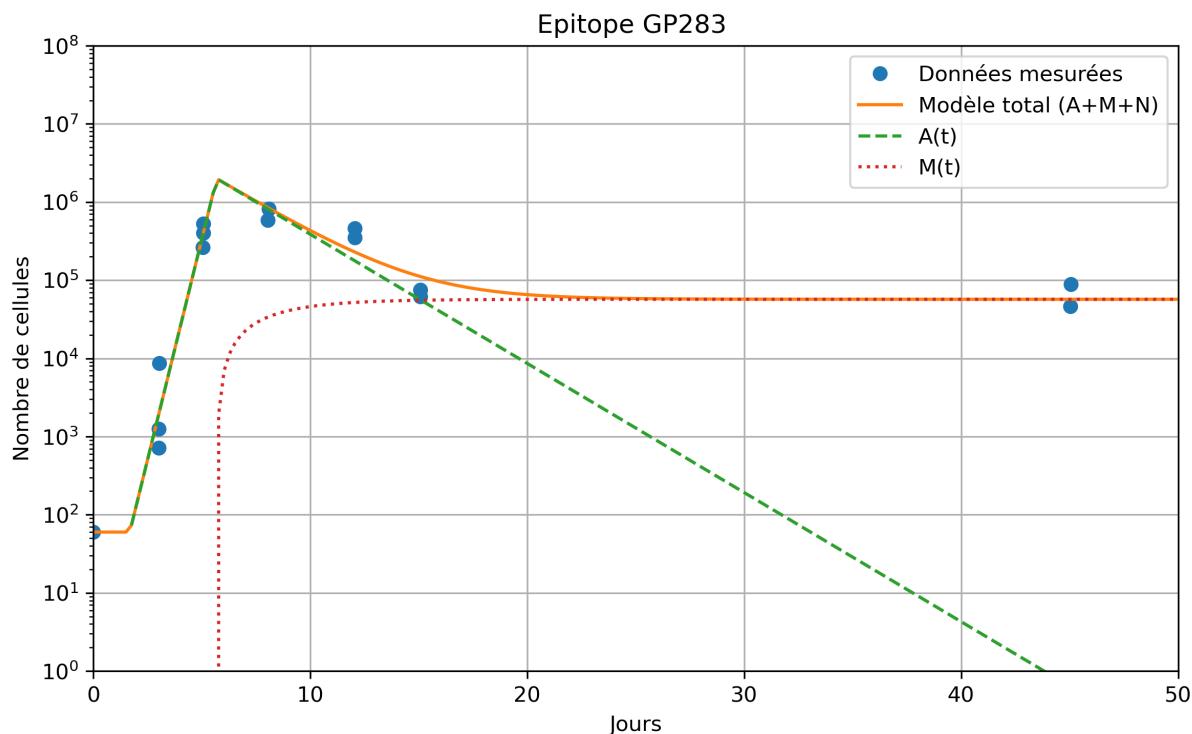


FIGURE 6 – Ajustement du modèle *on-off* aux données de l'épitope **GP283** pour le virus LCMV.

Modèle continu

Les valeurs des paramètres estimés (Table. 2) sont globalement proches de celles présentées dans l'article, sauf pour le paramètre K (la concentration antigénique) concernant les deux épitopes. Cette différence peut venir du fait que le modèle est particulièrement sensible à ce paramètre. Malgré cela, la bonne correspondance entre les courbes simulées et les données expérimentales (Figure. 7) montre que notre implémentation du modèle fonctionne correctement.

Dans le notebook Jupyter, nous avons testé deux méthodes d'optimisation : la méthode `lm` (Levenberg–Marquardt) et la méthode `trf` (Trust Region Reflective). Contrairement à `lm`, la méthode `trf` permet de fixer des bornes pour les paramètres. Grâce à ces contraintes, nous avons obtenu des valeurs de K plus proches de celles de l'article, ce qui rend les résultats plus réalistes. En revanche, l'erreur (SSR) était un peu plus élevée avec `trf`. Cela s'explique par le fait que, quand on impose des limites, l'algorithme ne peut pas explorer toutes les possibilités et peut donc trouver une solution moins optimale d'un point de vue purement mathématique.

Il faut aussi savoir que ces méthodes sont sensibles aux conditions de départ. Selon les valeurs initiales qu'on donne aux paramètres, l'algorithme peut trouver différentes solutions, parfois meilleures, parfois moins bonnes. C'est pourquoi il est important de bien choisir ces valeurs de départ, en s'aidant si possible de données issues de la littérature ou d'observations préliminaires.

TABLE 2 – Paramètres estimés pour les différents épitopes de l'infection LCMV et comparaison avec les valeurs de l'article.

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

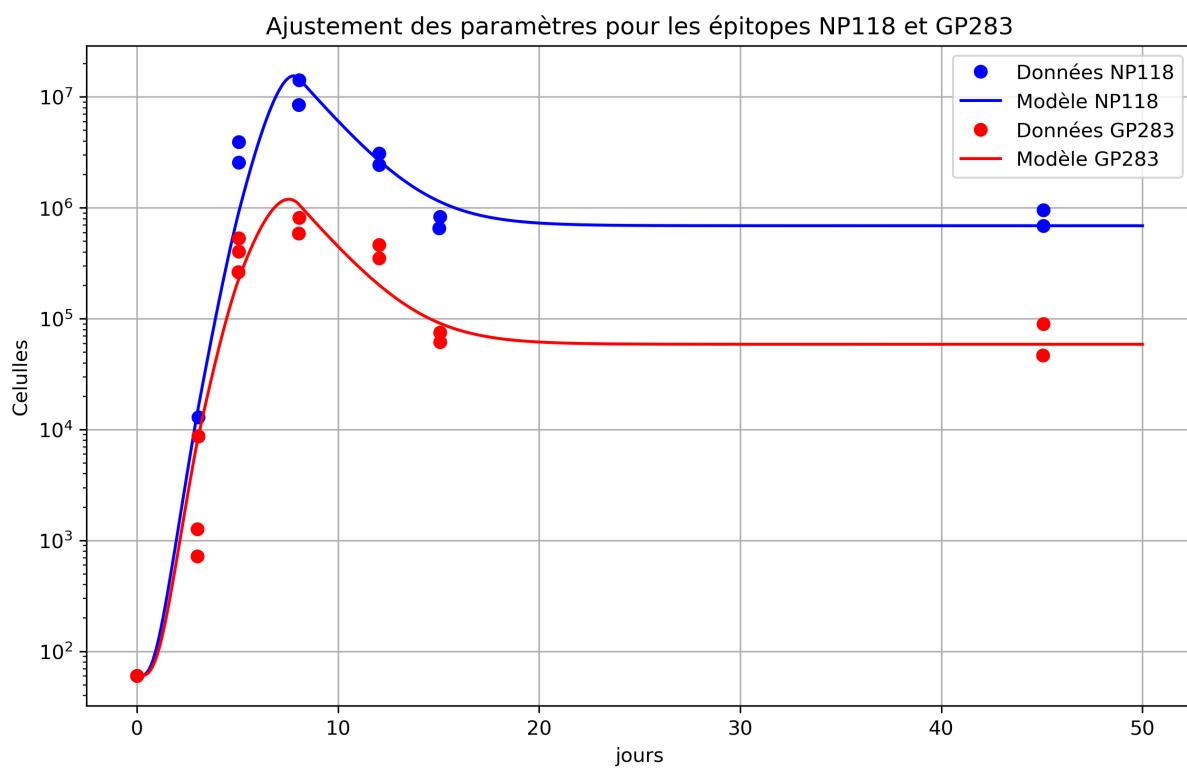


FIGURE 7 – Ajustement du modèle *continu* aux données des épitope **NP118** et **GP283** pour le virus LCMV

4.2 Application des modèles aux données du virus de la vaccine

Le **virus de la vaccine** (ou *vaccinia*) est un virus de la famille des *Poxviridae*, proche de celui de la variole. Il a été utilisé historiquement pour développer le premier vaccin au monde. En 1796, le médecin britannique Edward Jenner montra qu'une infection bénigne par ce virus protégeait contre la variole, ouvrant la voie à l'éradication de cette maladie, officiellement déclarée en 1980.

Le virus de la vaccine est un virus à ADN de grande taille, capable de se répliquer dans le cytoplasme des cellules humaines. Il provoque une infection généralement légère et localisée. Aujourd'hui, il est utilisé principalement en recherche biomédicale, comme vecteur pour la fabrication de vaccins recombinants contre d'autres maladies (par exemple : rage, Ebola, tuberculose). Des souches atténuées, comme le *MVA* (Modified Vaccinia Ankara), sont privilégiées pour améliorer la sécurité.

La vaccination avec ce virus peut entraîner des effets secondaires tels qu'une lésion locale, de la fièvre, ou des maux de tête. Des complications rares mais graves (encéphalite, infections cutanées sévères) peuvent survenir, en particulier chez les personnes immunodéprimées ou souffrant d'eczéma. C'est pourquoi la vaccination n'est recommandée que dans des cas particuliers aujourd'hui.

Pour ce virus, nous disposons de mesures moyennes et d'écart-type des populations de cellules T naïves, effectrices et mémoires, prélevées à divers instants post-infection par le virus de la vaccine chez la souris.

4.2.1 Application du modèle on–off

Une fois que nous avons réussi à reproduire les résultats de l'article, ce qui nous a permis de vérifier que notre implémentation fonctionnait correctement, nous avons voulu aller plus loin en testant le modèle sur un autre exemple biologique : une infection par le virus de la vaccine.

Dans ce cas, le modèle a besoin d'une condition initiale spécifique, à savoir la valeur de $A(T_{\text{on}})$, qui correspond au nombre de cellules activées au moment où la stimulation antigénique commence. Malheureusement, cette information n'est pas fournie dans les données expérimentales sur le virus de la vaccine.

Pour contourner ce problème, nous avons adopté une approche exploratoire : nous avons testé plusieurs valeurs possibles pour $A(T_{\text{on}})$, afin de voir lesquelles donnaient les meilleurs résultats. D'après nos simulations, quand on choisit une valeur initiale trop élevée (au-dessus de 300), le modèle s'ajuste moins bien aux données, avec une erreur SSR qui dépasse 2. En revanche, avec des valeurs plus faibles comme 200, 100 ou 50, l'ajustement est bien meilleur, et l'erreur SSR descend autour de 1.75.

Grâce à cette méthode, nous avons pu identifier une valeur initiale raisonnable qui permet au modèle de bien s'adapter aux données, même si on ne connaît pas exactement ce paramètre au départ.

L'estimation de $(T_{\text{on}}, T_{\text{off}}, \rho, r, \alpha)$ conduit aux résultats de la Table. 3, avec un SSR de 1.75.

Dans la Figure 8, on visualise l'ajustement de A et M simulé à la réponse au virus de la vaccine.

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

TABLE 3 – Paramètres estimés pour l'infection par le virus de la vaccine avec $A(T_{\text{on}}) = 50$.

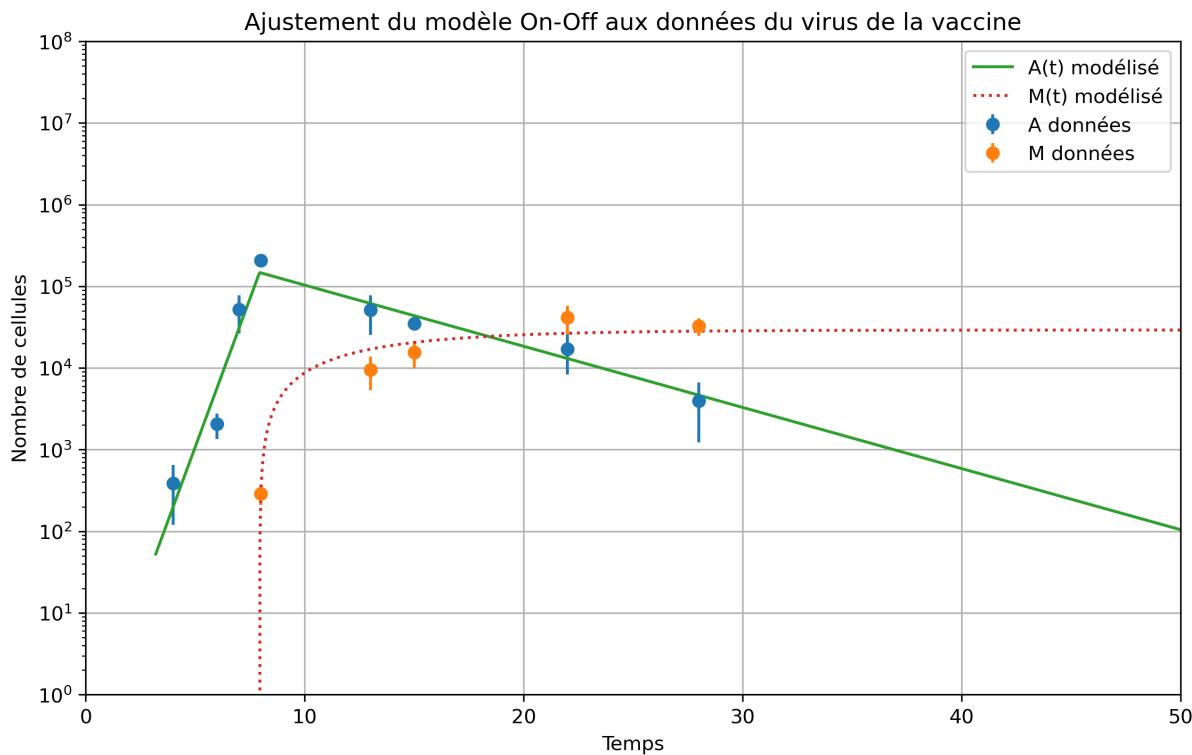


FIGURE 8 – Ajustement du modèle *on-off* aux données du virus de la vaccine avec $A(T_{on}) = 50$

4.2.2 Application du modèle continu

Pour ce modèle, nous avons utilisé les mêmes données de la charge virale $V(t)$ du virus LCMV.

Pour ces données, les mesures expérimentales fournissent le nombre moyen de cellules pour chaque type (normales N , activées A , mémoire M).

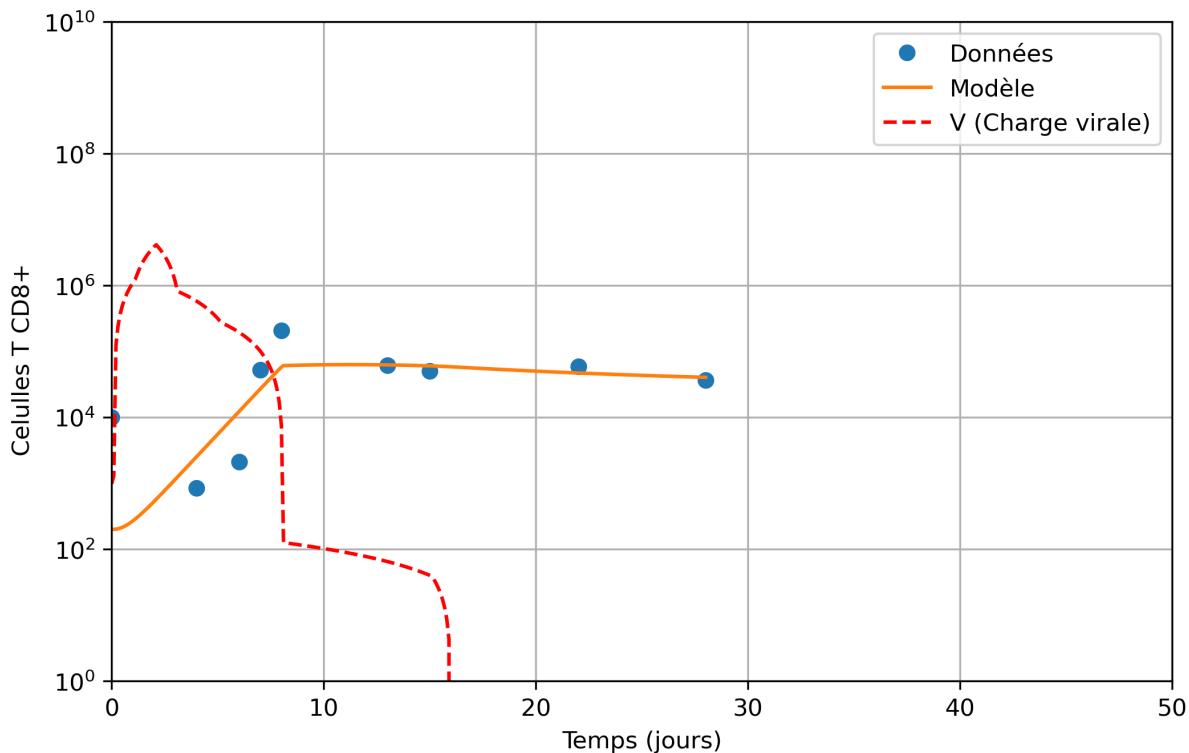
Le modèle est ajusté en comparant la somme simulée $N + A + M$ au total mesuré. L'objectif est de minimiser l'erreur uniquement sur la population totale. Cette méthode offre une plus grande liberté d'ajustement : une erreur sur un compartiment peut être compensée par un excès ou un déficit sur un autre, tant que la somme reste cohérente avec les données.

Ce modèle se révèle particulièrement sensible à la condition initiale sur N_0 , ainsi qu'aux valeurs des autres paramètres dynamiques. En effet, N_0 influence directement la dynamique globale du système : une mauvaise estimation de cette valeur peut entraîner un décalage significatif de la courbe simulée par rapport aux données expérimentales. Ce décalage force alors l'algorithme d'optimisation à ajuster d'autres paramètres, souvent de manière incohérente.

Pour atténuer cet effet, nous avons exploré différentes valeurs initiales plausibles pour N_0 et testé plusieurs combinaisons de paramètres, dans le but d'identifier celles qui permettent un meilleur ajustement au jeu de données. Quelques résultats obtenus à l'issue de ces simulations sont présentés dans la Table 4 pour une condition initiale sur les paramètres : $(\alpha_0, \rho_0, r_0, k_0) = (0.01, 1, 1, 1000)$.

TABLE 4 – Résultats de l'ajustement pour différentes valeurs de N_0 (Code 1)**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	$\alpha = 0.054, \rho = 0.79, r = 0.037, k = 1268, \text{SSR} = 21.6$

FIGURE 9 – Ajustement du modèle *continu* aux données du virus de la vaccine pour les conditions initiales $N_0 = 200$ et $(\alpha_0, \rho_0, r_0, k_0) = (0.01, 1, 1, 1000)$ (code 1)**Corrélation entre N_0 et les paramètres optimisés**

Afin d'évaluer l'impact de la condition initiale N_0 sur les paramètres du modèle continu, nous avons réalisé plusieurs ajustements en faisant varier N_0 (résultats de la Table 4). La matrice de corrélation présentée dans la Table 5 permet de quantifier les relations entre N_0 et les paramètres optimisés (α, ρ, r, K).

TABLE 5 – Matrice de corrélation entre N_0 et les paramètres optimisés (modèle continu)

	N_0	α	ρ	r	K
N_0	1.00	-0.99	-0.95	-0.97	+0.98
α	-0.99	1.00	0.98	0.99	-0.96
ρ	-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

On observe une forte corrélation négative entre N_0 et les paramètres α, ρ et r : plus N_0 augmente, plus ces paramètres décroissent. À l'inverse, le paramètre K , représentant

la sensibilité à l'antigène, augmente fortement avec N_0 .

Ces relations traduisent un phénomène de **compensation numérique** : un faible N_0 impose au modèle d'augmenter les taux de prolifération et de différenciation pour reproduire la réponse expérimentale, tandis qu'un N_0 élevé permet de réduire ces taux tout en ajustant K pour conserver la dynamique observée.

Interprétation mathématique de la corrélation. La corrélation de Pearson mesure la force du lien linéaire entre deux variables. C'est un coefficient compris entre -1 (corrélation négative parfaite) et $+1$ (corrélation positive parfaite). Une valeur proche de zéro indique une absence de lien linéaire. Elle est définie par la formule suivante :

$$\text{corr}(X, Y) = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sigma_X \cdot \sigma_Y}$$

où $\text{Cov}(X, Y)$ est la covariance, et σ_X, σ_Y sont les écarts-types de X et Y .

Dans notre cas, la corrélation très forte (positive ou négative) entre N_0 et les autres paramètres révèle une interdépendance structurelle dans le modèle. Cela signifie que si la valeur de N_0 est mal estimée ou mal connue, les autres paramètres (α, ρ, r, K) seront également biaisés. Cette sensibilité aux conditions initiales réduit la robustesse des estimations et renforce l'importance de disposer de données expérimentales fiables sur la population initiale de cellules naïves.

Et si aucune corrélation n'était observée ? Dans le cas où les paramètres ajustés ne seraient pas corrélés à N_0 , cela signifierait que le modèle est **robuste** vis-à-vis des variations de cette condition initiale. Autrement dit, même si N_0 change, les paramètres α, ρ, r, K resteraient stables. Cela permettrait d'ajuster le modèle sans avoir besoin de connaître précisément N_0 , ce qui est un avantage pratique.

Cependant, biologiquement, N_0 représente le nombre initial de cellules T naïves spécifiques de l'antigène, ce qui influence directement la dynamique de la réponse immunitaire. Une absence de corrélation pourrait donc aussi indiquer que le modèle est trop rigide ou qu'il ne reflète pas correctement les mécanismes biologiques. Cela pourrait aussi résulter d'un manque de sensibilité des données à l'effet de N_0 .

Analyse des résultats pour le virus de la vaccine

Les résultats obtenus par l'ajustement des modèles aux données expérimentales du virus de la vaccine sont les suivants :

Pour le **modèle on-off**, les paramètres estimés sont : $\rho = 1,67 \text{ j}^{-1}$, $r = 0,034 \text{ j}^{-1}$, $\alpha = 0,14 \text{ j}^{-1}$, $T_{\text{on}} = 3,17 \text{ j}$, $T_{\text{off}} = 7,94 \text{ j}$, avec un **SSR = 1,75**.

Pour le **modèle continu**, les paramètres ajustés pour $N_0 = 200$ sont : $\rho = 0,79 \text{ j}^{-1}$, $r = 0,037 \text{ j}^{-1}$, $\alpha = 0,054 \text{ j}^{-1}$, $K = 1268$, avec un **SSR = 21,6**.

Le modèle "on-off" fournit un meilleur ajustement numérique aux données (erreur SSR plus faible), ce qui suggère une meilleure capacité à reproduire la dynamique observée pour cette infection. Cette dynamique est caractérisée par une activation rapide suivie d'une décroissance nette, ce que le modèle "on-off" capture bien grâce à la modulation explicite par les seuils T_{on} et T_{off} .

Cependant, il est important de souligner que le **modèle continu a été ajusté en utilisant une charge virale spécifique aux données du virus LCMV**, faute de données virales précises pour la vaccine. Cette hypothèse limite fortement la validité de l'ajustement pour ce modèle, car la dynamique virale diffère très probablement entre les deux infections.

Ainsi, bien que le modèle "on-off" semble mieux ajusté dans ce contexte, cette comparaison ne permet pas de conclure de manière définitive sur la supériorité d'un modèle sur l'autre. Des données de charge virale spécifiques au virus de la vaccine seraient nécessaires pour permettre une calibration équitable du modèle continu.

5 Conclusion générale

Ce travail avait pour objectif d'explorer et d'analyser mathématiquement différents modèles décrivant la réponse des lymphocytes T CD8 lors d'une infection virale aiguë. Deux formulations ont été considérées : un modèle à seuil (on-off) et un modèle continu.

L'étude analytique des équilibres, complétée par des simulations numériques et des portraits de phase, a permis de mieux comprendre les conditions d'activation, d'expansion et de décroissance des populations cellulaires, en fonction de la stimulation antigénique.

Dans un second temps, ces modèles ont été calibrés à partir de données expérimentales de deux infections distinctes :

- Dans le cas du LCMV (données originales de l'article), les modèles reproduisent fidèlement la dynamique observée, chacun avec ses propres hypothèses et structures.
- Pour le virus de la vaccine, l'ajustement a été plus délicat en raison de données partielles, notamment l'absence de mesure directe de la charge antigénique. Malgré cela, les modèles ont fourni une approximation satisfaisante de la dynamique cellulaire observée.

L'analyse met en évidence l'importance des choix de critères de calibration (ajustement global vs. compartimenté) et des conditions initiales, notamment pour les paramètres sensibles comme N_0 dans notre cas. Elle souligne également que, même si un modèle peut mieux ajuster les données numériquement (comme c'est le cas ici pour le modèle "on-off"), cela ne garantit pas sa validité biologique sans données complètes .

En conclusion, ces modèles offrent des outils puissants pour interpréter des dynamiques immunitaires, mais leur pertinence dépend fortement de la qualité et de la complétude des données expérimentales disponibles.

Références

- [1] 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⁺ T-Cell Response to Lymphocytic Choriomeningitis Virus*, Journal of Virology, 75, 22, 10663–10669, 2001.
DOI : 10.1128/JVI.75.22.10663-10669.2001
- [2] L. L. Lau, B. D. Jamieson, T. Somasundaram, and R. Ahmed, *Cytotoxic T-cell memory without antigen*, Nature, 369, 648–652, 1994.
- [3] Z. Ding, A. Chantout
Code source du projet,
Disponible sur GitHub : https://github.com/zding1501/Projet_tutore