HAL
open science

Modélisation mathématique de la réponse lymphocytaire T spécifique à une infection virale

Caroline Bidot

To cite this version:

Caroline Bidot. Modélisation mathématique de la réponse lymphocytaire T spécifique à une infection virale. Génie des procédés. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 2006. Français. NNT : . tel-00085132

HAL Id: tel-00085132

https://theses.hal.science/tel-00085132v1

Submitted on 11 Jul 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Ecole Nationale Supérieure des Mines
SAINT-ETIENNE

N° d'ordre : 406GP

THESE

présentée par

Caroline BIDOT

Pour obtenir le grade de Docteur
de l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne
et de l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne

Spécialité : Génie des Procédés

Modélisation mathématique de la réponse lymphocytaire T spécifique à une infection virale

Soutenue à Saint-Etienne, le 14 avril 2006.

Membres du jury :

Président :	Michel Jolivet	Directeur de recherche - Biomérieux - Marcy l'étoile
Rapporteurs :	Sandrine Charles	Maître de conférences - Université Claude Bernard - Lyon
	Patrice Marche	Directeur de recherche - INSERM/CEA - Grenoble
Directeurs de thèse :	Bernard Guy	Maître de recherche - ENSM SPIN - Saint-Etienne
	Claude Lambert	Docteur en médecine - CHU - Saint-Etienne
	Frédéric Gruy	Maître de recherche - ENSM SPIN - Saint-Etienne

• Spécialités doctorales :

Responsables :

SCIENCES ET GENIE DES MATERIAUX	**J. DRIVER** Directeur de recherche - Centre SMS
MECANIQUE ET INGENIERIE	**A. VAUTRIN** Professeur - Centre SMS
GENIE DES PROCEDES	**G. THOMAS** Professeur - Centre SPIN
SCIENCES DE LA TERRE	**B. GUY** Maitre de recherche - Centre SPIN
SCIENCES ET GENIE DE L'ENVIRONNEMENT	**J. BOURGOIS** Professeur - Centre SITE
MATHEMATIQUES APPLIQUEES	**E. TOUBOUL** Ingénieur - Centre DF
INFORMATIQUE	**O. BOISSIER** Professeur - Centre G2I
IMAGE, VISION, SIGNAL	**J-C. PINOLI** Professeur - Centre CIS
GENIE INDUSTRIEL	**P. BURLAT** Professeur - Centre G2I
MICROELECTRONIQUE	**Ph. COLLOT** Professeur - Centre CMP

• Enseignants-chercheurs et chercheurs autorisés à diriger des thèses de doctorat
(titulaires d'un doctorat d'Etat ou d'une HDR)

BENABEN	Patrick	PR 2	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
BERNACHE-ASSOLANT	Didier	PR 1	Génie des Procédés	CIS
BIGOT	Jean-Pierre	MR	Génie des Procédés	SPIN
BILAL	Essaïd	MR	Sciences de la Terre	SPIN
BOISSIER	Olivier	PR 2	Informatique	G2I
BOUDAREL	Marie-Reine	MA	Sciences de l'inform. & com.	DF
BOURGOIS	Jacques	PR 1	Sciences & Génie de l'Environnement	SITE
BRODHAG	Christian	MR	Sciences & Génie de l'Environnement	SITE
BURLAT	Patrick	PR 2	Génie industriel	G2I
COLLOT	Philippe	PR 1	Microélectronique	CMP
COURNIL	Michel	PR 1	Génie des Procédés	SPIN
DAUZERE-PERES	Stéphane	PR 1	Génie industriel	CMP
DARRIEULAT	Michel	ICM	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
DECHOMETS	Roland	PR 2	Sciences & Génie de l'Environnement	SITE
DELAFOSSE	David	PR 2	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
DOLGUI	Alexandre	PR 1	Informatique	G2I
DRAPIER	Sylvain	PR 2	Mécanique & Ingénierie	CIS
DRIVER	Julian	DR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
FOREST	Bernard	PR 1	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
FORMISYN	Pascal	PR 1	Sciences & Génie de l'Environnement	SITE
FORTUNIER	Roland	PR 1	Sciences & Génie des Matériaux	CMP
FRACZKIEWICZ	Anna	MR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
GARCIA	Daniel	CR	Génie des Procédés	SPIN
GIRARDOT	Jean-Jacques	MR	Informatique	G2I
GOEURIOT	Dominique	MR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
GOEURIOT	Patrice	MR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
GRAILLOT	Didier	DR	Sciences & Génie de l'Environnement	SITE
GROSSEAU	Philippe	MR	Génie des Procédés	SPIN
GRUY	Frédéric	MR	Génie des Procédés	SPIN
GUILHOT	Bernard	DR	Génie des Procédés	CIS
GUY	Bernard	MR	Sciences de la Terre	SPIN
GUYONNET	René	DR	Génie des Procédés	SPIN
HERRI	Jean-Michel	PR 2	Génie des Procédés	SPIN
JOYE	Marc	Ing. (Gemplus)	Microélectronique	CMP
KLÖCKER	Helmut	CR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
LAFOREST	Valérie	CR	Sciences & Génie de l'Environnement	SITE
LE COZE	Jean	PR 1	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
LI	Jean-Michel	EC (CCI MP)	Microélectronique	CMP
LONDICHE	Henry	MR	Sciences & Génie de l'Environnement	SITE
MOLIMARD	Jérôme	MA	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
MONTHEILLET	Frank	DR 1 CNRS	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
PERIER-CAMBY	Laurent	MA1	Génie des Procédés	SPIN
PIJOLAT	Christophe	PR 1	Génie des Procédés	SPIN
PIJOLAT	Michèle	PR 1	Génie des Procédés	SPIN
PINOLI	Jean-Charles	PR 1	Image, Vision, Signal	CIS
SOUSTELLE	Michel	PR 1	Génie des Procédés	SPIN
STOLARZ	Jacques	CR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
THOMAS	Gérard	PR 1	Génie des Procédés	SPIN
TRAN MINH	Cahn	MR	Génie des Procédés	SPIN
VALDIVIESO	Françoise	CR	Génie des Procédés	SPIN
VAUTRIN	Alain	PR 1	Mécanique & Ingénierie	SMS
VIRICELLE	Jean-Paul	CR	Génie des procédés	SPIN
WOLSKI	Krzysztof	CR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
XIE	Xiaolan	PR 1	Génie industriel	CIS

Glossaire :

PR 1	Professeur 1ère catégorie
PR 2	Professeur 2ème catégorie
MA(MDC)	Maître assistant
DR 1	Directeur de recherche
Ing.	Ingénieur
MR(DR2)	Maître de recherche
CR	Chargé de recherche
EC	Enseignant-chercheur
ICM	Ingénieur en chef des mines

Centres :

SMS	Sciences des Matériaux et des Structures
SPIN	Sciences des Processus Industriels et Naturels
SITE	Sciences Information et Technologies pour l'Environnement
G2I	Génie Industriel et Informatique
CMP	Centre de Microélectronique de Provence
CIS	Centre Ingénierie et Santé

Remerciements

Je souhaite en premier lieu remercier Bernard GUY, Frédéric GRUY et Claude LAMBERT, mes directeurs de thèse, pour avoir proposé ce sujet et m'avoir fait confiance pour relever le défi interdisplinaire qu'il représente. Je leur suis reconnaissante pour leur accueil et leurs conseils pertinents. Ils ont su aussi me laisser l'autonomie dont j'avais besoin. Je les remercie pour leur patience vis à vis de mes questions innocentes en biologie ainsi que de mes exigences.

Je remercie Michel JOLIVET de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je tiens à remercier également Sandrine CHARLES et Patrice MARCHE qui ont accepté d'examiner ce travail et de faire partie du jury. Ils m'ont apporté des remarques constructives et des conseils fort utiles.

Je voudrais citer ici Bruno GUY (Aventis), Stéphane GENIEYS (INSA de Lyon), et Yves RIVIERE (Institut Pasteur) qui m'ont amicalement reçue pour que je leur expose mon travail. Leur intérêt pour ce sujet et leurs questions m'ont permis d'appréhender différents angles de vue.

Je souhaite remercier aussi Eric TOUBOUL et Rodolphe LE RICHE pour leurs conseils, ainsi que Bruno POZZETTO.

Merci aux membres de l'équipe du laboratoire d'immunologie clinique du CHU stéphanois pour leur gentillesse à mon égard. Je salue aussi Cristina et Fatima Zahra.

Merci à toutes les personnes du centre SPIN pour leur accueil et leur sympathie. Je salue tous les thésards croisés ici. Merci à Carole, Joëlle, Solange, Françoise et Stéphanie pour leur amitié et leur aide précieuse dans les méandres du système administratif.

Je tiens à remercier plus particulièrement le D3. J'ai fait ici des rencontres formidables. Un grand merci aux géologues pour m'avoir acceptée parmi eux bien que je sois loin d'être une spécialiste dans leur domaine. Une pensée pour Jean-Luc, ses débats passionnés et son oreille compréhensive.

Je me dois d'évoquer ici Véronique, Jérôme, Frédéric, Marc, Guillaume et Frédéric (alias Junior). Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Je souhaite adresser une mention spéciale à Jérôme qui a subi mes babillages pendant ces années de thèse.

Merci à ma famille au sens large : les Clabaud/Neau, les Audiguier, les Matha, les Montois/Bordelais, les Toulousains. Je suis heureuse d'y ajouter maintenant les Stéphanois.

Un grand merci à ma grand-mère et à mes parents pour leur soutien et leur affection sans faille.

Table des matières

Avant-propos **1**

Introduction **3**

Partie I Eléments d'immunologie **5**

Chapitre 1 Le système immunitaire **7**

1.1 Quelques définitions 7

1.2 Immunité non spécifique 11

1.3 Immunité spécifique 13

Chapitre 2 Le lymphocyte T **17**

2.1 Origine et évolution 17

2.2 Fonctions du lymphocyte T 19

2.3 Processus d'activation 20

Chapitre 3 Les principales protéines **25**

3.1 Où trouve-t-on ces protéines ? 26

3.2 Les principales protéines, leur fonction 27

3.3 Synthèse des informations sur ces protéines 31

Chapitre 4 Les virus **35**

4.1 Caractéristiques générales des virus 36

4.2 Multiplication des virus 39

4.3 Infection virale 43

Partie II Modèles et Mesures **47**

Chapitre 5 Les systèmes dynamiques et quelques modèles existants pour la biologie **49**
5.1 Systèmes dynamiques 49
5.2 Etat de l'art 55

Chapitre 6 Méthodes de caractérisation de paramètres **63**
6.1 Cytométrie en flux 63
6.2 Constantes d'association et de dissociation entre protéines 64

Partie III Modélisation du processus d'activation du lymphocyte T **69**

Pourquoi l'activation du lymphocyte T ? **71**

Chapitre 7 Modélisation de l'activation lymphocytaire T **73**
7.1 Notation des variables du modèle 74
7.2 Relations entre les variables 75
7.3 Le système d'équations 80
7.4 Variantes du modèle d'activation 92
7.5 Seuil d'activation 96

Chapitre 8 Données tirées de la littérature **97**
8.1 Quelques constantes utiles 97
8.2 Constantes d'association et de dissociation 97
8.3 Conversion des unités de la littérature aux unités utiles pour le présent travail 99
8.4 Résultats de Valitutti et al. 100

Chapitre 9 Résultats préliminaires obtenus par cytométrie en flux **107**
9.1 Description des expériences 107
9.2 Résultats obtenus 108

Chapitre 10 Résultats de la modélisation **117**
10.1 Allure des courbes 117

10.2 Comparaison des résultats des différentes variantes du modèle d'activation 121
10.3 Comparaison avec des données expérimentales 127

Chapitre 11 Comportement du modèle d'activation lymphocytaire T 129
11.1 Influence de certains paramètres 129
11.2 Influence des conditions initiales 141
11.3 Influence de la durée de contact entre les cellules 152

Partie IV Modélisation de la prolifération d'un virus 155

Pourquoi la prolifération du virus ? 157

Chapitre 12 Ecriture d'un modèle d'infection virale 159
12.1 Chronologie des événements 159
12.2 Un modèle proie/prédateur pour la prolifération virale 160

Chapitre 13 Deux exemples de comportement des modèles d'infection virale 167
13.1 Premier jeu de paramètres 167
13.2 Second jeu de paramètres 180

Partie V Réponse lymphocytaire T à une infection virale 191

Chapitre 14 Présentation d'un algorithme pour la réponse lymphocytaire T à une infection virale 193
14.1 De l'apparition du virus à l'activation du lymphocyte T 194
14.2 De l'activation du lymphocyte T à l'éradication (éventuelle) du virus . . 195
14.3 Le couplage des modèles 196

Chapitre 15 Deux exemples de comportement du couplage 203
15.1 Premier jeu de paramètres 204
15.2 Second jeu de paramètres 206

Conclusions 209

Annexes

Annexe A Petit lexique de biologie **215**

Annexe B Paramètres des modèles d'activation du lymphocyte T **219**

Annexe C Valeurs numériques utilisées pour les paramètres des modèles d'activation T **223**

Annexe D Etats stationnaires des modèles d'activation du lymphocyte T **225**

D.1 Ecriture des états stationnaires 225

D.2 Implications sur les paramètres du modèle "simplifié" 234

Annexe E Analyse mathématique des modèles d'infection virale **237**

E.1 Modèle S_{v1} 238

E.2 Modèle S_{v2} 240

E.3 Modèle S_{v3} 241

Annexe F Modaly_T, un programme pour la résolution numérique des modèles d'activation T **245**

Bibliographie **249**

Liste des abréviations **255**

Liste des tableaux

2.1 Les principaux marqueurs des lymphocytes T - Gualde 19

3.1 Couples de protéines ligand-récepteur 32
3.2 Propriétés physiques des protéines 32
3.3 Position des protéines 33

4.1 Première classification des virus 37

7.1 Notation des variables du modèle d'activation du lymphocyte T 74
7.2 Modèle classique de la cinétique chimique 80
7.3 Variantes du modèle d'activation du lymphocyte T 92

8.1 Constantes d'association et de dissociation disponibles dans la littérature . . 98
8.2 Données de Valitutti et al. [Fig. 3] 103
8.3 Calculs déduits de la régression linéaire effectuée sur les données de Valitutti et al. [Fig. 3a] 104

9.1 Echantillon spontané, avec 2 doses de marqueurs fluorochromes 109
9.2 Echantillon spontané et stimulé (18h) 110
9.3 Echantillon spontané et stimulé (40h) 112
9.4 Echantillons spontanés provenant de 4 individus 112
9.5 Echantillons stimulés (72h) 113
9.6 Densités de TCR, CD4, CD8 et CD28 obtenues par cytométrie en flux 114
9.7 Densités de CD25 et CD69 obtenues par cytométrie en flux 114

11.1 Effets de la variation des paramètres k_{a1} et k_{offTL} sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ 134
11.2 Effets de la variation du paramètre k_{p3} sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ 137
11.3 Effets de la variation du paramètre $[L]$ sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ 139
11.4 Effets de la variation des paramètres k_{onTL} et k_{offTL} sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ . . 141
11.5 Effets de la variation de TCR(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ 143
11.6 Effets de la variation de $[IL2]$(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ 145
11.7 Effets de la variation de $[IL2R_M]$(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ 148
11.8 Effets de la variation de $[IL2]$(t=0) et $[IL2R_M]$(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ . . 150
11.9 Effets de la variation de la durée de contact sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ 154

12.1 Paramètres du premier modèle de prolifération virale (S_{v1}) 162
12.2 Paramètre supplémentaire du second modèle de prolifération virale (S_{v2}) . . 164

12.3 Paramètre supplémentaire du troisième modèle de prolifération virale (S_{v3}) . 165

13.1 Valeurs numériques du premier jeu de paramètres 168
13.2 Stabilité autour des points stationnaires - Premier jeu de paramètres 173
13.3 Résultats de la résolution numérique - Premier jeu de paramètres 177
13.4 Valeurs numériques du second jeu de paramètres 181
13.5 Stabilité autour des points stationnaires - Second jeu de paramètres 185
13.6 Résultats de la résolution numérique - Second jeu de paramètres 188

14.1 Paramètres liés à l'algorithme de couplage 198

B.1 Paramètres des modèles "complet" et "simplifié" d'activation du lymphocyte T219

C.1 Valeurs numériques des paramètres du modèle "complet" 224
C.2 Valeurs numériques des paramètres k_f du modèle "simplifié" 224

Liste des figures

1.1 Représentation d'un anticorps 10
1.2 La phagocytose _ 1 12
1.3 La phagocytose _ 2 13
1.4 La réaction immunitaire 14

2.1 Localisation du thymus - Roitt et al. 18
2.2 Mode d'action du lymphocyte T cytotoxique 20
2.3 Processus d'activation du lymphocyte T 21

4.1 Virus nu 36
4.2 Virus enveloppé 37
4.3 Entrée du virus dans la cellule : pénétration directe du génome 41
4.4 Entrée du virus dans la cellule : endocytose seule 41
4.5 Entrée du virus dans la cellule : fusion avec la membrane plasmique 41
4.6 Entrée du virus dans la cellule : endocytose puis fusion avec la membrane de l'endocyte 42

5.1 Comportement du modèle de Lotka-Volterra _ Evolutions temporelles 54
5.2 Comportement du modèle de Lotka-Volterra _ Portrait de phase 55

6.1 Système "Résonance des Plasmons de Surface" (SPR) 65
6.2 Exemple de réponse du système "Résonance des Plasmons de Surface" (SPR) 66

7.1 Processus d'activation du lymphocyte T : relations entre les différents états des protéines 76

8.1 Diminution de la densité du CD3 - Valitutti et al. [Fig. 1b] 101
8.2 Nombre de complexes p-CMH sur le lymphocyte B en fonction de la concentration de peptide - Valitutti et al. [Fig. 3a] 102
8.3 Représentation des données de Valitutti et al. et de la courbe obtenue par régression linéaire 104

9.1 Echantillon spontané, avec 2 doses de marqueurs fluorochromes 110
9.2 Echantillon spontané et stimulé (18h) 111
9.3 Echantillon spontané et stimulé (40h) 111
9.4 Echantillons spontanés provenant de 4 individus 112
9.5 Echantillons stimulés (72h) 113

9.6 Evolution expérimentale de la densité du CD25 et du CD69 115

10.1 Evolution du nombre de protéines membranaires en 1 heure 118
10.2 Concentration en interleukine 2 119
10.3 Les récepteurs de l'interleukine 2 119
10.4 Concentrations intracellulaires 120
10.5 La concentration en complexe d'interleukine 2 captée et intériorisée pendant 5 heures 121
10.6 Concentration de CD28 - 15 ou 22 équations 122
10.7 Concentration de CD28^{*i} - 15 ou 22 équations 123
10.8 Concentration de CD69 - 15 ou 22 équations 123
10.9 Concentration de IL2R$_M$ - 15 ou 22 équations 124
10.10 Concentration en IL2 - 15 ou 22 équations 124
10.11 Concentration de IL2R$_S$ - 15 ou 22 équations 125
10.12 Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ - 15 ou 22 équations 125
10.13 Pourcentage par rapport à la quantité initiale de CD3, p-CMH et CD4/8 . . 126
10.14 Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ - 22 ou 24 équations 127
10.15 Comparaison de la simulation avec les données de Valitutti et al. 128

11.1 Concentration en TL* pour différentes valeurs de k_{a1} 131
11.2 Concentration en T* pour différentes valeurs de k_{a1} 131
11.3 Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de k_{a1} 132
11.4 Concentration en T* pour différentes valeurs de k_{a1} et k_{offTL} 133
11.5 Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de k_{a1} et k_{offTL} 133
11.6 Concentration de CD69^{*i} pour différentes valeurs de k_{p3} 135
11.7 Concentration en IL-2 pour différentes valeurs de k_{p3} 136
11.8 Concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de k_{p3} 136
11.9 Concentration de CD3 pour différentes valeurs de $[L]$ 138
11.10 Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de $[L]$ 138
11.11 Concentration de CD3 pour 3 couples (k_{onTL}, k_{offTL}) 140
11.12 Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour 3 couples (k_{onTL}, k_{offTL}) 140
11.13 Concentration de CD3 pour différentes valeurs de TCR(t=0) 142
11.14 Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de TCR(t=0) 142
11.15 $[IL2]$ pour différentes concentrations d'IL2 au départ 144
11.16 $[IL2R_M]$ pour différentes concentrations d'IL2 au départ 144
11.17 $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2 au départ 145
11.18 $[IL2]$ pour différentes concentrations d'IL2R$_M$ au départ 146
11.19 $[IL2R_M]$ pour différentes concentrations d'IL2R$_M$ au départ 147
11.20 $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2R$_M$ au départ 147
11.21 $[IL2]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ 149
11.22 $[IL2R_M]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ 149
11.23 $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ . 150
11.24 $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ (Zoom) 151
11.25 $[CD3]$ pour différentes durées de contact 152

11.26[$IL2$] pour différentes durées de contact 153
11.27[$IL2IL2R_M^{*i}$] pour différentes durées de contact 153

12.1 Cycle de prolifération du virus _ 1 161
12.2 Cycle de prolifération du virus _ 2 163

13.1 Capacité d'infection (R_0) en fonction du paramètre L_T - Premier jeu de paramètres 174
13.2 Modèle S_{v1} - Premier jeu de paramètres 175
13.3 Modèle S_{v2} - Premier jeu de paramètres 175
13.4 Modèle S_{v3} - Premier jeu de paramètres 176
13.5 Variable Vir - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 0$ 178
13.6 Variable Vir - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 16$ 178
13.7 Variable $uCell$ - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 0$ 179
13.8 Variable $uCell$ - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 16$180
13.9 Capacité d'infection (R_0) en fonction du paramètre L_T - Second jeu de paramètres 186
13.10Modèle S_{v1} - Second jeu de paramètres 187
13.11Modèle S_{v2} - Second jeu de paramètres 187
13.12Modèle S_{v3} - Second jeu de paramètres 188
13.13Variable Vir - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Second jeu de paramètres 189
13.14Variable $uCell$ - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Second jeu de paramètres 190

14.1 La prolifération du virus et la réaction immunitaire induite 194
14.2 Couplage des modèles d'infection virale et d'activation T 197
14.3 Représentation schématique de l'algorithme 199

15.1 Application de l'algorithme de couplage - Premier jeu de paramètres 205
15.2 Nombre de lymphocytes T obtenus - Premier jeu de paramètres 205
15.3 Application de l'algorithme de couplage - Second jeu de paramètres 207
15.4 Nombre de lymphocytes T obtenus - Second jeu de paramètres 207

F.1 Interface du programme Modaly_T 247

Avant-propos

Ce travail est l'objet d'une collaboration entre le département GENERIC (Géochimie, ENvironnement, Ecoulement, Réacteurs Industriels et Cristallisation) du centre SPIN (Sciences des Processus Industriels et Naturels) de l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne (Bernard Guy et Frédéric Gruy) et le laboratoire d'Immunologie du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Saint-Etienne (Dr. Claude Lambert).

Il a été amorcé en 1999 par Bernard Guy et Claude Lambert, puis Frédéric Gruy, et une première étude a été faite par Claire-Sophie Haudin dans le cadre d'un stage de l'Ecole des Mines [1].

Les intervenants de cette collaboration viennent de disciplines scientifiques différentes. Bernard Guy est intéressé dans la modélisation mathématique des systèmes naturels. Frédéric Gruy est un spécialiste de la dynamique des populations de grains et cristaux. Claude Lambert est un immunologiste spécialiste de la cytométrie des lymphocytes T.

L'Ecole des Mines de Saint-Etienne a créé, en 2005, un centre d'enseignement et de recherche dédié à l'interaction entre la biologie et les sciences de l'ingénieur : le CIS (Centre Ingénierie et Santé), en partenariat avec le CHU. Le présent travail s'inscrit dans l'axe de recherche *Dynamique des systèmes biologiques* de ce nouveau centre.

Introduction

L'immunité est la capacité d'un organisme à se défendre contre un "corps", étranger ou non, potentiellement nocif. Les mécanismes mis en jeu permettent la reconnaissance et la tolérance des éléments qui appartiennent à l'organisme lui-même ou qui peuvent lui être utiles, ainsi que la reconnaissance et la destruction d'éléments perçus comme nuisibles ou superflus. Il peut s'agir de substances étrangères, d'agents infectieux (par exemple des virus), ou encore des constituants de l'organisme altérés (par exemple des cellules cancéreuses). Est appelée *antigène* toute substance pouvant être la cible d'une réaction immunitaire.
L'action du système immunitaire regroupe un ensemble de phénomènes complexes dont la connaissance évolue rapidement. Nous avons décidé de nous attarder plus particulièrement sur une réponse de l'immunité spécifique, celle du lymphocyte T.

Le lymphocyte T, cellule importante dans le système immunitaire spécifique, appartient à la famille des globules blancs. Il peut soit augmenter la réponse immunitaire, soit la réguler, soit agir directement en éliminant les cellules malades, ceci de façon dépendante de l'élément à combattre (immunité adaptée). Tout cela nécessite un système de communication entre les cellules. Ainsi, le lymphocyte T se met "en action" (ou non) après sa rencontre avec un antigène présenté par d'autres cellules de l'immunité, les cellules présentatrices d'antigène. De cette rencontre découle le processus d'activation du lymphocyte T, qui est donc une étape très importante. C'est celle-ci que nous avons d'abord choisie de modéliser mathématiquement. Le but est de pouvoir déterminer si le lymphocyte T va s'activer, et si c'est le cas, dans quelles conditions il va entrer dans le cycle cellulaire (c'est-à-dire se diviser) et proliférer pour amplifier la réponse.

La réponse lymphocytaire T, spécifique, est complexe car, comme nous allons le voir ici, elle fait intervenir de nombreux éléments reliés les uns avec les autres. Elle est, par conséquent, difficile à appréhender, et à analyser dans les situations médicales (vaccins, désordres immunitaires, ...).

Dans la littérature, on trouve encore peu de modèles adaptés à la réponse immunitaire spécifique.

Pourtant, un support mathématique pourrait être utile, notamment pour valider certains mécanismes hypothétiques, les techniques d'analyse biologique ne permettant pas à l'heure actuelle de cerner les nombreux processus régissant les cellules immunitaires. La modélisation et les simulations numériques doivent permettre d'ouvrir de nouvelles pistes aux immunologistes, suscitant, par la même occasion, la mise en place de nouvelles expériences. Et les modèles, une fois leur adéquation aux phénomènes biologiques vérifiée, pourront se

révéler être des outils de prédiction.

Actuellement, on assiste à un essor de la modélisation appliquée à la biologie, notamment dans la bioinformatique appliquée à la génomique.

Dans ce travail, nous proposons une modélisation mathématique de phénomènes biologiques intervenant dans l'immunité cellulaire.

Avant de pouvoir aborder la dynamique de population des lymphocytes T, fortement diversifiée, et résultat de multiples stimulations dans le temps, nous avons analysé la réaction primaire, individuelle (monoclonale), à un stimulus constant (vaccin par exemple) ou dynamique (infection virale).

Considérer une infection virale nous permet en effet de considérer une situation plus large, où la quantité d'antigène est variable. La prolifération virale se fait dans des lieux différents de ceux où se passe la présentation de l'antigène aux lymphocytes T (généralement dans les ganglions), ce qui introduit des aspect spatiaux avec des délais en temps et des dilutions.

L'objectif de cette thèse est donc de modéliser la réponse immunitaire du lymphocyte T à une infection virale (le cas traité ici concerne un virus qui n'attaque pas le système immunitaire) et plus particulièrement l'activation du lymphocyte.

Le travail, reporté ici, s'articule comme suit :

- Dans une première partie, nous faisons des rappels sur l'immunité, ses principaux mécanismes, avec une approche plus détaillée sur le lymphocyte T, son activation, et les protéines mises en jeu, ainsi que sur les virus, principaux éléments déclencheurs de réactions immunes.
- Dans la seconde partie, nous présentons quelques modèles, déjà existants, appliqués à la biologie, ainsi que des techniques d'analyse intéressantes pour notre travail.
- Nous proposons dans la troisième partie, un modèle pour l'activation lymphocytaire T : comment il a été écrit, les variantes possibles, et les résultats obtenus avec ce modèle. Il se présente sous la forme d'un système d'équations différentielles ordinaires, basé sur la théorie de la cinétique chimique, donnant la concentration des différentes protéines lymphocytaires en fonction du temps. Nous indiquons également quelques unes des principales données (expérimentales) tirées de la littérature ou obtenues par nous.
- Dans la quatrième partie, nous présentons un modèle décrivant une dynamique de prolifération virale. Il s'agit également d'un système d'équations différentielles ordinaires, écrit comme un modèle proie/prédateur.
- Et enfin, dans la cinquième partie, nous proposons un algorithme de couplage entre les modèles d'activation lymphocytaire T et de prolifération virale, dans le but d'avoir une description plus complète de la réaction immunitaire T lors d'une infection virale.

Nous avons voulu construire un outil informatique qui suive d'assez près la réalité biologique et qui puisse être utilisé par des immunologistes.

Un des intérêts de ce travail vient de son aspect pluridisciplinaire. Ce document est destiné à être lu par des communautés scientifiques différentes. Nous avons cherché à le rendre accessible aussi bien aux biologistes, qu'aux physico-chimistes et aux mathématiciens.

Première partie

Eléments d'immunologie

Chapitre 1

Le système immunitaire

Sommaire

1.1 Quelques définitions **7**
1.1.1 Cellules immunitaires 8
1.1.2 Sites anatomiques 9
1.1.3 Molécules impliquées dans la réponse immunitaire spécifique . 9
1.2 Immunité non spécifique **11**
1.3 Immunité spécifique **13**

Le système immunitaire a un rôle essentiel dans la protection de l'organisme animal contre des agents reconnus comme étant nocifs par les éléments du système immunitaire.

Les réponses immunitaires sont adaptées à la nature de l'agent infectieux ou de l'élément à éliminer. Certaines ne sont pas spécifiques (innées), c'est-à-dire qu'elles sont toujours identiques, quel que soit l'agent à éliminer, d'autres sont spécifiques (adaptatives), c'est-à-dire différentes et adaptées à chaque agent.

Le sujet de cette thèse est dédié à la réponse immunitaire spécifique.

Les définitions de certains termes biologiques sont disponibles dans l'annexe A, p. 215.

1.1 Quelques définitions

L'organisme, grâce à ses mécanismes de défense, est en mesure de faire la distinction entre ses propres cellules ou ses propres molécules, constituant le *soi*, et des molécules ou cellules étrangères, constituant le *non-soi*.
Ainsi, les groupes sanguins, et surtout le Complexe Majeur d'Histocompatibilité[1] constituent pour chaque individu des marqueurs de son identité.

[1]noté CMH, aussi appelé système HLA (Human Leucocyte Antigen - Antigène Leucocytaire d'Histocompatibilité) chez l'Homme

Le *non-soi* est l'ensemble de toutes les molécules différentes du *soi* et susceptibles d'entraîner des réactions immunitaires : l'élément du *non-soi* reconnu est un antigène[2]. La molécule antigénique porte le plus souvent plusieurs déterminants antigéniques, c'est-à-dire une fraction de grande molécule, susceptible de provoquer à elle seule une réaction spécifique. Les antigènes proviennent du milieu extérieur mais peuvent être des molécules du *soi* qui ont été modifiées au cours d'une infection ou d'une maladie (un cancer par exemple). Ainsi, le système immunitaire peut considérer, comme faisant partie du *non-soi*, les bactéries, les virus, les parasites, les cellules dégénérées, les tissus provenant d'une autre personne (greffes), mais également les aliments, les médicaments, le matériel implantable, ...

1.1.1 Cellules immunitaires

Les réponses immunitaires sont assurées par les globules blancs ou leucocytes, cellules toutes issues de la mœlle osseuse.
On distingue plusieurs sortes de leucocytes :

- les monocytes, grosses cellules pouvant se différencier en macrophages[3],
- les granulocytes[4], un peu plus gros, possèdent un noyau plurilobé, d'où leur autre nom de polynucléaires, et de nombreux granules dans le cytoplasme (qui contiennent des enzymes protéolytiques),
- les lymphocytes[5], assez petits et dont le cytoplasme est réduit. On en distingue trois types : les lymphocytes B[6], les lymphocytes T[7] et les cellules NK[8].

On trouve ces cellules dans le sang, mais également dans la lymphe[9], dans les organes lymphoïdes[10], et parfois infiltrés dans les tissus.
Les cellules immunitaires sont toutes issues de la mœlle osseuse, où se trouvent les cellules (souches) mères des leucocytes. Après division et différentiation, ces cellules passent dans la circulation. Les lymphocytes T se développent dans le thymus, où ils acquièrent des caractéristiques particulières.

Les cellules de l'immunité sont caractérisées par leurs protéines membranaires. Une nomenclature internationale a classé ces protéines avec une dénomination en "CD", pour Classe de Différenciation ou "Cluster Differentiation", avec une numérotation, enrichie à mesure des découvertes. A l'heure actuelle, on compte plus de 300 CD répertoriés.

[2]on retrouve souvent la notation Ag pour Antigène
[3]Diamètre des macrophages : de 10 à 18 μm
[4]Diamètre des polynucléaires : de 10 à 20 μm
[5]Diamètre des lymphocytes : de 6 à 10 μm
[6]B pour Bone marrow, mœlle osseuse
[7]T pour Thymus
[8]NK pour "Natural Killer"
[9]Lymphe : liquide transparent baignant les cellules, il s'agit d'un système circulatoire comme le sang qui sert au transport notamment des lymphocytes
[10]organes sur le circuit de la lymphe, réservoirs de lymphocytes : très riches en lymphocytes et macrophages, comme la rate ou les ganglions lymphatiques

1.1.2 Sites anatomiques

Les organes lymphoïdes primaires :
- la mœlle osseuse,
- le thymus.

Ce sont des sites de production des lymphocytes.

Les organes lymphoïdes secondaires :
- la rate,
- les ganglions lymphatiques,
- les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) comme, entre autres, l'intestin, les bronches,
- les amygdales.

Ce sont vers eux que migrent et transitent les lymphocytes (ils y acquièrent et mûrissent leurs compétences) et où se développent les réactions immunitaires lors de confrontations avec les antigènes. Ils sont le siège des cellules mémoires, c'est-à-dire des lymphocytes ayant rencontré et agi une première fois contre un antigène donné.

Les cellules circulent également dans le sang et la lymphe. On parle alors de compartiment périphérique.

1.1.3 Molécules impliquées dans la réponse immunitaire spécifique

Elles ont des fonctions bien définies parmi :
- la présentation d'antigène,
- la reconnaissance spécifique,
- la médiation du processus d'activation.

Nous présentons ici quelques molécules parmi les plus importantes :

Le CMH :

Marqueur du *soi*, formé de protéines membranaires. Il est codé par une combinaison de gènes très variables entre sujets[11].
L'organisation génétique du CMH dépend de trois groupes de gènes. On distingue ainsi trois classes qui se différencient par leur structure :
- classe I : composée d'une chaîne lourde polymorphe (chez l'homme, il existe trois groupes : HLA-A, B, C) associée à une chaîne de β_2 microglobuline invariante ;
- classe II : composée de deux chaînes protéiques polymorphes α et β (chez l'homme, il existe trois ensembles : HLA-DP, DQ, DR) ;
- classe III : correspondant à diverses protéines de l'immunité (complément, cytokine, TNF[12], ...).

[11] multi-allèlique
[12] Tumor Necrosis Factor

On retrouve les molécules du CMH I sur toutes les cellules. Les CMH II sont limités à quelques types de cellules qui ont la capacité d'initier une réponse immune : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B, ...

Les récepteurs d'antigène :

Molécules d'une grande variabilité de conformation. L'organisme peut en synthétiser plusieurs millions d'espèces différentes (environ 10^{15}), capables de reconnaître une grande diversité d'antigènes.
Il existe deux types de récepteur : les anticorps (produits par les lymphocytes B et en majorité solubles) et les TCR[13] (qui se trouvent sur les lymphocytes T, toujours membranaires). Les mécanismes de diversité sont communs pour les anticorps et les TCR mais sont codés par des gènes différents.

Les anticorps (ou immunoglobulines) :

Ils sont composés de deux chaînes (H et L) comprenant chacune une grande partie constante et une partie variable qui forme la spécificité de l'anticorps. La partie variable est le site de reconnaissance et de fixation sur un antigène. Un anticorps est formé de deux complexes H+L identiques (Fig. 1.1).

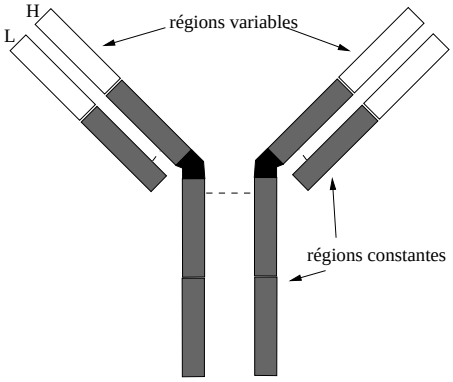


Fig. 1.1 – Représentation d'un anticorps

Les immunoglobulines existent sous deux formes : membranaire à la surface des lymphocytes B, et solubles, ce sont des anticorps circulants.
Dans ce dernier cas, ils ont plusieurs modes d'action :
- ils peuvent provoquer la lyse de la bactérie, en fixant les protéines du complément,
- ils peuvent faciliter la phagocytose par les macrophages et polynucléaires[14],
- ils peuvent neutraliser un antigène toxique : il se forme un complexe immun inoffensif qui sera éliminé[15].

[13]TCR pour "T Cell Receptor"
[14]c'est l'opsonisation
[15]exemple : toxines bactériennes, ...

Les interleukines (ou cytokines) :

Molécules de communication entre différentes cellules du système immunitaire. Les interleukines sont des protéines produites par diverses cellules, qui servent de messager (médiateur soluble[16]). Il existe de nombreuses interleukines (entre 30 et 40) aux effets souvent redondants. La nature du message est constituée de la diversité et de la cinétique de production des interleukines et de leurs récepteurs correspondants. Les interleukines diffusent dans l'espace environnant la cellule. Elles sont actives sur la cellule productrice, amplifiant ou auto-limitant l'activation (effet autocrine), sur les cellules à proximité (effet paracrine) ou à distance avec un gradient de dilution (effet endocrine).

Les chimiokines :

Messagers intercellulaires pour orienter la migration des cellules. Comme les interleukines elles sont produites par de nombreux types cellulaires, diffusent à distance avec un gradient et agissent sur les cellules actives (notamment leucocytaires) en les attirant dans le sens croissant du gradient vers leur source.

1.2 Immunité non spécifique

L'immunité non spécifique procède des mécanismes généraux qui protègent les organismes. Elle est assurée par des barrières mécaniques (la peau et la surface des muqueuses), les produits des sécrétions (sueur, larmes, mucus, salive, ...) et des cellules. Elle se base sur la reconnaissance de motifs invariants de pathogènes.

Les cellules impliquées sont :
- les cellules dendritiques,
- les macrophages,
- les polynucléaires,
- les cellules NK.

Ces cellules sont présentes dans les tissus et les organes périphériques (poumons, foie, ...). On retrouve également les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes secondaires. Leurs mécanismes d'action principaux sont la phagocytose et la lyse[17] cellulaire.

L'immunité non spécifique (innée) se fait aussi par l'action d'un système protéique, *le complément*. Ces protéines préexistent dans le plasma sanguin sous une forme inactive.
L'activation de ces protéines provoque la réaction inflammatoire.
Elles peuvent favoriser la phagocytose en se fixant sur les parois bactériennes.
Elles permettent la lyse des cellules étrangères reconnues par les anticorps (réaction en chaîne). Elles se lient avec l'anticorps, lorsqu'il est fixé sur la bactérie, s'activent séquentiellement, et lysent alors la cible (comme la paroi bactérienne).

[16] équivalent de "cytokine"

[17] Lyse : destruction par fragmentation d'une molécule organique, d'une cellule ou d'un tissu, sous l'influence d'agents physiques ou chimiques

La phagocytose est effectuée par les cellules dendritiques, les granulocytes ou les macrophages (forme active des monocytes). Elle peut avoir lieu n'importe où dans l'organisme, car les leucocytes peuvent traverser la paroi des capillaires sanguins (c'est la diapédèse). Les leucocytes peuvent même passer dans le milieu extérieur, dans les alvéoles pulmonaires par exemple, mais ils se trouvent en majorité dans la rate et le foie qui filtrent le sang et la lymphe.
Mis en contact avec un micro-organisme, ou tout élément micro-particulaire, le macrophage entoure ce dernier d'un repli cellulaire, et l'inclut dans une vacuole formée par la membrane plasmique refermée (Fig. 1.2). C'est la phagocytose. Puis le micro-organisme est digéré par des enzymes.
Cette réaction non spécifique est souvent suffisante pour lutter contre les petites contaminations ; en cas de blessure légère par exemple, elle assure un nettoyage de la plaie.

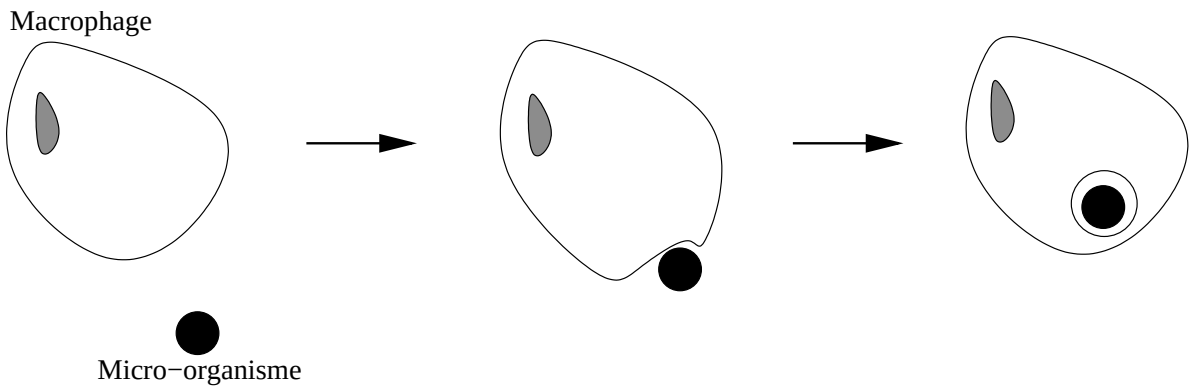


Fig. 1.2 – La phagocytose : absorbtion d'un micro-organisme par un macrophage

La lyse enzymatique est due aux polynucléaires et cellules NK qui peuvent détruire directement l'organisme cible par sécrétion de molécules actives (enzymes, radicaux oxygénés, ...). Les cellules NK ont un rôle particulier contre les cellules modifiées (infectées ou cancéreuses).

La phagocytose par les cellules dendritiques, ou les macrophages, est également le point de départ de la réponse immunitaire spécifique (le lien entre réponse innée et spécifique).
Les cellules dendritiques et les macrophages réalisent la présentation des antigènes. Après phagocytose, le micro-organisme étant partiellement digéré, les molécules se trouvent réduites en fragments peptidiques encore assez gros pour avoir conservé leur identité antigénique. Ces antigènes sont alors associés aux molécules du CMH II portées par la membrane de la cellule (Fig. 1.3) : les antigènes sont ainsi présentés.
Les cellules dendritiques se déplacent vers les organes lymphoïdes secondaires pour y stimuler les lymphocytes T.

Cette présentation est une étape indispensable pour obtenir une réponse spécifique des lymphocytes T.

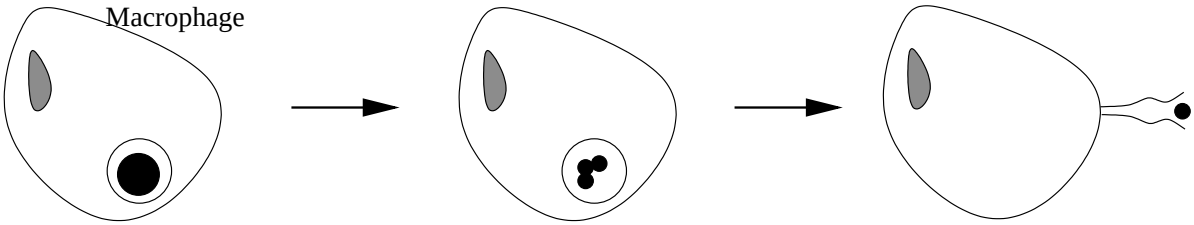


FIG. 1.3 – La phagocytose : digestion enzymatique du micro-organisme pour la présentation d'un fragment peptidique

1.3 Immunité spécifique

C'est l'immunité résultant de la présence dans l'organisme de récepteurs d'antigène spécifiques à l'égard d'un antigène déterminé.

Les cellules impliquées sont :
- les lymphocytes T,
- les lymphocytes B.

Les lymphocytes (T + B) sont environ 2×10^{12} cellules chez l'adulte (Roitt et al. [2]).

Les lymphocytes portent à la surface de leur membrane des récepteurs qui sont des protéines.
Les lymphocytes T portent des récepteurs d'antigènes qui leur sont spécifiques appelés récepteur T (notés TCR).
Les récepteurs d'antigènes des lymphocytes B sont des anticorps membranaires (notés BCR, légèrement différents des anticorps solubles).

Le nombre de spécificités (clones) différentes est évalué entre 10^8 et 10^9 dans un organisme humain (Roitt et al. [2]).
Un lymphocyte produit un seul type de récepteurs préadapté à un antigène particulier. Chaque lymphocyte est donc prédifférencié.

Toutes les spécificités possibles préexistent donc à toute infection. La détermination du *soi* s'explique alors bien : les lymphocytes produisant des anticorps ou des récepteurs T correspondant aux marqueurs du *soi* sont détruits ou inactivés dès le stade thymique. Il n'y a donc plus de réaction immunitaire possible contre ses propres marqueurs (sélection négative).
Les autres lymphocytes capables de réagir au *non-soi*, c'est-à-dire à tous les antigènes possibles, constituent le répertoire immunologique de l'individu. Ils sont sélectionnés selon leur utilité (sélection positive). Chaque variété est produite en petit nombre ($\approx 10^4$), leur nombre global est évalué entre 10^{11} et 10^{12} (Roitt et al. [2]).

La cellule présentant l'antigène[18], sur un de ses CMH, entre en contact avec des lymphocytes T. Ces derniers reconnaissent le CMH et l'antigène, à condition que le site complémentaire de l'antigène lui soit préadapté. Les CPA essaient tous les lymphocytes

[18]CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène, APC en anglais

T disponibles. Seuls ceux qui correspondent parfaitement aux antigènes présentés, sont sélectionnés et activés.

Les effets de cette activation sont doubles :
- les lymphocytes T auxiliaires[19] activés sécrètent des interleukines[20], qui vont stimuler les autres lymphocytes (T, B, ...),
- les lymphocytes T activés se divisent par mitoses, formant un clone où toutes les cellules sont génétiquement identiques, donc possèdent toutes le même récepteur T.

La réaction immunitaire à un antigène présent dans l'organisme procède de plusieurs mécanismes interagissant entre eux comme schématisé sur la figure 1.4. L'introduction de l'antigène induit une production d'anticorps (immunité spécifique) ou la phagocytose de cet antigène (immunité non spécifique). La phagocytose permet la présentation de l'antigène aux lymphocytes T auxiliaires (immunité spécifique). Ces derniers stimulent les lymphocytes B et T cytotoxiques[21] (immunité spécifique). Les cellules malades présentant l'antigène pertinent sont reconnues et lysées par les lymphocytes T cytotoxiques (immunité spécifique), elles sont également lysées par les cellules NK, indifféremment de l'antigène infectant (immunité non spécifique). Les lymphocytes T ont également un rôle de régulation de la réaction immunitaire.

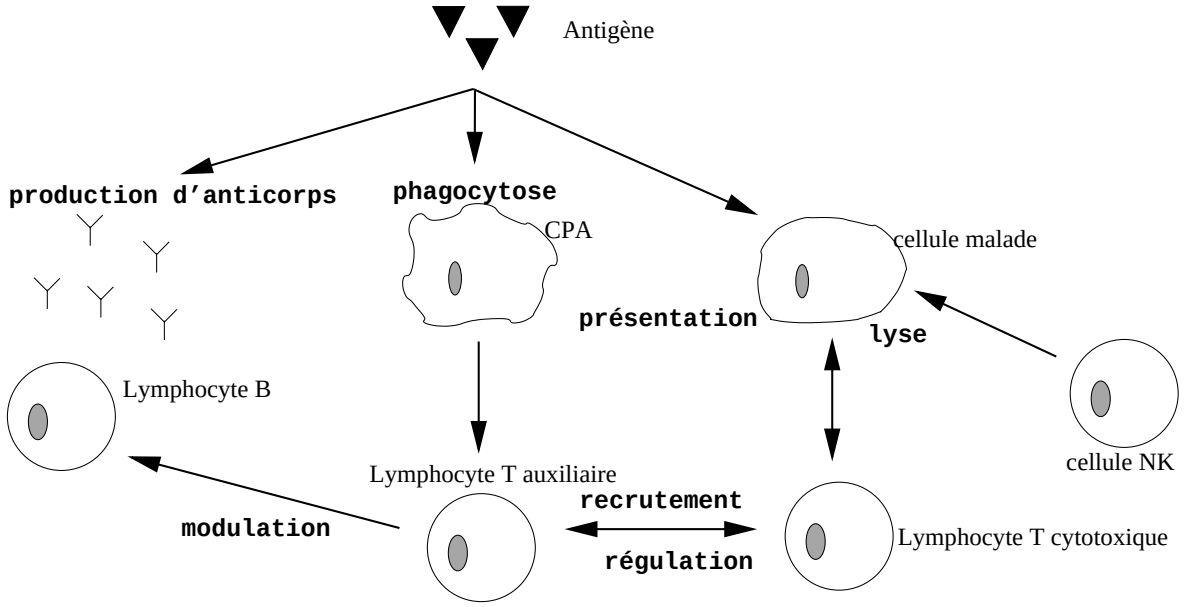


FIG. 1.4 – La réaction immunitaire

La réaction à un antigène inconnu du système immunitaire est relativement lente et met au moins une semaine à apparaître. Un deuxième contact (rappel) avec le même antigène, même des années plus tard, entraîne une réaction beaucoup plus rapide (2 jours) et beaucoup plus forte (10 à 100 fois plus importante).

[19] ou "helper" en anglais, d'où la notation Th
[20] lymphokines
[21] peuvent être notés Tc

Cette différence entre les réactions met en évidence une mémoire immunitaire qui facilite grandement la réponse à une infection. Cette mémoire s'explique par la conservation dans le système lymphoïde secondaire d'une partie importante des cellules immunitaires (lymphocytes B et T mémoires) ayant participé à la défense contre la première infection.
Ceci permet d'expliquer le phénomène d'immunisation[22] grâce auquel nombre de maladies ne peuvent se déclarer qu'une seule fois chez le même individu : en fait, la rechute peut se déclarer, mais elle est réprimée beaucoup plus vite, et les symptômes n'ont pas le temps d'apparaître. La seule condition étant que les antigènes soient bien les mêmes dans les deux cas.

[22]ainsi que le principe de la vaccination

Chapitre 2

Le lymphocyte T

Sommaire

2.1 Origine et évolution **17**
2.2 Fonctions du lymphocyte T **19**
2.2.1 Fonction d'auxiliaire 19
2.2.2 Fonction de cytotoxicité 20
2.2.3 Cellule mémoire 20
2.3 Processus d'activation **20**
2.3.1 Principe général 21
2.3.2 Synapse immunologique 22
2.3.3 A l'intérieur de la cellule 22

Le lymphocyte T est une cellule de 6 à 9 μm de diamètre, qui est un des piliers de la réponse immunitaire spécifique.
Elle dispose d'un récepteur pour l'antigène (noté TCR[23]) qui définit sa spécificité. L'antigène est porté par une cellule dite présentatrice (le plus souvent une cellule dendritique). Tous les récepteurs d'un lymphocyte T sont spécifiques du même antigène. Un lymphocyte T porte 30 000 à 40 000 TCR identiques.
Un TCR peut reconnaître des antigènes de motifs très proches[24].

2.1 Origine et évolution

Les lymphocytes T dérivent de cellules souches de la mœlle osseuse et qui ont séjourné dans le thymus (la localisation du thymus est illustrée Fig. 2.1 - Roitt et al. [2]).
Le thymus est particulièrement actif pendant la vie fœtale, surtout le troisième trimestre et les premiers mois de la vie. Chez le grand enfant, la thymopoïese décroît rapidement et l'organe s'atrophie progressivement.

[23] pour "T Cell Receptor"
[24] problème de réactions croisées

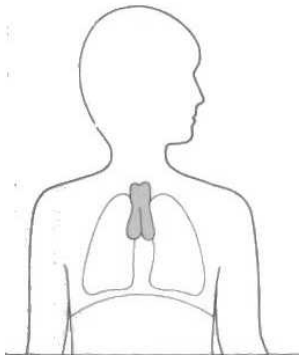


FIG. 2.1 – Localisation du thymus - Roitt et al.

Ces cellules souches, appelées *thymocytes*, passent par plusieurs étapes de maturation que l'on peut déterminer par la combinaison des marqueurs présents sur les cellules, tels que les CD3, CD4 ou CD8[25] (TAB. 2.1 - Gualde [3]) :

étape 1 : les *précuseurs*
ils représentent moins de 5% des thymocytes ;
marqueurs de la cellule : [$CD4^-$ $CD8^-$ $CD38^+$][26] ;

étape 2 : les *immatures*
ils représentent 80% des thymocytes ;
marqueurs de la cellule : [$CD2^+$ $CD4^+$ $CD8^+$ $CD38^+$] ;

étape 3 : les *matures*
ils représentent 15% des thymocytes ;
marqueurs de la cellule : [$CD2^+$ $CD3^+$ $CD4^+$ $CD8^-$ $CD38^+$]
ou [$CD2^+$ $CD3^+$ $CD4^-$ $CD8^+$ $CD38^+$] ;

étape 4 : les *matures périphériques*
c'est-à-dire les lymphocytes T circulants, ils se trouvent dans le sang, où ils représentent 70% des lymphocytes, dans la lymphe, où ils représentent 95% des cellules, ou dans les organes lymphoïdes secondaires ;
marqueurs de la cellule : [$CD2^+$ $CD3^+$ $CD4^+$ $CD38^-$]
ou [$CD2^+$ $CD3^+$ $CD8^+$ $CD38^-$].

Tous les thymocytes, c'est-à-dire les lymphocytes T en cours de maturation, sont porteurs de la protéine CD38, tandis que les lymphocytes T matures l'ont perdue.

Les thymocytes précuseurs forment leur spécificité (le TCR) de façon aléatoire.
Ensuite, s'effectue une double sélection des lymphocytes produits, déterminante pour l'avenir de la cellule. Tout d'abord, par présentation de nombreux antigènes préparés par le thymus et mimant les antigènes de l'organisme ou de l'environnement, il est vérifié que le récepteur de la cellule ne reconnaît pas un élément du soi. Si le cas se présente[27], la cellule est éliminée[28]

[25] CD pour Classe de Différenciation ou "Cluster Differentiation"
[26] le signe + à côté du marqueur indique sa présence sur la cellule, un signe - son absence
[27] 80% des cas
[28] sauf cas particuliers de maladie auto-immune

(sélection négative).
Si la cellule paraît utile, elle est préservée et se multiplie (sélection positive) formant un clone qui peut continuer sa maturation (thymocyte immature).
Ces sélections, négatives ou positives, dépendent de l'affinité avec laquelle la cellule (via le TCR) reconnaît l'antigène présenté. Si l'affinité est faible (mauvaise interaction avec le CMH, protéine de présentation) ou forte (autoréactivité), il y a sélection négative. La sélection positive intervient dans le cas d'une affinité intermédiaire.
Le rôle de la cellule est ensuite choisi : auxiliaire ou cytotoxique (thymocyte mature).

Nom du marqueur	Type de lymphocyte T	Rôle(s) du marqueur
CD3	matures (100% des lymphocytes T circulants)	associé au récepteur pour l'antigène
CD4	auxiliaires (60 à 70 % des lymphocytes T circulants)	détecte et s'associe aux produits de classe II du CMH lors de la reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T $CD4^+$
CD8	cytotoxiques (25 à 30 % des lymphocytes T circulants)	détecte et s'associe aux produits de classe I du CMH lors de la reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T $CD8^+$
CD25	lymphocytes T activés	récepteur pour l'interleukine 2

Tab. 2.1 – Les principaux marqueurs des lymphocytes T - Gualde

Le thymus libère entre 10^8 et 10^9 nouveaux lymphocytes T par jour (Asquith et al. [4]).

2.2 Fonctions du lymphocyte T

2.2.1 Fonction d'auxiliaire

Une fois activés, les lymphocytes T $CD4^+$ (auxiliaires[29]) vont communiquer avec d'autres cellules effectrices de l'immunité (lymphocytes B, macrophages, cellules NK, lymphocyte T $CD8^+$) afin de réguler la réponse.

Les lymphocytes T activés produisent diverses interleukines (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, Interféron γ, ...).

Parmi ces interleukines, l'IL-2 a un rôle important. Elle est produite principalement par les lymphocytes T $CD4^+$ activés, et agit sur un mode paracrine et autocrine. C'est-à-dire qu'elle va stimuler les lymphocytes T dans le voisinage ainsi que celui qui la produit. Elle induit une augmentation de l'expression[30] de récepteurs à l'IL-2[31] à la surface du lymphocyte.

[29] pouvant être notés Th mais également T_4
[30] expression = production
[31] soit le CD25, noté plus loin $IL2R_M$

L'interleukine 2 augmente la réponse proliférative des lymphocytes T et B et des cellules NK.

2.2.2 Fonction de cytotoxicité

Les lymphocytes T CD8$^+$, quant à eux, vont cibler les cellules malades (infectées ou tumorales) et les détruire, d'où leur nom de lymphocyte cytotoxique[32].
La destruction de la cellule cible se fait par lyse de la membrane de cette dernière.

Le lymphocyte T CD8$^+$ adhère à la surface de la cellule cible et produit des perforines, protéines qui se placent dans la membrane de la cellule cible et permettent une communication directe avec les liquides extracellulaires : la cellule cible se gonfle d'eau et éclate (Fig. 2.2).

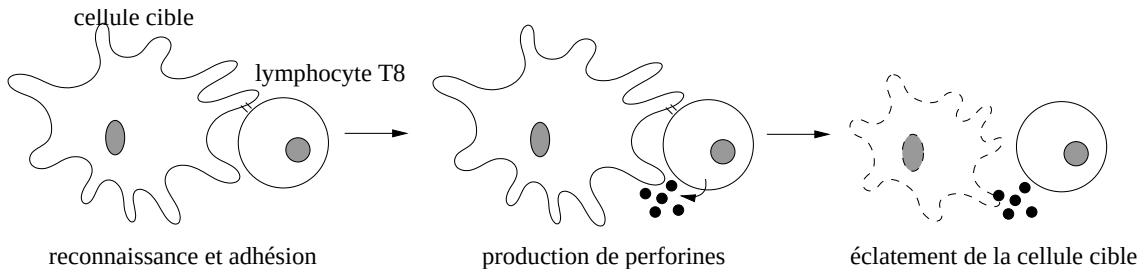


Fig. 2.2 – Mode d'action du lymphocyte T cytotoxique

Ce lymphocyte s'attaque aux cellules infectées par un virus, aux cellules tumorales. Mais ce procédé de destruction cellulaire est aussi responsable du rejet des greffes.

Ces cellules jouent également un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire, notamment par la production de cytokines.

2.2.3 Cellule mémoire

Lors de la mise en présence d'un antigène, pour la seconde fois, l'organisme réagit plus vite et plus fort du fait de l'existence de lymphocytes spécifiques.

En fait, lors de la première rencontre avec l'antigène, le lymphocyte s'est multiplié. Une fois la menace écartée, les clones de ce lymphocyte disparaissent hormis un petit nombre qui vont continuer de circuler et dont la durée de vie est très longue.
Ces lymphocytes sont appelés cellules mémoires et sont activées plus rapidement.

2.3 Processus d'activation

Le lymphocyte T doit reconnaître le fragment d'antigène présenté avant de proliférer et d'agir contre le même antigène. Le processus conduisant de la présentation de l'antigène à

[32] pouvant être notés Tc ou T_8

la prolifération du lymphocyte T est appelé *activation*.

2.3.1 Principe général

Quand le lymphocyte T rencontre la cellule présentant l'antigène pertinent, sous forme d'un fragment peptidique, le récepteur du lymphocyte T (TCR) va se lier au complexe peptide/CMH (noté p-CMH) de la CPA. Le contact entre les deux cellules va durer plus ou moins longtemps en fonction de l'affinité du TCR et du p-CMH. Des protéines accessoires entrent en contact comme LFA-1 et ICAM-1 qui vont maintenir le contact (*la synapse*[33]). Dans le cas de la reconnaissance (c'est-à-dire si le TCR est bien spécifique du p-CMH présenté), le TCR étant lié au p-CMH, une protéine de CD4 (ou CD8) va s'accrocher au CMH (classe II pour le CD4, classe I pour le CD8) ce qui va contribuer, par la prolongation de la liaison, à l'activation du TCR qui va se détacher du p-CMH puis rentrer dans le lymphocyte[34]. Dans la synapse, des nouveaux TCR vont arriver soit par déplacement à la surface de la cellule, soit par production.
Parallèlement au TCR, le CD28 (sur le lymphocyte) va se lier au CD80 (sur la CPA), s'activer puis rentrer dans le lymphocyte ; il amplifie la réponse. Néanmoins, le CD28 n'est pas indispensable à l'activation du lymphocyte (Vella et al. [5]), et il est absent sur les cellules mémoires.

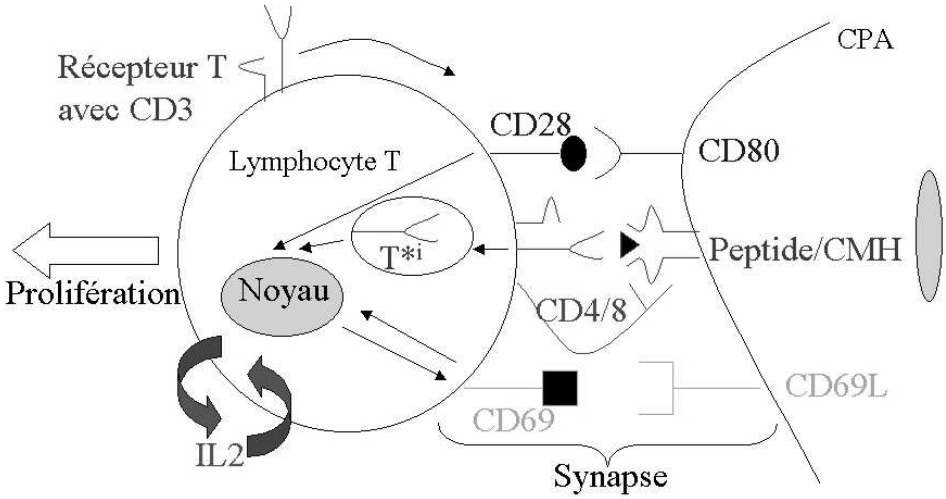


FIG. 2.3 – Processus d'activation du lymphocyte T

Le lymphocyte va alors exprimer sur sa surface des protéines CD69 et des récepteurs d'interleukine 2 qui amplifie la réponse. Le CD69 est indispensable à la réponse et doit être activé (Sancho et al. [6]) mais les mécanismes sont encore peu étudiés. Nous supposons que le CD69 va rencontrer son ligand (CD69L), s'activer puis s'intérioriser.

[33]On appelle synapse le lieu de contact entre les deux cellules, par analogie avec les synapses du système nerveux

[34]ce qui correspond à un état de la protéine TCR que nous avons noté T^{*i}

Le lymphocyte va produire de l'interleukine 2[35]. Cette interleukine va être captée par les récepteurs membranaires pour être intériorisée. Elle sert également de messager pour activer les cellules voisines. L'intériorisation de l'interleukine 2 induit le fait que certains récepteurs membranaires de l'interleukine 2 vont se détacher et devenir solubles pour à leur tour capter l'interleukine 2 présente dans le milieu (dans un but d'élimination). Par ailleurs, l'intériorisation de l'interleukine 2 va amplifier la production des autres protéines et récepteurs par la cellule. Et cela va décider de l'entrée du lymphocyte dans le cycle cellulaire pour la division, élément important de la réponse immunitaire.
L'activation du lymphocyte T est schématisée sur la figure 2.3.

Un nombre minimal de complexes peptide/CMH (entre 100 et 1000 par cellule) est requis pour déclencher la prolifération du lymphocyte (Valitutti et al. [7], Grakoui et al. [8]). De 10 à 50 complexes peptide/CMH dans la synapse sont nécessaires pour activer un lymphocyte T $CD8^+$, et 50 à 100 pour le lymphocyte T $CD4^+$ (Irvine et al. [9]). Un seul complexe peptide/CMH peut se lier successivement à plusieurs TCR (Valitutti et al. [7]).

Les lymphocytes suffisamment activés subissent 6 à 8 divisions, chaque division durant environ 8 heures (Gett et Hodgkin [10], Lanzavecchia et Sallusto [11], Miller et al. [12]).

2.3.2 Synapse immunologique

La zone de contact entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice est appelée *synapse immunologique*. La reconnaissance du fragment antigénique par le TCR induit la réorganisation de la membrane et du cytosquelette du lymphocyte T (Miletic et al. [13]). Cette réorganisation forme une accumulation ordonnée de TCR et de molécules d'adhérence.

La synapse[36] est délimitée en deux zones : une partie centrale[37] et la périphérie[38] (Monks et al. [14]).
Quand la formation, progressive, de ces deux zones est finie, on parle de synapse mature. Si le lymphocyte T est spécifique de l'antigène présenté, la synapse est mature 5 minutes après le premier contact (Wetzel et al. [15]) et peut durer 150 minutes.

La synapse représente entre 20 et 30% de la surface totale du lymphocyte T (Sousa et Carneiro [16]). La distance séparant le lymphocyte T à la cellule présentant l'antigène est d'environ 15 *nm* (Dustin et Cooper [17]).

2.3.3 A l'intérieur de la cellule

La liaison des récepteurs membranaires déclenche un processus de transmission de signal dans la cellule jusqu'au noyau. La transmission de signal à l'intérieur de la cellule suit un chemin depuis la protéine membranaire (récepteur) jusqu'au noyau, ce qu'on appelle *voie de signalisation*. La voie de signalisation correspond à l'enchainement de protéines activées

[35] D'autres lymphocytes, déjà activés, peuvent avoir produit de l'IL-2
[36] souvent appelée SMAC pour SupraMolecular Activation Clusters
[37] c-SMAC
[38] p-SMAC

successivement. Les protéines impliquées diffèrent suivant la protéine membranaire initiatrice du signal. Ces activations successives se traduisent par le transfert d'un atome de phosphore entre les protéines intracellulaires, ce qui s'appelle la *phosphorylation*[39]. L'activation cellulaire produit très rapidement des flux de calcium dans la cellule (modification la plus précoce).

La quantité de signal précoce se mesure à l'augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire (Winslow et al. [18]).

La transmission de signal concourt à l'activation de protéines nucléaires (facteurs nucléaires : NFκb, ...) qui vont déclencher la lecture et la traduction de gènes. Les premiers gènes activés dans la réponse lymphocytaire T permettront la production de CD69, de récepteurs d'interleukine 2 et d'interleukine 2. Par la suite, si le signal persiste, tout le processus de division cellulaire sera déclenché (entrée dans le cycle cellulaire).

[39]Phosphorylation : fixation d'acide phosphorique sur un substrat, catalysée dans la cellule par des kinases

Chapitre 3

Les principales protéines

Sommaire

3.1 Où trouve-t-on ces protéines ? 26
3.1.1 Sur le lymphocyte T 26
3.1.2 Sur la CPA 27
3.1.3 Dans la synapse immunologique 27
3.1.4 Dans le milieu extérieur 27
3.1.5 Dans les cellules 27
3.2 Les principales protéines, leur fonction 27
3.2.1 CMH 27
3.2.2 Récepteurs T 28
3.2.3 CD4 et CD8 28
3.2.4 CD28 29
3.2.5 CD69 29
3.2.6 Récepteur d'interleukine 2 (CD25) 29
3.2.7 CD2 30
3.2.8 CTLA-4 30
3.2.9 CD154 30
3.2.10 LFA-1 30
3.2.11 CD80 et CD86 31
3.2.12 CD40 31
3.2.13 ICAM-1 31
3.2.14 Interleukine 2 31
3.3 Synthèse des informations sur ces protéines 31

Une protéine est une macromolécule présente chez tous les êtres vivants, indispensable à la vie de la cellule et de l'organisme tout entier. Ses structures et fonctions sont très variées. Elle est fabriquée par les cellules à partir de l'ADN[40] et de l'ARN[41], et grâce au code

[40] ADN : Acide DésoxyriboNucléique
[41] ARN : Acide RiboNucléique

génétique. Cette fabrication consiste en un assemblage d'acides aminés, petites molécules produites par l'organisme ou prélevées sur les protéines apportées par l'alimentation. Il existe 20 acides aminés naturels.

Pour être actives, presque toutes les protéines doivent être modifiées, par exemple phosphorylées ou glycosylées, arrangées dans l'espace (conformation tri-dimensionnelle) et éventuellement complexées (plusieurs chaînes identiques ou différentes) de façon adéquate après codage. La glycosylation (ajout de chaînes glucidiques complexes) est un phénomène enzymatique dépendant de gènes spécifiques et peut représenter 10 à 50 % de la masse totale de la protéine.

3.1 Où trouve-t-on ces protéines ?

Les protéines qui nous intéressent plus particulièrement sont celles qui jouent un rôle lors du processus d'activation d'un lymphocyte T. Elles peuvent être soit membranaires, et se trouver sur le lymphocyte lui-même ou sur la CPA, soit solubles, dans le milieu extérieur ou à l'intérieur des cellules (cytoplasmiques). Chacune a sa propre utilité.
Suivant les cas, une même protéine peut être :
- activatrice ou régulatrice,
- ligand ou récepteur,
- constitutionnelle ou induite.

Les protéines présentées dans la suite, sont indiquées dans un ordre arbitraire.

3.1.1 Sur le lymphocyte T

Ces protéines (membranaires) servent à la reconnaissance de l'antigène, à la communication entre les cellules, à la stabilisation de la synapse immunologique, de récepteurs de cytokines. Elles sont plus ou moins mobiles latéralement sous l'action du cytosquelette, regroupées en "radeaux lipidiques", recyclables.

Les principales protéines que l'on trouve sur un lymphocyte T sont :
- le complexe TCR / CD3,
- CD4 ou CD8,
- CD28,
- CD69,
- CD25,
- CD2,
- CTLA-4,
- CD154 (CD40L),
- LFA-1, ...

Il en existe nombre d'autres que nous ne détaillerons pas ici.

3.1.2 Sur la CPA

La CPA doit présenter un fragment (peptide) de l'antigène étranger aux lymphocytes. Pour cela, le peptide en question est apprêté sur une protéine de CMH. La CPA possède également à sa surface des protéines servant à la stabilisation de la synapse, et à la costimulation du lymphocyte T.

Les principales protéines que l'on trouve sur une CPA sont :
- le complexe peptide/CMH,
- CD80,
- CD86,
- CD40,
- ICAM-1, ...

3.1.3 Dans la synapse immunologique

On retrouve certaines des protéines citées précédemment dans la synapse au cours de l'activation du lymphocyte T. En effet, les protéines pouvant se déplacer (plus ou moins facilement) sur la membrane d'une cellule (par l'action du cytosquelette), certaines vont venir se mettre *au contact*, en face de la CPA (donc dans la synapse).

Dans la partie centrale de la synapse, les protéines présentes sont celles qui ont un rôle déterminant dans la stimulation du lymphocyte T, tandis que dans la périphérie, les molécules d'adhérence servent à stabiliser le contact entre les 2 cellules.

3.1.4 Dans le milieu extérieur

On y trouve des cytokines comme les interleukines qui servent à la communication entre les différentes cellules de l'organisme.

3.1.5 Dans les cellules

A l'intérieur des cellules, on trouve des protéines membranaires en cours de fabrication, d'autres en *recyclage*, et des protéines intracellulaires qui, par phosphorylation séquentielle, vont transformer une activation d'une protéine membranaire en message au noyau (apoptose, transcription, régulation).

3.2 Les principales protéines, leur fonction

3.2.1 CMH

Comme indiqué précedemment (voir §1.1.3, p. 9), le Complexe Majeur d'Histocompatibilité est un marqueur du soi. Il sert donc à la reconnaissance des

cellules appartenant au même organisme et à la coopération entre cellules de l'immunité (il présente les peptides aux TCR pour reconnaissance).

Chaque CMH a la capacité de se lier à des fragments peptidiques de taille réduite : de 8 à 10 acides aminés pour la classe I et de 14 à 18 acides aminés pour la classe II (Busch et Pamer [19]).
Le CMH de classe I présente des peptides produits par la cellule elle-même (éventuellement infectée ou dégénérée), tandis que le CMH de classe II présente des peptides issus de la phagocytose.

3.2.2 Récepteurs T

Les protéines servant de récepteurs T ont été identifiées par Meuer et al. [20]. Elles sont constamment recyclées (elles restent un moment en surface, puis sont intériorisées (endocytose) et de nouvelles sont produites - Menné et al. [21]).

Le nombre de récepteurs sur le lymphocyte (TCR) est d'environ 20 000 à 40 000 protéines par cellule (20 000 pour Acuto et Michel [22]).

L'ensemble d'une molécule de TCR a une structure complexe qui comporte 2 types de modules, l'un engagé dans la reconnaissance spécifique, l'autre spécialisé dans la signalisation intracellulaire (Fougereau [23]).
La reconnaissace du déterminant antigénique par le TCR induit un signal cytoplasmique requis pour la réaction cellulaire. Or, le TCR n'a pas de prolongement cytoplasmique qui lui permettrait la transmission du signal. Le CD3, qui lui est associé de façon non covalente, possède les chaînes cytoplasmiques nécessaires.

TCR - partie reconnaissance

Une molécule de TCR comporte 2 chaînes polypeptidiques (réunies entre elles par un pont disulfure) α et β (récepteur $T_{\alpha\beta}$). Il existe également un deuxième type de récepteur dont les chaînes polypeptidiques sont différentes ($T_{\gamma\delta}$), présent chez 10% de la population humaine. Chaque chaîne comporte un domaine variable, formant la spécificité, et un domaine constant (comme pour les anticorps, Fig. 1.1, p. 10).

CD3 - module de signalisation

Le CD3 est un complexe composé de trois hétéro-dimères, à partir de trois chaînes polypeptidiques ($CD3_\gamma$, $CD3_\delta$, $CD3_\varepsilon$, groupées en doublets : $\delta\varepsilon$, $\gamma\varepsilon$, $\varepsilon\varepsilon$, ...). L'ensemble interagit directement avec le module de reconnaissance.

3.2.3 CD4 et CD8

Ces protéines de la surface cellulaire des lymphocytes T permettent à ces cellules de reconnaître le CMH porté par les autres cellules du système immunitaire.

On ne peut trouver simultanément le CD4 et le CD8 sur un lymphocyte T mature (ce n'est pas le cas des thymocytes en cours de sélection).

Le CD4 correspond aux lymphocytes T_4, les lymphocytes auxiliaires. Il reconnaît le CMH de classe II.
Le CD4 est un monomère qui se dimérise au cours de la reconnaissance de l'antigène (Moldovan et al. [24]).

Le CD8 correspond aux lymphocytes T_8, les lymphocytes cytotoxiques. Il reconnaît le CMH de classe I.
Le CD8 est généralement un hétérodimère composé d'une chaîne α et d'une chaîne β.

L'expression du CD4 ou du CD8 est nécessaire à l'activation et à la survie du lymphocyte (Moldovan et al. [24]). Leur densité de surface décroît, comme celle du CD3, pendant le processus d'activation (Viola et al. [25]).

3.2.4 CD28

Les CD28 sont répartis uniformément à la surface du lymphocyte T, et ont pour fonction d'être le "co-stimulateur" du lymphocyte T.

La co-ligation du TCR/CD3 et du CD28 favorise la prolifération du lymphocyte T, la production d'interleukine 2, et la survie cellulaire. L'engagement du CD28 peut réduire le délai d'activation et la quantité de complexes p-CMH requis (Gett et Hodgkin [10]).

Le CD28 interagit avec le CD80 ou avec le CD86, qui sont exprimés par les CPA.

Les CD28 sont environ de 1 500 protéines par cellule (pour une cellule naïve - Bromley et al. [26]) à 60 000 (Acuto et Michel [22]).

3.2.5 CD69

Le CD69 est une lectine[42] de classe C, qui peut se fixer à de nombreux composants glucidiques de la CPA (Sancho et al. [6], Llera et al. [27]).

Il est exprimé lors de l'activation du lymphocyte T, et n'apparaît pas sur des lymphocytes T au repos (Sancho et al. [28]). Il apparaît très tôt lors de l'activation (Caruso et al. [29], Arvå et Andersson [30]).

Il contribue à l'afflux de Ca^{2+}, et à la synthèse de plusieurs cytokines et de leurs récepteurs.

3.2.6 Récepteur d'interleukine 2 (CD25)

Les lymphocytes activés synthétisent des cytokines et entrent en division cellulaire. Les lymphocytes libèrent l'IL-2 et expriment la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25), permettant ainsi à cette cytokine d'agir de manière autocrine pour activer leur prolifération.

[42] protéine pouvant lier aux hydrates de carbone

Le récepteur de l'IL-2 est constitué de trois chaînes (α (CD25), β et γ). Lorsque les lymphocytes sont au repos, seules les chaînes β et γ sont exprimées (Thèze et al. [31]).

Le CD25 est une chaîne commune aux récepteurs des interleukines de la famille IL-2. Il est le plus souvent utilisé pour l'analyse de l'activation lymphocytaire.

3.2.7 CD2

Cette protéine est présente sur 100% des lymphocytes T circulants (Gualde [3]).

Elle interagit avec la molécule LFA-3 (Lymphocyte Function Antigen-3 ; CD58) présente à la surface des CPA.

Il y a environ 20 000 CD2 sur une cellule naïve (Bromley et al. [26]).

3.2.8 CTLA-4

Le CTLA-4 (pour Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4, correspondant au CD152) inhibe la croissance et l'expansion des lymphocytes T.

Lors de l'activation du lymphocyte, il y a apparition progressive du CTLA-4. Il est capable d'interagir avec les CD80 et CD86. Le signal passant par le CD28 délivre un signal de costimulation positif au lymphocyte T mais le signal passant par le CTLA-4 est inhibiteur et régule négativement l'activation du lymphocyte T. Le niveau d'expression de CTLA-4 à la surface du lymphocyte T est plus bas que celui du CD28, en revanche, le CTLA-4 possède une affinité pour les molécules CD80 et CD86 plus grande que celle du CD28 (Van der Merwe et al. [32]). Il va y avoir une compétition entre le CD28 et CTLA-4 vis à vis des CD80 et CD86, ce qui va permettre de réguler l'activation et la prolifération lymphocytaire.

3.2.9 CD154

Le CD154 (CD40L) est le ligand du CD40 exprimé sur la CPA. La liaison CD154-CD40 active le lymphocyte T, mais active aussi la CPA à exprimer les protéines CD80/CD86 (Howland et al. [33]). Le CD154 fait partie de la famille de récepteurs TNF.

3.2.10 LFA-1

Le lymphocyte T activé comme la CPA expriment simultanément les molécules LFA-1 (pour Leukocyte Function-Associated Antigen ; correspondant au CD11a (chaîne α), CD18) et ICAM-1. Ces deux protéines, étant complémentaires, stabilisent le contact entre les deux cellules, ce qui est indispensable pour que l'ensemble des phénomènes d'activation lymphocytaire T puisse avoir lieu.

Il y a environ 20 000 LFA-1 sur une cellule naïve (Bromley et al. [26]).

3.2.11 CD80 et CD86

Ce sont les co-régulateurs de l'activation lymphocytaire T, appelés également B7-1 et B7-2. Leurs ligands sur le lymphocyte T sont le CD28 (stimulation de l'activation) et le CTLA-4 (inhibition de l'activation).

La densité des CD80 et CD86 sur la CPA peut augmenter jusqu'à un nombre de protéines par cellule compris entre 5.10^4 et 10^5, pour des cellules dendritiques activées *in vitro* (Acuto et Michel [22]).

3.2.12 CD40

Sur les lymphocytes B, le CD40 est impliqué dans les processus de croissance et de différentiation de ces cellules. Sur les macrophages et les cellules dentritiques, il joue un rôle pour le déclenchement de la production de cytokines.

3.2.13 ICAM-1

L'ICAM-1 (pour IntraCellular Adhesion Molecule-1, correspondant au CD54) est le ligand du LFA-1. La liaison des deux sert à la stabilisation de la synapse immunologique.

3.2.14 Interleukine 2

L'interleukine 2 (voir §1.1.3, p. 9) fait partie de la famille des lymphokines. Elle stimule la croissance des lymphocytes T, et costimule la différentiation des lymphocytes B.

Initialement appelée "T cell growth factor" (TCGF) parce qu'elle est nécessaire à la croissance des cellules T activées en culture, elle représente l'élément primordial de la cascade des lymphokines produites au cours des réponses immunitaires à médiation cellulaire.

3.3 Synthèse des informations sur ces protéines

Les couples de protéines du lymphocyte T et de la CPA, interagissant entre elles, sont récapitulés dans le tableau 3.1.

Dans le tableau 3.2, le poids moléculaire (en kDa[43]) et le nombre d'acides aminés qui la compose (en aa) sont présentés pour chacune des protéines vues précédemment. Ces valeurs sont plus ou moins approximatives, certaines de ces protéines ayant une grande variabilité.

Dans le tableau 3.3, est indiqué le site d'expression des protéines citées lorsque les cellules sont au repos ou lors de l'activation du lymphocyte T.

[43]Dalton (Da) : unité de poids moléculaire correspondant à la masse d'un atome d'hydrogène (1,00794 $g.mol^{-1}$)

Sur le lymphocyte T	Sur la CPA
TCR	p-CMH
CD4	CMH II
CD8	CMH I
CD28/CTLA-4	CD80/CD86
CD69	CD69L
LFA-1	ICAM-1
CD2	CD58
CD154 (CD40L)	CD40

TAB. 3.1 – Couples de protéines ligand-récepteur

Protéine	Poids moléculaire (kDa)	Nombre d'acides aminés (aa)
CMH I	41	366
CMH II	28,6	254
$CD3_{\varepsilon}$	23,1	207
$CD3_{\zeta}$	18,7	164
CD4	51,1	458
$CD8_{\alpha}$	25,7	235
CD28	25,1	220
CD25	30,8	272
CD69	22,6	199
CD80	33	288
CD86	37,7	329
IL-2	85,7	747
LFA-1	84,8	769
ICAM-1	57.8	532
CD2	39,4	351
CD40	30,6	277
CTLA-4	24,6	223

TAB. 3.2 – Propriétés physiques des protéines

Protéine	Cellule	Au repos	Pendant l'activation (par rapport à la synapse)
CMH	CPA	+	partie centrale
TCR	lymphocyte T	+	partie centrale
CD3	lymphocyte T	+	partie centrale
CD4	lymphocyte T_4	+	partie centrale
CD8	lymphocyte T_8	+	partie centrale
CD28	lymphocyte T	+	partie centrale
CD25	lymphocyte T	-	surface du lymphocyte T
CD69	lymphocyte T	-	surface du lymphocyte T
CD80	CPA	+	partie centrale
CD86	CPA	+	partie centrale
LFA-1	lymphocyte T	+	périphérie
ICAM-1	CPA	+	périphérie
CD2	lymphocyte T	+	surface du lymphocyte T
CD40	CPA	+	partie centrale
CTLA-4	lymphocyte T	+	partie centrale

Tab. 3.3 – Position des protéines

Chapitre 4

Les virus

Sommaire

4.1 Caractéristiques générales des virus 36

4.1.1 Le génome 37

4.1.2 La capside 38

4.1.3 L'enveloppe 38

4.2 Multiplication des virus 39

4.2.1 Différents types d'interactions virus-cellule 39

4.2.2 Le cycle infectieux 40

4.2.3 Paramètres agissant sur le développement viral 43

4.3 Infection virale 43

4.3.1 Cheminement de l'agent infectieux 44

4.3.2 Différents types d'infection virale 45

Un virus est un minuscule parasite des cellules[44]. En latin, le mot virus signifie "poison". Des maladies comme la grippe, la varicelle mais aussi le SIDA sont provoquées par des virus. Outre l'homme, les animaux, les plantes et même les bactéries peuvent être infectés par des virus.

Pour survivre et se multiplier, les virus détournent à leur profit les mécanismes vitaux de la cellule hôte.
Le système immunitaire est capable de détruire la plupart des virus ou de limiter leur multiplication mais d'autres échappent à sa vigilance. Il existe quelques médicaments anti-viraux qui inhibent la multiplication des virus sans les éliminer complètement. Les vaccins, lorsqu'ils existent, constituent la meilleure protection.
Dans le traitement de cancers ou de maladies génétiques comme la mucoviscidose, la thérapie génique utilise certains virus désactivés comme *vecteurs* pour transférer des gènes sains à une cellule cible.

[44]Ce chapitre a été écrit à l'aide d'un cours de virologie (Decoster et al. [34]).

Le terme virus a été redéfini par André Lwoff. En 1953, il en décrit les principales caractéristiques.

Définition de Lwoff en 5 points (Girard et Hirth [35]) :

1. le virus ne possède qu'un seul type d'acide nucléique : soit ARN, soit ADN ;
2. le virus se reproduit à partir de son seul acide nucléique, alors que les autres êtres se reproduisent à partir de la somme de leur constituants ;
3. le virus est incapable de croître et de subir des divisions binaires ;
4. le virus n'a aucune information génétique concernant les enzymes du métabolisme intermédiaire (susceptibles de produire de l'énergie) ;
5. la multiplication des virus implique l'utilisation des structures de la cellule hôte, et spécialement de ses ribosomes (ce qui implique un parasitisme absolu).

Puisque la survie des virus dépend totalement de la présence de cellules capables de les reproduire, les virus sont apparus après les cellules qu'ils infectent.
Les virus sont vraisemblablement des informations génétiques d'origine cellulaire qui ont pris leur autonomie.

4.1 Caractéristiques générales des virus

La taille des virus est en moyenne de 100 nm, allant de 20 nm pour les plus petits à 300 nm pour les plus gros.

Le terme *virus* concerne l'agent infectieux à tous les stades du cycle viral, extracellulaire ou intracellulaire, et il existe également le terme *virion* qui définit la particule virale infectieuse complète.

Un virion est constitué par :
– un génome, qui est protégé par
– une capside de nature protéique ;
l'ensemble, appelé nucléocapside, définit les *virus nus* (Fig. 4.1).

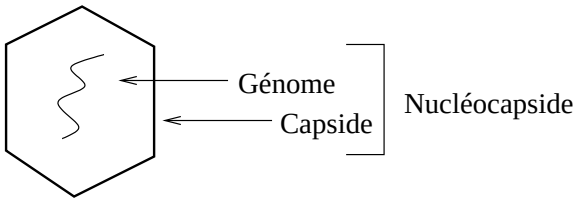


Fig. 4.1 – Virus nu

Pour certains virions, on peut trouver également
– une enveloppe, de nature lipidique, qui entoure la nucléocapside ;

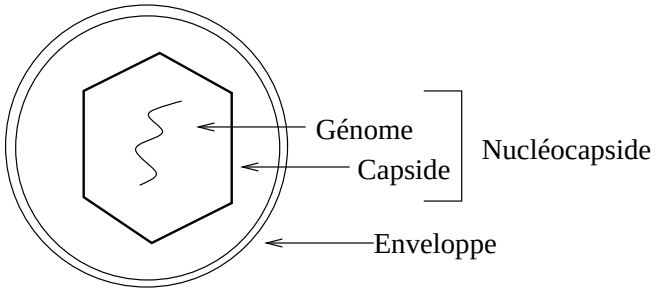


FIG. 4.2 – Virus enveloppé

sa présence définit les *virus enveloppés* (FIG. 4.2).

Les virus nus sont assez résistants, et les virus enveloppés fragiles (il existe néanmoins des exceptions).

En général, les virus se présentent sous 2 aspects : soit en bâtonnets (nucléocapsides à symétrie hélicoïdale), soit en sphères (nucléocapsides à symétrie icosaédrale[45]) ; néanmoins certains virus ont une morphologie plus complexe.

4.1.1 Le génome

Dans un virus donné, on ne trouve qu'un seul type d'acide nucléique : soit de l'ADN, soit de l'ARN, jamais simultanément les deux.

Une première étape dans la classification des virus est ainsi établie (TAB. 4.1) :

Virus à ADN	- virus nus - virus enveloppés
Virus à ARN	- virus nus - virus enveloppés

TAB. 4.1 – Première classification des virus

Structure du génome

La structure du génome est extrêmement variable.
Si les virus ont pour origine une information génétique cellulaire qui a pris son indépendance, on doit s'attendre à pouvoir retrouver une certaine parenté dans la structure des génomes : dans la cellule, l'ADN se trouve sous forme bicaténaire et l'ARN sous forme monocaténaire.

[45]Icosaèdre : solide à 20 faces planes ; l'icosaèdre régulier a pour faces 20 triangles équilatéraux égaux.

Taille du génome

La taille du génome est exprimée en kilobases (kb)[46]. En estimant qu'une protéine moyenne contient environ 300 acides aminés, 1 kb représente la taille moyenne d'un gène (1000 bases représentant environ 300 codons ou triplets nécessaires au codage de la protéine).

L'information génétique est proportionnelle à la taille du virus. Les petits virus représentent environ 3 kb et les gros virus, 300 kb. D'après la taille du génome en kb, on peut estimer le nombre de protéines virales de 3 à 300. Mais certains virus augmentent leurs capacités de codage car ils ont des gènes chevauchants : un même segment, lu dans des cadres de lecture décalés, peut être traduit en 2 ou 3 protéines.

Les virus à ADN et les virus à ARN se différencient également par la taille de leur génome. Ainsi le génome des virus à ADN varie de 3 à 300 kb, tandis que le génome des virus à ARN ne s'écarte pas d'une taille moyenne de 15 kb.

Fonctions du génome

L'acide nucléique code les diverses protéines virales :
- des protéines de structure qui constituent la capside et l'enveloppe,
- des enzymes,
- des protéines de régulation qui se fixent sur les promoteurs des gènes viraux pour en activer ou en réprimer l'expression.

Certains gènes cellulaires pourront être sensibles à ces protéines de régulation.

4.1.2 La capside

La capside résulte de l'assemblage de petites protéines virales identiques, codées par le génome viral.

Fonction de la capside

Elle protège le génome quand les virions se trouvent dans le milieu extérieur.
De plus la capside des virus nus porte les déterminants viraux qui se lient spécifiquement à des récepteurs cellulaires (portes d'entrée des virus).

4.1.3 L'enveloppe

La nucléocapside de certains virus peut être entourée d'une enveloppe, appelée également peplos[47].

[46] Un kilobase représente 1000 bases si le génome est monocaténaire ou 1000 paires de bases si le génome est bicaténaire.

[47] peplos = le manteau

L'enveloppe dérive d'une membrane de la cellule-hôte. En fait, l'enveloppe est un fragment de membrane cellulaire complètement remanié : la cellule ne fournit que la double couche lipidique. Les protéines et glycoprotéines cellulaires sont déplacées et remplacées par des protéines et des glycoprotéines virales.

Fonction de l'enveloppe

L'enveloppe porte les déterminants viraux qui se lient spécifiquement à des récepteurs cellulaires. Ce sont des glycoprotéines incluses dans l'enveloppe, les spicules.
Après fixation aux récepteurs de la membrane cellulaire, l'enveloppe, de même nature lipidique, peut fusionner avec cette membrane, introduisant la nucléocapside dans la cellule.

4.2 Multiplication des virus

Les virus ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule-hôte. Ce sont des parasites intracellulaires stricts : ils utilisent le système producteur d'énergie (ATP), les ARN de transfert et les ribosomes de la cellule ainsi que toutes les petites molécules nécessaires à leur multiplication.
Après pénétration dans la cellule, le virus apporte seulement l'information génétique nécessaire à la fabrication des molécules qui le constituent. Il est d'abord répliqué en nouveaux génomes qui sont ensuite transcrits en ARN-messagers, eux-mêmes traduits en protéines de structure. Ces macromolécules s'assemblent pour former de nouveaux virions qui sont libérés dans le milieu extérieur.
Le virus doit détourner à son profit les voies métaboliques de la cellule en diminuant plus ou moins complètement les synthèses cellulaires : ainsi, certaines protéines virales peuvent inhiber la transcription et empêcher la traduction des ARN messagers cellulaires.

4.2.1 Différents types d'interactions virus-cellule

Cycle productif

C'est le cycle de multiplication : il aboutit à la production de nouveaux virions. Comme il se termine par la mort de la cellule infectée (à plus ou moins brève échéance), on l'appelle aussi le cycle lytique.
La cellule infectée dans laquelle le virus se multiplie est une *cellule permissive* : la permissivité d'une cellule dépend de la présence de cofacteurs cellulaires, capables d'aider l'expression du génome viral et la fabrication de particules virales.

Cycle abortif

Bien qu'ayant pénétré dans la cellule, le génome peut ne pas s'exprimer : les cellules sont des cellules *non permissives*, elles sont incapables d'assurer entièrement le programme des

synthèses virales.

Transformation cellulaire

En pénétrant dans une cellule non permissive, le virus ne peut pas se multiplier. Mais son génome peut subsister sous la forme d'un épisome[48] : libre ou intégré dans le génome cellulaire.
L'expression de certains gènes viraux donne aux cellules des propriétés de croissance et d'immortalité analogues à celles des cellules cancéreuses. Le virus a transformé la cellule : c'est un virus oncogène[49].

30 à 40% des cancers sont liés à un dérèglement des gènes cellulaires provoqués par un virus.

4.2.2 Le cycle infectieux

Il se déroule en plusieurs étapes :

La fixation

C'est l'étape préalable à l'entrée dans la cellule.

La fixation des virions sur la cellule nécessite l'interaction entre un ligand viral et un récepteur cellulaire. Comme les bactéries et les toxines, les virus utilisent des récepteurs cellulaires qui remplissent normalement des fonctions physiologiques. Il s'agit donc d'une reconnaissance *pervertie*.

Le ligand viral est, quand le virus est nu, une conformation particulière des protéines de la capside. Quand le virus est enveloppé, ce sont les glycoprotéines d'enveloppe.

La pénétration

Selon que le virus est nu ou enveloppé, plusieurs mécanismes sont possibles :
- Pénétration directe du génome (Fig. 4.3)
  La fixation au récepteur cellulaire déstabilise la capside fermement attachée à la membrane plasmique. Le génome s'en échappe et pénètre directement dans le cytoplasme.
  Ce mécanisme est peu courant.
- Endocytose seule (Fig. 4.4)
  Quand un ligand se fixe à son récepteur, il est endocyté. Le virion subit le même traitement : il n'est pas pour autant dans le cytoplasme mais à l'intérieur d'une vésicule dont il doit s'échapper, soit par rupture de l'endosome, soit par franchissement de la

[48]Episome : molécule circulaire d'ADN qui peut soit se répliquer de façon autonome (forme libre), soit être intégrée dans un chromosome cellulaire (forme intégrée).
[49]Oncogène se dit d'un gène codant une protéine capable d'induire la transformation cellulaire

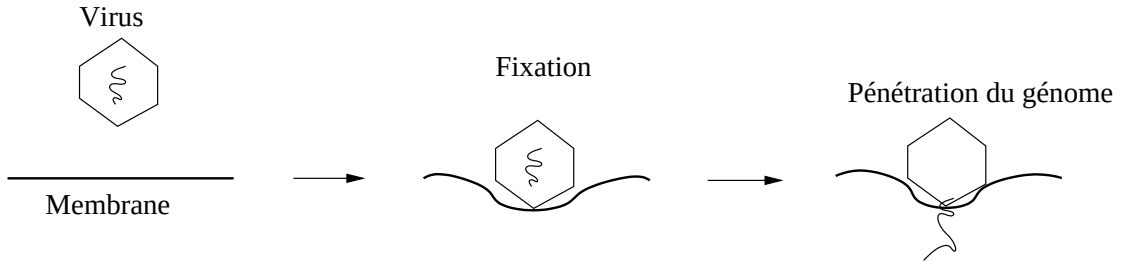


FIG. 4.3 – Entrée du virus dans la cellule : pénétration directe du génome

membrane vésiculaire par le génome.
Ce mécanisme est commun aux virus nus et enveloppés.

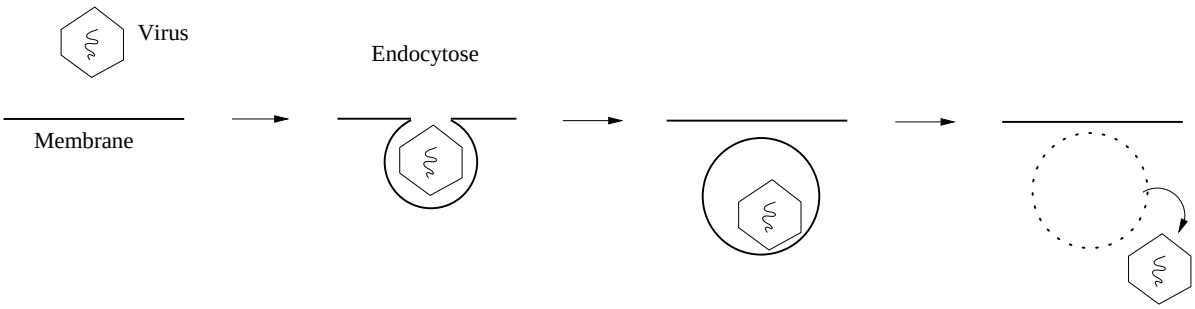


FIG. 4.4 – Entrée du virus dans la cellule : endocytose seule

– Fusion avec la membrane plasmique (FIG. 4.5)
  L'enveloppe virale fusionne avec la membrane cytoplasmique et libère la nucléocapside dans le cytoplasme.
  Ce mécanisme est propre aux virus enveloppés.

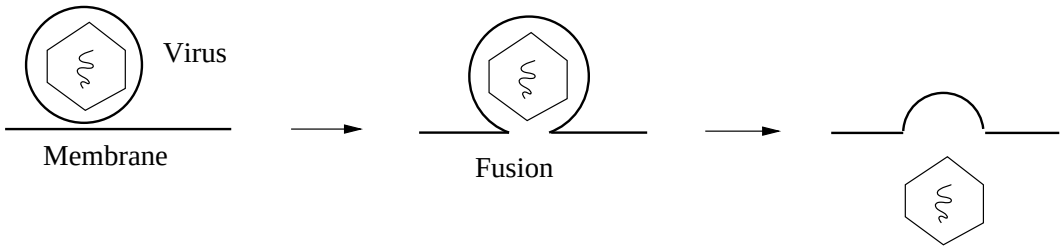


FIG. 4.5 – Entrée du virus dans la cellule : fusion avec la membrane plasmique

– Endocytose puis fusion avec la membrane de l'endocyte (FIG. 4.6)
  La fixation du virus aux récepteurs cellulaires déclenche l'endocytose et le virus se retrouve captif dans la vésicule d'endocytose : l'acidification du contenu de la vésicule d'endocytose révèle les régions hydrophobes des spicules virales qui, en s'implantant dans la membrane vésiculaire, permettent la fusion de l'enveloppe et de la membrane : la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme.
  Ce mécanisme est également propre aux virus enveloppés.

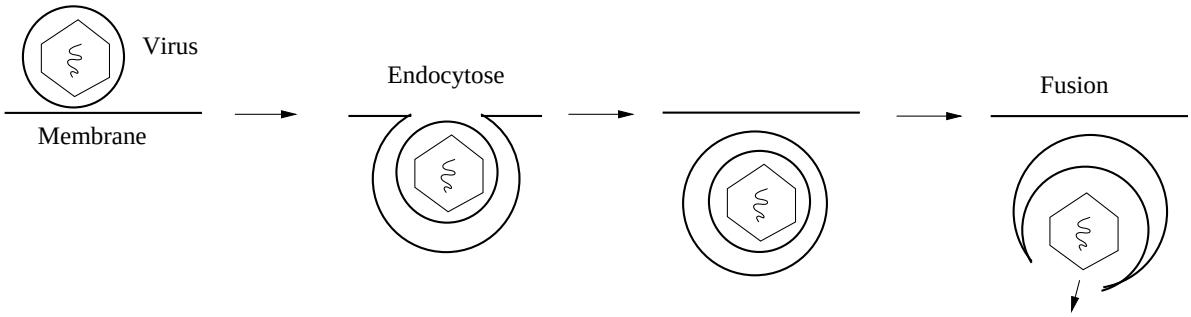


FIG. 4.6 – Entrée du virus dans la cellule : endocytose puis fusion avec la membrane de l'endocyte

La décapsidation

C'est une étape indispensable : la capside doit se désolidariser du génome viral pour que celui-ci puisse s'exprimer. Cette étape est encore mal connue.

L'éclipse

Cette période du cycle correspond aux synthèses : on l'appelle la phase d'éclipse car le virus semble avoir *disparu* : il est impossible d'isoler une particule virale.

Pendant l'éclipse, les synthèses effectuées consistent en :
- l'expression du génome pour la fabrication d'enzymes,
- la réplication du génome,
- l'expression du génome pour la fabrication des protéines de capside et d'enveloppe.

L'assemblage des nucléocapsides

La phase d'assemblage marque la fin de la période d'éclipse commencée avec la décapsidation.
Les protéines de capside s'assemblent autour des nouveaux génomes, ou forment une procapside perméable à l'acide nucléique génomique.

La libération des virions

Il existe trois modes possibles pour quitter la cellule.

- La lyse de la cellule
  Ce procédé concerne les virus nus. L'assemblage a lieu dans le cytoplasme ou dans le noyau. La libération des virions dépend totalement de la lyse cellulaire.
- Le bourgeonnement
  C'est le mode habituel de sortie des virus enveloppés : assemblage et libération sont étroitement associés. Le bourgeonnement des nucléocapsides a lieu au niveau de la membrane modifiée de la cellule, ce qui indique des interactions spécifiques entre la

nucléocapside et les protéines d'enveloppe (spicules ou protéines de matrice). Une fois libérées, des phénomènes de maturation sont souvent nécessaires pour que les particules deviennent infectieuses.
- Le transport
  Il s'agit du transport du virion du noyau de la cellule à la membrane de cette dernière. Exemple des Herpesvirus : le nucléocapside des Herpesvirus est assemblée dans le noyau. Le virus acquiert son enveloppe par bourgeonnement à travers la membrane nucléaire et se retrouve dans la lumière du réticulum endoplasmique. Les Herpesvirus assemblés s'accumulent entre les membranes nucléaires ou dans le réticulum endoplasmique. Enveloppés dans des vésicules ils sont enfin transportés du noyau vers la membrane cytoplasmique. La fusion des membranes vésiculaire et cytoplasmique libère les particules virales à l'extérieur.

Le bourgeonnement n'implique pas la destruction de la cellule. Certains virus enveloppés sont peu cytocides, et la libération des virions se poursuit pendant d'assez longues périodes.

Une des différences entre virus à ADN et virus à ARN : c'est généralement dans le noyau de la cellule infectée qu'a lieu la réplication des virus à ADN et l'assemblage des nucléocapsides, tandis que c'est dans le cytoplasme qu'a lieu la réplication des virus à ARN et l'assemblage des nucléocapsides.

Les *rétrovirus* sont un cas particulier des virus à ARN. Ils copient leur ARN en ADN qui s'intègre de façon aléatoire dans le génome de la cellule hôte et persiste à vie, cette modification étant transmise aux cellules filles. Dans certains cas, la cellule hôte peut devenir cancéreuse.

4.2.3 Paramètres agissant sur le développement viral

En agissant sur le milieu extérieur, on peut agir sur la multiplication des virus. Ainsi les paramètres suivants (Girard et Hirth [35]) ont une influence :

- la température :
  si la température du milieu augmente, la résistance à l'infection est meilleure. Ainsi, plus un virus est capable de se multiplier à température élevée, plus il est virulent,
- le pH :
  l'acidité du milieu induit une inhibition du développement viral,
- les hormones.

Ainsi, un des moyens de défense de l'organisme contre une infection virale consiste en la formation d'un foyer local d'inflammation, avec une hyperthermie et une acidification locales.

4.3 Infection virale

Pour se reproduire, un virus doit pénétrer dans une cellule vivante :

- les lésions causées par la multiplication du virus sur la cellule (puis à l'organe, puis à l'organisme), sont exprimés par la maladie,
- les lésions et les symptômes, qui accompagnent la maladie, sont provoqués non seulement par le virus mais souvent par la réaction immunitaire du sujet infecté,
- selon l'organe-cible du virus, la maladie sera grave (le cerveau, le foie, le système immunitaire) ou bénigne (la peau, les muqueuses).

4.3.1 Cheminement de l'agent infectieux

L'infection virale se déroule en plusieurs étapes, de l'entrée du virus dans l'organisme, à sa sortie pour contaminer de nouveaux organismes, en passant par la multiplication du virus.

Le réservoir de virus

Parasites cellulaires obligatoires, les virus ne peuvent provenir que d'un organisme vivant : homme ou animal. Certains, particulièrement résistants peuvent persister dans l'environnement qui peut donc être contaminant tandis que d'autres plus fragiles se propagent d'un organisme à un autre directement ou par l'intermédiaire d'un vecteur qui est souvent un insecte piqueur.

Le principal réservoir de virus humains est l'homme lui-même.

La porte d'entrée

Les virus pénètrent dans l'organisme par différentes voies et tantôt restent sur place, occasionnant des infections localisées, ou tantôt se propagent à distance, donnant lieu à des infections généralisées.
Les principales portes d'entrée sont respiratoire, digestive, oculaire, cutanée directement, après piqûre d'insecte, après morsure ou après inoculation. Les muqueuses génitale, anale et parfois bucco-pharyngienne sont des portes d'entrée pour les virus responsables de maladies sexuellement transmises. Le contact direct au cours de l'accouchement ou le placenta sont causes de transmission "verticale" entre mère et enfant.

La diffusion

Les virus se propagent dans l'organisme de différentes manières :
- de proche en proche (impliquant un contact intercellulaire),
- par les voies lymphatiques,
- dans la circulation sanguine occasionnant une virémie[50] souvent transitoire,
- ou encore le long des trajets nerveux.

[50]Virémie : présence de virus dans le sang

Des cibles privilégiées

Pour se répliquer, les virus doivent pénétrer dans une cellule qui les accepte et qui pour cela porte en surface des récepteurs s'accordant aux structures virales superficielles. Ceci explique l'apparente préférence des virus pour un type cellulaire[51] ainsi que leur cheminement parfois curieux jusqu'aux cellules cibles.

La transmission

Les virus quittant un organisme risquent de contaminer d'autres individus ou l'environnement.

Les principales voies de sortie sont :
- l'expiration par la toux, les éternuements, l'expectoration
- la salive,
- la peau,
- les selles,
- l'urine,
- les sécrétions génitales et le sperme,
- le lait,
- le sang.

Au total, la transmission des virus d'un sujet porteur à un autre sujet peut être :
- directe, par l'air ou par contact,
- indirecte, par les mains souillées, par les aliments contaminés, par des instruments (brosse à dents, rasoir, aiguille...) ou par un arthropde vecteur, ...

4.3.2 Différents types d'infection virale

Les caractères des infections virales sont très divers : infections aiguës, subaiguës, chroniques, lentes, récurrentes, récidivantes, latentes ou inapparentes, et dépendent à la fois du virus et de l'hôte contaminé.

Infections aiguës

Les infections aiguës peuvent, dans certains cas, aboutir à une guérison. Après une multiplication initiale et une possible dissémination, les cellules infectées et les virus restants sont détruits, et le système immunitaire garde la mémoire de l'agent infectieux. Néanmoins, l'hôte et la virulence du virus sont deux facteurs très influents sur l'évolution de ces infections.

[51] cette préférence est appelée "tropisme cellulaire"

Infections persistantes

latentes : certains virus peuvent persister dans quelques cellules de l'organisme, de façon silencieuse, inerte. Aucune particule ou protéine virale n'est détectable en dehors d'épisodes de réactivation (exemple : herpès).

Une personne ayant une infection latente n'est contagieuse qu'au cours des périodes de réactivation.

lentes : le virus se multiplie très lentement et à bas bruit dans l'organisme. La période d'incubation est longue.

chroniques : une infection chronique est caractérisée par la reproduction continuelle de virus. Des particules virales sont présentes notamment dans le sang.

Une personne ayant une infection chronique peut transmettre le virus en permanence.

L'organisme tentant d'éliminer un virus peut susciter des réactions qui génèrent les dégradations et dysfonctionnements responsables de la maladie. L'expression clinique d'une infection virale dépend donc autant de l'hôte que de l'agent pathogène.

Deuxième partie

Modèles et Mesures

Chapitre 5

Les systèmes dynamiques et quelques modèles existants pour la biologie

Sommaire

5.1 Systèmes dynamiques 49

5.1.1 Généralités 50

5.1.2 Exemple : modèle proie/prédateur 52

5.2 Etat de l'art 55

5.2.1 Modèles de prolifération des lymphocytes T 56

5.2.2 Modèles d'activation (des récepteurs T) 58

5.2.3 Modèles d'interaction virus/cellules/lymphocytes 59

5.2.4 Modèles concernant d'autres aspects biologiques 60

La modélisation de phénomènes biologiques est une discipline qui commence à prendre de l'ampleur. Des statistiques aux algorithmes génétiques (et réseaux de neurones), tous les domaines des mathématiques et de l'informatique sont exploités, notamment pour la génomique.

Nous présentons, dans ce chapitre, une introduction aux sytèmes dynamiques, puis quelques modèles proposés dans la littérature.

5.1 Systèmes dynamiques

Un système dynamique permet de décrire l'évolution temporelle d'une série de variables, par exemple des concentrations.

5.1.1 Généralités

Un système dynamique se réduit le plus souvent à un système d'équations différentielles ordinaires (EDO), ce qui peut s'écrire :

$$\boxed{\frac{d\vec{C}}{dt} = \vec{f}(\vec{C})} \text{ où } \vec{C} = \begin{pmatrix} C_1 \\ \vdots \\ C_n \end{pmatrix} \text{ et } \vec{f}(\vec{C}) = \begin{pmatrix} f_1(C_1, \ldots, C_n) \\ \vdots \\ f_n(C_1, \ldots, C_n) \end{pmatrix} \tag{5.1}$$

avec $\vec{f}$ une fonction de plusieurs ($n \geq 1$) variables, non linéaire.

Ces systèmes d'équations décrivent la variation au cours du temps $\left(\frac{d\vec{C}}{dt}\right)$ des variables, notées $(C_i)_{1 \leq i \leq n}$.

A partir de conditions initiales ($\vec{C_0}$), un tel système permet de connaître $\vec{C}(t)$, à chaque instant t, que ce soit de façon analytique, ou numérique.

Un système *autonome* est un système où la fonction $\vec{f}$ ne fait pas intervenir la variable de temps (t) explicitement.

Un système *linéaire* peut s'écrire de façon matricielle : $\frac{d\vec{C}}{dt} = A.\vec{C}$, A étant une matrice carrée de taille $n \times n$.

Les systèmes à 1 ou 2 variables sont facilement étudiables, tandis que les systèmes à 3, ou plus, variables peuvent avoir des comportements complexes (*chaos déterministe*).

Etats stationnaires

Les états stationnaires (ou états d'équilibre) sont l'ensemble des vecteurs $\vec{C_e}$ qui vérifient $\frac{d\vec{C_e}}{dt} = \vec{0}$ (la variation au cours du temps des variables au point $\vec{C_e}$ est nulle), c'est-à-dire les solutions de :

$$\boxed{\vec{f}(\vec{C_e}) = \vec{0}} \tag{5.2}$$

Stabilité

La notion de stabilité autour d'un état stationnaire peut s'exprimer par la question : "si on se déplace un peu par rapport au point stationnaire, le système revient-il au point stationnaire (qui est alors dit *stable*), ou s'en éloigne-t-il (le point stationnaire est alors *instable*) ?"

Pour répondre à cette question, il peut s'avérer utile de travailler sur la matrice jacobienne de la fonction $\vec{f}$ (notamment dans le cas non linéaire).

La matrice jacobienne s'écrit à l'aide des dérivées partielles $\left(\frac{\partial f_i}{\partial C_j}\right)_{1\leq i,j\leq n}$:

$$J_f = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial C_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial C_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial C_1} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial C_n} \end{pmatrix} \tag{5.3}$$

L'utilisation de la matrice jacobienne se justifie par la linéarisation du problème. Si on se place autour du point stationnaire $(\vec{C_e})$, c'est-à-dire en prennant $\vec{C_e} + \vec{C_h}$ avec un $\vec{C_h}$ petit, on peut calculer une approximation de $\frac{d(\vec{C_e} + \vec{C_h})}{dt}$:

$$\frac{d(\vec{C_e} + \vec{C_h})}{dt} = \vec{f}(\vec{C_e} + \vec{C_h}) \approx \vec{f}(\vec{C_e}) + J_f(\vec{C_e}).\vec{C_h} \tag{5.4}$$

en négligeant les termes quadratiques. Comme, par définition, $\frac{d\vec{C_e}}{dt} = \vec{f}(\vec{C_e}) = \vec{0}$, on obtient le problème linéarisé :

$$\frac{d\vec{C_h}}{dt} \approx J_f(\vec{C_e}).\vec{C_h} \tag{5.5}$$

Les dérivées partielles sont calculées au point stationnaire $(J_f(\vec{C_e}))$, et il est utile de déterminer les valeurs propres de la matrice ainsi obtenue pour résoudre le système linéaire.

Les valeurs propres d'une matrice A sont les complexes λ_i tels qu'il existe un vecteur $\vec{x_i}$ (appelé vecteur propre) qui vérifie $A.\vec{x_i} = \lambda_i \vec{x_i}$. Elles sont les solutions du polynôme $\det(A - \lambda I) = 0$. Ce qui fait que la somme des valeurs propres est égale à $-Tr(A)$ et leur produit à $\det(A)$.

Une solution du système $\frac{d\vec{C}}{dt} = A.\vec{C}$ est de la forme $\vec{C}(t) = \sum_{i=1}^{n} K_i e^{\lambda_i t} \vec{x_i}$, avec $(K_i)_{1\leq i\leq n}$ des constantes, $(\lambda_i)_{1\leq i\leq n}$ les valeurs propres de la matrice A (dans le cas où celle-ci est diagonalisable) et $(\vec{x_i})_{1\leq i\leq n}$ les vecteurs propres associées.

Le signe de la partie réelle des valeurs propres de la matrice jacobienne appliquée au point stationnaire $(J_f(\vec{C_e}))$ permet alors de se donner une idée de la stabilité de la solution du système autour de ce point.

Si une des valeurs propres a sa partie réelle positive, le point stationnaire est instable. Si les valeurs propres sont réelles et négatives, le point stationnaire est asymptotiquement stable. Si les valeurs propres sont imaginaires pures (parties réelles nulles), on est en présence d'un système oscillatoire.

5.1.2 Exemple : modèle proie/prédateur

Le modèle de Lotka-Volterra est la référence des modèles proie/prédateur. Il s'agit d'étudier deux populations animales, les proies (N) et les prédateurs (P), par exemple des lapins et des lynx, ou des sardines et des requins (Volterra [36]).

Les proies se reproduisent (aN, ce qui implique une croissance exponentielle de la population de proies en l'absence de prédateurs) et sont tuées proportionellement au nombre de prédateurs ($-bPN$). La mortalité propre aux proies est considérée comme négligeable par rapport à l'action des prédateurs.
La croissance de la population des prédateurs est liée à la quantité de proies disponibles (dPN). Les prédateurs sont néanmoins soumis à un taux de mortalité (c).
N et P sont des variables, fonction du temps, et les paramètres a, b, c et d sont des constantes positives.
Les équations ainsi obtenues sont :

$$\begin{cases} \dfrac{dN}{dt} &= aN - bPN \\ \dfrac{dP}{dt} &= -cP + dPN \end{cases} \tag{5.6}$$

Ce modèle est la base de tous les modèles proie/prédateur.

La matrice jacobienne de ce système s'écrit :

$$\begin{pmatrix} a - bP & -bN \\ dP & -c + dN \end{pmatrix} \tag{5.7}$$

Dans ce cas précis, il y a deux états stationnaires, solutions de $\dfrac{dN}{dt} = 0$ et $\dfrac{dP}{dt} = 0$: $X_1 = (N = 0; P = 0)$ et $X_2 = (N = \dfrac{c}{d}; P = \dfrac{a}{b})$.

La matrice jabobienne associée au point X_1 est

$$J_1 = \begin{pmatrix} a & 0 \\ 0 & -c \end{pmatrix} \tag{5.8}$$

dont les valeurs propres sont $\lambda = a$ et $\lambda = -c$. Le point X_1 est instable (car une des valeurs propres est positive).

En effet, au voisinage du point X_1, le système devient

$$\begin{pmatrix} \dfrac{dN}{dt} \\ \\ \dfrac{dP}{dt} \end{pmatrix} \approx J_1 . \begin{pmatrix} N \\ \\ P \end{pmatrix}, \text{ soit } \begin{cases} \dfrac{dN}{dt} & = & aN \\ \\ \dfrac{dP}{dt} & = & -cP \end{cases} \tag{5.9}$$

Les solutions de ce système sont du type exponentielle :

$$N(t) = N_0 e^{at} \text{ et } P(t) = P_0 e^{-ct} \tag{5.10}$$

Si la population de prédateurs ($P(t)$) diminue, les proies (N) vont proliférer. La croissance exponentielle des proies ($N(t)$) explique l'instabilité du point $X_1 = (0;0)$ qui correspond à l'extinction des deux espèces.

La matrice jacobienne associée au point X_2 est

$$J_2 = \begin{pmatrix} 0 & -\dfrac{bc}{d} \\ \dfrac{ad}{b} & 0 \end{pmatrix} \tag{5.11}$$

Les valeurs propres de J_2 sont $\lambda = \pm i\sqrt{ac}$. On est en présence d'un comportement oscillatoire.

En effet, au voisinage du point X_2, le système devient

$$\begin{pmatrix} \dfrac{dN}{dt} \\ \\ \dfrac{dP}{dt} \end{pmatrix} \approx J_2 . \begin{pmatrix} N \\ \\ P \end{pmatrix}, \text{ soit } \begin{cases} \dfrac{dN}{dt} & = & -\dfrac{bc}{d}P \\ \\ \dfrac{dP}{dt} & = & \dfrac{ad}{b}N \end{cases} \tag{5.12}$$

Pour résoudre ce système, nous nous intéressons d'abord à la première équation, que nous dérivons encore une fois :

$$\frac{d^2N}{dt^2} = -\frac{bc}{d}\frac{dP}{dt} \tag{5.13}$$

$$= -\frac{bc}{d}\left(\frac{ad}{b}N\right) \tag{5.14}$$

$$= -acN \tag{5.15}$$

La solution de cette équation est du type :

$$N(t) = K\left(e^{i\sqrt{ac}t} + e^{-i\sqrt{ac}t}\right) = 2K\cos(\sqrt{ac}t) \tag{5.16}$$

où K est une constante.

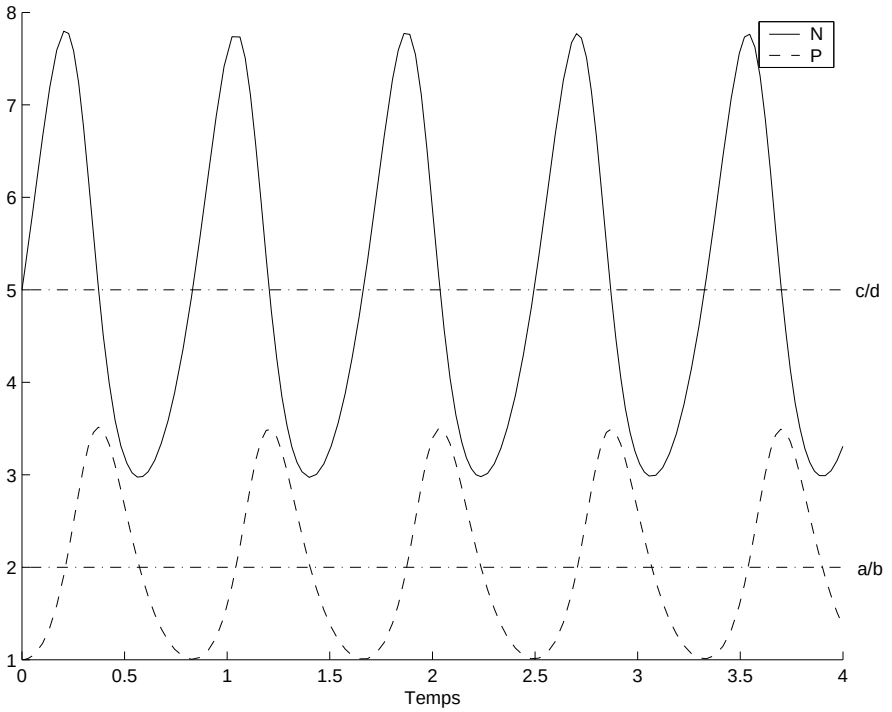
En utilisant $\dfrac{dN}{dt} = -\dfrac{bc}{d}P$, les solutions du système sont de la forme :

$$N(t) = 2K\cos(\sqrt{act}) \text{ et } P(t) = 2K\frac{d}{b}\sqrt{\frac{a}{c}}\sin(\sqrt{act}) \tag{5.17}$$

avec K constante, dépendante des conditions initiales.

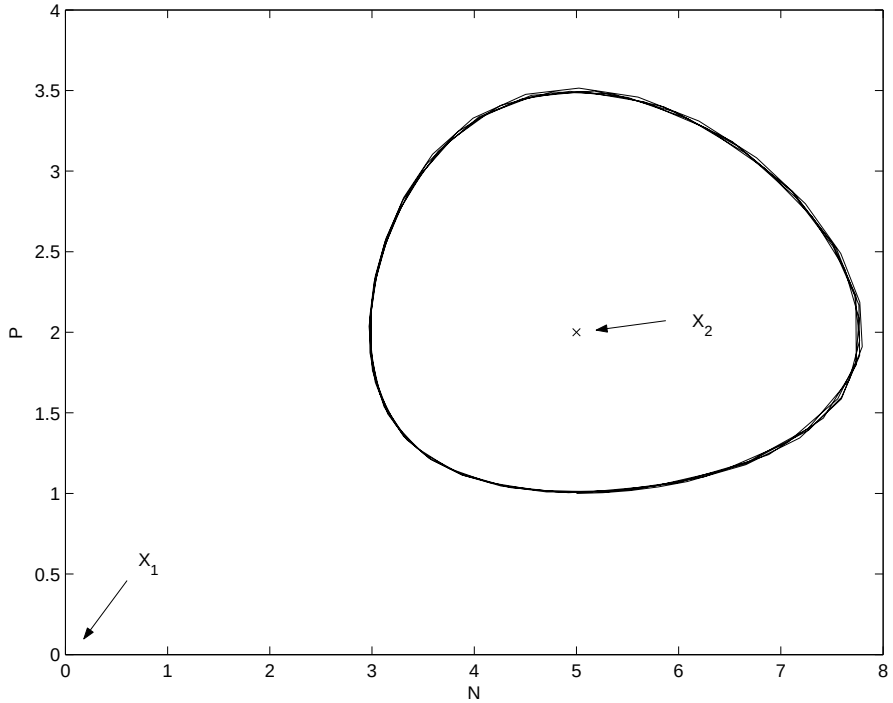
Ces solutions correpondent aux équations d'une ellipse, ce qui confirme le comportement oscillatoire des variables N et P autour du second point stationnaire.

Un exemple du comportement du modèle de Lotka-Volterra est présenté ici, sur la figure 5.1, l'évolution au cours du temps des populations de proies ($N(t)$) et de prédateurs ($P(t)$), et sur la figure 5.2, le portrait de phase (P en fonction de N) où l'on peut remarquer le cycle autour de l'état stationnaire X_2.



Application numérique du modèle de Lotka-Volterra. La résolution du système (5.6) a été effectuée avec la fonction `ode45` du logiciel `Matlab`, en posant $a = 6$, $b = 3$, $c = 10$ et $d = 2$. Représentation, au cours du temps, de la population de proies (N - trait plein) et de la population de prédateurs (P - trait en pointillé).

FIG. 5.1 – Comportement du modèle de Lotka-Volterra _ Evolutions temporelles



Application numérique du modèle de Lotka-Volterra. La résolution du système (5.6) a été effectuée avec la fonction `ode45` du logiciel `Matlab`, en posant $a = 6$, $b = 3$, $c = 10$ et $d = 2$. Représentation en portrait de phase (P en fonction de N). Les points stationnaires X_1 et X_2 sont indiqués.
X_1 : $(0; 0)$
X_2 : $(\frac{c}{d}; \frac{a}{b}) = (5; 2)$

FIG. 5.2 – Comportement du modèle de Lotka-Volterra _ Portrait de phase

Le modèle de Lotka-Volterra et ses variantes sont beaucoup étudiés, notamment d'un point de vue mathématique. Une des variantes les plus utilisées correspond au système adimensionné, obtenu en effectuant un changement de variable $N = \frac{c}{d}x$ et $P = \frac{a}{b}y$:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} &= ax(1-y) \\ \frac{dy}{dt} &= -cy(1-x) \end{cases} \tag{5.18}$$

Il s'agit d'un modèle dit *logistique*.
Les points stationnaires sont les points de coordonnées $(0; 0)$ et $(1; 1)$. Les résultats de stabilité précédents sont également valables pour ce modèle.

5.2 Etat de l'art

Certains modèles mathématiques concernant l'immunologie ont été écrits. Morel [37] en a fait une revue.

Nous présentons ici différents types de modèles regroupés suivant leur domaine d'application : des modèles qui traitent de la prolifération des lymphocytes T, ceux qui représentent l'activation du lymphocyte T par celle du TCR, ceux qui prennent en compte

l'interaction entre cellules, virus et lymphocytes, et finalement des modèles qui abordent d'autres aspects biologiques.

5.2.1 Modèles de prolifération des lymphocytes T

Certains travaux concernent la prolifération des lymphocytes T, du point de vue des populations de cellules, influencées souvent par les cytokines.

Par exemple, Sidorov et Romanyukha [38] ont pris en compte la progression du cycle cellulaire et la régulation par des lymphokines (IL-1 et IL-2). Le modèle présenté traite des variations des concentrations de lymphocytes T_4 et T_8 à différents stades du cycle cellulaire[52], de macrophages, d'IL-1 et d'IL-2, *in vitro*. C'est un système de 10 équations différentielles ordinaires, à retard[53], non linéaires, avec une trentaine de paramètres (les retards prennant en compte la durée des différentes phases du cycle cellulaire par exemple). Ce modèle est ensuite introduit dans un autre modèle décrivant la réponse immunitaire antivirale in vivo, pour obtenir un troisième modèle de 17 équations différentielles ordinaires, à retard, non linéaires, décrivant le développement de la réponse immunitaire in vivo. Ces systèmes d'équations sont trop grands pour être détaillés ici.

Deenick et al. [39], quant à eux, ont proposé un modèle stochastique pour la prolifération des lymphocytes T, en s'appuyant sur un travail précédent (Gett et Hodgkin [10]), et s'intéressant plus particulièrement aux divisions successives et au nombre de cellules obtenues par ces divisions.
Pour calculer le nombre de cellules, ils ont utilisé 6 paramètres : p, la proportion de cellules qui vont se diviser, d, la proportion de cellules qui vont mourir au cours de la division, b, la durée de chaque division successive pour les cellules ayant déjà effectué un premier cycle, k, le taux de mortalité des cellules non divisées, et ϕ étant une loi normale[54] de moyenne μ et d'écart-type σ pour le temps d'entrée des cellules dans le premier cycle de division. L'hypothèse de départ est une culture de N_0 lymphocytes T stimulés fortement à $t = 0$.
Ainsi, des expressions de calcul pour le nombre de cellules qui vont se diviser pour la i° fois consécutive (P_{i-1}, les précuseurs) sont obtenues. Par exemple, voici les équations pour obtenir au temps t, le nombre de cellules qui ne se sont pas divisées (NP_0), de celles qui vont entrer dans le premier cycle de division (P_0), et le nombre total de cellules n'ayant pas encore passé la première division (L_0) :

$$NP_0(t) = N_0(1-p)e^{-kt} \tag{5.19}$$

$$P_0(t) = N_0 p e^{-kt} \int_t^{\infty} \phi(u)du \tag{5.20}$$

$$L_0(t) = NP_0(t) + P_0(t) \tag{5.21}$$

[52]définis dans l'annexe A, p. 215

[53]c'est-a-dire qu'on y trouve des termes comme $\frac{dC_i}{dt}(t) = \sum_{k=1}^{n} \alpha_k C_k(\mathbf{t} - \tau_\mathbf{k}) + \dots$

[54]Fonction de répartition normale : $x \mapsto \phi(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$

De même, sont données les expressions pour calculer pour chaque division sucessive ($i \geq 1$), le nombre total de cellules se trouvant à ce stade (L_i), les cellules allant se diviser de nouveau (P_i) et les cellules mortes au cours de la division (D_i).

Ils ont regardé avec ce modèle et des données expérimentales, l'influence de la concentration d'IL-2 sur la réponse des lymphocytes T et en ont déduit que la contribution de l'IL-2 à cette réponse est plus importante *in vitro* que *in vivo*.

Borisova et Kuznetsov [40] et Borisova et al. [41] se sont intéressés à des groupes de lymphocytes T lors des différentes phases du cycle cellulaire conduisant à la division, en parallèle avec l'interleukine 2 (de sa production à sa dégradation après avoir été captée par les récepteurs et intériorisée).

Ils ont proposé ainsi trois variantes d'un modèle (Borisova et Kuznetsov [40]), dont les différences concernent l'ordre d'expression de l'interleukine 2 et son récepteur, c'est-à-dire l'interleukine 2 est produite avant son récepteur, après ou au même moment.

Les variables sont, pour $(x_i)_{i=1,5}$, les pourcentages de lymphocytes T dans les différents stades du cycle cellulaire (G_0, G_{1a}, G_{1b}, S, et G_2+M), et pour $(x_i)_{i=6,10}$, les concentrations en interleukine 2 dans le milieu, en récepteur membranaire d'interleukine 2 ($IL2R_M$), en complexe IL2-$IL2R_M$ sur la membrane (interleukine 2 liée à son récepteur), en complexe IL2-$IL2R_M$ dans la cellule, et en complexe IL2-$IL2R_M$ rejeté dans le milieu après la dégradation par les lysosomes. Les constantes cinétiques sont les paramètres $(A_i)_{i=1,12}$.

Une de ces variantes, où l'interleukine 2 est produite avant son récepteur, est écrite sous la forme du schéma réactionnel :

$$x_1 \xrightarrow{A_1} x_2 \underset{A_4}{\overset{A_2}{\rightleftarrows}} x_3 \xrightarrow{A_3.f} x_4 \xrightarrow{A_5} x_5 \tag{5.22}$$

$$x_2 \xrightarrow{A_6} x_6 \tag{5.23}$$

$$x_3 \xrightarrow{A_9} x_7 \tag{5.24}$$

$$x_6 + x_7 \underset{A_8}{\overset{A_7}{\rightleftarrows}} x_8 \xrightarrow{A_{10}} x_9 \xrightarrow{A_{11}} x_{10} \tag{5.25}$$

où $f = \dfrac{x_9}{x_9 + A_{12}}$, ce qui implique que la vitesse de transition des cellules du stade G_{1b} (x_3) au stade S (x_4) est proportionnelle à la concentration en complexes IL2-$IL2R_M$ intériorisés (x_9) si celle-ci est petite devant la constante A_{12} (si $x_9 << A_{12}$ alors $f \approx \dfrac{x_9}{A_{12}}$), et indépendante de cette quantité dans le cas contraire (si $x_9 > A_{12}$ alors $f \approx 1$).

Les réactions (5.22) correspondent au passage des lymphocytes dans chaque stade du cycle cellulaire. Les réactions (5.23) et (5.24) décrivent l'expression de l'interleukine 2 et de son récepteur, et les réactions (5.25), la liaison de ces derniers, l'intériorisation du complexe ainsi formé et sa dégradation.

Ces modèles sont intéressants car ils prennent en compte l'interleukine 2 (en ce qui concerne Deenick et al. [39], l'interleukine 2 est une variante dans les expérimentations

utilisées pour ajuster le modèle), mais les autres protéines et la quantité de peptide ne sont pas considérées.

5.2.2 Modèles d'activation (des récepteurs T)

Sousa et Carneiro [16] ont testé différents modèles cinétiques concernant l'activation et la régulation des récepteurs T du lymphocyte T et comparent leurs résultats aux données expérimentales de Valitutti et al. [7].

Ils ont abouti ainsi à un modèle distinguant trois populations de TCR à la surface du lymphocyte : les TCR dans la synapse libres (T) ou activés (A), et les TCR se trouvant hors de la synapse (S). Les équations décrivent la variation au cours du temps des densités relatives à la densité initiale de ces trois populations de TCR :

$$\frac{d[S]}{dt} = -\lambda\varphi([S]-[T]) + s(1-[S]) \tag{5.26}$$

$$\frac{d[T]}{dt} = \varphi([S]-[T]) + s(1-[T]) - k_{eff}[T]^h[L]^h \tag{5.27}$$

$$\frac{d[A]}{dt} = k_{eff}[T]^h[L]^h - k_i[A] \tag{5.28}$$

où s est le taux de renouvellement des TCR, φ le taux d'échange entre les deux populations de TCR, λ le rapport entre les surfaces des deux zones considérées (synapse et hors synapse), k_{eff} un taux d'aggrégation, h l'ordre de la réaction, $[L]$ la densité relative des complexes peptides/CMH, k_i la vitesse d'intériorisation des TCR activés. $[S]$ et $[T]$ sont ici des taux de recouvrement, dont les valeurs sont donc comprises entre 0 et 1.

La comparaison avec les mesures de CD3 effectuées par Valitutti et al. [7] a été faite en postulant que le pourcentage, par rapport à la quantité initiale sur un lymphocyte au repos, de CD3 est équivalent à $\frac{1}{\lambda+1}[S] + \frac{\lambda}{\lambda+1}([T]+[A])$, c'est-à-dire la quantité totale de TCR à la surface du lymphocyte.

Rabinowitz et al. [42] se sont intéressés à l'association et la dissociation du TCR avec le complexe p-CMH, en écrivant un modèle cinétique décrivant ces liaisons et séparations, sur le même modèle que Sousa et Carneiro [16], et influençant la prolifération des lymphocytes T.
Ce schéma cinétique est retranscrit ci-dessous.

$$\begin{array}{ccccccc} L+R & \underset{k_d}{\overset{k_{on}}{\rightleftarrows}} & LR & \xrightarrow{k_1} & LRP_1 & \xrightarrow{k_2} & LRP_2 \\ & & & & \downarrow k_d & & \downarrow k_d \\ & & & & L+RP_1 & & L+RP_2 \end{array} \tag{5.29}$$

Le TCR (R) se lie au complexe p-CMH (L) pour former le complexe (LR). Ce complexe subit une première modification intracellulaire (état LRP_1). Il y a alors deux possibilités :

soit le TCR se sépare de son ligand et reste dans l'état RP_1, ce qui donne un signal négatif à la cellule, soit le processus d'activation se poursuit (passage d'un état LRP_1 à un état LRP_2) et le TCR se sépare de son ligand en restant en état activé (RP_2), ce qui donne un signal positif à la cellule. C'est l'accumulation de signaux positifs et négatifs qui influent sur la prolifération des lymphocytes.

Ces modèles ont ciblé l'activation du lymphocyte par celle de son récepteur T. La costimulation par le CD28, pourtant importante, n'a pas été traitée.

5.2.3 Modèles d'interaction virus/cellules/lymphocytes

Il existe des modèles proie/prédateur concernant les virus du SIDA et de l'hépatite B, avec, pour le premier, des lymphocytes T ($CD4^+$) comme cellules hôtes du virus, ou, pour le second, des cellules hépatiques. Les modèles prennent en compte aussi la population de lymphocytes T cytotoxiques ($CD8^+$), et parfois l'utilisation de médicaments.

Voici par exemple, le modèle présenté par Nowak et al. [43], appliqué à l'hépatite B :

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - bvx \tag{5.30}$$

$$\frac{dy}{dt} = bvx - ay \tag{5.31}$$

$$\frac{dv}{dt} = ky - uv \tag{5.32}$$

Les cellules saines (x) sont produites à un taux constant (λ), meurent à la vitesse d, et deviennent infectées à la vitesse bv. Les cellules infectées (y) sont infectées au taux bvx et meurent à la vitesse a. Les virus libres (v) sont produits par les cellules infectées au taux ky et disparaissent à la vitesse u.

Ce même modèle est traité sous différents aspects dans plusieurs articles (Nowak et al. [44], Nowak et Bangham [45],Herz et al. [46], Bonhoeffer et al. [47], Wodarz et Nowak [48, 49], Wodarz et al. [50, 51],Tuckwell et Wan [52]).

Wilson et al. [53] ont écrit un modèle décrivant le cycle de multiplication du parasite intracellulaire *Chlamydia trachomatis*. Ce cycle de multiplication y est décrit par les différentes phases de la réplication.
Ce parasite, sous sa forme élémentaire virulente (notée EB pour "Elementary Body"), pénètre une cellule hôte, puis passe sous sa forme réplicative (notée RB pour "Reticulate Body"). Il se multiplie 200 à 500 fois, puis les nouveaux RB produits finissent leur maturation en devenant infectieux (c'est-à-dire des EB). La cellule infectée se lyse et libère les parasites (EB). Ce cycle dure environ 40 heures.

La première étape de Wilson et al. [53] a consisté en l'écriture des équations pour le calcul du nombre de EB et de RB contenus dans une cellule infectée, en fonction de la progression du cycle de développement. Ils ont ensuite proposé un système d'équations, en classes d'âge, dont les variables sont les concentrations des cellules infectées à différents stades de maturation, et la concentration extracellulaire de parasite sous forme active (EB). L'action de la réponse

immunitaire a été symbolisé par la présence d'un terme proportionnel au nombre de parasite en réplication (RB), répondant aux hypothèses émises : le début de la réplication des RB implique le début de la réponse immunitaire, et le nombre de peptides présentés par les CPA est proportionnel au nombre de RB intracellulaires. Le calcul du nombre de lymphocytes T cytotoxiques a été prévu mais non utilisé dans cette étude.

Pour la modélisation de l'interaction entre les virus et les cellules, différents choix peuvent être faits : par exemple, se placer au niveau des populations, les virus contre les cellules, comme le premier modèle présenté ici, ou s'attarder sur les différentes phases de maturation du virus. Cela peut dépendre de l'angle sous lequel on souhaite traiter le problème, le premier cas étant plus général et pouvant s'adapter à différents virus, le second cas étant fortement dépendant du virus étudié.

5.2.4 Modèles concernant d'autres aspects biologiques

Les schémas cinétiques sont beaucoup utilisés pour modéliser les voies de signalisation intracellulaires (par exemple, Faeder et al. [54] qui les ont appliqués au chemin de phosphorylation découlant de l'activation d'un récepteur d'immunoglobuline, le FcϵRI). Ces voies de signalisation intracellulaires consistent en l'activation en cascade de plusieurs protéines. Ceci se fait généralement par deux processus : l'interaction entre protéines et les réactions enzymatiques tels que la phosphorylation et déphosphorylation d'une protéine, ou bien la dégradation d'une protéine ou la production de messagers intracellulaires.
Pour considérer toutes ces réactions, les schémas cinétiques classiques sont utilisés (Bhalla et Iyengar [55]) :

$$A + B \underset{k_b}{\overset{k_f}{\rightleftarrows}} AB \tag{5.33}$$

$$A + B \underset{k_b}{\overset{k_f}{\rightleftarrows}} C + D \tag{5.34}$$

La réaction entre une enzyme (E) et son sustrat (S), donnant un produit (P), en est un cas particulier (formulation de Michaelis-Menten) :

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} ES \xrightarrow{k_3} E + P \tag{5.35}$$

Les voies de signalisation intracellulaires impliquant beaucoup de protéines, les schémas cinétiques deviennent vite très grands (quelques dizaines de réactions) et leur résolution numérique est très coûteuse (informatiquement parlant), à cela s'ajoute la difficulté d'estimer certaines des constantes cinétiques.

Une autre application, proposée par Qazi et al. [56], porte sur l'activation des récepteurs de neuromédiateurs, dans les synapses neurologiques. Ils ont écrit le schéma cinétique et le système d'équations associé pour le récepteur du neurotransmetteur GABA, récepteur qui

joue un rôle dans les fonctions cognitives, et qui est une cible pour plusieurs médicaments psychoactifs. Leur schéma cinétique comprend des réactions de liaisons (le récepteur se lie au GABA) et des réactions correpondant à des changements d'état (le récepteur, une fois lié au GABA, est activé, puis est désensibilisé).

Dans un autre registre, Qi et al. [57] ont étudié un modèle décrivant le changement de forme de la membrane du lymphocyte T au niveau de la synapse pendant l'activation. Dans ce modèle, l'évolution spatio-temporelle des protéines membranaires est dirigée par un couplage des processus suivants : association et dissociation des couples récepteur/ligand, mobilité des protéines, et les changements de forme de la membrane.

Il existe également des modèles épidémiologiques, comme par exemple celui de Ferguson et al. [58] qui traite de la propagation des virus de l'influenza (la grippe) au sein d'une population d'individus, dont certains suivent un traitement anti-viral. Jumbe et al. [59], quant à eux, ont écrit un modèle pour prévoir la résistance des bactéries aux antibiotiques. En conclusion, de nombreux types de modèles sont possibles : des modèles épidémiologiques s'appliquant à une population humaine aux modèles 3D de conformation des protéines.

Le domaine de l'immunologie étant assez vaste, il est compréhensible que les modèles présentés ici ne se situent pas aux mêmes échelles : des populations de cellules, aux concentrations de protéines.

L'activation du lymphocyte T est rarement traitée dans son ensemble. C'est une des raisons qui nous a incités à étudier cette étape précise de la réaction immunitaire.

Chapitre 6

Méthodes de caractérisation de paramètres

Sommaire

6.1 Cytométrie en flux 63

6.2 Constantes d'association et de dissociation entre protéines 64

6.2.1 Compétition pour le calcul de K_D 64

6.2.2 Mesures par "Résonance des Plasmons de Surface" 65

Quelques méthodes d'analyse expérimentale sont présentées dans ce chapitre.
Les modèles mathématiques utilisent des paramètres dont la valeur numérique peut parfois être mesurée. De plus, il est intéressant d'avoir des données correspondant aux systèmes d'étude des modèles à des fins de validation.

6.1 Cytométrie en flux

La cytométrie en flux permet l'étude de cellules isolées, entraînées dans un flux liquide. Les cellules, alignées les unes derrière les autres et séparées d'au moins 1 mm, défilent rapidement (plus de 10 $m.s^{-1}$) devant une source lumineuse (un laser).

La diffusion lumineuse donne une information sur la taille et la granularité (ou structure) de chacune des cellules. Elle permet aussi l'excitation de molécules fluorescentes (fixées préalablement) présentées par la cellule.

Le passage des cellules dans un cytomètre est donc précédé d'une étape de marquage avec des molécules spécifiques d'une structure, ces molécules étant susceptibles d'émettre une fluorescence.

Chaque cellule est ainsi définie par plusieurs éléments : la taille, la granularité, les différentes fluorescences. Ces informations forment des nuages de points (sur des cytogrammes) qu'il est possible de délimiter en plusieurs zones. Dans chaque zone, la

distribution de la fluorescence peut être obtenue (histogramme de distribution de fréquences).

La cytométrie en flux donne donc des informations sur le nombre de cellules d'un échantillon ainsi que sur la présence (et la quantité) des protéines marquées.
Par exemple, utiliser des marqueurs spécifiques des CD3, CD4 et CD8, permet, dans un échantillon, de quantifier les lymphocytes T présents ainsi que les sous-populations de lymphocytes T : auxiliaires ou cytotoxiques. Mais cela permet également d'estimer la densité moyenne de ces protéines sur les cellules.

Les densités moyennes des protéines peuvent être obtenues en effectuant au préalable un calibrage du cytomètre. Ce calibrage procède de l'utilisation de billes sur lesquelles sont fixées des molécules, en densité connue. La mesure de la fluorescence sur ces billes permet ensuite, par interpolation, de déduire les valeurs des densités des protéines marquées (en moyenne réelle par cellule, et non en moyenne globale sur une population).

6.2 Constantes d'association et de dissociation entre protéines

Ces constantes cinétiques traduisent l'affinité de liaison d'une protéine pour une autre (un récepteur et son ligand, par exemple le TCR avec le complexe peptide/CMH).

La relation entre des protéines d'un couple récepteur (R) - ligand (L) s'écrit :

$$R + L \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftharpoons}} RL \tag{6.1}$$

La constante d'association, notée généralement k_{on}, est donnée en[55] $M^{-1}.s^{-1}$.
La constante de dissociation, notée k_{off}, est donnée en s^{-1}. Elle traduit la vitesse de séparation entre les deux protéines.

Une autre constante, équivalente, est aussi utilisée pour décrire ce système : la constante de dissociation à l'équilibre, K_D.
K_D est exprimée en M, telle que $K_D = \dfrac{k_{off}}{k_{on}}$. On peut parfois trouver la notation K_a, constante d'association à l'équilibre, en M^{-1}, telle que $K_a = \dfrac{k_{on}}{k_{off}} = \dfrac{1}{K_D}$.

6.2.1 Compétition pour le calcul de K_D

Il s'agit de mettre en présence deux ligands possibles (A et B) pour une même protéine (ils sont donc en compétition), un dont la valeur de K_D est connue, et celui pour lequel on veut la déterminer, puis d'utiliser la formule de Cheng et Prusoff (Matsui et al. [60]) :

[55] $M \Leftrightarrow mol.l^{-1}$

$$K_D^A = \frac{IC_{50}}{1 + ([B]/K_D^B)} \tag{6.2}$$

Cette formule permet d'obtenir la constante K_D^A d'un ligand A pour son récepteur en utilisant un ligand B de constante K_D^B connue et la détermination de la concentration de A (IC_{50}) impliquant une inhibition de 50% de B (c'est-à-dire que le ligand B occupe 50% des récepteurs).

Cette méthode donne donc le rapport $\frac{k_{off}}{k_{on}}$ d'un ligand à un récepteur donné, pour peu que l'on dispose d'un second ligand dont ce rapport est connu.

Il existe aussi des méthodes qui permettent d'obtenir les constantes k_{on} et k_{off} directement, comme celle utilisant la technique de "Résonance des Plasmons de Surface".

6.2.2 Mesures par "Résonance des Plasmons de Surface"

Cette technique, "Résonance des Plasmons de Surface"[56], est utilisée pour analyser les interactions entre différentes protéines.

Le système se compose d'une puce sur laquelle est déposée une protéine (le récepteur), l'autre protéine (le ligand) se trouvant en solution et passant sur la puce, et d'un rayon lumineux venant se réfléchir de l'autre côté de la puce (schéma 6.1). La base de la puce est une petite plaque de verre recouverte sur une face d'une couche d'or, sur laquelle il est possible d'appliquer des surfaces permettant de retenir les récepteurs à tester. La façon dont la lumière est réfléchie, est sensible au contenu du voisinage immédiat de la surface de la puce.

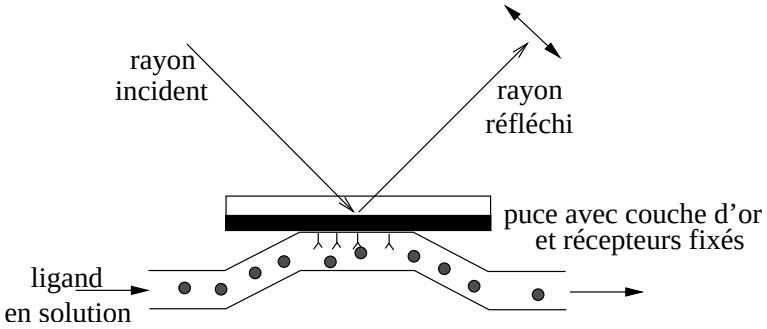


Fig. 6.1 – Système "Résonance des Plasmons de Surface" (SPR)

Ce qui est donc mesuré est l'angle de la lumière réfléchie d'intensité minimum. Les valeurs de la réponse du système SPR sont exprimées en unité de résonance (RU). 1 RU représente un changement de 0,0001° par rapport à l'angle d'intensité minimum initial. Pour la plupart des protéines, cette valeur est équivalente à un changement dans la concentration d'environ 1 $pg.mm^{-2}$ sur la surface de la puce.

[56]notée SPR pour *Surface Plasmon Resonance*

L'expérience se déroule en trois étapes : tout d'abord le passage d'une solution tampon pour initialiser la réponse, puis le passage de la solution contenant le ligand jusqu'à atteindre la saturation (obtention d'un plateau sur la courbe de réponse), et enfin un lavage avec une solution tampon de façon à étudier la dissociation.
Une courbe des unités de résonance en fonction du temps (R(t)) est ainsi obtenue (schématisée Fig. 6.2).

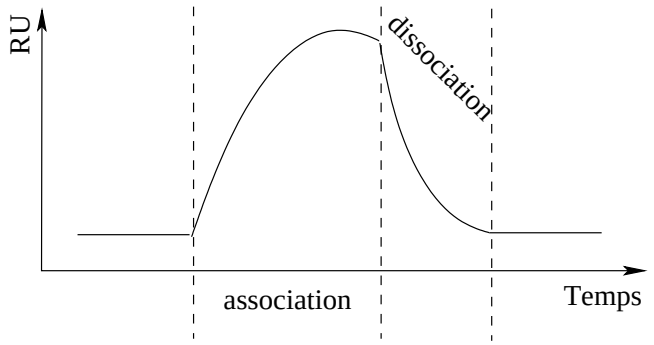


Fig. 6.2 – Exemple de réponse du système "Résonance des Plasmons de Surface" (SPR)

Ceci est répété pour plusieurs concentrations (notées C) du ligand se trouvant dans le flux.
Soit R_{eq} la valeur de la réponse à l'équilibre, la fonction R(t) suit l'équation suivante, conséquence des lois cinétiques d'association et dissociation (Van der Merwe et al. [32]) :

$$R(t) = R_{eq}.(1 - e^{-(k_{on}.C+k_{off})t}) \tag{6.3}$$

Tout d'abord, la constante de dissociation (k_{off} en s^{-1}) est déterminée par le calcul de la pente de $\frac{dR}{dt}$ en fonction de R sur la durée de la dernière étape, la dissociation (lors du passage de la solution de lavage après la solution contenant le ligand) :

$$\frac{dR}{dt} = -k_{off}R \tag{6.4}$$

Après avoir obtenu la constante k_{off}, la constante d'association (k_{on} en $M^{-1}.s^{-1}$) peut être déterminée par le calcul de la pente de $\frac{1}{R}\frac{dR}{dt}$ en fonction des concentrations C sur la durée de l'injection du ligand :

$$\frac{1}{R}\frac{dR}{dt} = -(k_{on}.C + k_{off}) \tag{6.5}$$

Il existe néanmoins trois sources d'erreur d'après Van der Merwe et al. [32], qui proposent également des méthodes pour les corriger :

- une partie de la réponse est due à un bruit de fond qui ne représente pas de vraie liaison,

correction possible : en utilisant la réponse obtenue pour une injection de ligand sans récepteur immobilisé sur la puce (à soustraire aux résultats obtenus avec le récepteur) ;

- le calcul des constantes d'association et de dissociation est influencé par la vitesse à laquelle le ligand est délivré de la surface,
  correction possible : en utilisant un débit plus élevé que la normale ;
- le ré-attachement de protéines durant la phase de dissociation va entraîner une sous-estimation de la vitesse de dissociation,
  correction possible : en diminuant le nombre de récepteurs immobilisés.

Il existe de nombreuses techniques d'analyse dédiées aux paramètres biologiques qui ne sont pas détaillées ici.
En effet, toutes ces techniques d'analyse ne sont pas adaptées pour l'obtention de données qui seraient utiles pour le modèle d'activation lymphocytaire T présenté dans ce travail (Partie III).

Troisième partie

Modélisation du processus d'activation du lymphocyte T

Pourquoi l'activation du lymphocyte T ?

Nous nous sommes intéressés tout d'abord à la cinétique de l'activation spécifique du lymphocyte T. Cette activation se met en place lorsque le lymphocyte T rencontre une cellule présentatrice portant l'antigène approprié (cellule dendritique, lymphocyte B, notée CPA). C'est une *étape essentielle de la réponse immunitaire spécifique*.

Ainsi que décrit précédemment, les deux cellules communiquent entre elles par le biais de liaisons de protéines membranaires (Fig. 2.3, p. 21) : le récepteur du lymphocyte T (accompagné par le complexe CD3) se lie au complexe peptide/CMH, le CD28 au CD80, ...

L'activation du lymphocyte T est étudiée surtout par quantification des protéines lymphocytaires au cours du temps, car elle s'accompagne d'une consommation de protéines (TCR, CD28...) et d'une production d'autres protéines (CD25, CD69, ...). Ainsi Valitutti et al. [7] décrivent la décroissance de la concentration de TCR/CD3 au cours du temps.

C'est pourquoi nous avons choisi de modéliser l'activation du lymphocyte T avec les concentrations de protéines lymphocytaires. Le signal d'activation étant représenté par la quantité d'interleukine 2 captée et intériorisée par le lymphocyte T.

Chapitre 7

Modélisation de l'activation lymphocytaire T

Sommaire

7.1 Notation des variables du modèle 74
7.2 Relations entre les variables 75
7.2.1 Schéma réactionnel associé au TCR 77
7.2.2 Schéma réactionnel associé au CD28 77
7.2.3 Schéma réactionnel associé au CD69 78
7.2.4 Schéma réactionnel associé à l'IL-2 79
7.3 Le système d'équations 80
7.3.1 Ecriture des équations 80
7.3.2 Détail des équations 80
7.3.3 Calcul formel de la concentration de CD3 91
7.3.4 Durée de contact entre le lymphocyte T et la CPA 91
7.4 Variantes du modèle d'activation 92
7.4.1 Modèle "simplifié" 93
7.4.2 Ajout d'une protéine co-activatrice supplémentaire dans le processus 94
7.4.3 L et CD4/8 variables 95
7.5 Seuil d'activation 96

Nous avons écrit sous forme de schéma réactionnel les interactions entre les protéines lymphocytaires puis utilisé la représentation de la cinétique chimique pour écrire les équations différentielles de notre modèle d'activation du lymphocyte T. Nous nous sommes basés sur le travail de Sousa et Carneiro [16] pour les équations concernant les TCR (utilisation de deux populations de TCR : dans la synapse et hors de la synapse).

Pour les grandeurs caractéristiques, nous avons choisi :
– Longueur : le mètre (m),

- Temps : la seconde (s),
- Quantité : la mole (mol),
- Surface : le mètre carré (m^2).
- Volume : le mètre cube (m^3).

7.1 Notation des variables du modèle

Les variables de notre modèle d'activation lymphocytaire T sont donc des concentrations molaires surfaciques ($mol.m^{-2}$) ou volumiques ($mol.m^{-3}$) des protéines les plus importantes (TCR, CD28, CD69, IL-2 et ses récepteurs) sous différents états.
Ces états ont été définis par les stades par lesquels les protéines du lymphocyte T passent au cours de l'activation de ce dernier. Les protéines sont tout d'abord à l'état naturel (état libre). Elles se lient ensuite avec une autre protéine, qui peut être soit leur ligand sur la CPA (dans le cas d'une protéine membranaire du lymphocyte T), soit leur récepteur (dans le cas d'une protéine soluble). Cette liaison déclenche l'activation de la protéine qui se sépare de la protéine avec laquelle elle était liée (état activé). Ces protéines activées sont ensuite intériorisées.
Pour chacune des protéines considérées, quatre états, au moins, sont possibles : libre, liée avec une autre protéine, activée, et intériorisée.

Le tableau 7.1 présente les notations utilisées pour nos variables, c'est-à-dire pour les protéines, leur description, le lieu où elles se trouvent, et l'unité considérée.

Tab. 7.1: Notation des variables du modèle d'activation du lymphocyte T

Notation	Description	Lieu	Unité
T	Récepteur du lymphocyte (TCR) se trouvant dans la synapse	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
S	Récepteur du lymhocyte se trouvant hors de la synapse	Surface (hors synapse)	$mol.m^{-2}$
TL	Complexe TCR/p-CMH	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
TL^*	Complexe TCR/p-CMH stabilisé grâce aux corécepteurs CD4/CD8	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
T^*	Récepteur activé	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
T^{*i}	Récepteur activé intériorisé	Volume (intérieur du lymphocyte)	$mol.m^{-3}$
$CD28$	Protéine CD28 se trouvant sur le lymphocyte	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
$CD28_{hs}$	Protéine CD28 se trouvant hors de la synapse	Surface (hors synapse)	$mol.m^{-2}$
A suivre...			

Notation	Description	Lieu	Unité
$CD28 - CD80$	Complexe formé par CD28 et son ligand sur la CPA (CD80)	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
$CD28^*$	Protéine CD28 activée	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
$CD28^{*i}$	Protéine CD28 activée intériorisée	Volume (intérieur du lymphocyte)	$mol.m^{-3}$
$CD69$	Protéine CD69 se trouvant sur le lymphocyte	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
$CD69 - CD69L$	Complexe formé par CD69 et son ligand sur la CPA (CD69L)	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
$CD69^*$	Protéine CD69 activée	Surface (synapse)	$mol.m^{-2}$
$CD69^{*i}$	Protéine CD69 activée intériorisée	Volume (intérieur du lymphocyte)	$mol.m^{-3}$
$IL2$	Interleukine 2	Milieu extérieur	$mol.m^{-3}$
$IL2R_M$	Récepteur membranaire de l'interleukine 2 (CD25)	Surface	$mol.m^{-2}$
$IL2R_S$	Récepteur soluble de l'interleukine 2	Milieu extérieur	$mol.m^{-3}$
$IL2 - IL2R_S$	Complexe formé par IL2 et $IL2R_S$	Milieu extérieur	$mol.m^{-3}$
$IL2 - IL2R_M$	Complexe formé par IL2 et $IL2R_M$	Surface	$mol.m^{-2}$
$IL2 - IL2R_M^*$	Complexe formé par IL2 et $IL2R_M$ activé	Surface	$mol.m^{-2}$
$IL2 - IL2R_M^{*i}$	Complexe formé par IL2 et $IL2R_M$ activé intériorisé	Volume (intérieur du lymphocyte)	$mol.m^{-3}$

7.2 Relations entre les variables

Pour une même protéine, chacun des états définis précédemment découle d'un autre.

Le passage d'un état à l'autre pour les protéines est schématisé Fig. 7.1.

Le CD28 est mobile latéralement (Bromley et al. [26]). Par conséquent, nous considérons, comme pour le TCR, deux populations : les CD28 se trouvant dans la synapse, et les CD28 se trouvant hors de la synapse ($CD28_{hs}$).

Les différentes étapes ont été écrites sous forme de schéma réactionnel, pour chacune des protéines considérées, en postulant que ce qui se passe pour les protéines est l'équivalent de réactions chimiques. A chaque réaction est associée une vitesse de réaction.

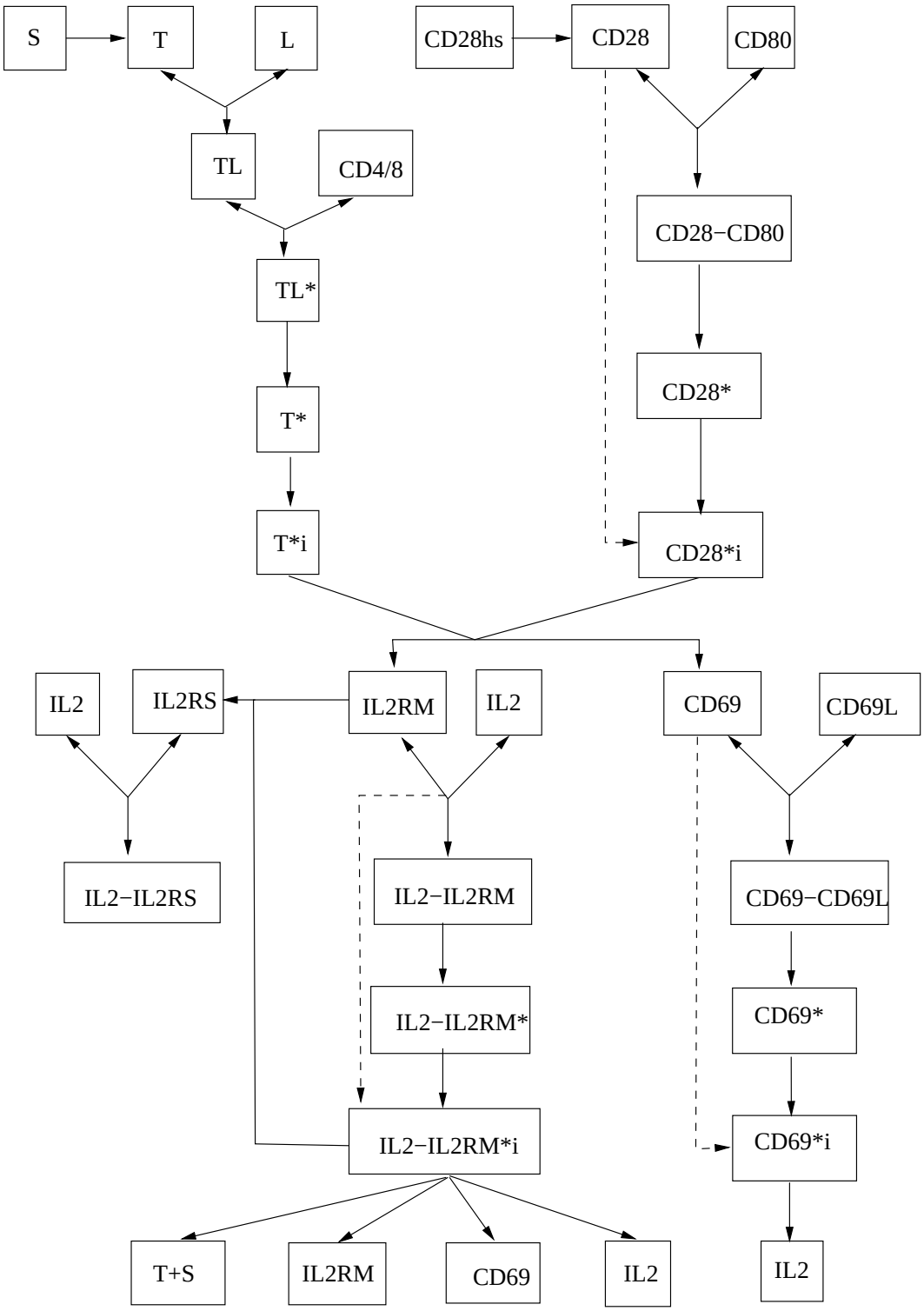


FIG. 7.1 – Processus d'activation du lymphocyte T : relations entre les différents états des protéines

7.2.1 Schéma réactionnel associé au TCR

Le TCR présent dans la synapse (T) se lie au complexe peptide/CMH présent sur la CPA (L). C'est une réaction réversible, car si le TCR n'est pas spécifique de l'antigène présenté, le TCR et le complexe peptide/CMH se dissocient.

$$T + L \underset{k_{offTL}}{\overset{k_{onTL}}{\rightleftarrows}} TL \tag{7.1}$$

Le CD4 (ou CD8 suivant le cas ; CD4/8) vient stabiliser le complexe TCR-peptide/CMH (TL) en se liant au CMH.

$$TL + CD4/8 \underset{k_{offCD4/8}}{\overset{k_{onCD4/8}}{\rightleftarrows}} TL^* \tag{7.2}$$

Le TCR est activé et se dissocie du complexe peptide/CMH.

$$TL^* \xrightarrow{k_{a1}} T^* + L \tag{7.3}$$

Le TCR activé (T*) est intériorisé à la vitesse k_{i1}.

$$T^* \xrightarrow{k_{i1}} T^{*i} \tag{7.4}$$

Les TCR activés et intériorisés (T^{*i}) sont consommés pour la production de CD69, des récepteurs membranaires de l'IL-2, et de l'IL-2.

$$T^{*i} \xrightarrow{k_{m1}} CD69 \tag{7.5}$$

$$T^{*i} \xrightarrow{k_{m2}} IL2R_M \tag{7.6}$$

$$T^{*i} \xrightarrow{k_{m3}} IL2 \tag{7.7}$$

Et ils sont dégradés à la vitesse k_{d1}.

$$T^{*i} \xrightarrow{k_{d1}} \tag{7.8}$$

Les réactions concernant les autres protéines suivent sensiblement le même parcours.

7.2.2 Schéma réactionnel associé au CD28

Le CD28 présent dans la synapse se lie au CD80 présent sur la CPA, c'est une réaction réversible. Le complexe ainsi formé (CD28-CD80) se dissocie en laissant le CD28 en état activé (CD28*). Le CD28 activé est intériorisé à la vitesse k_{i2}.

$$CD28 + CD80 \underset{k_{offCD28}}{\overset{k_{onCD28}}{\rightleftarrows}} CD28 - CD80 \tag{7.9}$$

$$CD28 - CD80 \xrightarrow{k_{f2}} CD28^{*}(+CD80) \tag{7.10}$$

$$CD28^{*} \xrightarrow{k_{i2}} CD28^{*i} \tag{7.11}$$

La présence simultanée des TCR activés intériorisés (T^{*i}) et des CD28 activés intériorisés ($CD28^{*i}$) entraîne la production de CD69 et des récepteurs membranaires de l'IL-2 (costimulation du lymphocyte T).

$$T^{*i} + CD28^{*i} \xrightarrow{k_{p1}} CD69 \tag{7.12}$$

$$T^{*i} + CD28^{*i} \xrightarrow{k_{p2}} IL2R_M \tag{7.13}$$

Les CD28 activés et intériorisés ($CD28^{*i}$) disparaissent à la vitesse k_{d2}.

$$CD28^{*i} \xrightarrow{k_{d2}} \tag{7.14}$$

7.2.3 Schéma réactionnel associé au CD69

Le CD69, nouvellement produit, se lie, de façon réversible, au CD69L présent sur la CPA. Le CD69 activé se dissocie du CD69L. Le CD69 activé est intériorisé à la vitesse k_{i3}.

$$CD69 + CD69L \underset{k_{offCD69}}{\overset{k_{onCD69}}{\rightleftarrows}} CD69 - CD69L \tag{7.15}$$

$$CD69 - CD69L \xrightarrow{k_{f3}} CD69^{*}(+CD69L) \tag{7.16}$$

$$CD69^{*} \xrightarrow{k_{i3}} CD69^{*i} \tag{7.17}$$

Le CD69 ne se trouvant que sur les lymphocytes T activés, nous supposons que leur durée de vie à la surface de la cellule est limitée et qu'ils disparaissent à la vitesse k_{e1}.

$$CD69 \xrightarrow{k_{e1}} \tag{7.18}$$

Nous supposons que les CD69 activés et intériorisés ($CD69^{*i}$) sont consommés pour la production d'IL-2.

$$CD69^{*i} \xrightarrow{k_{p3}} IL2 \tag{7.19}$$

Et ils sont dégradés à la vitesse k_{d3}.

$$CD69^{*i} \xrightarrow{k_{d3}} \tag{7.20}$$

7.2.4 Schéma réactionnel associé à l'IL-2

L'IL-2 se lie aux récepteurs membranaires (IL2R$_M$) pour former un complexe (IL2-IL2R$_M$) qui va s'activer (IL2-IL2R$^*_M$) puis s'intérioriser (IL2-IL2R$^{*i}_M$).

$$IL2 + IL2R_M \underset{k_{offIL2m}}{\overset{k_{onIL2m}}{\rightleftarrows}} IL2 - IL2R_M \tag{7.21}$$

$$IL2 - IL2R_M \xrightarrow{k_{f4}} IL2 - IL2R^*_M \tag{7.22}$$

$$IL2 - IL2R^*_M \xrightarrow{k_{i4}} IL2 - IL2R^{*i}_M \tag{7.23}$$

En présence d'IL-2 captée et intériorisée (IL2-IL2R$^{*i}_M$), des récepteurs membranaires de l'IL-2 (IL2R$_M$) se détachent de la membrane pour devenir des récepteurs solubles (IL2R$_S$).

$$IL2R_M + IL2 - IL2R^{*i}_M \xrightarrow{k_{f5}} IL2R_S \tag{7.24}$$

Le CD25 (chaîne α du récepteur membranaire de l'IL-2) se trouve seulement sur les lymphocytes T lors de leur activation. Ainsi, une vitesse de dégradation (k_{e2}) pour les récepteurs membranaires de l'IL-2 (IL2R$_M$) est introduite.

$$IL2R_M \xrightarrow{k_{e2}} \tag{7.25}$$

L'IL-2 se lie aux récepteurs solubles (IL2R$_S$), de façon réversible.

$$IL2 + IL2R_S \underset{k_{offIL2s}}{\overset{k_{onIL2s}}{\rightleftarrows}} IL2 - IL2R_S \tag{7.26}$$

Les protéines solubles (IL2, IL2R$_S$, et IL2-IL2R$_S$) se diluent dans le milieu extérieur et finissent par être éliminées par l'organisme.

$$IL2R_S \xrightarrow{k_{e3}} \tag{7.27}$$

$$IL2 \xrightarrow{k_{e4}} \tag{7.28}$$

$$IL2 - IL2R_S \xrightarrow{k_{e5}} \tag{7.29}$$

Le complexe d'IL-2 captée et intériorisée (IL2-IL2R$^{*i}_M$) participe, en étant consommé par cette action, à la production des récepteurs T (TCR, dans la synapse et à l'extérieur de celle-ci), de CD69, des récepteurs membranaires de l'IL-2, et de l'IL-2.

$$IL2 - IL2R^{*i}_M \xrightarrow{k_1} T \tag{7.30}$$

$$IL2 - IL2R^{*i}_M \xrightarrow{k_2} S \tag{7.31}$$

$$IL2 - IL2R^{*i}_M \xrightarrow{k_{p'1}} CD69 \tag{7.32}$$

$$IL2 - IL2R_M^{*i} \xrightarrow{k_{p'2}} IL2R_M \tag{7.33}$$

$$IL2 - IL2R_M^{*i} \xrightarrow{k_{p'3}} IL2 \tag{7.34}$$

Et il est dégradé à la vitesse k_{d4}.

$$IL2 - IL2R_M^{*i} \xrightarrow{k_{d4}} \tag{7.35}$$

7.3 Le système d'équations

Le système d'EDO obtenu, en considérant tous les états définis précédemment (§7.1), est composé de 22 équations. Par la suite, ce système sera souvent désigné sous le terme de "modèle complet" car il prend en compte justement beaucoup d'étapes dans le processus d'activation du lymphocyte T (Fig. 7.1). Les variantes de ce système d'équations sont présentées §7.4, p. 92.

7.3.1 Ecriture des équations

A partir de notre schéma réactionnel, nous avons écrit des équations différentielles ordinaires (EDO) décrivant la variation au cours du temps des concentrations en protéines. Nous nous sommes appuyés sur le modèle suivant, Tab. 7.2, venant de la cinétique chimique.

Réaction		Equation associée
$A \xrightarrow{k_1} B$	$\Rightarrow$	$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] = -\frac{d[B]}{dt}$
$C + D \xrightarrow{k_2} E$	$\Rightarrow$	$\frac{d[C]}{dt} = \frac{d[D]}{dt} = -k_2[C][D] = -\frac{d[E]}{dt}$
$F + G \underset{k_4}{\overset{k_3}{\rightleftarrows}} H$	$\Rightarrow$	$\frac{d[F]}{dt} = \frac{d[G]}{dt} = -k_3[F][G] + k_4[H] = -\frac{d[H]}{dt}$

Tab. 7.2 – Modèle classique de la cinétique chimique

Ainsi, pour une protéine, la variation de sa concentration, dans un état donné, au cours du temps correspond à la somme de ce qui a été créé moins ce qui a été utilisé, le tout étant pondéré par la vitesse des réactions (constantes cinétiques). A cela, nous avons ajouté, suivant les cas, des termes de production (la cellule produit de nouvelles protéines) et de diffusion (certaines protéines peuvent se déplacer sur la membrane).

7.3.2 Détail des équations

Ici, nous détaillons les termes, les variables et les paramètres pour chacune des 22 équations de notre système.

Un des principaux problèmes, rencontrés lors de l'écriture des équations, concernait l'ajustement des paramètres des équations pour les éléments membranaires qui étaient solubilisés (en milieu externe ou cytoplasmique).

Equation (Mc1) $\dfrac{d[T]}{dt}$ **:**

La variation de $[T]$ (TCR libre dans la synapse) dépend de l'arrivée de nouveaux TCR dans la synapse (par production ou diffusion) et de la liaison au complexe p-CMH ($[L]$).

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[T]}{dt} &= s(T_{max} - [T]) + \varphi([S] - [T]) + k_1[IL2 - IL2R_M^{*i}](T_{max} - [T]) \\ &\quad -k_{onTL}[T][L] + k_{offTL}[TL]\end{aligned}} \qquad \text{(Mc1)}$$

- $[T]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
- $[S]$ et $[TL]$ en $mol.m^{-2}$ et $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ en $mol.m^{-3}$;
- T_{max} est une constante qui représente la concentration surfacique maximum des TCR qui peuvent se trouver dans la synapse, en $mol.m^{-2}$;
- $[L]$, supposée constante, est la concentration surfacique de complexes peptide/CMH de la CPA dans la synapse, en $mol.m^{-2}$;
- k_{onTL} : constante d'association du TCR avec le p-CMH, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
- k_{offTL} : constante de dissociation du TCR avec le p-CMH, en s^{-1} ;
- s : renouvellement des TCR en surface, en s^{-1} ;
- φ : échange entre les populations de TCR hors synapse, et dans la synapse, en s^{-1} ;
- k_1 : constante de production des TCR en présence de IL2-IL2R$_M^{*i}$, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$.

Notes : Les variables du système sont des concentrations surfaciques et non des densités relatives comme Sousa et Carneiro [16], c'est pourquoi le terme $(1-[T])$ de leur modèle (voir §5.2.2, p. 58) est remplacé par $(T_{max} - [T])$. Il a donc fallu définir une quantité maximum de TCR présents sur le lymphocyte (T_{max}), que nous avons considéré comme étant égale à la concentration initiale au repos.

Equation (Mc2) $\dfrac{d[S]}{dt}$ **:**

La variation de $[S]$ (TCR libre à l'extérieur de la synapse) dépend de la production de nouveaux TCR et du déplacement des TCR vers la synapse.

$$\boxed{\frac{d[S]}{dt} = s(S_{max} - [S]) - \lambda\varphi([S] - [T]) + k_2[IL2 - IL2R_M^{*i}](S_{max} - [S])} \qquad \text{(Mc2)}$$

- $[S]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte hors de la synapse ;

- $[T]$ en $mol.m^{-2}$ et $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ en $mol.m^{-3}$;
- S_{max} est une constante qui représente la concentration surfacique maximum des TCR qui peuvent se trouver hors de la synapse, en $mol.m^{-2}$;
- λ : rapport entre les surfaces de la synapse et hors de la synapse ;
- k_2 : constante de production des TCR en présence de IL2-IL2R$_M^{*i}$, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$.

Notes : A priori $k_2 = k_1$ (production des TCR en présence de IL2-IL2R$_M^{*i}$).

L'utilisation du paramètre λ (rapport entre les surfaces de la synapse et hors de la synapse) s'explique par l'équation de conservation :

$$\text{(Surface synapse)}[T] + \text{(Surface hors synapse)}[S] = \text{constante}$$

Equation (Mc3) $\dfrac{d[TL]}{dt}$ **:**

La variation de $[TL]$ (TCR lié au p-CMH) dépend de la liaison du TCR libre ($[T]$) au complexe p-CMH ($[L]$) et de la liaison du CD4 (ou CD8) au CMH.

$$\boxed{\frac{d[TL]}{dt} = k_{onTL}[T][L] - k_{offTL}[TL] - k_{onCD4/8}[TL][CD4/8] + k_{offCD4/8}[TL^*]} \qquad \text{(Mc3)}$$

- $[TL]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
- $[T]$ et $[TL^*]$ en $mol.m^{-2}$;
- $[CD4/8]$, supposée constante, est la concentration de protéines CD4 ou CD8 du lymphocyte, en $mol.m^{-2}$;
- $k_{onCD4/8}$: constante d'association du CD4 (ou CD8) avec le CMH, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
- $k_{offCD4/8}$: constante de dissociation du CD4 (ou CD8) avec le CMH, en s^{-1}.

Notes : Nous avons fait intervenir CD4 (ou CD8) par leurs constantes d'association et de dissociation avec le CMH, que l'on peut trouver dans la littérature (au moins pour CD8 - Garcia et al. [61]). On estime qu'il y a au moins un CD4 (ou CD8) par TCR libre.

Equation (Mc4) $\dfrac{d[TL^*]}{dt}$ **:**

La variation de $[TL^*]$ (TCR lié au p-CMH stabilisé) dépend de la liaison du CD4 (ou CD8) au CMH et de la dissociation du TCR et p-CMH.

$$\boxed{\frac{d[TL^*]}{dt} = k_{onCD4/8}[TL][CD4/8] - k_{offCD4/8}[TL^*] - k_{a1}[TL^*]} \qquad \text{(Mc4)}$$

- $[TL^*]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
- $[TL]$ en $mol.m^{-2}$;

– k_{a1} : constante d'activation (en fait dissociation du TCR activé avec le p-CMH), en s^{-1}.

Notes : k_{a1} est peut-être égale à k_{offTL} (même phénomène de dissociation - Rabinowitz et al. [42]).

Equation (Mc5) $\dfrac{d[T^*]}{dt}$ **:**

La variation de $[T^*]$ (TCR activé) dépend de la dissociation du TCR et du p-CMH et de l'intériorisation du TCR activé.

$$\boxed{\frac{d[T^*]}{dt} = k_{a1}[TL^*] - k_{i1}[T^*]} \tag{Mc5}$$

– $[T^*]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
– $[TL^*]$ en $mol.m^{-2}$;
– k_{i1} : constante d'intériorisation du TCR activé, en s^{-1}.

Equation (Mc6) $\dfrac{d[T^{*i}]}{dt}$ **:**

La variation de $[T^{*i}]$ (TCR activé intériorisé) dépend de l'intériorisation du TCR activé, de la consommation pour la production des autres protéines et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\frac{d[T^{*i}]}{dt} = k_{i1}^v[T^*] - (k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}][CD28^{*i}] - (k_{m1} + k_{m2} + k_{m3})[T^{*i}] - k_{d1}[T^{*i}]} \tag{Mc6}$$

– $[T^{*i}]$ est en $mol.m^{-3}$, et se trouve dans le lymphocyte ;
– $[T^*]$ en $mol.m^{-2}$ et $[CD28^{*i}]$ en $mol.m^{-3}$;
– k_{i1}^v : constante d'intériorisation du TCR activé, en $m^{-1}.s^{-1}$;
– k_{m1} : constante de production de CD69, en s^{-1} ;
– k_{m2} : constante de production de IL2R$_M$, en s^{-1} ;
– k_{m3} : constante de production de l'IL-2, en s^{-1} ;
– k_{p1} : constante de production de CD69 en présence de CD28, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$;
– k_{p2} : constante de production de IL2R$_M$ en présence de CD28, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$;
– k_{d1} : constante de dégradation de T^{*i}, en s^{-1}.

Notes : k_{i1} n'a pas la même unité que dans l'équation (Mc5).
Nous avons donc introduit k_{i1}^v remplaçant k_{i1} dans l'équation (Mc6), tel que $k_{i1}^v = \dfrac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{i1}$ (déduit d'une équation de conservation : la concentration volumique de T^* est $\dfrac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}}[T^*]$).

Nous avons introduit k_{m1} et k_{m2} pour considérer le fait que sans CD28, il y a quand même activation (mais elle est plus lente et la production d'IL-2 est 5 fois inférieure - pour la souris, *in vitro*, à 37°C - Vella et al. [5]).

Nous avons introduit également k_{m3} pour pouvoir produire de l'IL-2 sans passer par le CD69 car le rôle du CD69 est encore insuffisamment éclairci.

Equation (Mc7) $\dfrac{d[CD28_{hs}]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD28_{hs}]$ (CD28 libre à l'extérieur de la synapse) dépend de la production de nouveaux CD28 et du déplacement des CD28 vers la synapse.

$$\boxed{\frac{d[CD28_{hs}]}{dt} = s'(CD28_{hsmax} - [CD28_{hs}]) - \lambda\varphi([CD28_{hs}] - [CD28])} \qquad \text{(Mc7)}$$

- $[CD28_{hs}]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte (hors de la synapse) ;
- $[CD28]$ en $mol.m^{-2}$;
- $CD28_{hsmax}$ est une constante qui représente la concentration surfacique maximum de CD28 qui peuvent se trouver sur le lymphocyte (hors de la synapse), en $mol.m^{-2}$;
- s' : renouvellement des CD28 en surface, en s^{-1} ;
- φ : échange entre les populations de CD28 hors synapse, et dans la synapse, en s^{-1}.

Notes : Les cellules mémoires n'ont plus de CD28, donc il n'y a peut-être pas de renouvellement ($s' = 0$).
La constante φ pourrait être pondérée par un facteur 0,30 car d'après Bromley et al. [26], seulement 30% des CD28 sont mobiles latéralement.

Equation (Mc8) $\dfrac{d[CD28]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD28]$ (CD28 libre dans la synapse) dépend de l'arrivée de nouveaux CD28 dans la synapse (par production ou diffusion) et de la liaison au CD80.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[CD28]}{dt} &= s'(CD28_{max} - [CD28]) + \varphi([CD28_{hs}] - [CD28]) \\ &\quad -k_{onCD28}[CD28][CD80] + k_{offCD28}[CD28 - CD80]\end{aligned}} \qquad \text{(Mc8)}$$

- $[CD28]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte (dans la synapse) ;
- $[CD28 - CD80]$ et $[CD28_{hs}]$ en $mol.m^{-2}$;
- $CD28_{max}$ est une constante qui représente la concentration surfacique maximum de CD28 qui peuvent se trouver sur le lymphocyte (dans la synapse), en $mol.m^{-2}$;
- $[CD80]$, supposée constante, est la concentration de CD80 de la CPA dans la synapse, en $mol.m^{-2}$;
- k_{onCD28} : constante d'association du CD28 avec le CD80, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
- $k_{offCD28}$: constante de dissociation du CD28 avec le CD80, en s^{-1}.

Equation (Mc9) $\dfrac{d[CD28-CD80]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD28-CD80]$ (CD28 lié au CD80) dépend de la liaison du CD28 au CD80 et de leur dissociation.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[CD28-CD80]}{dt} &= k_{onCD28}[CD28][CD80]-k_{offCD28}[CD28-CD80]\\ &\quad -k_{f2}[CD28-CD80]\end{aligned}} \qquad \text{(Mc9)}$$

- $[CD28-CD80]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
- $[CD28]$ en $mol.m^{-2}$;
- k_{f2} : constante de formation de CD28*, en s^{-1}.

Equation (Mc10) $\dfrac{d[CD28^*]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD28^*]$ (CD28 activé) dépend de la dissociation du CD28 et CD80 et de l'intériorisation du CD28 activé.

$$\boxed{\frac{d[CD28^*]}{dt} = k_{f2}[CD28-CD80]-k_{i2}[CD28^*]} \qquad \text{(Mc10)}$$

- $[CD28^*]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
- $[CD28-CD80]$ en $mol.m^{-2}$;
- k_{i2} : constante d'intériorisation de CD28*, en s^{-1}.

Equation (Mc11) $\dfrac{d[CD28^{*i}]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD28^{*i}]$ (CD28 activé intériorisé) dépend de l'intériorisation du CD28 activé, de la consommation pour la production des autres protéines et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\frac{d[CD28^{*i}]}{dt} = k^v_{i2}[CD28^*]-(k_{p1}+k_{p2})[T^{*i}][CD28^{*i}]-k_{d2}[CD28^{*i}]} \qquad \text{(Mc11)}$$

- $[CD28^{*i}]$ est en $mol.m^{-3}$, et se trouve dans le lymphocyte ;
- $[CD28^*]$ est en $mol.m^{-2}$, $[T^{*i}]$ en $mol.m^{-3}$;
- k^v_{i2} : constante d'intériorisation de $CD28^*$, en $m^{-1}.s^{-1}$;
- k_{d2} : constante de dégradation de CD28^{*i}, en s^{-1}.

Notes : k^v_{i2} remplace k_{i2}, tel que
$k^v_{i2} = \dfrac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{i2}$ (déduit d'une équation de conservation).

Equation (Mc12) $\dfrac{d[CD69]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD69]$ (CD69 libre dans la synapse) dépend de la production de nouveaux CD69 dans la synapse, de la liaison au CD69L et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[CD69]}{dt} &= k^s_{m1}[T^{*i}] + k^s_{p1}[T^{*i}][CD28^{*i}] + k_{p'1}[IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{e1}[CD69] \\ &\quad -k_{onCD69}[CD69][CD69L] + k_{offCD69}[CD69 - CD69L]\end{aligned}} \quad \text{(Mc12)}$$

- $[CD69]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte (dans la synapse) ;
- $[CD69 - CD69L]$ en $mol.m^{-2}$ et $[T^{*i}]$, $[CD28^{*i}]$, et $[IL2 - IL2R^{*i}_M]$ en $mol.m^{-3}$;
- $[CD69L]$, supposée constante, est la concentration de ligand du CD69 de la CPA dans la synapse, en $mol.m^{-2}$;
- k^s_{m1} : constante de production de CD69, en $m.s^{-1}$;
- k^s_{p1} : constante de production de CD69 en présence de CD28, en $m^4.mol^{-1}.s^{-1}$;
- $k_{p'1}$: constante de production de CD69 en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en $m.s^{-1}$;
- k_{onCD69} : constante d'association du CD69 avec le CD69L, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
- $k_{offCD69}$: constante de dissociation du CD69 avec le CD69L, en s^{-1} ;
- k_{e1} : constante d'élimination du CD69, en s^{-1}.

Notes : $k^s_{m1} = \dfrac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface synapse}} k_{m1}$ et $k^s_{p1} = \dfrac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface synapse}} k_{p1}$.

Equation (Mc13) $\dfrac{d[CD69 - CD69L]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD69 - CD69L]$ (CD69 lié au CD69L) dépend de la liaison du CD69 au CD69L et de leur dissociation.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[CD69 - CD69L]}{dt} &= k_{onCD69}[CD69][CD69L] - k_{offCD69}[CD69 - CD69L] \\ &\quad -k_{f3}[CD69 - CD69L]\end{aligned}} \quad \text{(Mc13)}$$

- $[CD69 - CD69L]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
- $[CD69]$ en $mol.m^{-2}$;
- k_{f3} : constante de formation de CD69*, en s^{-1}.

Equation (Mc14) $\dfrac{d[CD69^*]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD69^*]$ (CD69 activé) dépend de la dissociation des CD69 et CD69L et de l'intériorisation du CD69 activé.

$$\boxed{\frac{d[CD69^*]}{dt} = k_{f3}[CD69 - CD69L] - k_{i3}[CD69^*]} \tag{Mc14}$$

- $[CD69^*]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte dans la synapse ;
- $[CD69 - CD69L]$ en $mol.m^{-2}$;
- k_{i3} : constante d'intériorisation de CD69*, en s^{-1}.

Equation (Mc15) $\dfrac{d[CD69^{*i}]}{dt}$ **:**

La variation de $[CD69^{*i}]$ (CD69 activé intériorisé) dépend de l'intériorisation du CD69 activé, de la consommation pour la production d'IL-2 et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\frac{d[CD69^{*i}]}{dt} = k^v_{i3}[CD69^*] - k_{p3}[CD69^{*i}] - k_{d3}[CD69^{*i}]} \tag{Mc15}$$

- $[CD69^{*i}]$ est en $mol.m^{-3}$, et se trouve dans le lymphocyte ;
- $[CD69^*]$ en $mol.m^{-2}$;
- k^v_{i3} : constante d'intériorisation de CD69*, en $m^{-1}.s^{-1}$;
- k_{p3} : constante de production de l'IL-2, en s^{-1} ;
- k_{d3} : constante de dégradation de CD69^{*i}, en s^{-1}.

Notes : $k^v_{i3} = \dfrac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{i3}$.

Equation (Mc16) $\dfrac{d[IL2R_M]}{dt}$ **:**

La variation de $[IL2R_M]$ (récepteur membranaire à l'IL-2 libre - CD25) dépend de la production de nouveaux IL2R$_M$ sur le lymphocyte T, de la liaison à l'IL-2, de la transformation en récepteur soluble et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[IL2R_M]}{dt} &= k^s_{m2}[T^{*i}] + k^s_{p2}[T^{*i}][CD28^{*i}] + k_{p'2}[IL2 - IL2R^{*i}_M] \\ &\quad -k_{onIL2m}[IL2][IL2R_M] + k_{offIL2m}[IL2 - IL2R_M] \\ &\quad -k_{f5}[IL2R_M][IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{e2}[IL2R_M]\end{aligned}} \tag{Mc16}$$

- $[IL2R_M]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve en surface du lymphocyte ;
- $[IL2 - IL2R_M]$ en $mol.m^{-2}$, $[T^{*i}]$, $[CD28^{*i}]$, $[IL2]$ et $[IL2 - IL2R^{*i}_M]$ en $mol.m^{-3}$;
- k^s_{m2} : constante de production de IL2R$_M$, en $m.s^{-1}$;
- k^s_{p2} : constante de production de IL2R$_M$ en présence de CD28, en $m^4.mol^{-1}.s^{-1}$;
- $k_{p'2}$: constante de production de IL2R$_M$ en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en $m.s^{-1}$;
- k_{onIL2m} : constante d'association du IL2R$_M$ avec l'IL-2, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$;

- $k_{offIL2m}$: constante de dissociation du IL2R$_M$ avec l'IL-2, en s^{-1} ;
- k_{f5} : constante de formation de IL2R$_S$, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$;
- k_{e2} : constante de disparition de IL2R$_M$, en s^{-1}.

Notes : $k^s_{m2} = \dfrac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface lymphocyte}} k_{m2}$ et $k^s_{p2} = \dfrac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface lymphocyte}} k_{p2}$.

Equation (Mc17) $\dfrac{d[IL2R_S]}{dt}$ **:**

La variation de $[IL2R_S]$ (récepteur soluble à l'IL-2 libre) dépend de la transformation de récepteurs membranaires en récepteurs solubles, de la liaison à l'IL-2 et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[IL2R_S]}{dt} &= k^e_{f5}[IL2R_M][IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{e3}[IL2R_S] \\ &\quad -k_{onIL2s}[IL2][IL2R_S] + k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S]\end{aligned}} \qquad \text{(Mc17)}$$

- $[IL2R_S]$ est en $mol.m^{-3}$, et se trouve dans le milieu extérieur ;
- $[IL2R_M]$ en $mol.m^{-2}$, $[IL2]$, $[IL2 - IL2R_S]$ et $[IL2 - IL2R^{*i}_M]$ en $mol.m^{-3}$;
- k^e_{f5} : constante de formation de IL2R$_S$, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
- k_{onIL2s} : constante d'association du IL2R$_S$ avec l'IL-2, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$;
- $k_{offIL2s}$: constante de dissociation du IL2R$_S$ avec l'IL-2, en s^{-1} ;
- k_{e3} : constante de disparition de IL2R$_S$, en s^{-1}.

Notes : $k^e_{f5} = \dfrac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{f5}$.

A priori $k_{onIL2s} = k_{onIL2m}$ et $k_{offIL2s} = k_{offIL2m}$, constantes d'association et de dissociation des récepteurs de l'IL-2.

Equation (Mc18) $\dfrac{d[IL2]}{dt}$ **:**

La variation de $[IL2]$ (interleukine 2 soluble libre) dépend de la production de nouvelles protéines IL-2, de sa dégradation naturelle, et de la liaison aux récepteurs membranaires et solubles.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[IL2]}{dt} &= k^e_{m3}[T^{*i}] + k^e_{p3}[CD69^{*i}] + k_{p'3}[IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{e4}[IL2] \\ &\quad -k^e_{onIL2m}[IL2][IL2R_M] + k^e_{offIL2m}[IL2 - IL2R_M] \\ &\quad -k_{onIL2s}[IL2][IL2R_S] + k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S]\end{aligned}} \qquad \text{(Mc18)}$$

- $[IL2]$ est en $mol.m^{-3}$, et se trouve dans le milieu extérieur ;

- $[IL2R_M]$ et $[IL2 - IL2R_M]$ en $mol.m^{-2}$, $[T^{*i}]$, $[CD69^{*i}]$, $[IL2R_S]$, $[IL2 - IL2R_S]$ et $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ en $mol.m^{-3}$;
- k_{m3}^e : constante de production de l'IL-2 par consommation de T^{*i}, en s^{-1} ;
- k_{p3}^e : constante de production de l'IL-2 par consommation de $CD69^{*i}$, en s^{-1} ;
- $k_{p'3}$: constante de production de l'IL-2 en présence de IL2-IL2R_M^{*i}, en s^{-1} ;
- k_{onIL2m}^e : constante d'association du IL2R_M avec l'IL-2, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
- $k_{offIL2m}^e$: constante de dissociation du IL2R_M avec l'IL-2, en $m^{-1}.s^{-1}$;
- k_{e4} : constante d'élimination de l'IL-2, en s^{-1}.

Notes : $k_{onIL2m}^e = \dfrac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{onIL2m}$ et $k_{offIL2m}^e = \dfrac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{offIL2m}$.

De même, pour tenir compte du changement de milieu lors de la production de l'IL-2 (de l'intérieur du lymphocyte à l'extérieur), $k_{m3}^e = \dfrac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{m3}$ et $k_{p3}^e = \dfrac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{p3}$.

Equation (Mc19) $\dfrac{d[IL2 - IL2R_S]}{dt}$ **:**

La variation de $[IL2 - IL2R_S]$ (IL-2 liée au récepteur soluble) dépend de la liaison du récepteur soluble à l'IL-2 et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[IL2 - IL2R_S]}{dt} &= k_{onIL2s}[IL2][IL2R_S] - k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S] \\ &\quad -k_{e5}[IL2 - IL2R_S]\end{aligned}} \qquad \text{(Mc19)}$$

- $[IL2 - IL2R_S]$ est en $mol.m^{-3}$, et se trouve dans le milieu extérieur ;
- $[IL2]$ et $[IL2R_S]$ en $mol.m^{-3}$;
- k_{e5} : constante d'élimination de IL2-IL2R_S, en s^{-1}.

Equation (Mc20) $\dfrac{d[IL2 - IL2R_M]}{dt}$ **:**

La variation de $[IL2 - IL2R_M]$ (IL-2 liée au récepteur membranaire) dépend de la liaison du récepteur membranaire à l'IL-2 et de l'activation de ce complexe.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[IL2 - IL2R_M]}{dt} &= k_{onIL2m}[IL2][IL2R_M] - k_{offIL2m}[IL2 - IL2R_M] \\ &\quad -k_{f4}[IL2 - IL2R_M]\end{aligned}} \qquad \text{(Mc20)}$$

- $[IL2 - IL2R_M]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve sur le lymphocyte ;

– $[IL2R_M]$ en $mol.m^{-2}$, $[IL2]$ en $mol.m^{-3}$;
– k_{f4} : constante de formation de IL2-IL2R$^*_M$, en s^{-1}.

Equation (Mc21) $\dfrac{d[IL2 - IL2R^*_M]}{dt}$ **:**

La variation de $[IL2 - IL2R^*_M]$ (complexe IL-2 liée au récepteur membranaire, activé) dépend de l'activation du complexe IL-2 liée au récepteur membranaire et de l'intériorisation du complexe activé.

$$\boxed{\frac{d[IL2 - IL2R^*_M]}{dt} = k_{f4}[IL2 - IL2R_M] - k_{i4}[IL2 - IL2R^*_M]} \qquad \text{(Mc21)}$$

– $[IL2 - IL2R^*_M]$ est en $mol.m^{-2}$, et se trouve sur le lymphocyte ;
– $[IL2 - IL2R_M]$ en $mol.m^{-2}$;
– k_{i4} : constante d'intériorisation de IL2-IL2R$^*_M$, en s^{-1}.

Equation (Mc22) $\dfrac{d[IL2 - IL2R^{*i}_M]}{dt}$ **:**

La variation de $[IL2 - IL2R^{*i}_M]$ (complexe IL-2 liée au récepteur membranaire, activé intériorisé) dépend de l'intériorisation du complexe IL-2 liée au récepteur membranaire activé, de la transformation des récepteurs membranaires en récepteurs solubles, de l'amplification de la production des autres protéines, et de sa dégradation naturelle.

$$\boxed{\begin{aligned}\frac{d[IL2 - IL2R^{*i}_M]}{dt} = \; & k^v_{i4}[IL2 - IL2R^*_M] - k^v_{f5}[IL2R_M][IL2 - IL2R^{*i}_M] \\ & -(k^v_{p'1} + k^v_{p'2} + k^v_{p'3} + k_{d4})[IL2 - IL2R^{*i}_M] \\ & -k^v_1[IL2 - IL2R^{*i}_M](T_{max} - [T]) \\ & -k^v_2[IL2 - IL2R^{*i}_M](S_{max} - [S])\end{aligned}} \qquad \text{(Mc22)}$$

– $[IL2 - IL2R^{*i}_M]$ est en $mol.m^{-3}$, et se trouve dans le lymphocyte ;
– $[T]$, $[S]$, $[IL2R_M]$ et $[IL2 - IL2R^*_M]$ en $mol.m^{-2}$;
– k^v_{i4} : constante d'intériorisation de IL2-IL2R$^*_M$, en $m^{-1}.s^{-1}$;
– k^v_{f5} : constante de formation de IL2R$_S$, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
– k^v_1 : constante de production des TCR en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
– k^v_2 : constante de production des TCR en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$;
– $k^v_{p'1}$: constante de production de CD69 en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en s^{-1} ;
– $k^v_{p'2}$: constante de production de IL2R$_M$ en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en s^{-1} ;
– $k^v_{p'3}$: constante de production de l'IL-2 en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en s^{-1} ;
– k_{d4} : constante de dégradation de IL2-IL2R$^{*i}_M$, en s^{-1}.

Notes : $\frac{k_{i4}^v}{k_{i4}} = \frac{k_{f5}^v}{k_{f5}} = \frac{k_{p'2}^v}{k_{p'2}} = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume lymphocyte}}$, $\frac{k_1^v}{k_1} = \frac{k_{p'1}^v}{k_{p'1}} = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}}$, $\frac{k_2^v}{k_2} = \frac{\text{Surface hors synapse}}{\text{Volume lymphocyte}}$, $k_{p'3}^v = \frac{\text{Volume extérieur}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{p'3}$.

Tous les paramètres, évoqués ici, sont listés dans le tableau figurant dans l'annexe B, p. 219.

7.3.3 Calcul formel de la concentration de CD3

Chaque TCR est associé à une protéine CD3 (voir §3.2.2, p. 28). C'est d'ailleurs en marquant le CD3, que l'on comptabilise les récepteurs T, par cytométrie en flux. Ainsi Valitutti et al. [7] donnent une courbe du pourcentage de CD3 d'un lymphocyte activé (pourcentage par rapport au lymphocyte au repos) au cours du temps (courbe reprise Fig. 8.1, p. 101), courbe utilisée par Sousa et Carneiro [16] pour identifier les paramètres de leur modèle (§5.2.2, p. 58).

Afin de déterminer la quantité de CD3/TCR dans notre système, il nous faut répertorier les TCR : à l'extérieur de la synapse (S), et dans la synapse (T, TL, TL^*, T^*) ; et se ramener à la surface totale à l'aide de λ :

$$\lambda = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Surface hors synapse}} \Rightarrow \frac{\lambda}{1+\lambda} = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Surface totale}}$$

$[S]$ est la concentration de TCR se trouvant à l'extérieur de la synapse, on divise par $(1+\lambda)$ pour avoir une concentration sur la surface totale.
$[T]+[TL]+[TL^*]+[T^*]$ est la concentration de TCR se trouvant dans la synapse, on multiplie par $\frac{\lambda}{1+\lambda}$ pour avoir une concentration sur la surface totale.

D'où :

$$\boxed{[CD3] = \frac{1}{1+\lambda}[S] + \frac{\lambda}{1+\lambda}\left([T]+[TL]+[TL^*]+[T^*]\right)} \tag{7.36}$$

7.3.4 Durée de contact entre le lymphocyte T et la CPA

Pour tenir compte de la durée de contact entre les deux cellules, il suffit de considérer les paramètres dépendant de la CPA (soit les concentrations de complexes p-CMH ($[L]$), CD80 et CD69L) comme étant fonction du temps. Ainsi, en dépassant une durée de contact maximale, ces concentrations deviennent nulles pour signifier le détachement du lymphocyte T.

7.4 Variantes du modèle d'activation

Nous proposons ici plusieurs variantes du modèle d'activation du lymphocyte T. Nous nous sommes basés sur le système d'équations présenté ci-dessus (§7.3.2), que nous évoquerons sous la dénomination *modèle "complet"*. Nous pouvons soit réduire les étapes considérées lors du processus d'activation, et obtenir ainsi un *modèle "simplifié"*, soit en ajouter.

Le tableau 7.3 récapitule les différentes variantes du modèle d'activation du lymphocyte T décrites dans ce travail.

Modèle	Taille	Description	Où ?
"Complet"	22 EDO	Processus d'activation du lymphocyte T, avec pour variables les protéines TCR, CD28, CD69, IL2 et IL2R, dans les états libres, liées avec le ligand, activées et intériorisées.	§ 7.3.2
"Simplifié"	15 EDO	Processus d'activation du lymphocyte T, avec pour variables les protéines TCR, CD28, CD69, IL2 et IL2R, dans les états libres et intériorisées (sauf pour le TCR pour lequel sont considérés plus d'états). Utilisation de moins d'étapes que dans le modèle "complet".	§ 7.4.1
Avec 1 protéine supplémentaire	27 EDO	Processus d'activation du lymphocyte T, avec pour variables les protéines TCR, CD28, CD69, IL2, IL2R et CDx, dans les états libres, liées avec le ligand, activées et intériorisées. Utilisation d'une protéine co-activatrice supplémentaire (CDx) par rapport au modèle "complet".	§ 7.4.2
Avec $[L]$ et $[CD4/8]$ variables	24 EDO	Processus d'activation du lymphocyte T, avec pour variables les protéines TCR, L (p-CMH), CD4 (ou CD8), CD28, CD69, IL2 et IL2R, dans les états libres, liées avec le ligand, activées et intériorisées. Utilisation de $[L]$ et $[CD4/8]$ comme variables, alors qu'elles sont constantes dans le modèle "complet".	§ 7.4.3

TAB. 7.3 – Variantes du modèle d'activation du lymphocyte T

7.4.1 Modèle "simplifié"

Le système précédent détaille les étapes depuis le moment où la protéine se trouve à la surface du lymphocyte jusqu'à son intériorisation : association avec le ligand sur la CPA et activation, un peu sur le modèle des équations pour le TCR. Cela concerne les CD28, CD69, $IL2R_M$ et $IL2R_S$.
Ecrire un modèle plus simple consiste à réduire le nombre d'étapes entres les différents états de nos protéines (les étapes ainsi résumées sont visibles sur le schéma 7.1 - traits en pointillés - p. 76).

Les réactions (7.9), (7.10), et (7.11) sont remplacées par la seule réaction :

$$CD28 \xrightarrow{k_{f2s}} CD28^{*i} \tag{7.37}$$

Ainsi, les variables CD28-CD80 et CD28* sont ignorées, et les 4 équations Mc8 à Mc11 laissent la place aux 2 équations suivantes (Ms8 et Ms9) :

$$\frac{d[CD28]}{dt} = \varphi([CD28_{hs}] - [CD28]) - k_{f2s}[CD28] + s'(CD28_{max} - [CD28]) \tag{Ms8}$$

et

$$\frac{d[CD28^{*i}]}{dt} = k^v_{f2s}[CD28] - (k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}][CD28^{*i}] - k_{d2}[CD28^{*i}] \tag{Ms9}$$

Sur le même principe, les réactions (7.15), (7.16), et (7.17) sont remplacées par :

$$CD69 \xrightarrow{k_{f3s}} CD69^{*i} \tag{7.38}$$

et les équations Mc12 à Mc15 par les 2 équations suivantes (Ms10 et Ms11) :

$$\begin{aligned} \frac{d[CD69]}{dt} &= k^s_{m1}[T^{*i}] + k^s_{p1}[T^{*i}][CD28^{*i}] + k_{p'1}[IL2 - IL2R^{*i}_M] \\ &\quad -k_{f3s}[CD69] - k_{e1}[CD69] \end{aligned} \tag{Ms10}$$

$$\frac{d[CD69^{*i}]}{dt} = k^v_{f3s}[CD69] - k_{p3}[CD69^{*i}] - k_{d3}[CD69^{*i}] \tag{Ms11}$$

En ce qui concerne les processus impliquant l'interleukine 2 et ses récepteurs, les réactions (7.21), (7.22), et (7.23) deviennent :

$$IL2 + IL2R_M \xrightarrow{k_{f4s}} IL2 - IL2R^{*i}_M \tag{7.39}$$

et la réaction, réversible, (7.26) est remplacée par :

$$IL2 + IL2R_S \xrightarrow{k_{f6s}} IL2 - IL2R_S \tag{7.40}$$

Par conséquent, les équations Mc16 à Mc22 sont remplacées par les suivantes (équations Ms12 à Ms15) :

$$\begin{aligned}\frac{d[IL2R_M]}{dt} &= k^s_{m2}[T^{*i}] + k^s_{p2}[T^{*i}][CD28^{*i}] + k_{p'2}[IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{e2}[IL2R_M] \\ &\quad -k_{f5}[IL2R_M][IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{f4s}[IL2][IL2R_M]\end{aligned} \tag{Ms12}$$

$$\frac{d[IL2R_S]}{dt} = -k_{f6s}[IL2][IL2R_S] + k^e_{f5}[IL2R_M][IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{e3}[IL2R_S] \tag{Ms13}$$

$$\begin{aligned}\frac{d[IL2]}{dt} &= k^e_{m3}[T^{*i}] + k^e_{p3}[CD69^{*i}] + k_{p'3}[IL2 - IL2R^{*i}_M] - k_{e4}[IL2] \\ &\quad -k_{f6s}[IL2][IL2R_S] - k^e_{f4s}[IL2][IL2R_M]\end{aligned} \tag{Ms14}$$

$$\begin{aligned}\frac{d[IL2 - IL2R^{*i}_M]}{dt} &= k^v_{f4s}[IL2][IL2R_M] - k^v_{f5}[IL2R_M][IL2 - IL2R^{*i}_M] \\ &\quad -k^v_1[IL2 - IL2R^{*i}_M](T_{max} - [T]) \\ &\quad -k^v_2[IL2 - IL2R^{*i}_M](S_{max} - [S]) \\ &\quad -(k^v_{p'1} + k^v_{p'2} + k^v_{p'3} + k_{d4})[IL2 - IL2R^{*i}_M]\end{aligned} \tag{Ms15}$$

Dans le mécanisme plus complet (équations Mc1 à Mc22), on utilise les constantes d'association et de dissociation de ces protéines avec leur ligand (k_{on} et k_{off}) qu'il est possible de trouver dans la littérature (voir §8.2, p. 97). Il est peut-être plus intéressant d'utiliser ces valeurs que d'avoir à estimer des constantes de réaction (nos k_f dans le " simplifié "). Mais le mécanisme plus complet comporte beaucoup d'équations (22 contre 15 pour le modèle simplifié). Il nécessitera donc plus de calculs que le modèle simplifié.

Chacun des deux modèles, complet et simplifié, présente des avantages et des inconvénients (choix des valeurs numériques de certains paramètres, temps de calcul). L'utilisation de l'un ou l'autre pourra se décider en fonction de l'importance accordée à ces éléments lors de la résolution.

7.4.2 Ajout d'une protéine co-activatrice supplémentaire dans le processus

Nous avons vu précédemment (Chapitre 3, p. 25) que de nombreuses protéines entrent en jeu lors de l'activation du lymphocyte T.

Nous pouvons donc encore compléter le système en ajoutant l'intervention d'une autre protéine (volontairement nommée CDx, il peut s'agir par exemple du CD40L) sur le même

modèle que le CD28 :

$$\frac{d[CDx_{hs}]}{dt} = s_3(CDx_{hsmax} - [CDx_{hs}]) - \lambda\varphi([CDx_{hs}] - [CDx]) \quad (7.41)$$

$$\frac{d[CDx]}{dt} = s_3(CDx_{max} - [CDx]) + \varphi([CDx_{hs}] - [CDx]) \quad (7.42)$$
$$-k_{onCDx}[CDx][CDxL] + k_{offCDx}[CDx - CDxL]$$

$$\frac{d[CDx - CDxL]}{dt} = k_{onCDx}[CDx][CDxL] - k_{offCDx}[CDx - CDxL] \quad (7.43)$$
$$-k_{fx}[CDx - CDxL]$$

$$\frac{d[CDx^*]}{dt} = k_{fx}[CDx - CDxL] - k_{ix}[CDx^*] \quad (7.44)$$

$$\frac{d[CDx^{*i}]}{dt} = k_{ix}^{v}[CDx^*] - (k_{p1x} + k_{p2x})[T^{*i}][CDx^{*i}] - k_{dx}[CDx^{*i}] \quad (7.45)$$

Ce qui implique également des modifications dans les équations Mc6 (concernant la variable T^{*i}), Mc12 (concernant $[CD69]$) et Mc16 (concernant $[IL2R_M]$) pour considérer le rôle de costimulation de cette autre protéine pour la production de CD69 et de récepteurs d'interleukine 2 ($IL2R_M$).

Pour l'équation Mc6, le terme suivant est ajouté : $-(k_{p1x} + k_{p2x})[T^{*i}][CDx^{*i}]$.

Pour l'équation Mc12 (l'équation Mc16 respectivement), le terme de production supplémentaire est : $k_{p1x}[T^{*i}][CDx^{*i}]$ ($k_{p2x}[T^{*i}][CDx^{*i}]$ respectivement).

7.4.3 L et CD4/8 variables

Une des hypothèses du modèle présenté est de considérer que les complexes p-CMH (L) et les CD4 (ou CD8) sont en excès par rapport aux autres quantités, les variations de concentration sont donc négligeables, d'où l'utilisation de constantes pour ces concentrations. Or d'après Viola et al. [25], les CD4 (ou CD8) ont la même cinétique que les TCR.

Dans le modèle, nous n'avons pas pris en compte le fait qu'un complexe p-CMH (ou un CD4 - ou CD8) ne peut pas être lié à plusieurs TCR (ou CMH) simultanément. La quantité disponible de ces protéines n'est donc pas constante.

Néanmoins, il serait possible, pour considérer la variabilité de $[L]$ et $[CD4/8]$, d'ajouter deux équations telles que

$$\frac{d[L]}{dt} = -k_{onTL}[T][L] + k_{offTL}[TL] + k_{a1}[TL^*] \quad (7.46)$$

$$\frac{d[CD4/8]}{dt} = -k_{onCD4/8}[TL][CD4/8] + k_{offCD4/8}[TL^*] + k_{a1}[TL^*] \quad (7.47)$$

7.5 Seuil d'activation

Le lymphocyte T entre dans le cycle cellulaire quand il a accumulé assez de "signal" pendant le processus d'activation. Nous avons choisi de représenter cette quantité de "signal" par la concentration en interleukine 2 captée et intériorisée (la variable IL2-IL2R$_M^{*i}$ du modèle présenté).

Un critère d'arrêt de la résolution du système d'équations, c'est-à-dire la fin de l'activation du lymphocyte T, pourrait être un seuil à dépasser pour la variable IL2-IL2R$_M^{*i}$. La valeur numérique de ce seuil dépend du comportement du modèle par rapport à différents paramètres expérimentaux. En effet la quantité d'interleukine 2 captée et intériorisée par un lymphocyte T au cours de son activation n'est pas facilement mesurable expérimentalement.

Nous avons présenté ici une façon de modéliser l'activation du lymphocyte T, originale par rapport aux modèles existants (Chapitre 5) car elle ne concerne qu'une seule cellule (le lymphocyte T) et n'aborde pas la prolifération (et la population totale de lymphocytes T).

Le nombre d'équations du modèle peut varier en fonction du choix de l'utilisateur : utilisation de constantes déterminées expérimentalement, description exacte du processus, ou temps de calcul plus rapide.

Chapitre 8

Données tirées de la littérature

Sommaire

8.1 Quelques constantes utiles 97
8.2 Constantes d'association et de dissociation 97
8.3 Conversion des unités de la littérature aux unités utiles pour le présent travail 99
8.4 Résultats de Valitutti et al. 100
8.4.1 L'étude 100
8.4.2 L'évolution du taux membranaire de CD3 100
8.4.3 Relation entre concentration de peptide et nombre de peptide sur la CPA 102

Pour utiliser le modèle présenté dans le chapitre précédent, il peut être utile de connaître des valeurs numériques pouvant s'appliquer aux paramètres ou aux variables du modèle. Ici, nous présentons des données tirées de la littérature qui peuvent être utiles à notre modèle.

8.1 Quelques constantes utiles

Tout d'abord, nous avons listé ci-dessous quelques données intéressantes :

- Nombre d'Avogadro : $6,022.10^{23}\ mol^{-1}$;
- Vitesse de déplacement des protéines sur la membrane : 0,12 $\mu m.s^{-1}$;
- Constante de diffusion d'un TCR : 0,01 $\mu m^2.s^{-1}$ d'après Wei et al. [62] ;
- Constante d'intériorisation du TCR : 0,012 mn^{-1} d'après Dietrich et al. [63].

8.2 Constantes d'association et de dissociation

Dans le tableau 8.1, nous présentons les valeurs des constantes d'association (k_{on}), de dissociation (k_{off}) et de dissociation à l'équilibre (K_D) trouvées dans la bibliographie.

Krummel et al. [64] ont fait un tableau récapitulatif de ces constantes tirées d'autres articles (*Table 1 : Kinetic parameters of T-cell surface molecules : ligand binding measured by surface plasmon resonance*).
Les données de notre tableau marquées '← Krummel' proviennent du tableau de Krummel et al. [64].

TAB. 8.1: Constantes d'association et de dissociation disponibles dans la littérature

	k_{on} $M^{-1}.s^{-1}$	k_{off} s^{-1}	K_D μM	Source	Conditions expérimentales
TCR		[0,02 ; 0,05]		Rabinowitz et al. [42]	25°C (serait > à 37°C)
TCR	$2,1.10^5$	0,026		Corr et al. [65]	Souris
TCR	$0,6.10^4$	0,020		Holler et al. [66]	chez la souris, lignée cellulaire T, peptide sur une cellule humaine transgénique
TCR			[40 ; 60]	Matsui et al. [60]	compétition
TCR	900	[0,03 ; 0,065]		Matsui et al. [67]	SPR : TCR soluble fixé sur la puce, p-CMH dans la solution
TCR	[850 ; 11.10^3]	[0,01 ; 0,25]	[2 ; 90]	Davis (1998), Savage (1999) ← Krummel	SPR, chez la souris, ligand : p-CMH
TCR	4800	0,01	2,3	Redpath (1999) ← Krummel	SPR, chez la souris
TCR	900	0,057		Grakoui et al. [8]	liaison agoniste, Ag=MCC (cytochrome), SPR, TCR fixés et complexes peptide/CMH solubles, chez la souris
TCR	1500	0,361		Grakoui et al. [8]	liaison agoniste faible, Ag=MCC
TCR	3400	4,95		Grakoui et al. [8]	liaison antagoniste, Ag=MCC
TCR	5557	0.064		Grakoui et al. [8]	liaison agoniste, Ag=Hb (hemoglobine)
A suivre...					

	k_{on} $M^{-1}.s^{-1}$	k_{off} s^{-1}	K_D μM	Source	Conditions expérimentales
TCR	15374	0.136		Grakoui et al. [8]	liaison agoniste faible, Ag=Hb
TCR	15-25.10^3	0.248		Grakoui et al. [8]	liaison antagoniste, Ag=Hb
CD8	$3,3.10^3$	$0,044$		Garcia et al. [61]	
CD8	[1200 ; 10^5]	[0,05 ; 18]	[30 ; 200]	Wyer (1999), Garcia (1996) ← Krummel	SPR, chez l'homme
CD28	$6,6.10^5$	1,6	4	Van der Merwe et al. [32]	37°C Biacore (SPR) : CD28 fixé sur la puce, CD80 dans la solution
IL2	$1,06.10^6$	0,035		Wu et al. [68]	Biacore (SPR) : récepteurs fixés sur la puce, IL2 dans la solution, insecte
CD2	4.10^5	4	[9 ; 22]	Van der Merwe (1994) ← Krummel	SPR, chez l'homme, ligand : CD58
CTLA-4	$9,4.10^5$	0,43	0,46	Van der Merwe et al. [32]	SPR : CTLA-4 fixé sur la puce, CD80 dans la solution

8.3 Conversion des unités de la littérature aux unités utiles pour le présent travail

Pour les données initiales, nous disposons des nombres de protéines par cellule (pour les TCR (T et S), p-CMH (L), CD28, CD4, CD8, CD80, ...). Pour obtenir une concentration surfacique ($mol.m^{-2}$), nous devons diviser le nombre de protéines par le nombre d'Avogadro et la surface considérée.
Exemple :
pour un lymphocyte de $7\mu m$ de diamètre (sa surface vaut $153,9\ \mu m^2$), qui a sur sa membrane 30 000 récepteurs, la concentration surfacique de TCR sur ce lymphocyte vaut $3,24.10^{-10}\ mol.m^{-2}$.

Les constantes d'associations (k_{on}) sont données dans la littérature en $M^{-1}.s^{-1}$. Dans nos équations, ces constantes doivent être soit en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$, soit en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$.
Pour passer en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$, on multiplie par 10^{-3} : $k_{on} \rightarrow k_{on}.10^{-3}$.
Puis pour passer en $m^2.mol^{-1}.s^{-1}$, on divise par la distance entre le lymphocyte et la CPA :

$k_{on} \rightarrow \dfrac{k_{on}.10^{-3}}{d(T, CPA)}$
Exemple :
la distance entre le lymphocyte et la CPA a été estimée à 14 nm.
$k_{onTL} = 2,1.10^5\, M^{-1}.s^{-1} \rightarrow 210\, m^3.mol^{-1}.s^{-1} \rightarrow 1,5.10^{10}\, m^2.mol^{-1}.s^{-1}$.

8.4 Résultats de Valitutti et al.

Valitutti et al. [7] ont présenté des résultats expérimentaux intéressants concernant l'activation des TCR. Nous avons détaillé leur méthode, les valeurs obtenues, et ce que nous pouvons en tirer pour notre modèle.

8.4.1 L'étude

Le but de Valitutti et al. [7] était de trouver la relation quantitative entre le nombre de complexes peptide/CMH et l'activation des récepteurs des lymphocytes T.

Ils ont utilisé des lymphocytes T (clones, spécifiques du peptide de la toxine tétanique), et comme cellules présentatrices, des lymphocytes B transformés par le virus Epstein-Barr[57] (notés EBV-B). Ces derniers furent incubés avec différentes concentrations de peptide pendant 2h à 37°C. Les lymphocytes T et EBV-B ont été mis en présence afin de mesurer l'activation.

Ainsi, Valitutti et al. [7] ont montré que peu de complexes peptide/CMH suffisent pour activer un lymphocyte T, la concentration en peptide, incubée avec les EBV-B, de $25nM$ étant limitante, et un seul de ces complexes étant capable d'activer successivement jusqu'à 180 TCR environ.

8.4.2 L'évolution du taux membranaire de CD3

Après activation, les complexes TCR-CD3 sont internalisés.

Données

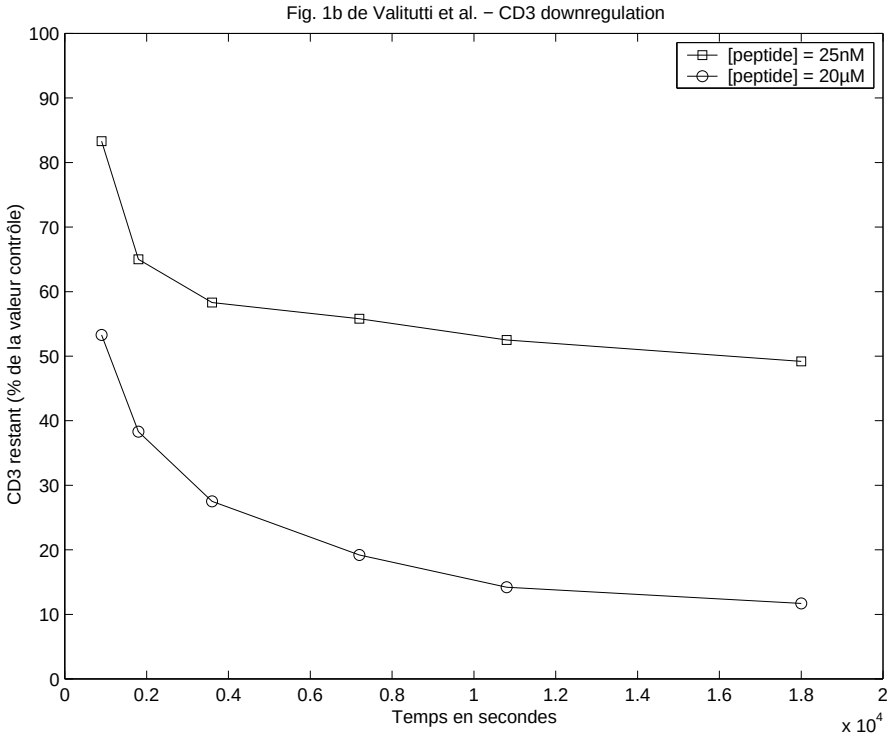
Les courbes Fig. 8.1 montrent l'évolution au cours du temps de la quantité de CD3 (en pourcentage) pendant l'activation des cellules T avec les lymphocytes EBV-B préparés au préalable avec des concentrations de peptides de $25nM$ et $20\mu M$.

Les valeurs des courbes sont exprimées en pourcentage. La valeur 100% correspond à la fluorescence médiane pour le CD3 de lymphocytes T mis en contact avec des cellules EBV-B sans peptide (cette fluorescence ne change pas avec le temps d'incubation). Il s'agit donc de la quantité de CD3 exprimés à la surface du lymphocyte T au repos.

[57] les lymphocytes B sont immortalisés et ont le même CMH que les T (même donneur)

Les lymphocytes T et EBV-B sont mélangés dans le rapport 1 pour 2, puis centrifugés pour favoriser les contacts, et enfin incubés à 37°C. Pour les mesures, les cellules sont mises en suspension, lavées pour dissocier les contacts, puis marquées avec un anticorps fluorescent anti-CD3. La fluorescence est mesurée par cytométrie en flux.

Le résultat obtenu est similaire pour des concentrations de peptide faibles ou élevées, un plateau est atteint après environ 2h.



Données de Valitutti et al. [7].
Pourcentage, par rapport à la densité au repos, de CD3 sur des lymphocytes T $CD4^+$ mis en contact avec des lymphocytes B (tenant le rôle de CPA) préalablement traités avec des concentrations de peptides de $25nM$ (□) et $20\mu M$ (○).
Le peptide utilisé est un peptide de la toxine tétanique (TT830-843), les lymphocytes T utilisés sont spécifiques de ce peptide.

Fig. 8.1 – Diminution de la densité du CD3 - Valitutti et al. [Fig. 1b]

Intérêt

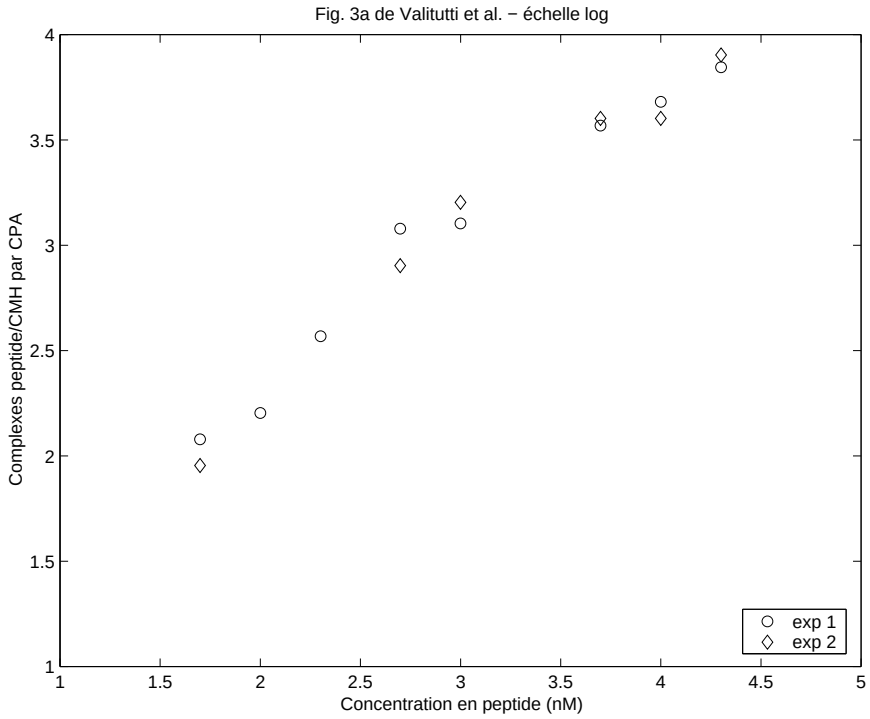
Ces courbes peuvent nous permettre de valider notre modèle et de faire de l'identification de paramètres.

Nous admettons que le TCR suit la même cinétique que le CD3 auquel il est associé. Nous prenons les courbes de CD3 comme référence pour tester nos résultats de TCR.

8.4.3 Relation entre concentration de peptide et nombre de peptide sur la CPA

Données

La figure 8.2 montre le nombre de complexes peptide/CMH par cellule présentatrice (EBV-B) en fonction de la concentration de peptide incubée avec ces cellules, pour deux expériences, en échelle log (les valeurs numériques sont dans le tableau 8.2). Valitutti et al. [7] ont donné également le nombre de TCR disparus en fonction du nombre de complexes peptide/CMH par cellule présentatrice.



Données de Valitutti et al. [7].
Nombre de complexes p-CMH sur le lymphocyte B en fonction de la concentration de peptide (en nM), représentation en échelle log sur les 2 axes (par exemple, la marque 3 sur un axe signifie en fait 10^3), les données proviennent de 2 expériences (○ et ◊).
Le peptide utilisé est un peptide de la toxine tétanique (TT830-843).

Fig. 8.2 – Nombre de complexes p-CMH sur le lymphocyte B en fonction de la concentration de peptide - Valitutti et al. [Fig. 3a]

Pour compter les complexes peptides-CMH, les auteurs ont utilisé un marquage radioactif sur le peptide. Les cellules EBV-B ont été traitées dans les mêmes conditions que pour les expériences avec les lymphocytes T puis elles ont été lavées et lysées.
Après trois immunoprécipitations (avec anticorps anti-DR), les éléments radioactifs liés au HLA-DR (c'est-à-dire au CMH II) dans les précipités sont comptés.

Le nombre de complexes peptide/CMH par cellule présentatrice est calculé à l'aide du nombre total d'éléments comptés dans les précipités, et du nombre de cellules (5.10^4).

[1] valeur prise dans le texte

Concentration en peptide (nM)	Nombre de peptide/CMH par CPA		
	Fig. 3a, exp1	Fig. 3a, exp2	Fig. 3c
50	120	90	100
100	160	-	-
200	370	-	-
500	1200	800	600
1000	1270	1600	1500
5000	3700	4000	3800
10000	4800	4000	-
20000	7000	8000	(7500)[1]

Tab. 8.2 – Données de Valitutti et al. [Fig. 3]

Intérêt

Ces valeurs peuvent permettre de déterminer une équation reliant la concentration de peptide au nombre de complexes peptide/CMH sur la cellule présentatrice. Ensuite, avec le diamètre de la cellule, on peut déterminer le nombre de complexes dans la synapse, ce qui correspond à notre paramètre L (présent dans les équations (Mc1) et (Mc3) du modèle complet, § 7.3.2, p. 80).

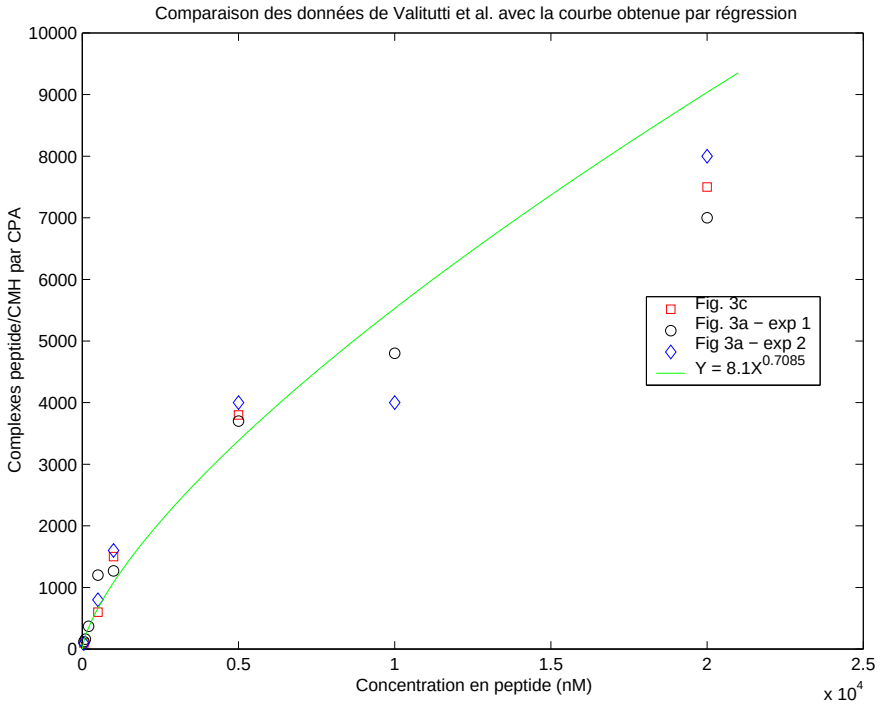
Régression linéaire : en utilisant une régression linéaire sur la courbe (Fig. 8.2) log(nombre de peptide par CPA) en fonction de log(concentration de peptide en nM), nous avons obtenu une droite d'équation : $y = 0,7085x + 0,9087$ avec un coefficient $R^2 = 0,9699$. Donc, le nombre de peptide par CPA (Y) peut être calculé en fonction de la concentration de peptide mélangée aux cellules (X, attention : en nM) :

$$Y = 8,1X^{0,7085} \tag{8.1}$$

Le résultat de cette régression linéaire est présenté Fig. 8.3.
Pour pouvoir utiliser ces résultats, nous devons faire l'hypothèse pour notre modèle que la cellule présentant l'antigène est un lymphocyte B.

Néanmoins, le graphe 8.3 nous indique que la régression ne donne pas un résultat très satisfaisant. En effet, la courbe obtenue passe bien au-dessus des derniers points expérimentaux.

Le tableau 8.3 présente les résultats obtenus en utilisant la relation trouvée par régression ($Y = 8,1X^{0,7085}$) pour un lymphocyte T de $7\mu m$ de diamètre et dont la zone de contact avec le lymphocyte B (synapse) occupe 20% de sa surface totale.
En fixant ainsi le diamètre du lymphocyte T et le pourcentage de la surface utilisée pour le contact, on connaît la surface de la zone de contact ($0,2 \times \frac{\pi}{2}(7.10^{-6})^2 \approx 1,54.10^{-11}\ m^2$). La surface utilisée pour la synapse est identique sur le lymphocyte B. En fonction du diamètre du lymphocyte B, nous pouvons en déduire le rapport de surface de la cellule consacrée au



Régression linéaire sur les données de Valitutti et al. [7].
Nombre de complexes p-CMH sur le lymphocyte B en fonction de la concentration de peptide (en nM), regroupement des données de Valitutti et al. [7] (□, ∘ et ◊).
Représentation de la courbe d'équation $Y = 8,1X^{0,7085}$, résultat de la régression linéaire ($R^2 = 0,9699$) appliquée sur les valeurs log des données de Valitutti et al. [7] (Fig. 8.2).

Fig. 8.3 – Représentation des données de Valitutti et al. et de la courbe obtenue par régression linéaire

Concentration en peptide (nM)	25	50	100	200	500	1000	5000	10000	20000
peptide/CMH par CPA	79	130	212	346	662	1082	3384	5530	9036
Diamètre du lymphocyte B (μm)	Nombre de peptide/CMH dans la synapse								
7	16	26	42	69	132	216	677	1106	1807
8	12	20	32	53	101	166	518	847	1384
9	10	16	26	42	80	131	409	669	1093
10	8	13	21	34	65	106	332	542	886

Tab. 8.3 – Calculs déduits de la régression linéaire effectuée sur les données de Valitutti et al. [Fig. 3a]

contact avec le lymphocyte T ($r_B = \frac{1,54.10^{-11}}{\frac{\pi}{2}\varnothing_B^2}$). Les complexes peptide/CMH étant répartis de façon homogène sur le lymphocyte B, nous pouvons calculer le nombre de complexes peptide/CMH dans la synapse à partir du rapport précédent et du nombre de complexes peptide/CMH sur la cellule ($r_B\times$ nombre de complexes peptide/CMH par CPA).

Pour Sousa et Carneiro [16] : une concentration de peptide de $25nM$ correspond à 76 p-CMH par CPA, et de $20\mu M$ à 8700 p-CMH par CPA. Leurs résultats se rapprochent des résultats obtenus par régression linéaire.

Chapitre 9

Résultats préliminaires obtenus par cytométrie en flux au laboratoire d'Immunologie du CHU de Saint-Etienne

Sommaire

9.1 Description des expériences 107
9.1.1 Préparation des échantillons 107
9.1.2 Analyse des résultats 108
9.2 Résultats obtenus 108
9.2.1 Echantillon spontané, avec 2 doses de marqueurs fluorochromes 109
9.2.2 Echantillon spontané et stimulé pendant 18h 110
9.2.3 Echantillon spontané et stimulé pendant 40h 111
9.2.4 Echantillons spontanés provenant de 4 individus 112
9.2.5 Echantillons stimulés pendant 72h 113
9.2.6 Synthèse des résultats 113

Les densités surfaciques des protéines sont mesurables par cytométrie en flux. Dans notre cas, celles des TCR, CD4, CD8, CD28, CD69 et CD25 sont intéressantes car elles correspondent à des variables de notre modèle d'activation du lymphocyte T. Il a donc été fait quelques mesures par cytomètre de façon à connaître ces densités pour des lymphocytes T au repos ou stimulés par un antigène.

9.1 Description des expériences

9.1.1 Préparation des échantillons

Les échantillons sont des prélèvements de sang. Avant de pouvoir les analyser par cytométrie en flux, il faut suivre les étapes suivantes :

1. séparer les cellules du sang à l'aide d'un diluant physiologique qui permet de faire une suspension des cellules,
2. ajouter des marqueurs fluorescents aux cellules,
3. mélanger par centrifugation (et laisser reposer).

Le tube contenant l'échantillon est alors passé dans le cytomètre.

9.1.2 Analyse des résultats

Nous analysons la densité surfacique des protéines marquées détectées par cytométrie en flux. Le signal fluorescent est proportionnel à la densité de surface et est rapporté à des valeurs standards par utilisation dans les mêmes conditions de billes, calibrées disponibles dans le commerce (QIFIKIT™- Dako, Danemark).

L'échantillon à analyser est marqué avec un anticorps (de souris) spécifique de la protéine à quantifier (anticorps primaire). Ensuite, cet échantillon, marqué et lavé, ainsi que les billes calibrées, sont marqués avec le même anticorps (de lapin) fluorescent spécifique des anticorps de souris. L'intensité moyenne des signaux (médiane de fluorescence) sur l'échantillon est rapportée aux valeurs obtenues avec les billes. Le bruit de fond (signal non spécifique) est mesuré avec des anticorps primaires non spécifiques.

Nous présentons ici les différentes étapes de cette méthode QIFIKIT™.

1. Il faut au préalable obtenir la fluorescence moyenne pour des billes calibrées, puis tracer la capacité de liaison avec les marqueurs de ces billes (connue) en fonction de la fluorescence obtenue.
   Les billes calibrées sont des billes sur lesquelles sont fixées des antigènes en nombre connu (par exemple, un jeu de billes est composé de 5 types de billes portant à leur surface 3300, 14000, 50000, 200000 ou 580000 antigènes).
2. Faire une régression linéaire sur les données précédentes, de façon à obtenir une relation entre la fluorescence moyenne et la quantité d'antigène par cellule.
3. Pour les échantillons, il faut récupérer la valeur de la fluorescence moyenne, et en déduire le nombre d'antigène sur une cellule à l'aide de la relation trouvée précédemment.
4. Utilisation d'un contrôle négatif (obtenu avec des billes sans antigène, on détermine ainsi le "bruit" à la l'aide de la relation obtenue au point 2 et de la fluorescence moyenne obtenue pour ces billes vierges.
5. On peut ainsi calculer les densités d'antigène spécifiques, il s'agit d'effectuer la soustraction : valeur obtenue en 3 - contrôle négatif obtenu en 4.

9.2 Résultats obtenus

Pour les expériences présentées ci-dessous, les marqueurs (fluorescents) utilisés sont des anti-TCR, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD28, anti-CD25 et anti-CD69. Les données obtenues

sont des valeurs de fluorescence moyenne pour chacun des marqueurs. En appliquant la méthode QIFIKIT™(décrite §9.1.2), nous avons obtenu la densité moyenne par cellule des TCR, CD4, CD8, CD28, CD25 et CD69. Ce sont les valeurs présentées ici.
Nous avons effectué certains de ces tests sur 4 sujets volontaires en bonne santé.

Les valeurs de CD3, CD4, CD8 et CD28 sont maximales sur la cellule au repos (valeurs initiales) et décroissent pendant l'activation. Nous avons donc mesuré, dans certaines des expériences détaillées dans la suite, les densités de surface sur des cellules non stimulées, ce que nous appelerons les valeurs *spontanées*.

Les résultats suivants sont obtenus en utilisant des échantillons différents pour chaque expérience. Ne disposant pas de beaucoup d'échantillons, nous nous intéressons essentiellement au principal résultat fourni par la méthode QIFIKIT™, la densité moyenne des protéines marquées par cellules. Nous n'avons pas regardé la variance des densités obtenues, qui peut se déduire de la largeur des pics de fluorescence mesurée par le cytomètre. Nous n'avons pas fait de comparaison statistique entre les échantillons.
Les expériences décrites ici sont par conséquent à considérer comme des exemples de ce qui peut être fait.

9.2.1 Echantillon spontané, avec 2 doses de marqueurs fluorochromes

Comparaison des résultats obtenus pour un échantillon, non stimulé, avec 2 doses de marqueurs fluorochromes : $5\mu l$ et $20\mu l$. Les protéines marquées sont les TCR, CD4, CD8, et CD28. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.1 qui reprend les valeurs numériques (arrondies) de l'histogramme 9.1.

Pour que le test soit fiable, il faut que l'anticorps primaire (le marqueur fluorochrome) soit en excès par rapport à la quantité de protéine à analyser. Pour vérifier cela, nous avons testé deux doses différentes de marqueurs.

	Nombre de protéines par cellule			
	TCR	CD4	CD8	CD28
5 μl	21175	31693	101737	8104
20 μl	21362	34025	115694	8664

TAB. 9.1 – Echantillon spontané, avec 2 doses de marqueurs - TCR, CD4, CD8, CD28

Nous avons cherché ici quelle quantité de marqueurs fluorochromes était suffisante pour obtenir des résultats précis. $5\mu l$ de marqueurs fluorochromes ne sont peut-être pas suffisants, car les densités moyennes par cellule obtenues avec $20\mu l$ sont supérieures à celles obtenues avec $5\mu l$.

Les expériences suivantes sont des études préliminaires pour évaluer la quantité maximale de protéines induites par l'activation (CD69 et CD25). Il a été montré que le CD69 était produit au maximum dans les premières 24h et l'expression du CD25 continue d'augmenter au cours du temps (Arvå et Andersson [30]). Pour cela, nous avons utilisé un stimulant non

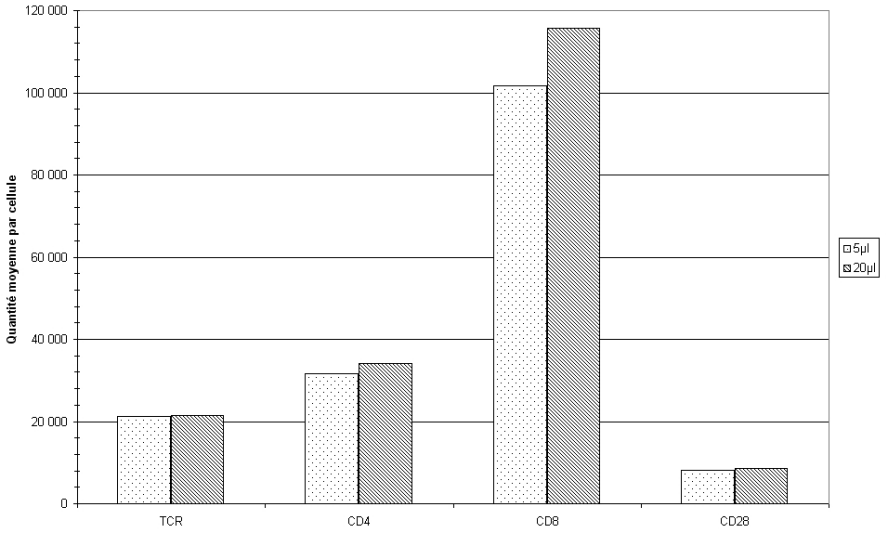


FIG. 9.1 – Echantillon spontané, avec 2 doses de marqueurs - TCR, CD4, CD8, CD28

spécifique puissant (PHA[58]) pendant une durée optimum (18-72 heures).

Les résultats suivants montrent que la stimulation par PHA n'est pas équivalente pour tous les types de lymphocytes ($CD4^+$ ou $CD8^+$). Une trop forte stimulation entraîne la mort des lymphocytes ce qui peut expliquer la disparition des lymphocytes T $CD4^+$ (plus sensibles à la PHA).

9.2.2 Echantillon spontané et stimulé pendant 18h

Comparaison des résultats obtenus, avec $20\mu l$ de marqueurs fluorochromes, pour un échantillon spontané, et stimulé pendant 18h avec de la PHA. Les protéines marquées sont les TCR, CD4, CD8, CD28, CD25, et CD69. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.2 qui reprend les valeurs numériques (arrondies) de l'histogramme 9.2.

Ici, l'échantillon utilisé est le même que pour l'expérience précédente (§ 9.2.1).

	Nombre de protéines par cellule					
	TCR	CD4	CD8	CD28	CD25	CD69
spontané	21362	34025	115694	8664	198	82
stimulé (18h)	12092	25210	125431	8057	7194	4023

TAB. 9.2 – Echantillon spontané et stimulé (18h) - TCR, CD4, CD8, CD28, CD25, CD69

Après 18h de stimulation des lymphocytes, on observe déjà une nette diminution de la densité des TCR et une augmentation de celle des CD25 et CD69, tandis que les CD8 et CD28 varient très peu.

[58]La PHA (PhytoHémAgglutinine) est un stimulant fort, une substance activant les lymphocytes indépendamment de leur spécificité pour l'antigène.

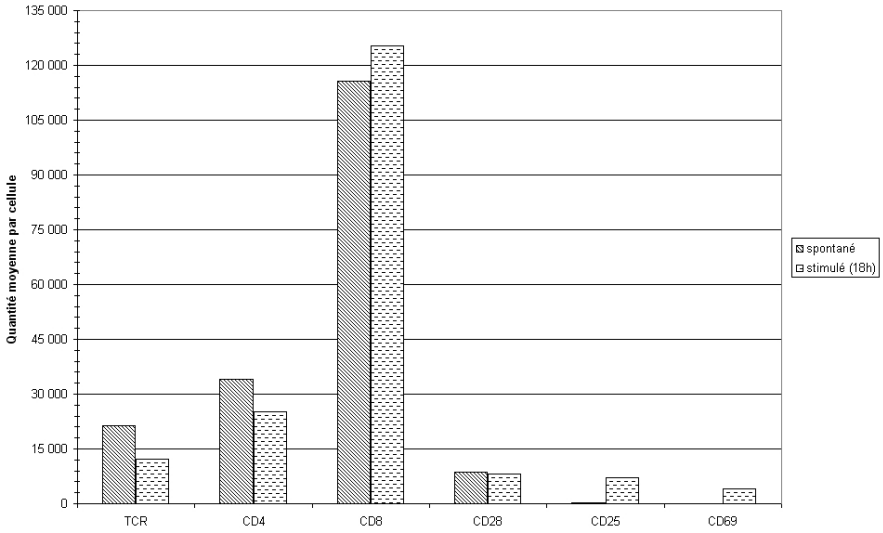


FIG. 9.2 – Echantillon spontané et stimulé (18h) - TCR, CD4, CD8, CD28, CD25, CD69

9.2.3 Echantillon spontané et stimulé pendant 40h

Comparaison des résultats obtenus, avec 20μl de marqueurs fluorochromes, pour un échantillon spontané, et stimulé pendant 40h avec de la PHA. Les protéines marquées sont le TCR, CD4, CD8, CD28, CD25, et CD69. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.3 qui reprend les valeurs numériques (arrondies) de l'histogramme 9.3.

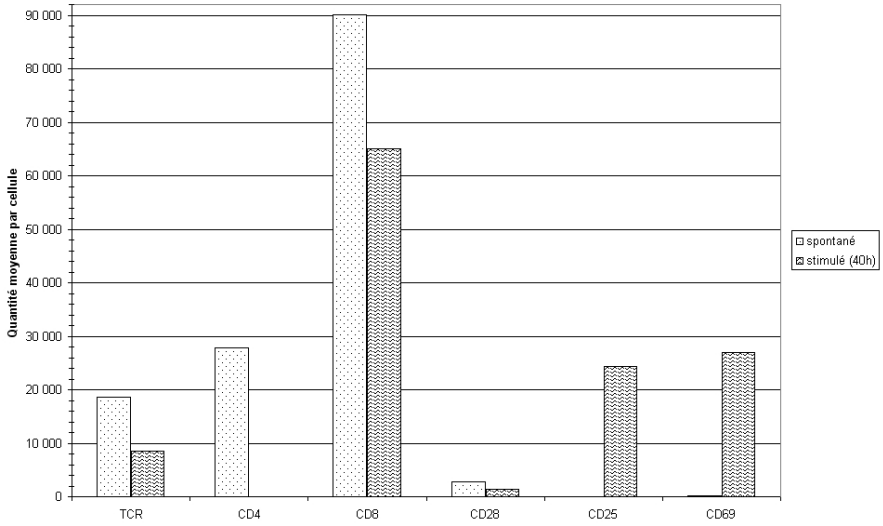


FIG. 9.3 – Echantillon spontané et stimulé (40h) - TCR, CD4, CD8, CD28, CD25, CD69

Ainsi, l'échantillon stimulé ne contient pas (ou très peu) de lymphocytes T $CD4^+$ (auxiliaires). Une stimulation par PHA trop forte peut être à l'origine de cette disparition.

	Nombre de protéines par cellule					
	TCR	CD4	CD8	CD28	CD25	CD69
spontané	18523	27828	90173	2702	0	202
stimulé (40h)	8496	0	65091	1387	24432	26932

TAB. 9.3 – Echantillon spontané et stimulé (40h) - TCR, CD4, CD8, CD28, CD25, CD69

9.2.4 Echantillons spontanés provenant de 4 individus

Comparaison des résultats obtenus, avec $20\mu l$ de marqueurs fluorochromes, pour 4 échantillons d'origines différentes, non stimulés. Les protéines marquées sont les TCR, CD4, CD8, et CD28. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.4 qui reprend les valeurs numériques (arrondies) de l'histogramme 9.4.

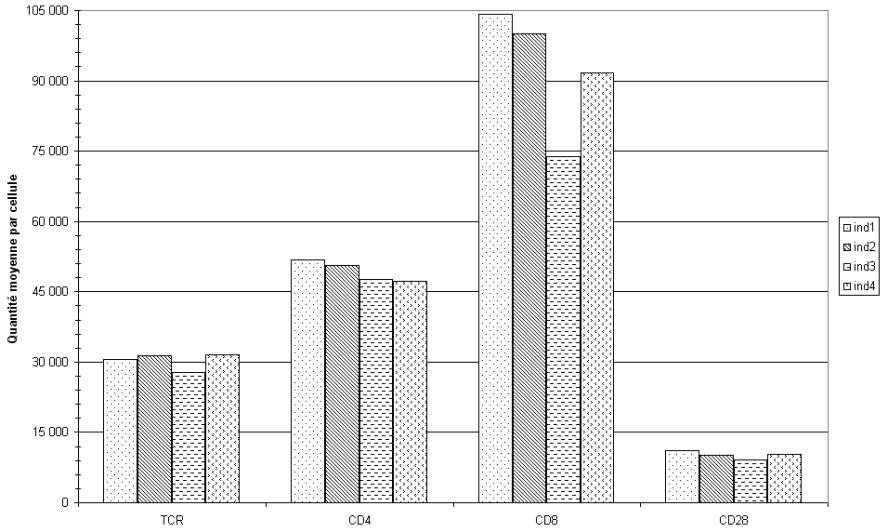


FIG. 9.4 – Echantillons spontanés provenant de 4 individus - TCR, CD4, CD8, CD28

	Nombre de protéines par cellule			
	TCR	CD4	CD8	CD28
ind_1	30516	51892	104291	11182
ind_2	31362	50527	99975	10077
ind_3	27864	47575	73892	9089
ind_4	31648	47172	91731	10233
moyenne	30347	49292	92472	11605

TAB. 9.4 – Echantillons spontanés provenant de 4 individus - TCR, CD4, CD8, CD28

De ces résultats, il est possible de déduire une quantité moyenne de ces 4 protéines sur les lymphocytes au repos.

Les résultats obtenus sont comparables avec ceux de la littérature.

9.2.5 Echantillons stimulés pendant 72h

Comparaison des résultats obtenus, avec 20μl de marqueurs fluorochromes, pour quatre échantillons d'origines différentes, stimulé pendant 72h avec de la PHA. Les protéines marquées sont les CD25 et CD69. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.5 qui reprend les valeurs numériques (arrondies) de l'histogramme 9.5.

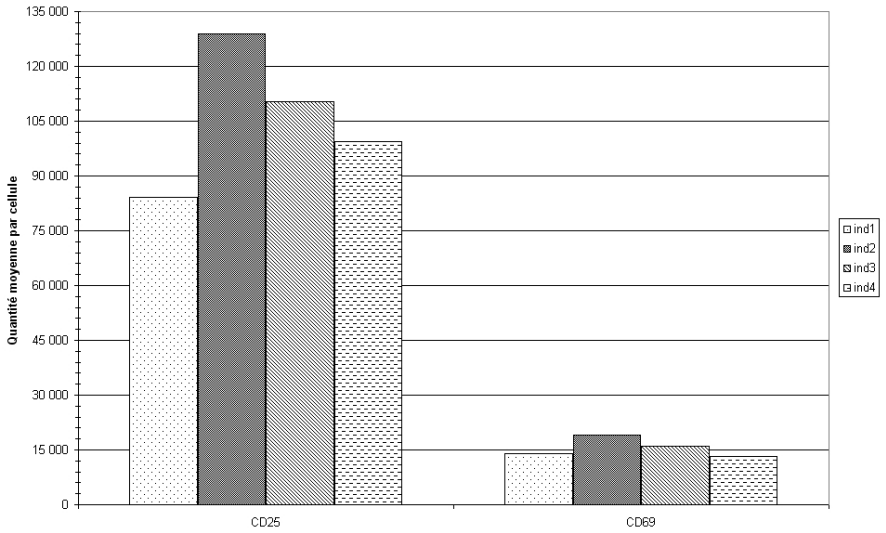


FIG. 9.5 – Echantillons stimulés (72h) provenant de 4 individus - CD25, CD69

	Nombre de protéines par cellule	
	CD25	CD69
ind_1	84113	14085
ind_2	129007	18956
ind_3	110364	16099
ind_4	99518	13186
moyenne	105751	15582

TAB. 9.5 – Echantillons stimulés (72h) provenant de 4 individus - CD25, CD69

Avec une stimulation forte, les lymphocytes T expriment du CD25 et du CD69. Les CD25 se trouvent en plus grande quantité. La stimulation prolongée (72h) confirme la disparition progressive du CD69 alors que le CD25 reste encore en densité élevée.

9.2.6 Synthèse des résultats

Les tableaux 9.6 et 9.7 regroupent les principaux résultats obtenus (valeurs numériques arrondies) avec les expériences décrites précédemment.

	Nombre de protéines par cellule							
	TCR		CD4		CD8		CD28	
	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 2	Exp. 3
spontané	21362	18523	34025	27828	115694	90173	8664	2702
stimulé (18h)	12092	-	25210	-	125431	-	8057	-
stimulé (40h)	-	8496	-	0	-	65091	-	1387

Tab. 9.6 – Densités de TCR, CD4, CD8 et CD28 obtenues par cytométrie en flux

Une estimation des densités moyennes par cellules des TCR, CD4, CD8 et CD28, pour un échantillon spontané est possible (moyenne arrondie des valeurs obtenues pour les échantillons spontanés des expériences 2 - § 9.2.2, 3 - § 9.2.3 et 4 - § 9.2.4) :

- 26879 TCR par cellule (écart-type : 5609),
- 43170 CD4 par cellule (écart-type : 9845),
- 95959 CD8 par cellule (écart-type : 14236),
- 8658 CD28 par cellule (écart-type : 3050).

Une diminution des densités de TCR et CD28 au cours de l'activation est visible.

	Nombre de protéines par cellule					
	CD25			CD69		
	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 5	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 5
spontané	198	0	-	82	202	-
stimulé (18h)	7194	-	-	4023	-	-
stimulé (40h)	-	24432	-	-	26932	-
stimulé (72h)	-	-	105751	-	-	15582

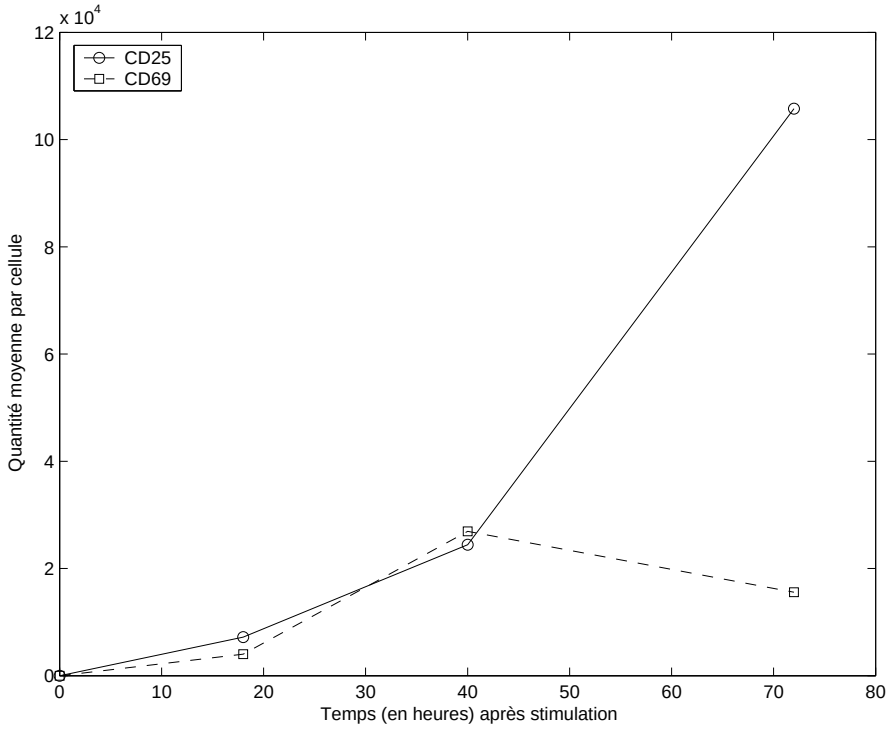
Tab. 9.7 – Densités de CD25 et CD69 obtenues par cytométrie en flux

Avec le tableau 9.7, on peut estimer l'évolution temporelle pour le CD25 et le CD69 (Fig. 9.6).

Ainsi, il semble que la production de CD25 est progressive au cours de l'activation, tandis que le CD69 apparaît et est consommé.

Néanmoins, ce graphe 9.6 permet juste d'évaluer une tendance car les valeurs dont sont issues les courbes proviennent d'expériences donc d'échantillons différents (expériences 2 - § 9.2.2, 3 - § 9.2.3 et 5 - § 9.2.5).
C'est d'ailleurs la raison pour laquelle nous ne présentons pas de graphe pour l'évolution temporelle des protéines TCR, CD4, CD8 et CD28. En effet, les mesures des échantillons au temps zéro (c'est-à-dire les valeurs spontanées), dans les deux expériences 2 et 3 (résumées dans le tableau 9.6) sont assez éloignées (par exemple pour le CD28, 8664 protéines par cellule en moyenne pour l'expérience 2 contre 2702 dans l'expérience 3). Ces différences entre les deux échantillons ne permettent pas de considérer les valeurs mesurées après une stimulation de 40 heures (expérience 3 - § 9.2.3) comme étant la suite des valeurs mesurées après une stimulation de 18 heures (expérience 2 - § 9.2.2).

Les résultats présentés ici ne sont que préliminaires et nécessitent d'être confirmés sur de plus grands échantillons pour pallier la variabilité inter-individuelle.



Evolution de la densité du CD25 (○) et du CD69 (□). Données obtenues par cytométrie en flux sur des lymphocytes T stimulés avec de la PHA pendant 18, 40 et 72h (3 expériences, Tab. 9.7).

Fig. 9.6 – Evolution expérimentale de la densité du CD25 et du CD69 en fonction de la durée de stimulation

Les valeurs statiques (ou spontanées, sur cellules au repos) sont compatibles avec les données de la littérature.

Les valeurs dynamiques (dues aux stimulations) semblent cohérentes (baisse d'expression des TCR et CD28, augmentation de CD69 et CD25) mais ne sont que très approximatives. En effet, la PHA est un stimulant, non spécifique, loin des conditions physiologiques de la stimulation spécifique qui nous intéresse, avec des effets différents suivant le type de lymphocyte et une forte toxicité. La PHA permet d'évaluer la densité maximale que l'on peut attendre des protéines induites par la stimulation. Ces résultats doivent être affinés sur une échelle de temps plus précise et un plus grand échantillon. Mais ils confirment que les valeurs physiologiques doivent faire appel à des techniques plus fines de stimulation spécifique d'un peptide et de traçage de la population spécifique très minoritaire. La technique des tétramères[59] serait la plus appropriée. Il est également possible d'utiliser des lymphocytes T génétiquement transformés, possédant tous un récepteur spécifique de l'antigène choisi au préalable. Ils peuvent être produits en grande quantité et être plus faciles à tracer mais il est difficile d'affirmer la signification de ces conditions peu naturelles.

Ces études biologiques devraient permettre d'obtenir des données expérimentales précises, jusqu'alors absentes dans la littérature. Cependant il ne nous a pas été permis de les développer suffisamment, par manque de temps. Elles sont donc la prochaine étape

[59]Utilisation de molécules CMH couplées à un peptide d'intérêt et à un fluorochrome, ce qui permet de marquer les lymphocytes T spécifiques du peptide. Les tétramères sont des complexes de 4 molécules CMH, associées à un peptide spécifique, marqués avec un fluorochrome.

indispensable pour conforter notre modèle et en ajuster les paramètres.

Elles pourraient se limiter, dans un premier temps, à l'activation de lymphocytes T $CD8^+$, pour lesquels nous possèdons le plus de données chiffrées. Mais il faudra également les pratiquer sur des modèles de lymphocytes T $CD4^+$ car il n'est pas certain que les cinétiques et les valeurs initiales soient vraiment identiques.

Nous avons observé, sur les quelques échantillons analysés, une variabilité importante des valeurs initiales. Il faudrait évaluer le rôle possible de cette variabilité sur la cinétique.

Il est en effet possible que des variations de valeurs initiales interfèrent avec les différentes valeurs d'affinités.

Certaines variables (comme par exemple l'interleukine 2 captée et intériorisée IL2-IL2R_M^{*i}) ne pourront pas être mesurées directement dans les conditions technologiques actuellement disponibles. Elles pourront être estimés statistiquement par comparaison avec les données expérimentales globales.

Chapitre 10

Résultats de la modélisation

Sommaire

10.1 Allure des courbes **117**
10.2 Comparaison des résultats des différentes variantes du modèle d'activation **121**
10.2.1 Courbes obtenues pour les modèles "complet" ou "simplifié" . 121
10.2.2 Modèle avec p-CMH et CD4/8 variables 126
10.3 Comparaison avec des données expérimentales **127**

Nous présentons ici les résultats obtenus par la résolution numérique du système d'EDO du modèle d'activation lymphocytaire, utilisé avec les jeux de paramètres donnés dans l'annexe C, p. 223. Cette résolution numérique a été calculée à l'aide de la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`.

La fonction `ode15s` effectue la résolution numérique d'un système d'EDO, sur un intervalle de temps et pour des conditions initiales donnés par l'utilisateur. Elle est particulièrement adaptée aux grands systèmes non-linéaires qui sont raides, c'est-à-dire dont la valeur des dérivées ($\frac{d\vec{C}}{dt}$) varie brutalement, comme c'est le cas ici. Nous avons imposé à cette fonction un pas maximum en temps de 0,4 s, pour éviter les problèmes liés à l'instabilité numérique, ce qui implique que chaque point calculé lors de la résolution est distant, au maximum, de 0,4 s du point suivant.

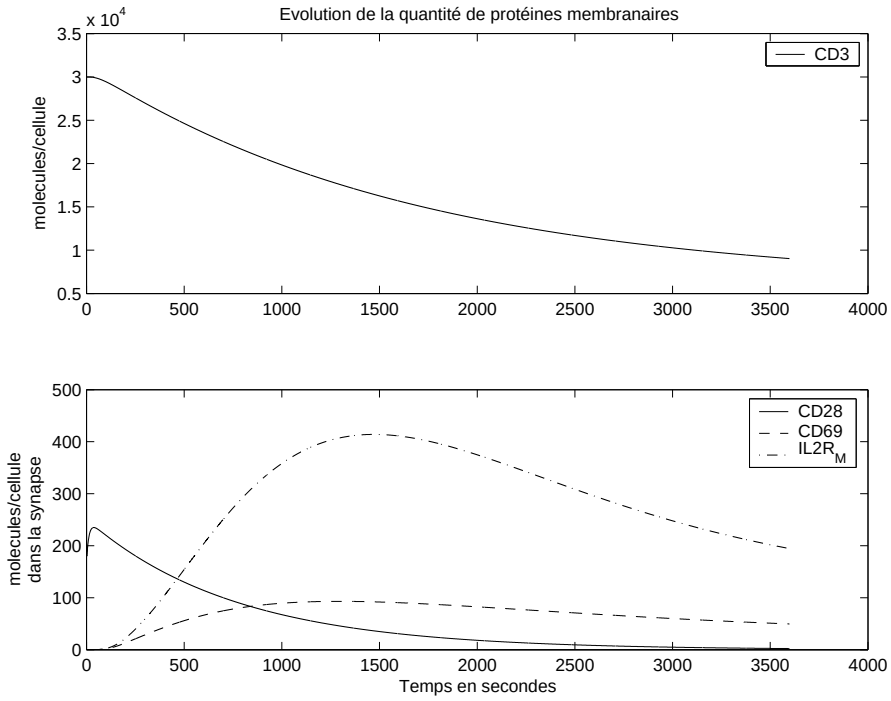
Nous considérons qu'au temps 0, le lymphocyte T (naïf[60]), qui était au repos, rencontre une cellule présentatrice d'antigène.

10.1 Allure des courbes

Nous avons choisi le modèle "complet" (22 équations) présenté dans le §7.3.2, p. 80.

[60]qui n'a pas connu de précédente activation

Les courbes suivantes montrent l'évolution des concentrations des protéines étudiées (les variables du système) au cours du temps, pendant 1 heure après le début de l'activation.

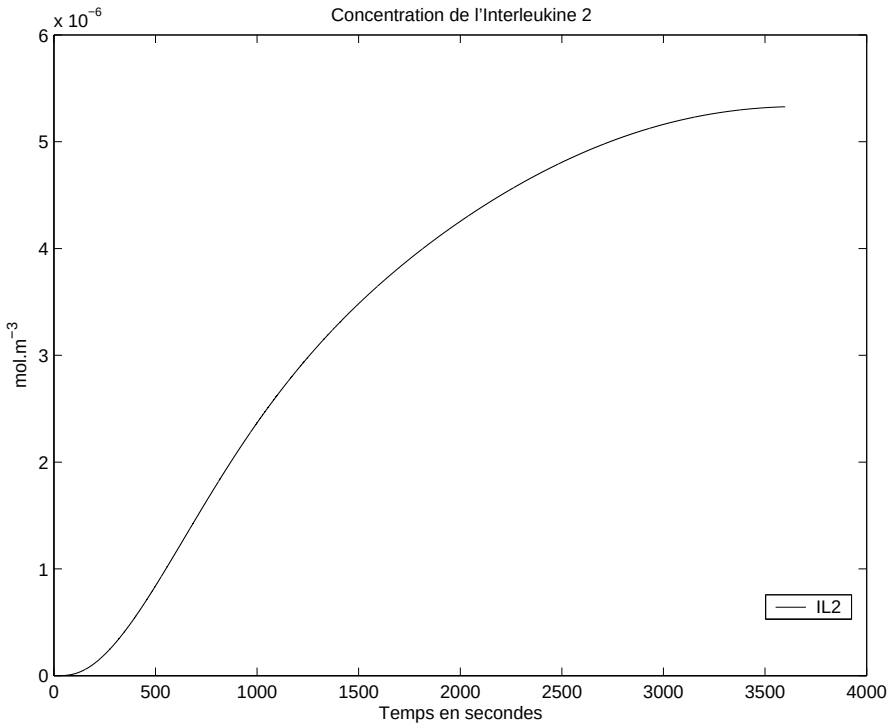


Application numérique du modèle complet d'activation (§7.3.2). La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223. Représentation, au cours du temps, pendant 1h (3600s), du nombre des protéines membranaires CD3 (en haut), CD28, CD69 et $\mathrm{IL2R}_M$ (en bas).

FIG. 10.1 – Evolution du nombre de protéines membranaires en 1 heure

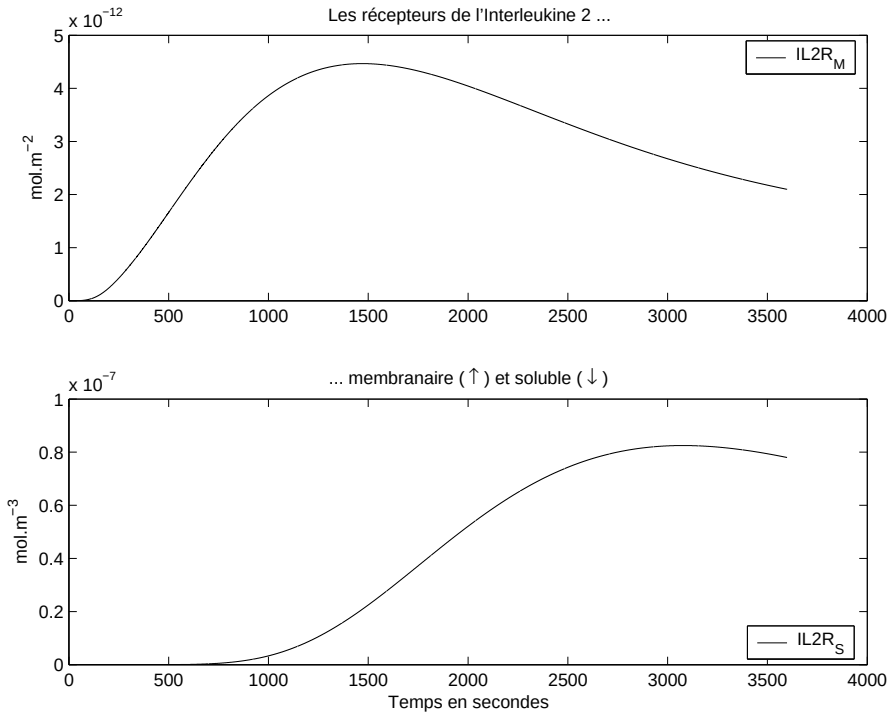
Le graphe 10.1 donne l'évolution du CD3, du CD28 (dans la synapse), du CD69 (dans la synapse) et du récepteur membranaire de l'interleukine 2 ($\mathrm{IL2R}_M$) sur le lymphocyte, en nombre de protéines par cellule.
Pour le CD3, on observe une décroissance. C'est une courbe qui correspond à ce qui se passe réellement au cours de l'activation (Valitutti et al. [7], Sousa et Carneiro [16], Dietrich et al. [63], Liu et al. [69], ...).
Pour le CD28, la condition initiale a été fixée à 1500 protéines sur la cellule, soit 300 protéines dans la synapse (§3.2.4, p. 29, et Annexe C, p. 223). La décroissance est très rapide au début, puis le nombre de CD28 augmente un peu par le mouvement des CD28 sur le lymphocyte. Mais la tendance de cette quantité de CD28 est la décroissance jusqu'à la valeur 0, ce qui s'explique par le fait que nous avons fixé la constante de production de CD28 à 0 ($s' = 0$).
Pour le CD69 et le récepteur membranaire de l'interleukine 2 ($\mathrm{IL2R}_M$, soit le CD25), nous avons obtenu une augmentation de la concentration (le CD25 étant en plus grande quantité que le CD69) puis une diminution. Cela correspond dans l'allure aux résultats obtenus par cytométrie en flux (§9.2.6, p. 113), mais nous ne sommes pas dans le même ordre de grandeur ni en quantité de protéines, ni en échelle de temps. Ce qui souligne la nécessité d'obtenir un plus grand nombre de données expérimentales adaptées, afin de calibrer les paramètres de notre modèle d'activation lymphocytaire T.

Les graphes FIG. 10.2 et 10.3 montrent la concentration volumique d'interleukine 2 (dans le volume extérieur autour du lymphocyte), la concentration surfacique du récepteur



Application numérique du modèle complet d'activation (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 1h (3600s), de la concentration d'interleukine 2 (en $mol.m^{-3}$) dans le volume extérieur associé au lymphocyte T.

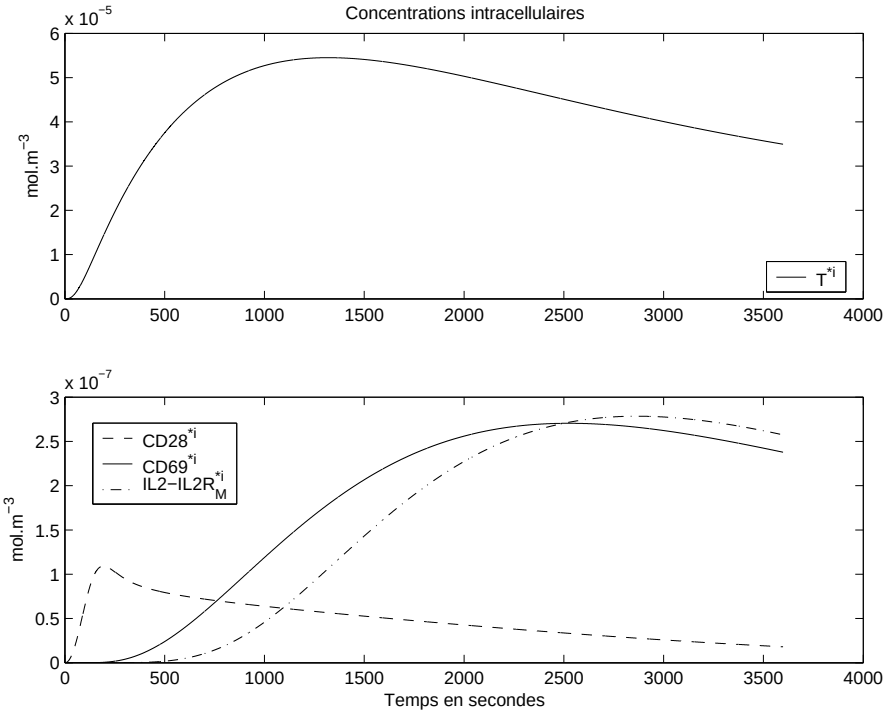
FIG. 10.2 – Concentration en interleukine 2



Application numérique du modèle complet d'activation (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 1h (3600s), de la concentration du récepteur membranaire de l'interleukine 2 ($IL2R_M$, en $mol.m^{-2}$, en haut) et de la concentration du récepteur soluble ($IL2R_S$, en $mol.m^{-3}$, en bas) dans le volume extérieur associé au lymphocyte T.

FIG. 10.3 – Les récepteurs de l'interleukine 2

membranaire à l'IL-2 ($IL2R_M$), et la concentration volumique du récepteur soluble à l'IL-2 ($IL2R_S$ - toujours dans le volume extérieur autour du lymphocyte).



Application numérique du modèle complet d'activation (§7.3.2). La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223. Représentation, au cours du temps, pendant 1h (3600s), des concentrations intracellulaires des protéines activées (en $mol.m^{-3}$) : TCR (en haut), CD28, CD69, IL-2 (en bas).

FIG. 10.4 – Concentrations intracellulaires

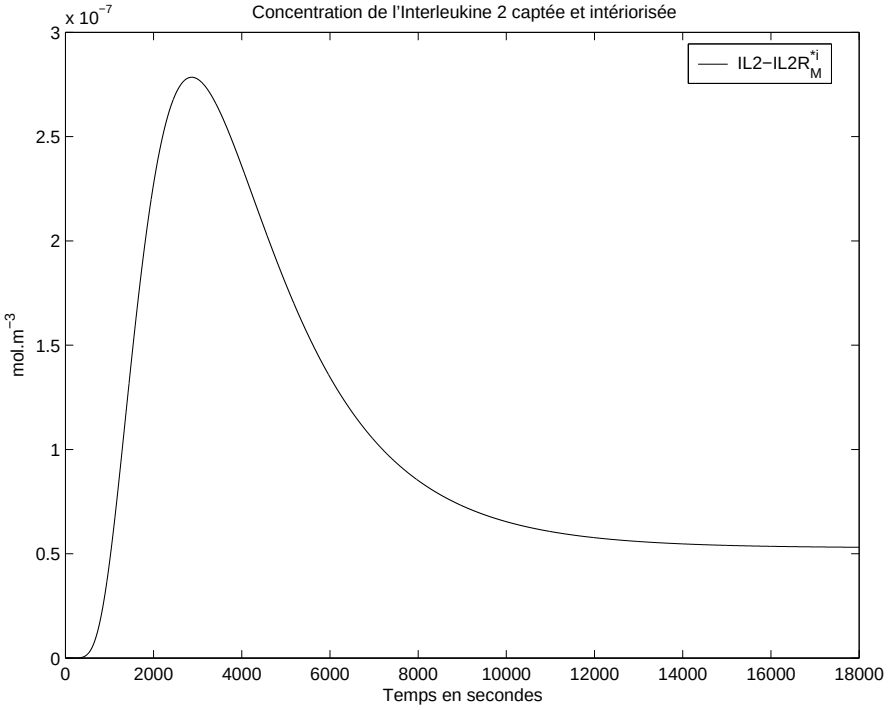
Les protéines membranaires que nous considérons sont intériorisées après avoir été activées par le contact avec leur ligand.
Ce sont les concentrations des protéines intériorisées[61] (T^{*i}, $CD28^{*i}$, $CD69^{*i}$, et IL2-$IL2R_M^{*i}$) qui sont présentées FIG. 10.4.

Le complexe IL2-$IL2R_M^{*i}$ représente pour nous le signal intégré par la cellule. C'est donc cette concentration qui nous intéresse plus particulièrement.
Le graphe 10.5 représente cette valeur au cours du temps, pendant les 5 heures qui suivent le début de l'activation.

C'est pour cette variable (IL2-$IL2R_M^{*i}$) qu'il nous faut définir un seuil à partir duquel le lymphocyte va entrer dans le cycle cellulaire pour se diviser. Et également, une valeur minimale qu'il faudra atteindre dans un temps donné pour pouvoir continuer le processus d'activation.

Les concentrations deviennent toutes constantes au bout d'un certain temps.

[61] nous nous trouvons donc à l'intérieur du lymphocyte



Application numérique du modèle complet d'activation (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration intracellulaire en complexe d'interleukine 2 captée et intériorisée (IL2-IL2R$^{*i}_{M}$, en $mol.m^{-3}$).

FIG. 10.5 – La concentration en complexe d'interleukine 2 captée et intériorisée pendant 5 heures

10.2 Comparaison des résultats des différentes variantes du modèle d'activation

Notre modèle d'activation lymphocytaire T peut se décliner de plusieurs façons (voir les quelques variantes proposées §7.4, p. 92).

10.2.1 Courbes obtenues pour les modèles "complet" ou "simplifié"

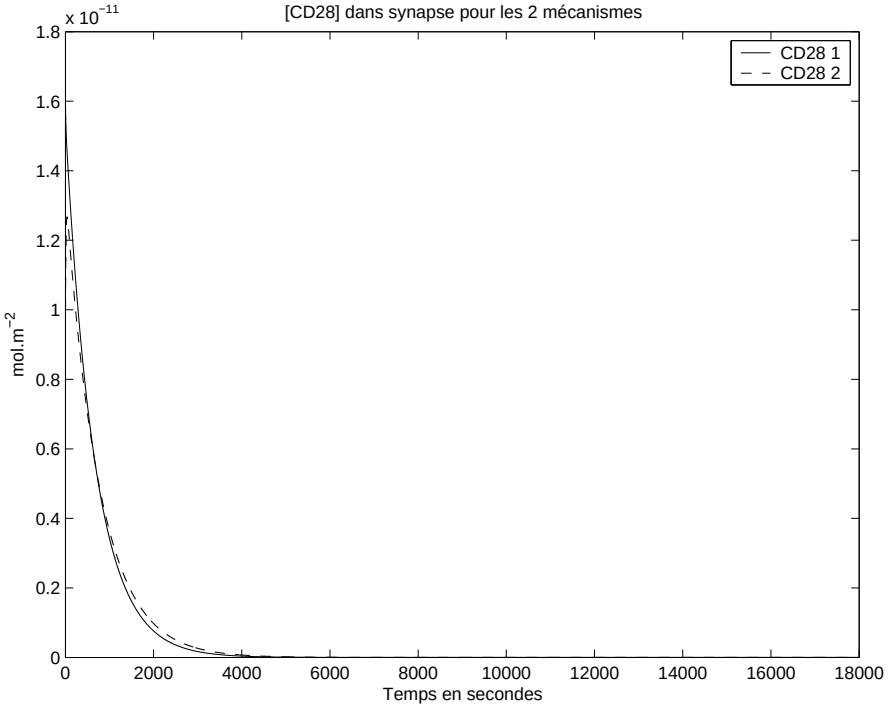
Nous avons comparé les courbes de concentrations obtenues pour le mécanisme simplifié (soit 15 équations) avec le mécanisme plus complet (soit 22 équations).
Ce dernier modèle (dont les résultats sont détaillés dans la section 10.1) fait intervenir plus d'étapes que le premier entre la présence de la protéine à la surface du lymphocyte et son intériorisation (voir le schéma 7.1, p. 76).

Les graphes suivants donnent deux courbes pour la même variable, une pour le système de 15 équations (en trait plein, et indiqué dans la légende par le chiffre 1), et une pour le système de 22 équations (en pointillés, et indiqué dans la légende par le chiffre 2).

Les valeurs numériques des paramètres sont disponibles dans l'annexe C, p. 223. En l'absence de données expérimentales pour toutes nos constantes cinétiques, nous avons calculé les valeurs des paramètres du modèle simplifié en fonction de celles des paramètres du modèle

complet, de façon à obtenir les mêmes états stationnaires (voir Annexe D, p. 225).

La durée observée est de 5 heures après le début de l'activation.



Comparaison des modèles d'activation "complet" et "simplifié" (§7.3.2 et §7.4.1).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration surfacique de CD28 (en $mol.m^{-2}$), dans la synapse, obtenue avec le système de 15 EDO (en trait plein) et avec celui de 22 EDO (en pointillés).

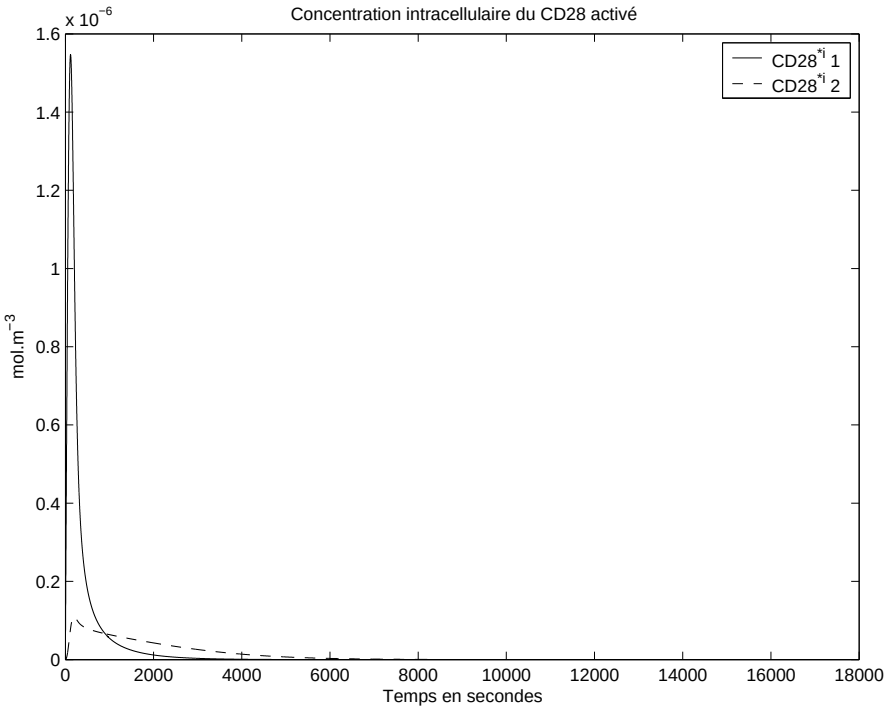
Fig. 10.6 – Concentration de CD28 - 15 ou 22 équations

La présence du CD28 à la surface a la même cinétique dans les deux cas (Fig. 10.6). Les différences entre les deux modèles commencent à se voir avec le CD28^{*i} (Fig. 10.7). En effet, pour le système plus complet, la concentration intracellulaire est plus faible mais dure plus longtemps que pour le système simplifié. C'est pour le processus d'activation du CD28 que commencent les différences dans l'écriture des deux modèles : dans le modèle simplifié, il n'y a pas d'étape intermédiaire entre le CD28 sur la cellule et le CD28 activé intériorisé (CD28^{*i}).

Les courbes de CD69, IL2R$_M$, IL2 et IL2R$_S$ (Fig. 10.8, 10.9, 10.10 et 10.11) sont légèrement décalées dans le temps. Ceci s'explique par le fait que pour le mécanisme plus complet, on fait intervenir plus d'étapes.

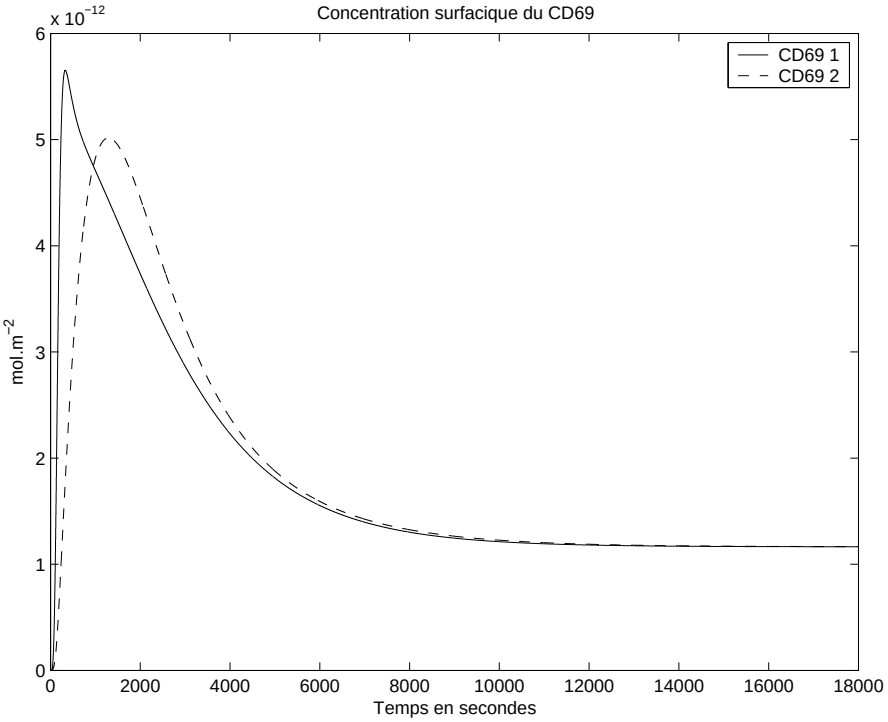
Le maximum obtenu pour les concentrations de IL2R$_S$ (Fig. 10.11) et de IL2-IL2R$_M^{*i}$ (Fig. 10.12) avec le modèle simplifié est pratiquement le double de celui obtenu dans le cas du mécanisme le plus complet. Il est atteint plus rapidement, mais est quitté très rapidement aussi pour des valeurs plus petites.

Les différences entre les résultats obtenus par la résolution numérique des deux modèles, complet et simplifié, sont essentiellement dues à la réduction du nombre d'étapes entre le modèle complet et le modèle simplifié, et aussi à l'absence, de ce fait, de réactions réversibles dans le modèle simplifié.



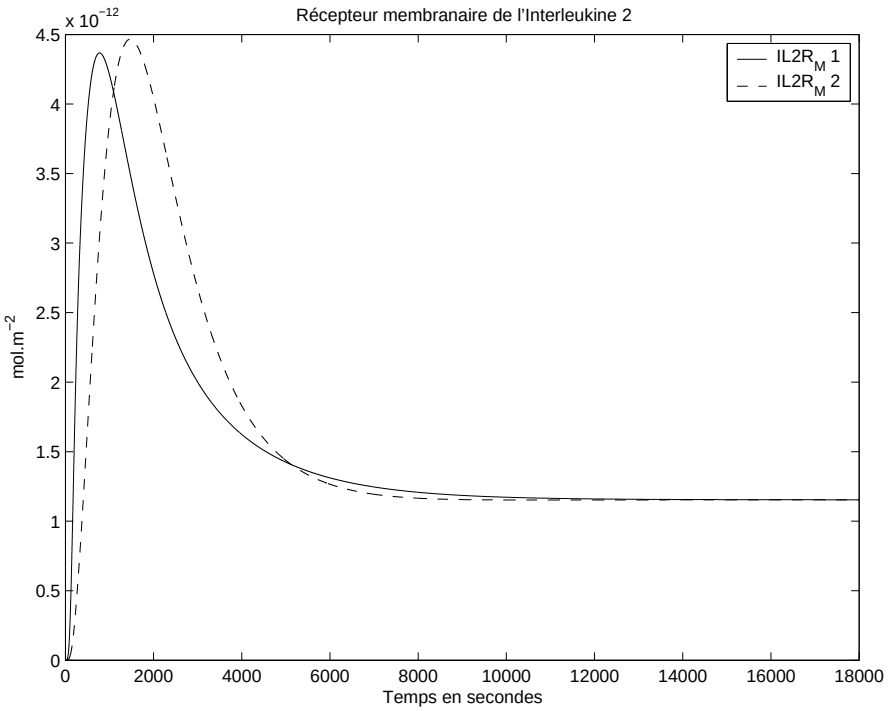
Comparaison des modèles d'activation "complet" et "simplifié" (§7.3.2 et §7.4.1).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration intracellulaire de $CD28^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec le système de 15 EDO (en trait plein) et avec celui de 22 EDO (en pointillés).

FIG. 10.7 – Concentration de $CD28^{*i}$ - 15 ou 22 équations



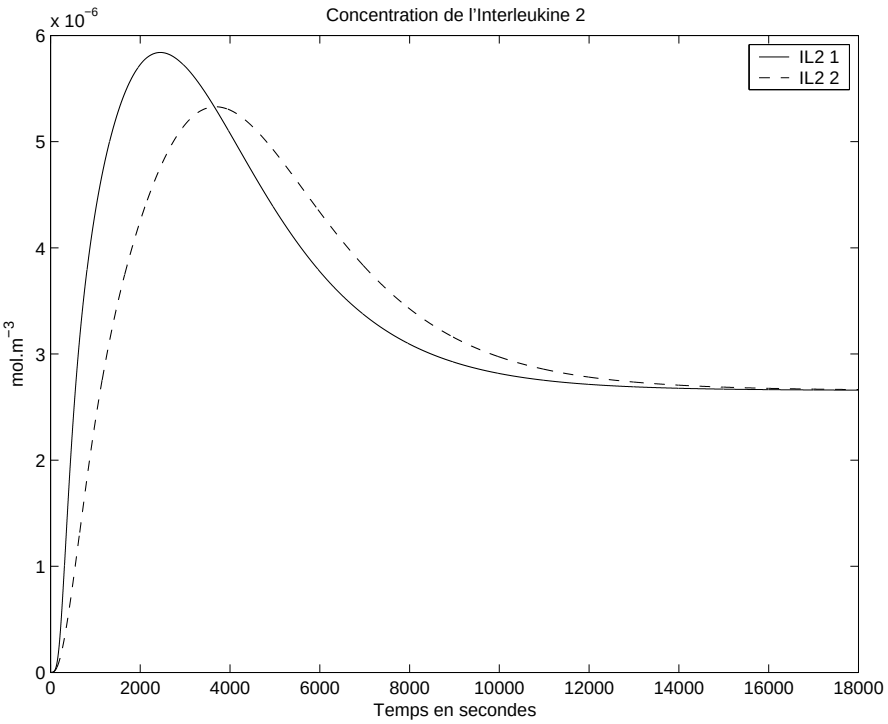
Comparaison des modèles d'activation "complet" et "simplifié" (§7.3.2 et §7.4.1).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration surfacique de CD69 (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec le système de 15 EDO (en trait plein) et avec celui de 22 EDO (en pointillés).

FIG. 10.8 – Concentration de CD69 - 15 ou 22 équations



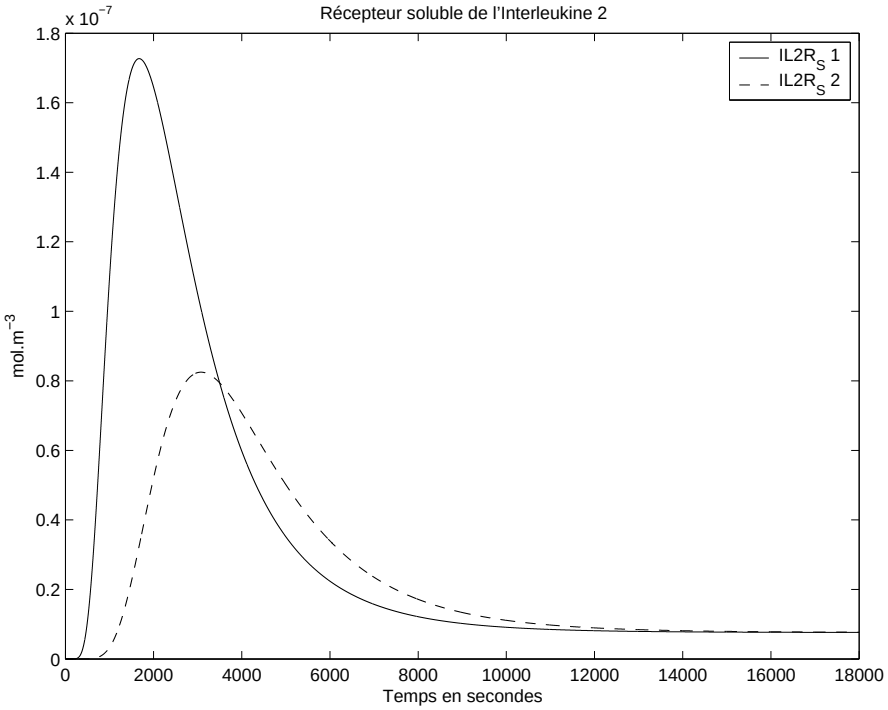
Comparaison des modèles d'activation "complet" et "simplifié" (§7.3.2 et §7.4.1).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration surfacique de IL2R$_M$ (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec le système de 15 EDO (en trait plein) et avec celui de 22 EDO (en pointillés).

FIG. 10.9 – Concentration de IL2R$_M$ - 15 ou 22 équations



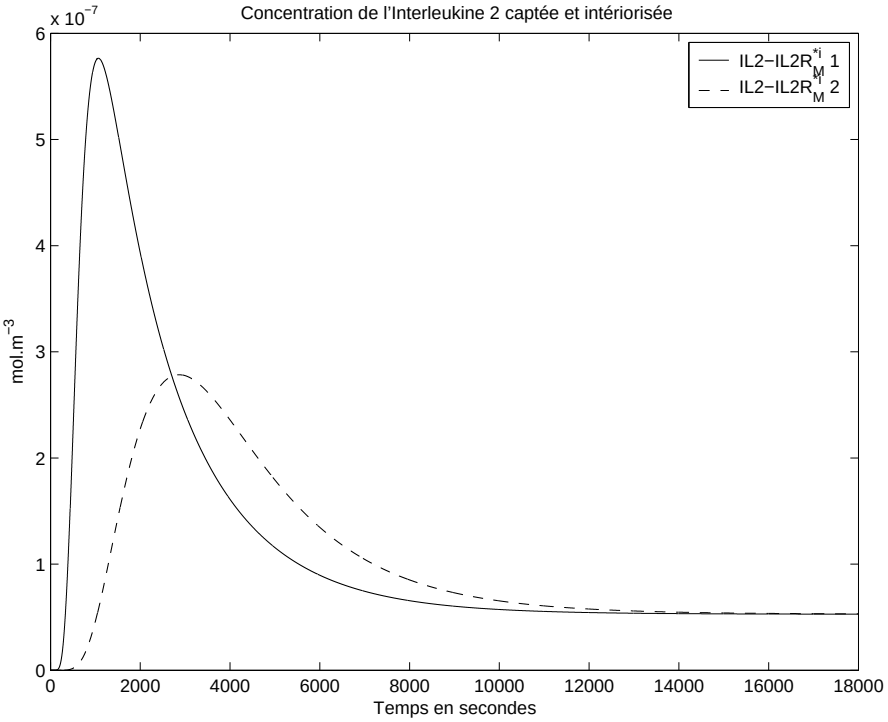
Comparaison des modèles d'activation "complet" et "simplifié" (§7.3.2 et §7.4.1).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL-2 (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec le système de 15 EDO (en trait plein) et avec celui de 22 EDO (en pointillés).

FIG. 10.10 – Concentration en IL2 - 15 ou 22 équations



Comparaison des modèles d'activation "complet" et "simplifié" (§7.3.2 et §7.4.1).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de IL2R$_S$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec le système de 15 EDO (en trait plein) et avec celui de 22 EDO (en pointillés).

FIG. 10.11 – Concentration de IL2R$_S$ - 15 ou 22 équations

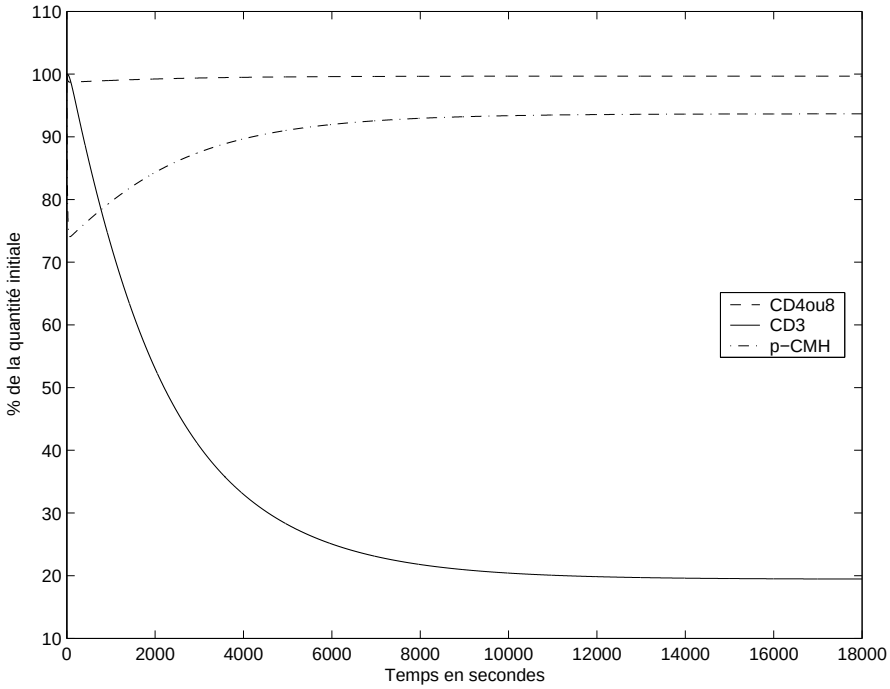


Comparaison des modèles d'activation "complet" et "simplifié" (§7.3.2 et §7.4.1).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$^{*i}_M$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec le système de 15 EDO (en trait plein) et avec celui de 22 EDO (en pointillés).

FIG. 10.12 – Concentration de IL2-IL2R$^{*i}_M$ - 15 ou 22 équations

10.2.2 Modèle avec p-CMH et CD4/8 variables

Nous regardons ce qui se passe dans le cas où deux équations sont ajoutées au modèle complet concernant les concentrations de p-CMH et de CD4 ou CD8 (voir §7.4).



Application numérique du modèle d'activation "avec L et CD4/8 variables" (§7.4.3).
La résolution du système de 24 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), du pourcentage par rapport à la quantité initiale des protéines CD4 (ou CD8), CD3 et le complexe peptide/CMH.

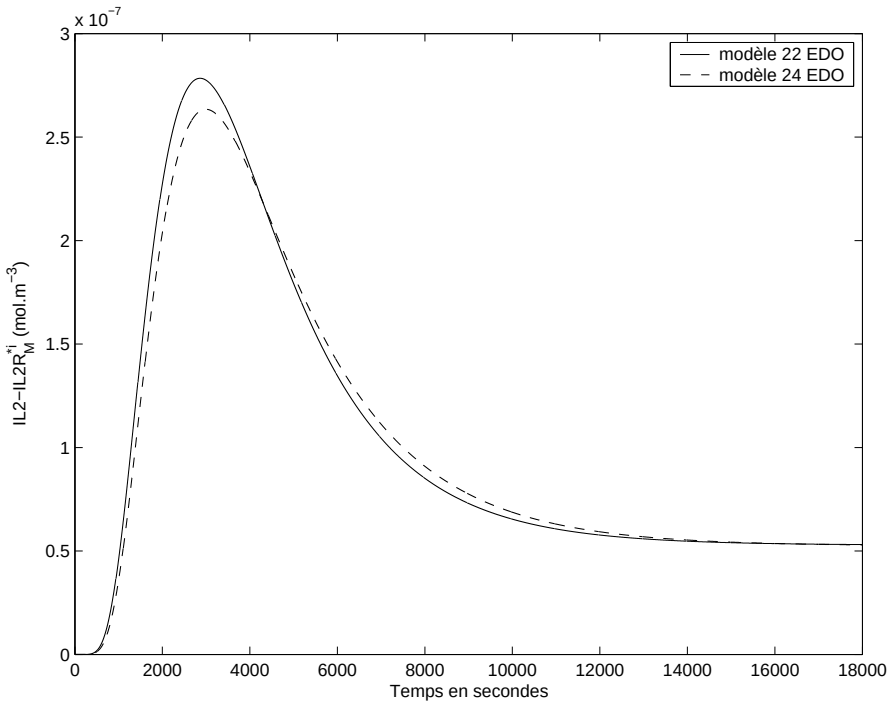
FIG. 10.13 – Pourcentage par rapport à la quantité initiale de CD3, p-CMH et CD4/8

Il y a très peu d'incidence sur la concentration de CD4/8. La concentration de p-CMH dans la synapse diminue rapidement puis se stabilise à un niveau légèrement inférieur à la quantité initiale (FIG. 10.13).

Le graphe 10.14 présente les courbes obtenues pour la concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ avec le modèle dit complet, avec p-CMH et CD4/8 constants (trait plein) et avec le modèle avec p-CMH et CD4/8 variables (trait en pointillé).
Il y a relativement peu de différences entre ces deux courbes.

Nous n'avons pas présenté ici la comparaison sur les courbes de CD3, car ces courbes, obtenues avec ces deux modèles, sont quasiment superposées. Il est néanmoins possible de comparer la figure 10.13 avec la figure 10.15 (pourcentage de CD3 obtenu dans les mêmes conditions de paramètres avec le modèle complet - 22 EDO).

L'ajout de ces deux équations ne semble pas apporter d'élément nouveau par rapport à notre modèle complet de 22 équations.



Comparaison des modèles d'activation "complet" et "avec L et CD4/8 variables" (§7.3.2 et §7.4.3).
La résolution des systèmes a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec le système de 22 EDO (en trait plein) et avec celui de 24 EDO (en pointillés).

FIG. 10.14 – Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ - 22 ou 24 équations

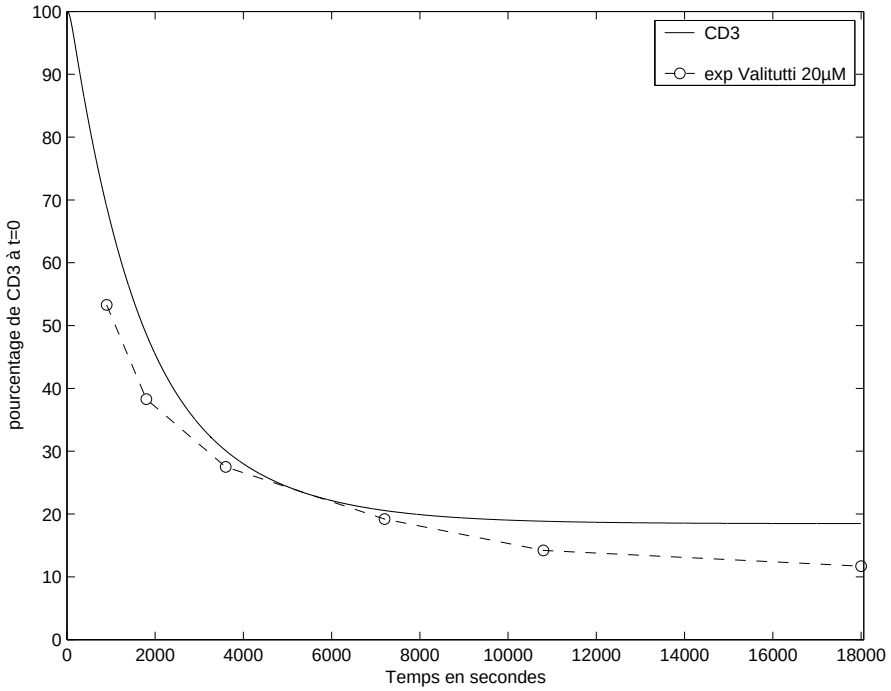
10.3 Comparaison avec des données expérimentales

Nous comparons la concentration en CD3 (voir l'équation 7.36, §7.3.3, p. 91) obtenue avec notre modèle complet (22 équations) avec les données relevées chez Valitutti et al. [7] (voir §8.4, p. 100).

Nous avons choisi, dans nos paramètres, de mettre 1093 complexes p-CMH, dans la synapse, sur la CPA. Ceci correspond au nombre de ligands dans la synapse que l'on pourrait trouver sur un lymphocyte B de 9 μm de diamètre, qui aurait été préparé avec une concentration de peptide de 20 μM, en utilisant la relation obtenue par régression linéaire sur les données de Valitutti et al. [7] (voir TAB. 8.3, p. 104).

La tendance de notre courbe simulée est semblable (et proche) de la courbe expérimentale de Valitutti et al. [7], obtenue avec une concentration de peptide de 20 μM (FIG. 10.15).

Le résultat obtenu est plutôt satisfaisant.



Comparaison du modèle d'activation "complet" avec les données de Valitutti et al. [7] (§7.3.2 et §8.4).
La résolution du système a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), du pourcentage par rapport à la quantité initiale de la protéine CD3 obtenu avec le système de 22 EDO (en trait plein) et les données de Valitutti et al. [7] (en pointillés).

FIG. 10.15 – Comparaison de la simulation avec les données de Valitutti et al.

Les résultats produits par le modèle d'activation du lymphocyte T proposé semblent cohérents. Nous disposons de peu de données expérimentales avec lesquelles les comparer. Néanmoins la simple comparaison avec la courbe de CD3 de Valitutti et al. [7] nous conduit à penser que la façon d'écrire le modèle est raisonnable.

Chapitre 11

Comportement du modèle d'activation lymphocytaire T

Sommaire

11.1 Influence de certains paramètres 129

11.1.1 Paramètre k_{a1} 130

11.1.2 Paramètre k_{p3} 135

11.1.3 Paramètre $[L]$ 137

11.1.4 Paramètres k_{onTL} et k_{offTL} 139

11.2 Influence des conditions initiales 141

11.2.1 Récepteurs T 141

11.2.2 IL-2 et son récepteur IL2R$_M$ 143

11.3 Influence de la durée de contact entre les cellules 152

Dans ce chapitre, nous présentons le comportement du modèle d'activation du lymphocyte T (complet - 22 EDO) lorsque nous faisons varier un paramètre donné, ou des conditions initiales.

11.1 Influence de certains paramètres

Dans cette partie, des paramètres, pris indépendamment, subissent des variations afin d'observer leurs effets sur le résultat obtenu avec le modèle. Nous avons fait varier plusieurs paramètres. Nous avons choisi de attarder ici sur l'influence des paramètres k_{a1}, k_{p3}, $[L]$, k_{onTL} et k_{offTL}.

Nous n'avons pas de données sur le paramètre k_{a1} (constante d'activation du récepteur T). Néanmoins, deux études (Rabinowitz et al. [42] et Qi et al. [57]) proposent chacune une façon différente de l'estimer en fonction du paramètre k_{offTL}. Nous avons donc voulu voir l'impact des ces deux méthodes sur le résultat de la modélisation.

Nous n'avons pas non plus de données sur le paramètre k_{p3} qui est la constante de production de l'interleukine 2. L'interleukine 2 ayant un rôle très important dans notre modèle, ce paramètre semble par conséquent également important. Il est intéressant alors de regarder son influence.

Le paramètre $[L]$ (concentration surfacique de complexes p-CMH dans la synapse) est fortement dépendant du milieu extérieur. De plus la quantité de complexes p-CMH a une grande influence sur la réussite de l'activation du lymphocyte T (Valitutti et al. [7], Grakoui et al. [8], Irvine et al. [9]). C'est pourquoi nous montrons dans la suite les résultats obtenus pour différentes valeurs de ce paramètre.

Quant au couple de paramètres, k_{onTL} et k_{offTL} (constantes d'association et de dissociation du TCR avec le complexe p-CMH), il existe des données (voir Tab. 8.1, p. 98), notamment dans le travail de Grakoui et al. [8]. Nous avons testé ces valeurs pour vérifier si le comportement de notre modèle dépend de l'affinité du TCR pour le complexe p-CMH.

11.1.1 Paramètre k_{a1}

Le paramètre k_{a1} (en s^{-1}) est la constante d'activation du récepteur T. C'est la constante de réaction de :

$$TL^* \xrightarrow{k_{a1}} T^* + L \tag{7.3}$$

Les courbes des graphes 11.1, 11.2 et 11.3 sont obtenues pour les valeurs de k_{a1} : 0 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,057 (cas où $k_{a1} = k_{offTL}$, valeur utilisée pour les courbes du chapitre précedent) et 0,5 s^{-1}. Ces courbes décrivent les concentrations $[TL^*]$, $[T^*]$ et $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$, pendant les 5400 secondes (1 heure et demie) qui suivent le début du contact entre le lymphocyte T et la CPA.

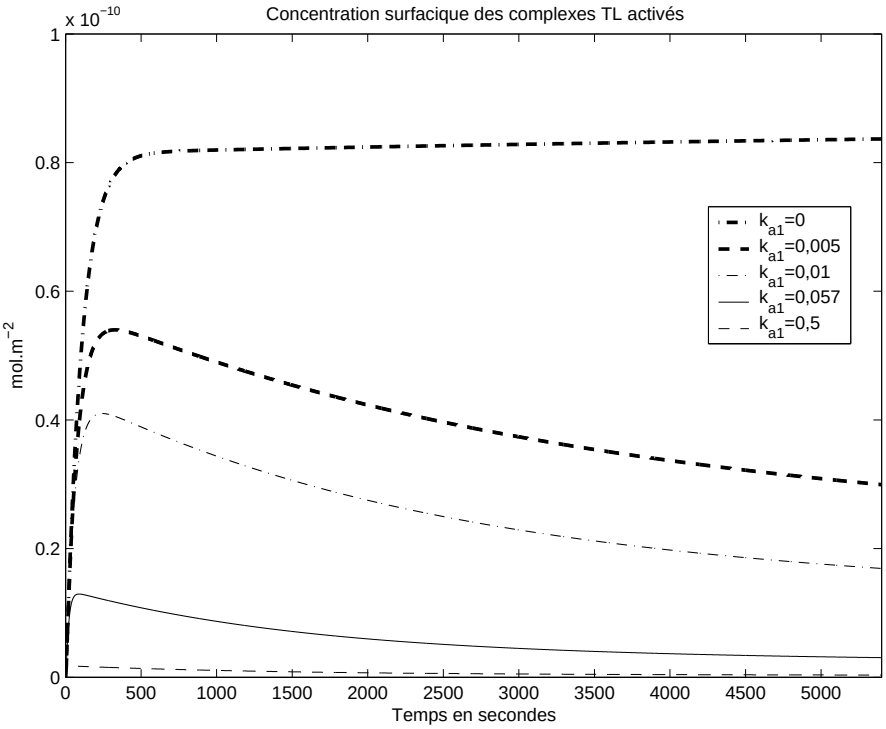
Pour k_{a1} nul, les complexes TL* ne se dissocient pas, leur concentration sature (Fig. 11.1). Il n'y a donc pas de T*, tout le processus d'activation est bloqué (concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ nulle).

Le maximum de la concentration en T* augmente avec k_{a1} (Fig. 11.2), tandis que celui de TL* diminue (Fig. 11.1), ce qui est un résultat en accord avec nos équations.

Pour k_{a1} variant de 0,057 à 1 s^{-1}, on observe que l'évolution de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ est peu modifiée (la courbe pour $k_{a1} = 1\ s^{-1}$ n'est pas présente sur la figure 11.3 car les courbes obtenues pour $k_{a1} = 0,5\ s^{-1}$ et $k_{a1} = 1\ s^{-1}$ sont quasiment superposées).
Nous aurons plus de variations dans les résultats pour des valeurs de k_{a1} petites que si on regarde pour k_{a1} variant entre 0,057 et 1 s^{-1}.

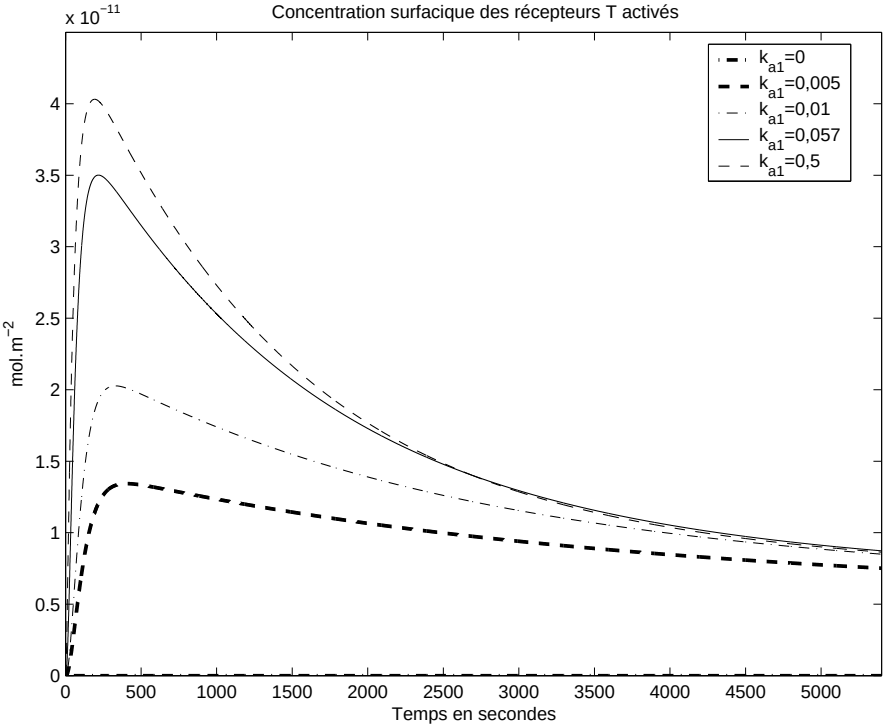
Nous utilisons, dans cette section, pour la constante de dissociation entre le TCR et le complexe p-CMH, $k_{offTL} = 0,057\ s^{-1}$, car il s'agit d'une mesure effectuée par Grakoui et al. [8] (utilisée pour les courbes du chapitre précedent). Rabinowitz et al. [42] et Qi et al. [57] ont deux façons différentes de considérer le lien entre les deux constantes de dissociation k_{offTL} et k_{a1}.

D'après Rabinowitz et al. [42] (voir §5.2.2, p. 58), $k_{a1} = k_{offTL}$, car le phénomène de dissociation entre le récepteur et le complexe peptide/CMH est le même, que le récepteur T



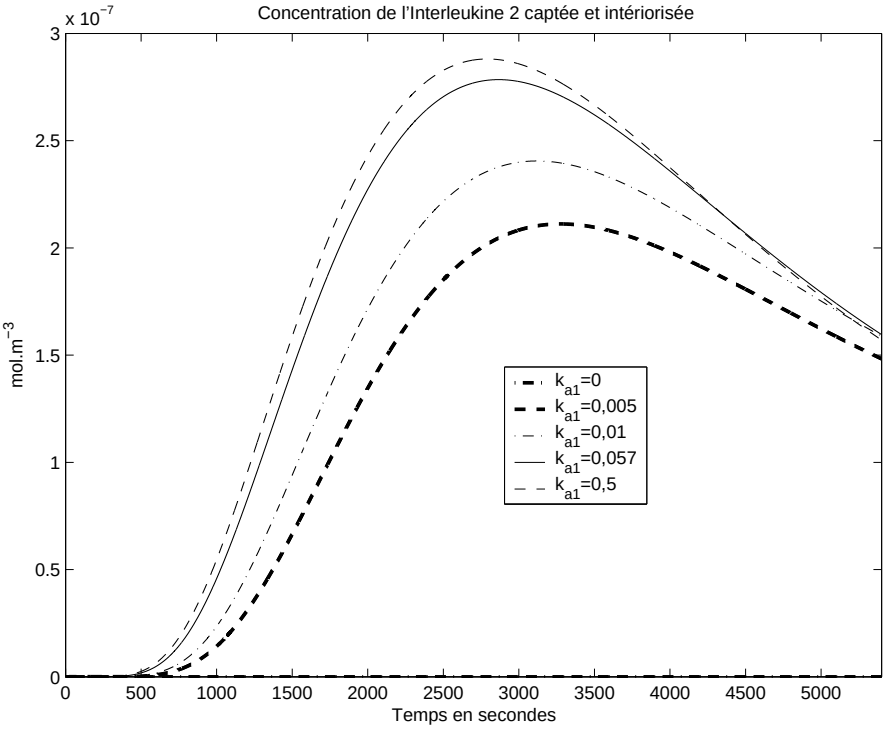
Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 1,5h (5400s), de la concentration de complexes TL* (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 5 différentes valeurs de k_{a1} : 0 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,057 (cas où $k_{a1} = k_{offTL}$) et 0,5 s^{-1}.

FIG. 11.1 – Concentration en TL* pour différentes valeurs de k_{a1}



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 1,5h (5400s), de la concentration de T* (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 5 différentes valeurs de k_{a1} : 0 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,057 (cas où $k_{a1} = k_{offTL}$) et 0,5 s^{-1}.

FIG. 11.2 – Concentration en T* pour différentes valeurs de k_{a1}



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2). La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223. Représentation, au cours du temps, pendant 1,5h (5400s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 5 différentes valeurs de k_{a1} : 0 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,057 (cas où $k_{a1} = k_{offTL}$) et 0,5 s^{-1}.

FIG. 11.3 – Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de k_{a1}

soit activé ou non.

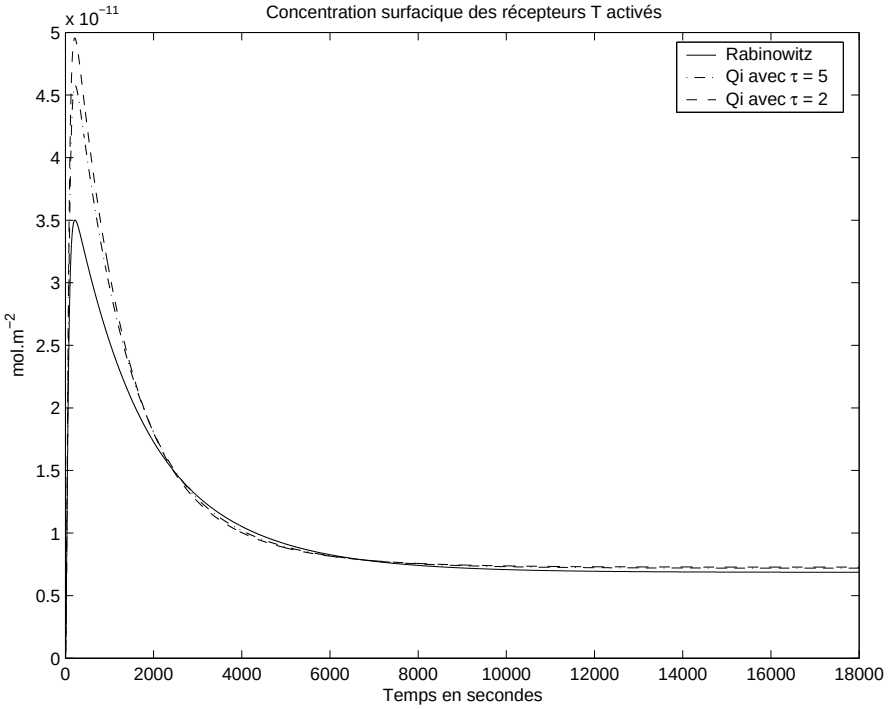
Tandis que Qi et al. [57] introduisent une probabilité $P = e^{-\tau k_{offTL}}$, où $\tau \in [2;5]s$, avec laquelle le récepteur va se dissocier. τ correspond pour les auteurs, au temps au bout duquel le TCR devient activé après la liaison avec le complexe p-CMH. k_{a1} vaut alors $P.k_{offTL}$, et k_{offTL} est remplacé par $(1-P).k_{offTL}$.
Par exemple, en choisissant pour k_{offTL} la valeur mesurée par Grakoui et al. [8] ($0,057\ s^{-1}$), cela donne pour notre modèle, en fonction de τ, $k_{a1} = 0,057e^{-0,057\tau}$ et $k_{offTL} = 0,057(1 - e^{-0,057\tau})$.

Les courbes 11.4 et 11.5 représentent, sur 5 heures d'activation, les concentrations de T* et IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour trois différentes valeurs du couple (k_{a1}, k_{offTL}) : suivant le modèle de Rabinowitz et al. [42] ou celui de Qi et al. [57] en prenant $\tau = 2\ s$ ou $\tau = 5\ s$.

Nous observons très peu de différences entre les deux résultats obtenus suivant le modèle de Qi et al. [57].

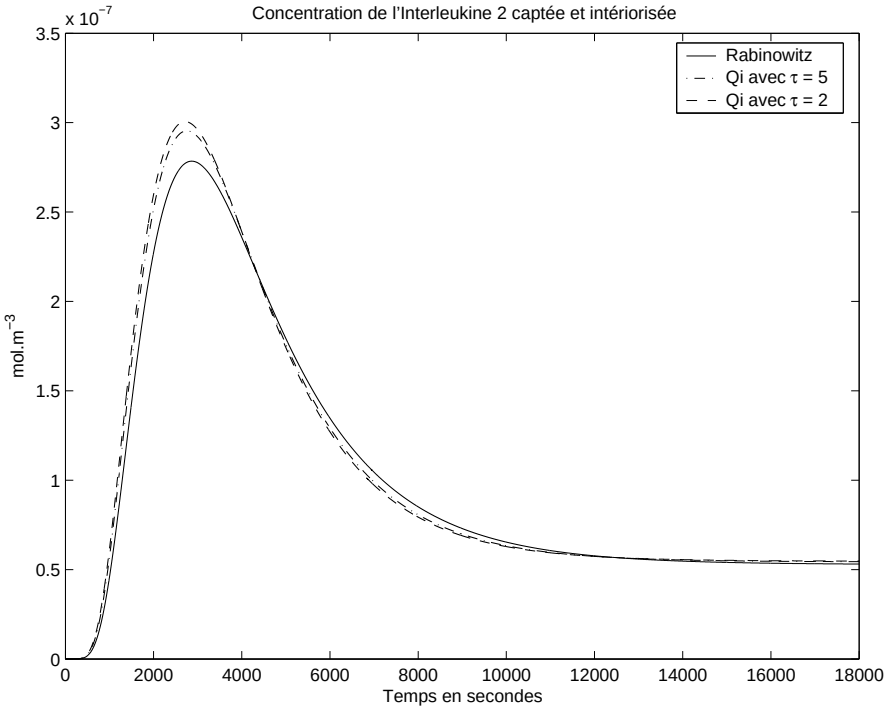
Le tableau 11.1 indique, pour chaque valeur testée pour le paramètre k_{a1}, la valeur maximale obtenue pour la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$, et le nombre de secondes après le début de l'activation qu'il a fallu pour obtenir ce maximum.

L'augmentation de k_{a1} permet l'obtention du maximum pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ plus rapidement. Mais pour des valeurs de k_{a1} comprises entre 0,057 et 1 s^{-1}, le maximum de $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ et le temps mis pour l'atteindre sont assez proches. La contribution de ce



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de TCR activés (T*, en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 3 différentes valeurs pour le couple (k_{a1} ; k_{offTL}) : cas où $k_{a1} = k_{offTL}$ (Rabinowitz et al. [42]) et suivant l'exemple de Qi et al. [57], avec $\tau = 5$ s ou $\tau = 2$ s.

FIG. 11.4 – Concentration en T* pour différentes valeurs de k_{a1} et k_{offTL}



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$^{*i}_{M}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 3 différentes valeurs pour le couple (k_{a1} ; k_{offTL}) : cas où $k_{a1} = k_{offTL}$ (Rabinowitz et al. [42]) et suivant l'exemple de Qi et al. [57], avec $\tau = 5$ s ou $\tau = 2$ s.

FIG. 11.5 – Concentration de IL2-IL2R$^{*i}_{M}$ pour différentes valeurs de k_{a1} et k_{offTL}

Paramètre k_{a1} (s^{-1})	Paramètre k_{offTL} (s^{-1})	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
0	0,057	0	-
0,005	0,057	2,11	3277
0,01	0,057	2,40	3119
Sur le modèle de Rabinowitz et al. [42] :			
0,057	0,057	2,78	2866
0,5	0,057	2,88	2791
1	0,057	2,89	2786
Sur le modèle de Qi et al. [57] avec $\tau = 5$:			
0,0429	0,0141	2,95	2756
avec $\tau = 2$:			
0,0509	0,0061	3	2717

TAB. 11.1 – Effets de la variation des paramètres k_{a1} et k_{offTL} sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

paramètre à l'activation n'est donc plus effective pour $k_{a1} > 0,057$.

11.1.2 Paramètre k_{p3}

Le paramètre k_{p3} (en s^{-1}) est la constante de production de l'interleukine 2 à partir du CD69 activé et intériorisé :

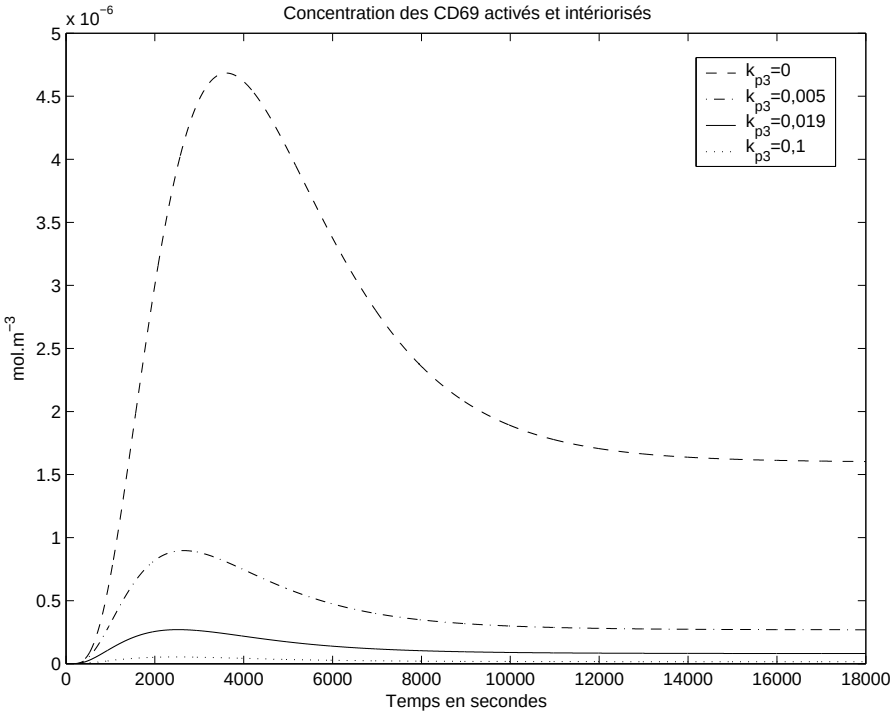
$$CD69^{*i} \xrightarrow{k_{p3}} IL2 \tag{7.19}$$

Nous n'avons pas de données de la littérature sur cette constante.

Les courbes ci-dessous (FIG. 11.6, 11.7 et 11.8) représentent les concentrations de CD69^{*i}, IL-2, et IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour 4 valeurs de k_{p3} : 0 ; 0,005 ; 0,019 (valeur utilisée dans le §10.1) et 0,1 s^{-1}.

La durée observée est de 5 heures après le début de l'activation.

Quand k_{p3} augmente, la concentration en CD69^{*i} diminue (le CD69^{*i} est plus rapidement consommé), et le maximum obtenu pour la concentration en IL-2 (ou IL2-IL2R$_M^{*i}$) augmente.



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2). La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223. Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de CD69^{*i} (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 5 différentes valeurs de k_{p3} : 0 ; 0,005 ; 0,019 (valeur utilisée §10.1) et 0,1 s^{-1}.

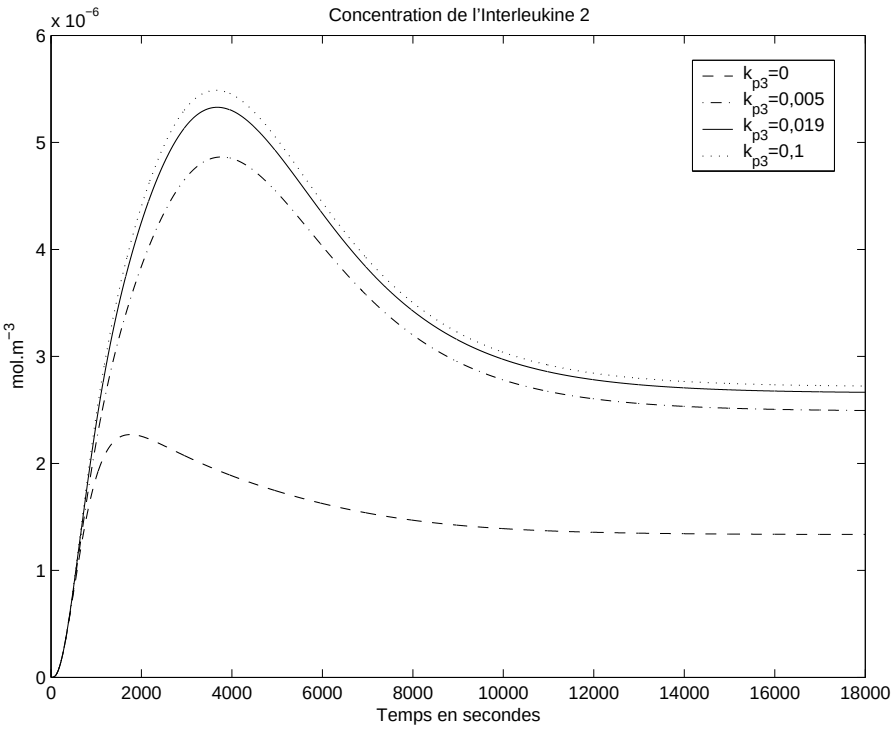
FIG. 11.6 – Concentration de CD69^{*i} pour différentes valeurs de k_{p3}

Pour k_{p3} nul, il y a tout de même une production d'interleukine 2. Ceci est dû au paramètre k_{m3} qui a été introduit car le rôle *exclusif* du CD69 dans la production de l'interleukine 2 n'a pas été établi :

$$T^{*i} \xrightarrow{k_{m3}} IL2 \tag{7.7}$$

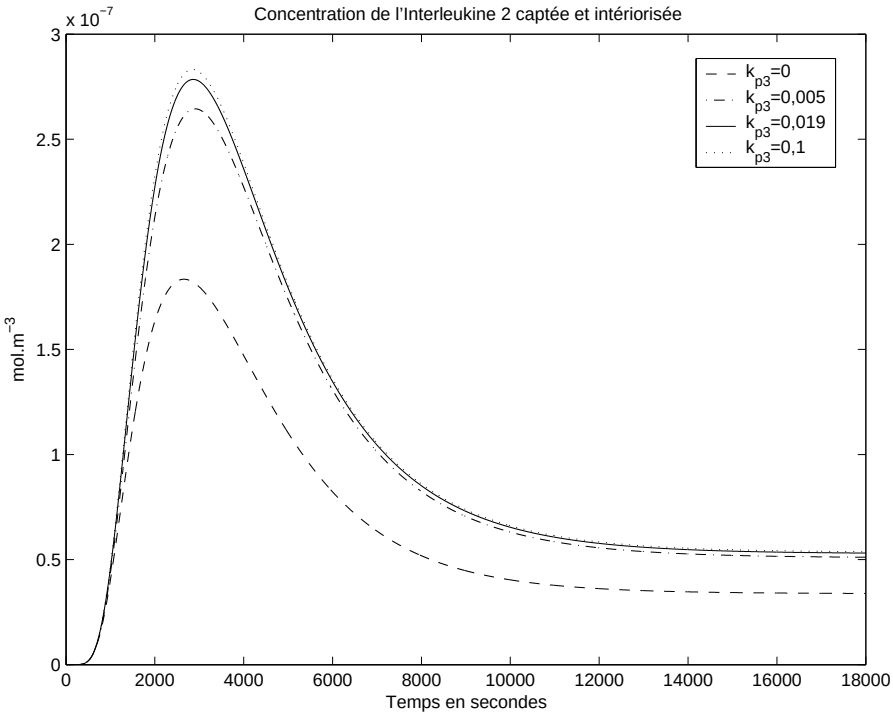
Ici, nous avons $k_{m3} = 10^{-4}\ s^{-1}$ (voir Annexe C, p. 223).

Les courbes se confondent pour $k_{p3} = 0,1\ s^{-1}$, $k_{p3} = 0,5\ s^{-1}$ et $k_{p3} = 1\ s^{-1}$. L'influence de k_{p3} est donc limitée (du moins pour ce jeu de paramètres, Annexe C).



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de IL2 (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 5 différentes valeurs de k_{p3} : 0 ; 0,005 ; 0,019 (valeur utilisée §10.1) et 0,1 s^{-1}.

FIG. 11.7 – Concentration en IL-2 pour différentes valeurs de k_{p3}



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 5 différentes valeurs de k_{p3} : 0 ; 0,005 ; 0,019 (valeur utilisée §10.1) et 0,1 s^{-1}.

FIG. 11.8 – Concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de k_{p3}

Dans le tableau 11.2, nous avons répertorié pour chacune des valeurs testées pour k_{p3}, le maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$. Globalement, à partir du moment où k_{p3} est non nul, ce maximum, et le temps mis pour l'atteindre, reste d'un même ordre de grandeur, il n'y a pas de grandes variations.
Ce paramètre n'a pas une grande influence sur la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$, et donc sur le résultat de l'activation sur le lymphocyte T.

Paramètre k_{p3} (s^{-1})	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
0	1,83	2657
0,005	2,64	2910
0,019	2,78	2866
0,1	2,83	2850
0,5	2,84	2846
1	2,84	2846

Tab. 11.2 – Effets de la variation du paramètre k_{p3} sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

11.1.3 Paramètre $[L]$

Le paramètre $[L]$ représente la quantité de complexes p-CMH disponibles dans la synapse. Il intervient aux premières étapes de l'activation :

$$T + L \underset{k_{offTL}}{\overset{k_{onTL}}{\rightleftharpoons}} TL \tag{7.1}$$

La quantité de complexes p-CMH disponibles est limitante pour l'activation (Valitutti et al. [7]). Nous cherchons à vérifier ce fait avec notre modèle.

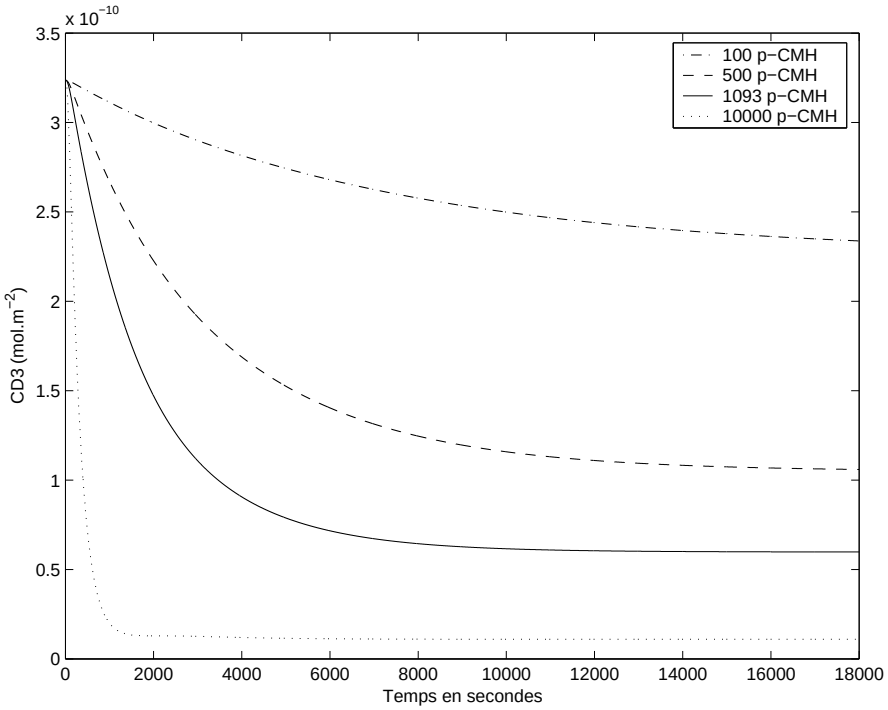
Les graphes 11.9 et 11.10 représentent les concentrations de CD3 et IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour 4 valeurs de $[L]$ telles que le nombre de complexes p-CMH dans la synapse soit de 100 ; 500 ; 1093 et 10000.

La disparition du CD3 est plus rapide en présence de nombreux complexes p-CMH.

Dans le tableau 11.3, nous avons ajouté les résultats obtenus pour 50, 10 ou aucun complexes peptide/CMH dans la synapse. Le maximum de $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ augmente, et est obtenu de plus en plus rapidement, avec l'augmentation de complexes p-CMH dans la synapse de la CPA. De plus une faible quantité de p-CMH (10 complexes dans la synapse) entraîne une très faible concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (au maximum $0,16.10^{-7}$ $mol.m^{-3}$).

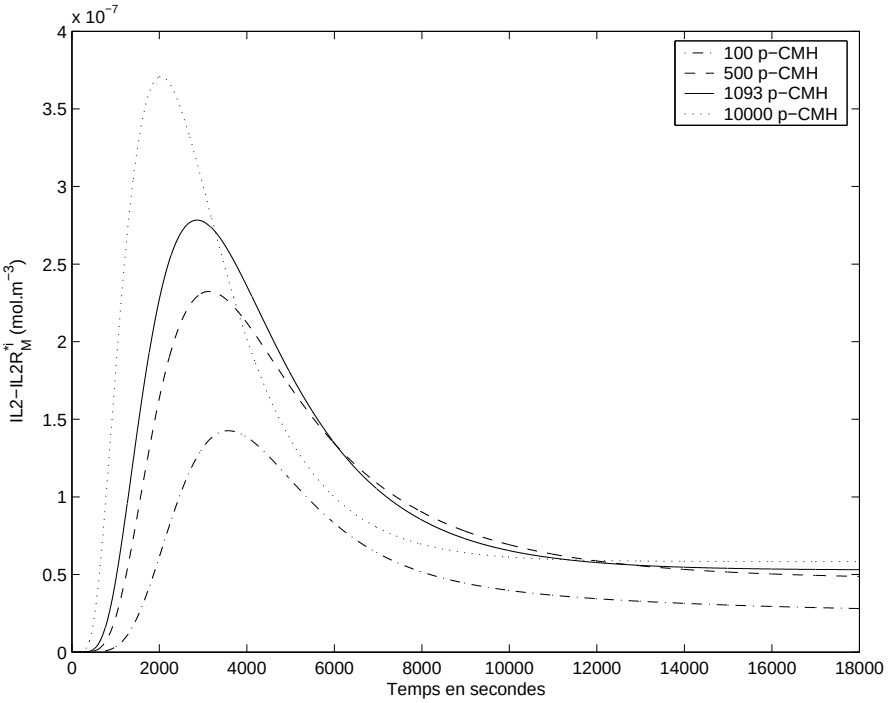
La quantité d'IL-2 intériorisée est plus grande et cette assimilation est plus rapide quand la quantité de p-CMH disponible augmente.

Ce paramètre, $[L]$, a beaucoup d'influence sur le résultat de la résolution numérique de notre modèle d'activation.



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de CD3 (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 4 différentes valeurs de $[L]$ telles que le nombre de complexes p-CMH dans la synapse soit de 100 ; 500 ; 1093 et 10000.

FIG. 11.9 – Concentration de CD3 pour différentes valeurs de $[L]$



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 4 différentes valeurs de $[L]$ telles que le nombre de complexes p-CMH dans la synapse soit de 100 ; 500 ; 1093 et 10000.

FIG. 11.10 – Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de $[L]$

Complexes p-CMH dans la synapse	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
0	0	-
10	0,16	4917
50	1,02	3883
100	1,43	3580
500	2,32	3138
1093	2,78	2866
10000	3,71	2038

TAB. 11.3 – Effets de la variation du paramètre $[L]$ sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

11.1.4 Paramètres k_{onTL} et k_{offTL}

Les constantes d'association et de dissociation définissent l'affinité du TCR pour son ligand, le complexe p-CMH. Ainsi, pour un même peptide, si le TCR est non spécifique, il n'y a pas d'adhésion (le TCR est dit antagoniste), si le TCR est spécifique, il y a adhésion (le TCR est dit agoniste), et si il reconnaît en partie le peptide, l'adhésion existe mais elle est moins stable (le TCR est alors agoniste faible).
Ces constantes interviennent dans le modèle d'activation, par cette réaction :

$$T + L \underset{k_{offTL}}{\overset{k_{onTL}}{\rightleftharpoons}} TL \tag{7.1}$$

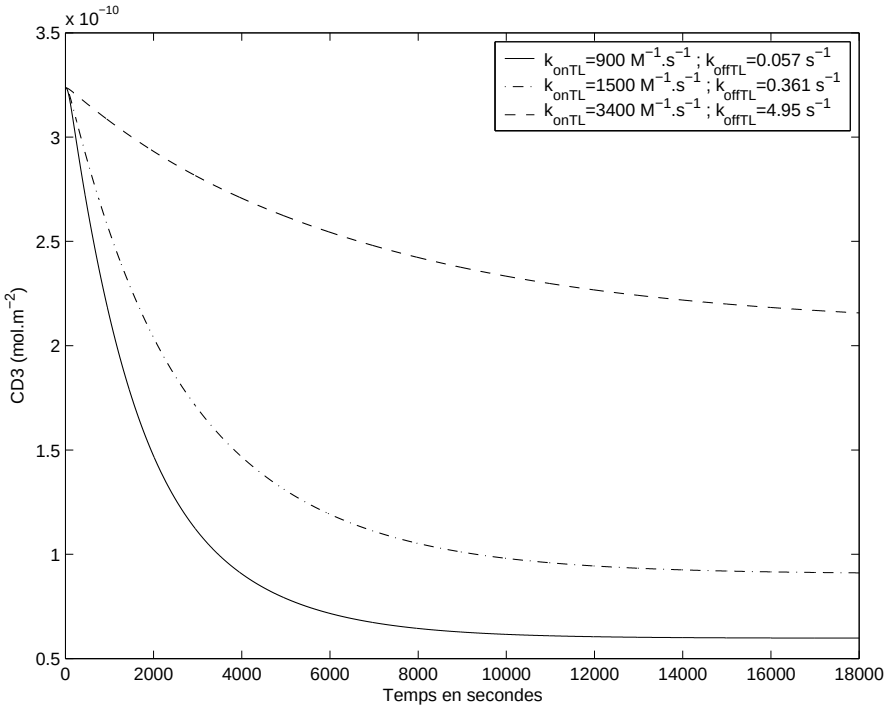
Les graphes 11.11 et 11.12 représentent les concentrations de CD3 et IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour trois couples de valeurs mesurées par Grakoui et al. [8] (voir aussi §8.2, p. 97), pour des TCR confrontés à un même peptide (mais d'affinités différentes pour ce peptide) :

- $k_{onTL} = 900\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 0,057\ s^{-1}$ pour un TCR agoniste (spécifique),
- $k_{onTL} = 1500\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 0,361\ s^{-1}$ pour un TCR agoniste faible,
- $k_{onTL} = 3400\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 4,95\ s^{-1}$ pour un TCR antagoniste (non spécifique).

Le couple de paramètres (k_{onTL}, k_{offTL}) peut donc définir la spécificité du lymphocyte (décrit par un jeu de paramètres) pour un antigène donné. Dans ce cas, nous considérons donc trois lymphocytes face au même peptide.

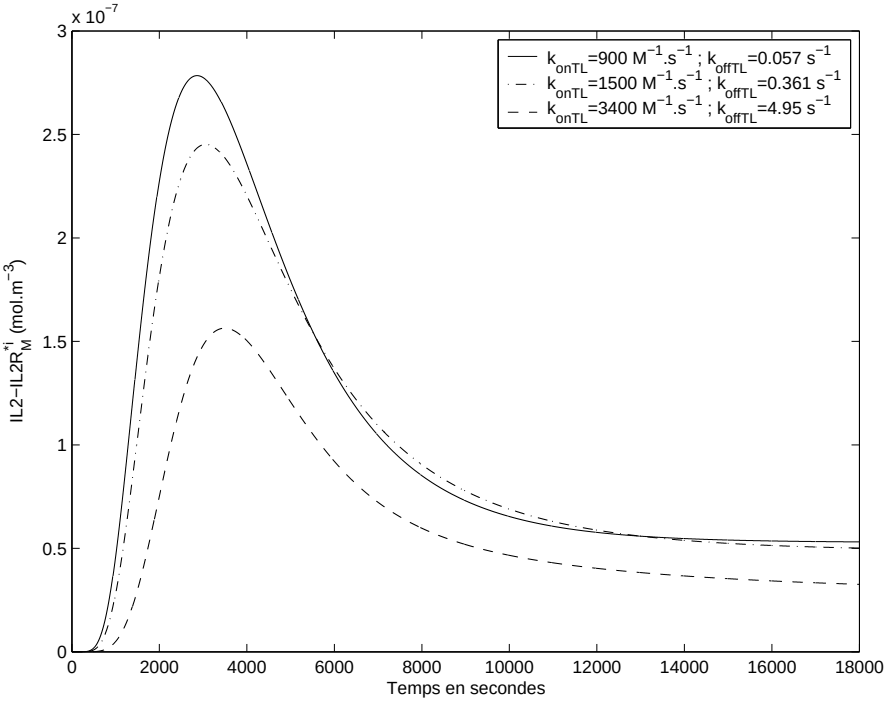
La concentration en CD3 diminue plus rapidement pour le couple de paramètres correspondant au TCR agoniste ($k_{onTL} = 900\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 0,057\ s^{-1}$).

La quantité d'IL-2 intériorisée est plus grande, également pour le cas du couple de paramètres correspondant au TCR agoniste ($k_{onTL} = 900\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 0,057\ s^{-1}$).
Le maximum pour la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$, et le temps mis pour l'atteindre, sont indiqués, pour chaque couple (k_{onTL}, k_{offTL}), dans le tableau 11.4. Si l'on considère la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ comme le signal intégré par le lymphocyte, notre modèle décrit bien le fait que pour un lymphocyte T antagoniste envers un peptide donné, la quantité de signal est moindre que pour un lymphocyte T spécifique de ce peptide.



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de CD3 (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 3 différentes valeurs (prises dans Grakoui et al. [8]) pour le couple (k_{onTL}, k_{offTL}) : $(900\ M^{-1}.s^{-1}; 0,057\ s^{-1})$, $(1500\ M^{-1}.s^{-1}; 0,361\ s^{-1})$, $(3400\ M^{-1}.s^{-1}; 4,95\ s^{-1})$.

FIG. 11.11 – Concentration de CD3 pour 3 couples (k_{onTL}, k_{offTL})



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 3 différentes valeurs (prises dans Grakoui et al. [8]) pour le couple (k_{onTL}, k_{offTL}) : $(900\ M^{-1}.s^{-1}; 0,057\ s^{-1})$, $(1500\ M^{-1}.s^{-1}; 0,361\ s^{-1})$, $(3400\ M^{-1}.s^{-1}; 4,95\ s^{-1})$.

FIG. 11.12 – Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour 3 couples (k_{onTL}, k_{offTL})

Paramètre k_{onTL} ($M^{-1}.s^{-1}$)	Paramètre k_{offTL} (s^{-1})	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
900	0,057	2,78	2866
1500	0,361	2,45	3065
3400	4,95	1,56	3499

TAB. 11.4 – Effets de la variation des paramètres k_{onTL} et k_{offTL} sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

11.2 Influence des conditions initiales

Dans cette partie, nous faisons varier des conditions initiales et regardons l'influence de ces variations sur le comportement de notre modèle. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux conditions initiales en TCR et en IL-2, les deux protéines les plus importantes pour l'activation du lymphocyte T.

11.2.1 Récepteurs T

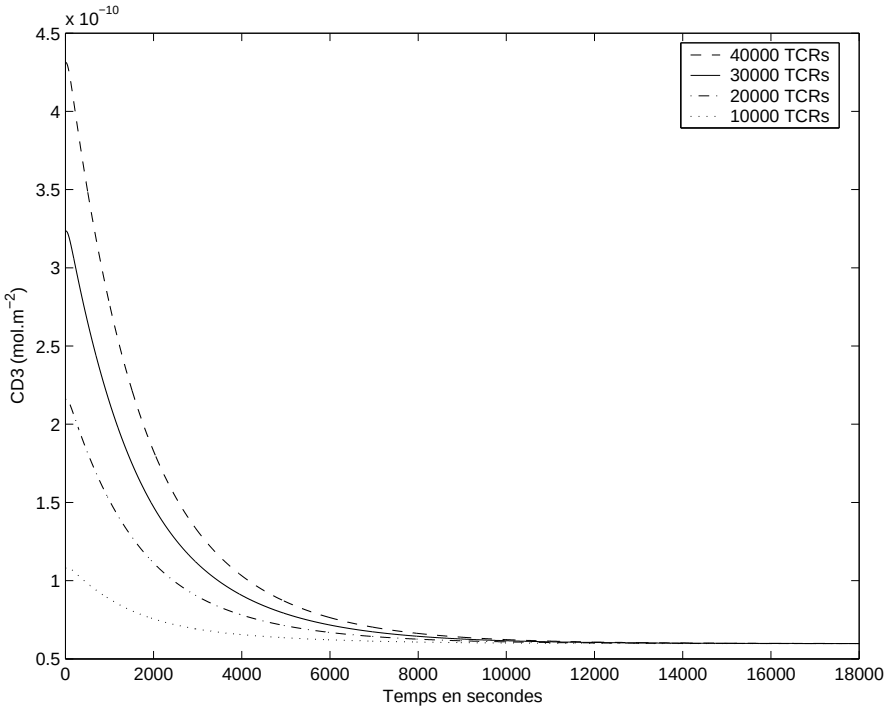
La quantité initiale de récepteurs T sur le lymphocyte est un paramètre important car si elle n'est pas suffisante, le lymphocyte ne pourra pas s'activer.

Les graphes 11.13 et 11.14 représentent les concentrations de CD3 et de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes quantités de TCR initiales : 10000 ; 20000 ; 30000 et 40000 TCR présents à la surface du lymphocyte. Le tableau 11.5 indique, pour ces densités initiales, le maximum obtenu pour la concentration en interleukine 2 captée et intériorisé, et le temps mis pour atteindre ce maximum. Nous y avons ajouté les résultats de deux autres conditions initiales : aucun TCR au temps 0 sur le lymphocyte et 5000 TCR au temps 0 sur le lymphocyte.

Le maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ est non nul ($0,53.10^{-7}$ $mol.m^{-3}$) pour la condition initiale en TCR nulle (TAB. 11.5), car nous avons conservé la constante de production des récepteurs T ($s = 10^{-4}$ s^{-1}).

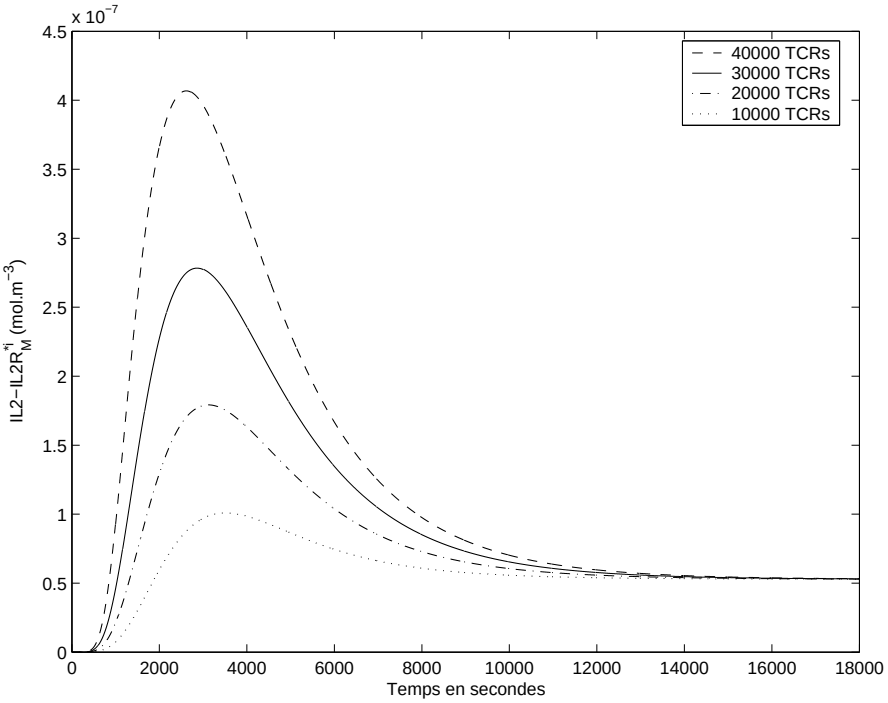
Le maximum de la concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ augmente avec la quantité initiale de TCR (TAB. 11.5). Pour chacune des concentrations (FIG. 11.13 et 11.14), les courbes se stabilisent au même point.

La condition initiale en TCR a également beaucoup d'influence sur le résultat des simulations effectuées avec le modèle d'activation du lymphocyte T.



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de CD3 (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 4 différentes conditions initiales en TCR : 10000 ; 20000 ; 30000 et 40000.

FIG. 11.13 – Concentration de CD3 pour différentes valeurs de TCR(t=0)



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 4 différentes conditions initiales en TCR : 10000 ; 20000 ; 30000 et 40000.

FIG. 11.14 – Concentration de IL2-IL2R$_M^{*i}$ pour différentes valeurs de TCR(t=0)

Nombre de TCR à t = 0	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
0	0,53	18000
5000	0,69	3946
10000	1,01	3516
20000	1,79	3123
30000	2,78	2866
40000	4,07	2620

TAB. 11.5 – Effets de la variation de TCR(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

11.2.2 IL-2 et son récepteur IL2R$_M$

L'interleukine 2 est un facteur important dans l'activation des lymphocytes T (§3.2.14, p. 31).

Condition initiale en IL-2

Nous avons d'abord regardé ce qui se passe pour diverses concentrations en IL-2 à t=0.

Nous avons comparé 7 concentrations initiales allant de 10^{-6} à 10^{-1} $mol.m^{-3}$, et 0 $mol.m^{-3}$.

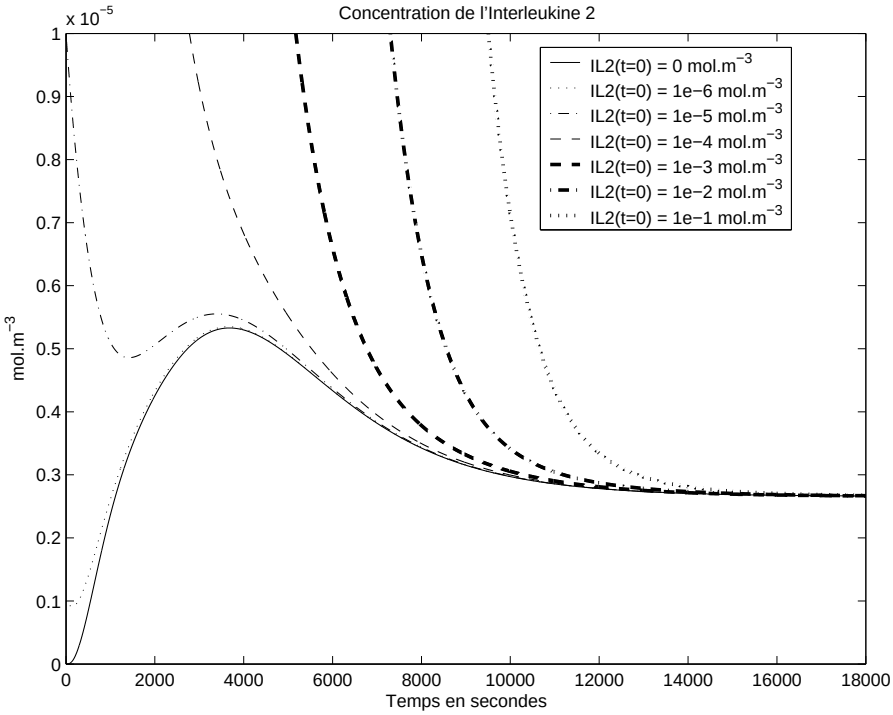
Les figures 11.15, 11.16 et 11.17 représentent les 7 courbes obtenues pour la concentration en IL-2, celles en IL2R$_M$ et IL2-IL2R$_M^{*i}$.

Pour faciliter la visualisation des courbes, certains graphes ont été réduits sur l'axe des ordonnées, ce qui explique que le point de départ de certaines courbes (comme sur la figure 11.15) ne soient pas apparents.

La concentration $[IL2]$ rejoint l'équilibre dans un délai plus long quand sa valeur initiale est plus élevée.

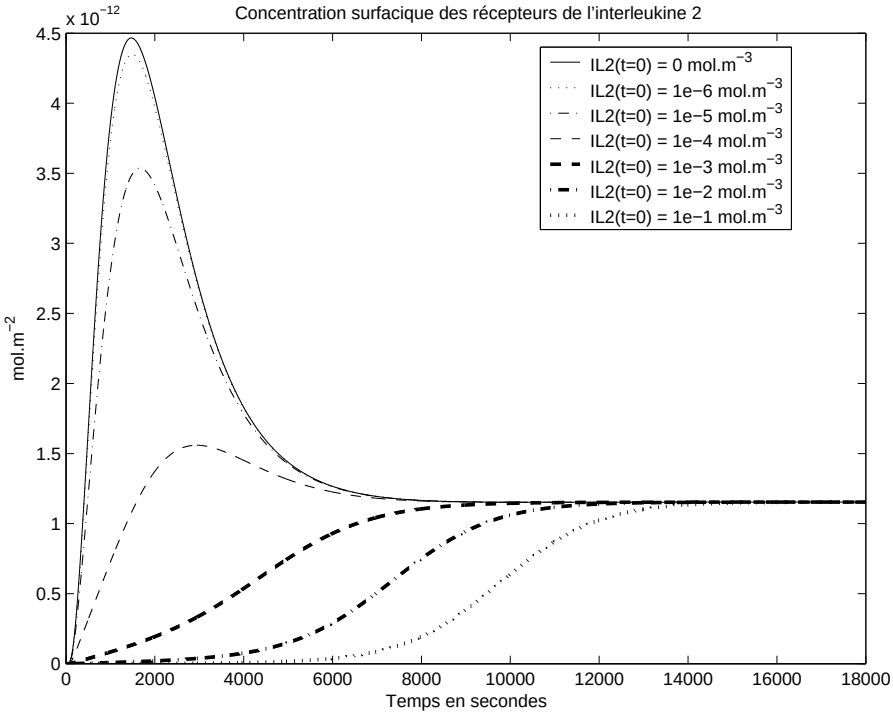
Les récepteurs membranaires de l'interleukine 2 (IL2R$_M$) sont consommés plus rapidement en présence d'IL-2 dans le milieu extérieur (FIG. 11.16).

La concentration en IL-2 captée et intériorisée par le lymphocyte T ($[IL2 - IL2R_M^{*i}]$) voit son maximum augmenter avec la quantité initiale en IL-2 (TAB. 11.6). Elle l'atteint également plus rapidement.



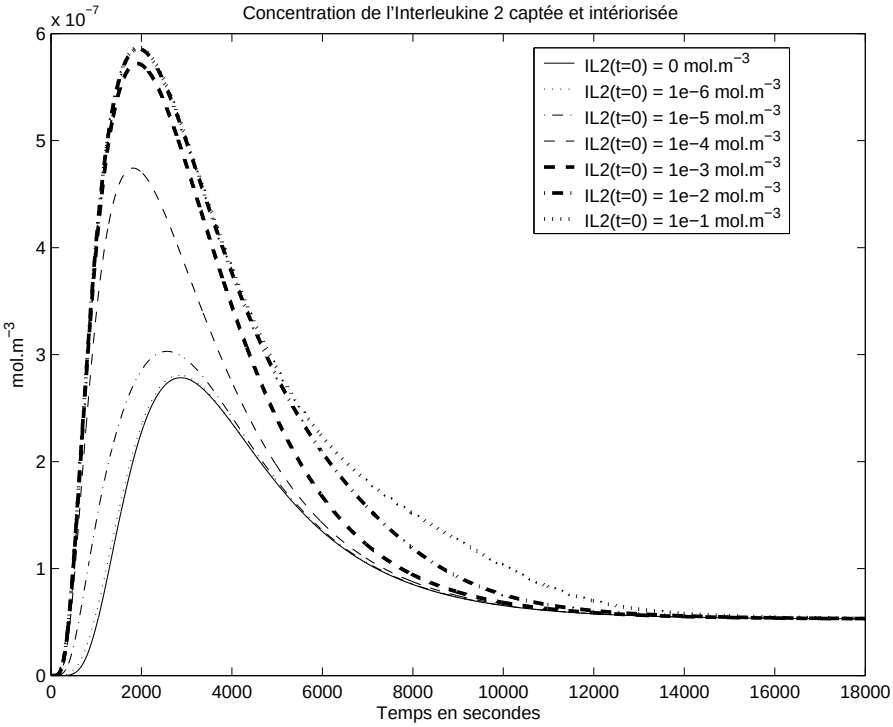
Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2 (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2]$ allant de 10^{-6} à 10^{-1} $mol.m^{-3}$, et 0 $mol.m^{-3}$.

FIG. 11.15 – $[IL2]$ pour différentes concentrations d'IL2 au départ



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2R$_M$ (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2]$ allant de 10^{-6} à 10^{-1} $mol.m^{-3}$, et 0 $mol.m^{-3}$.

FIG. 11.16 – $[IL2R_M]$ pour différentes concentrations d'IL2 au départ



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2]$ allant de 10^{-6} à 10^{-1} $mol.m^{-3}$, et 0 $mol.m^{-3}$.

FIG. 11.17 – $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2 au départ

$[IL2]$ à t = 0 (mol.m^{-3})	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
0	2,78	2866
10^{-6}	2,81	2839
10^{-5}	3,03	2568
10^{-4}	4,74	1820
10^{-3}	5,72	1906
10^{-2}	5,86	1933
10^{-1}	5,87	1936

TAB. 11.6 – Effets de la variation de $[IL2]$(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

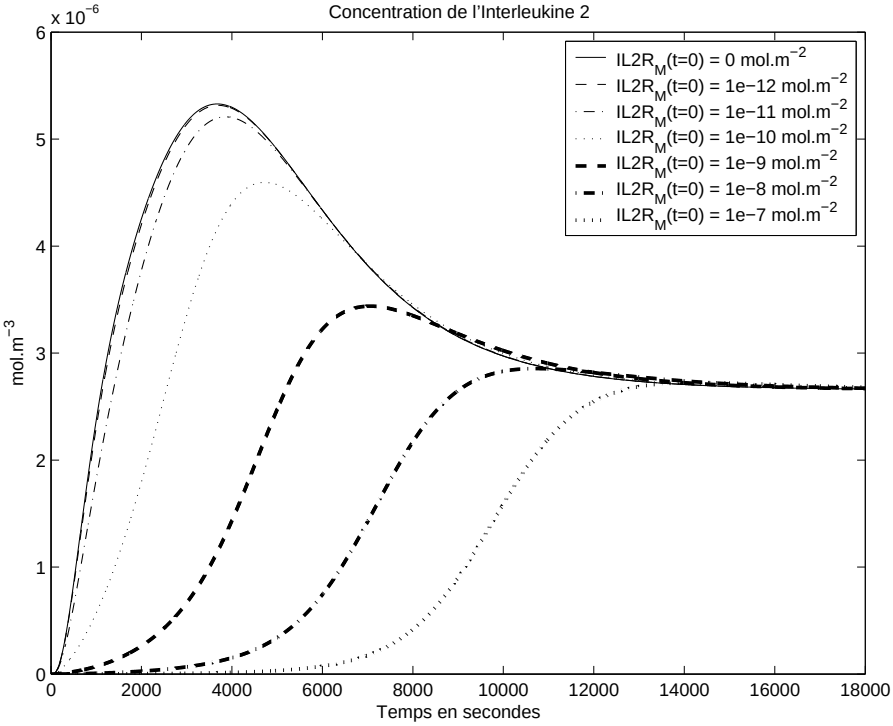
Condition initiale en IL2R$_M$

Nous avons ensuite comparé 7 concentrations initiales en récepteurs membranaires de l'IL-2 (IL2R$_M$), allant de 10^{-12} à 10^{-7} $mol.m^{-2}$ et 0 $mol.m^{-2}$.

Avec le choix de nos paramètres, une concentration de 10^{-11} $mol.m^{-2}$ correspond à environ 927 molécules (CD25) sur la cellule.

Les figures 11.18, 11.19 et 11.20 représentent les 7 courbes obtenues pour la concentration en IL-2, celles en IL2R$_M$, et IL2-IL2R$_M^{*i}$.

L'IL-2 est consommée d'autant plus rapidement que la quantité initiale de récepteurs est élevée. Elle n'a pas le temps de s'accumuler dans le milieu extérieur (jusqu'à atteindre le point d'équilibre), d'où la disparition, au fil des courbes, du pic d'IL-2.

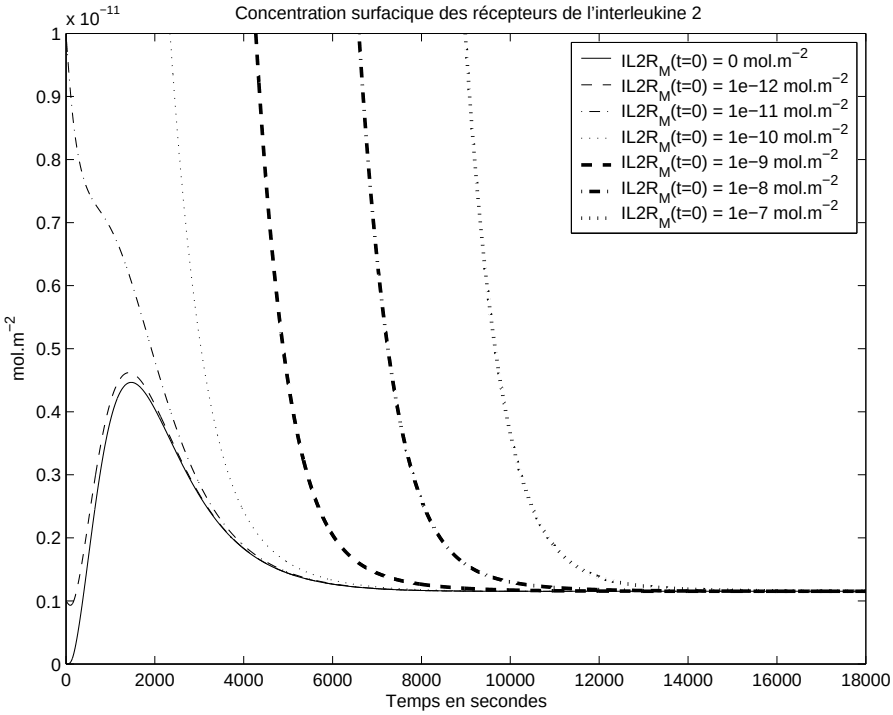


Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2). La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223. Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2 (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2R_M]$ allant de 10^{-12} à 10^{-7} $mol.m^{-2}$, et 0 $mol.m^{-3}$.

FIG. 11.18 – $[IL2]$ pour différentes concentrations d'IL2R$_M$ au départ

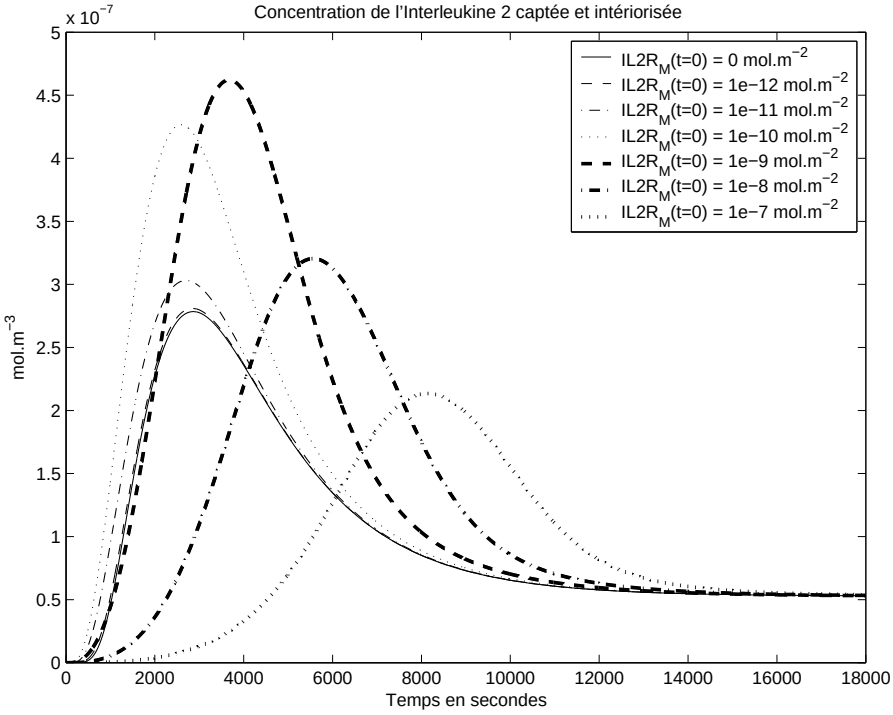
Les pics de $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ se décalent, de façon cohérente avec le décalage visible sur les courbes d'IL-2 (TAB. 11.7). Une concentration surfacique élevée en récepteur IL2R$_M$ entraîne pour notre modèle, un maximum de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ de plus en plus élevé, et obtenu de plus en plus tôt. Mais à partir d'une concentration surfacique supérieure à 10^{-10} $mol.m^{-2}$, ce maximum diminue et arrive plus tard.

Dans notre modèle, une trop grande concentration initiale en IL2R$_M$ peut nuire à l'activation du lymphocyte.



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2R$_M$ (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2R_M]$ allant de 10^{-12} à 10^{-7} $mol.m^{-2}$, et 0 $mol.m^{-3}$.

FIG. 11.19 – $[IL2R_M]$ pour différentes concentrations d'IL2R$_M$ au départ



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2R_M]$ allant de 10^{-12} à 10^{-7} $mol.m^{-2}$, et 0 $mol.m^{-3}$.

FIG. 11.20 – $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2R$_M$ au départ

$[IL2R_M]$ à t = 0 (mol.m^{-2})	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
0	2,78	2866
10^{-12}	2,81	2848
10^{-11}	3,03	2701
10^{-10}	4,27	2591
10^{-9}	4,62	3675
10^{-8}	3,20	5564
10^{-7}	2,13	8140

TAB. 11.7 – Effets de la variation de $[IL2R_M]$(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

Condition initiale en IL-2 et IL2R$_M$

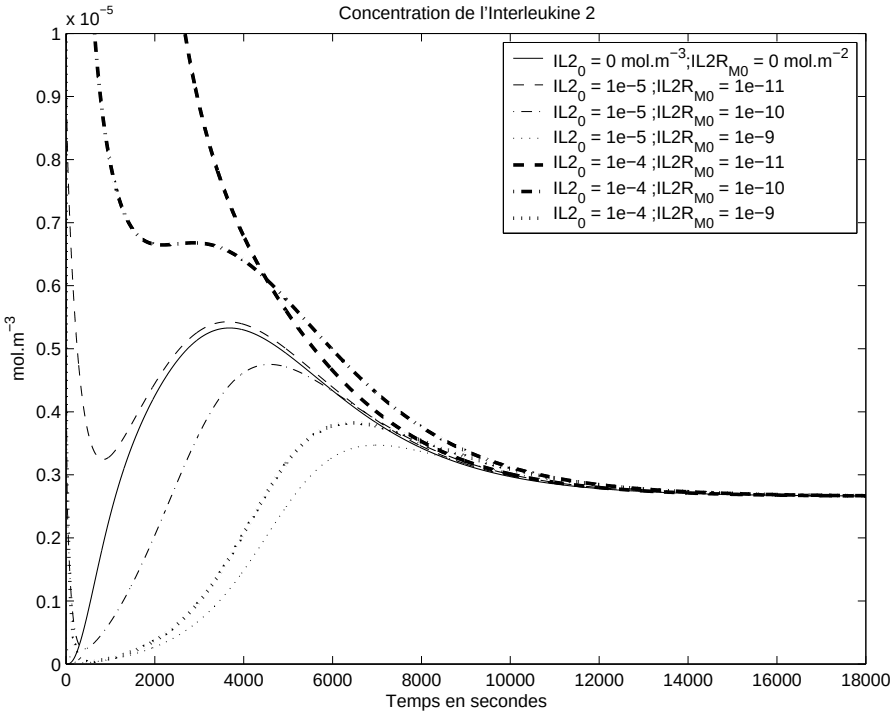
Nous avons comparé 7 couples de concentrations initiales, afin de tester la combinaison de ces deux facteurs (IL-2 et IL2R$_M$) :

- ($[IL2]_0 = 0\ mol.m^{-3}$; $[IL2R_M]_0 = 0\ mol.m^{-2}$),
- ($[IL2]_0 = 10^{-5}\ mol.m^{-3}$; $[IL2R_M]_0 = 10^{-11}\ mol.m^{-2}$),
- ($[IL2]_0 = 10^{-5}\ mol.m^{-3}$; $[IL2R_M]_0 = 10^{-10}\ mol.m^{-2}$),
- ($[IL2]_0 = 10^{-5}\ mol.m^{-3}$; $[IL2R_M]_0 = 10^{-9}\ mol.m^{-2}$),
- ($[IL2]_0 = 10^{-4}\ mol.m^{-3}$; $[IL2R_M]_0 = 10^{-11}\ mol.m^{-2}$),
- ($[IL2]_0 = 10^{-4}\ mol.m^{-3}$; $[IL2R_M]_0 = 10^{-10}\ mol.m^{-2}$), et
- ($[IL2]_0 = 10^{-4}\ mol.m^{-3}$; $[IL2R_M]_0 = 10^{-9}\ mol.m^{-2}$).

Les figures 11.21, 11.22, 11.23 et 11.24 représentent les 7 courbes obtenues pour la concentration en IL-2, en IL2R$_M$, et IL2-IL2R$_M^{*i}$ (FIG. 11.23 et 11.24).

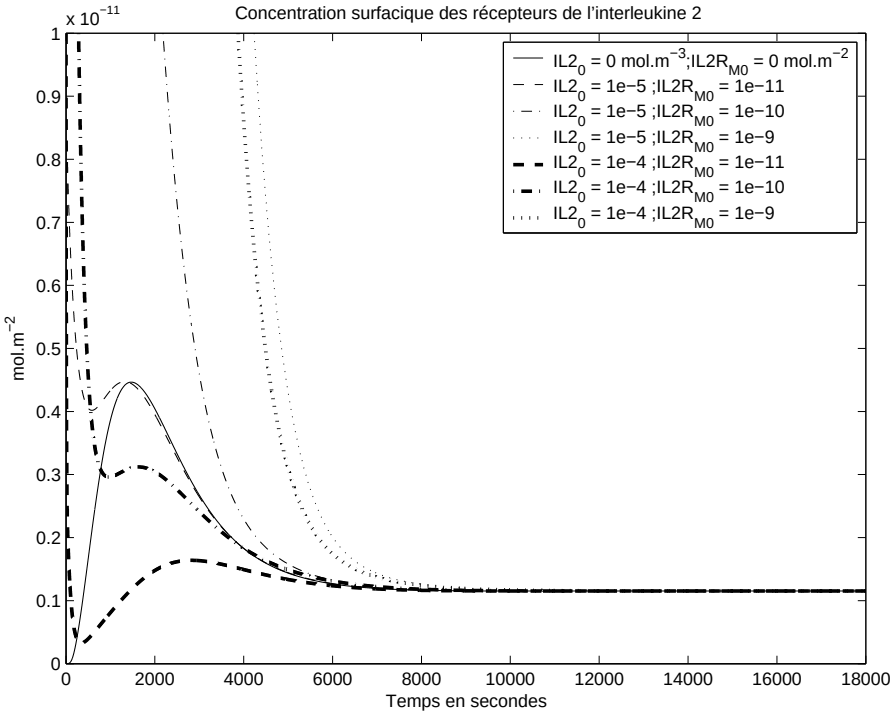
La différence entre les deux graphes 11.23 et 11.24 se situe au niveau de la borne maximum imposée à l'axe des ordonnées. Le graphe à gauche donne toutes les courbes de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$, et le graphe à droite montre les mêmes courbes mais pour une échelle plus petite en ordonnée, ce qui permet de voir les détails.

Les pics de $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ apparaissent plus tôt et le "signal" est plus fort quand on commence en présence d'IL-2 et de récepteurs (TAB. 11.8).



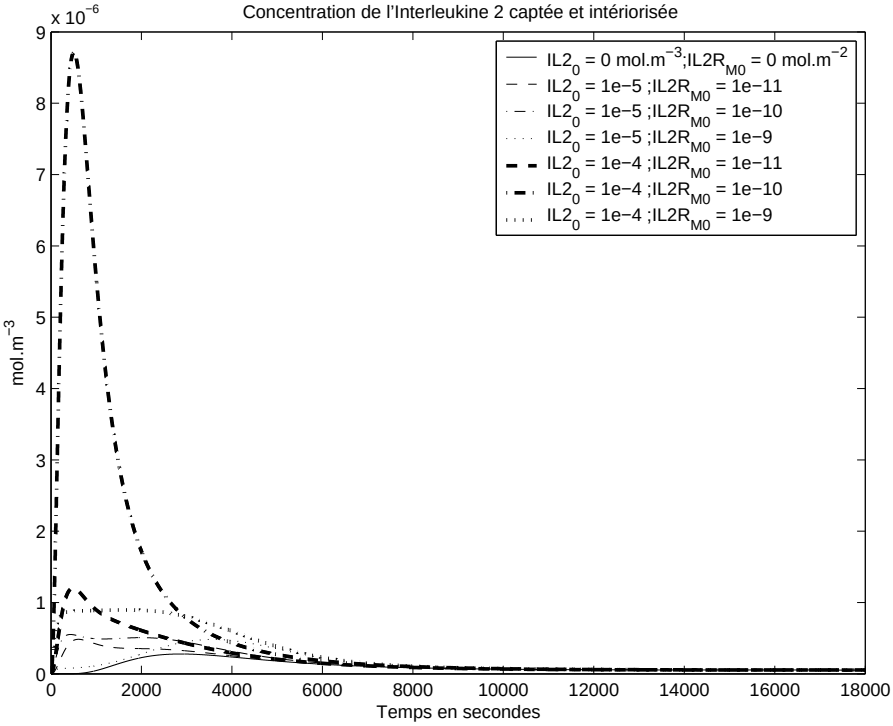
Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2 (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2]$ et $[IL2R_M]$.

FIG. 11.21 – $[IL2]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2R$_M$ (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2]$ et $[IL2R_M]$.

FIG. 11.22 – $[IL2R_M]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ

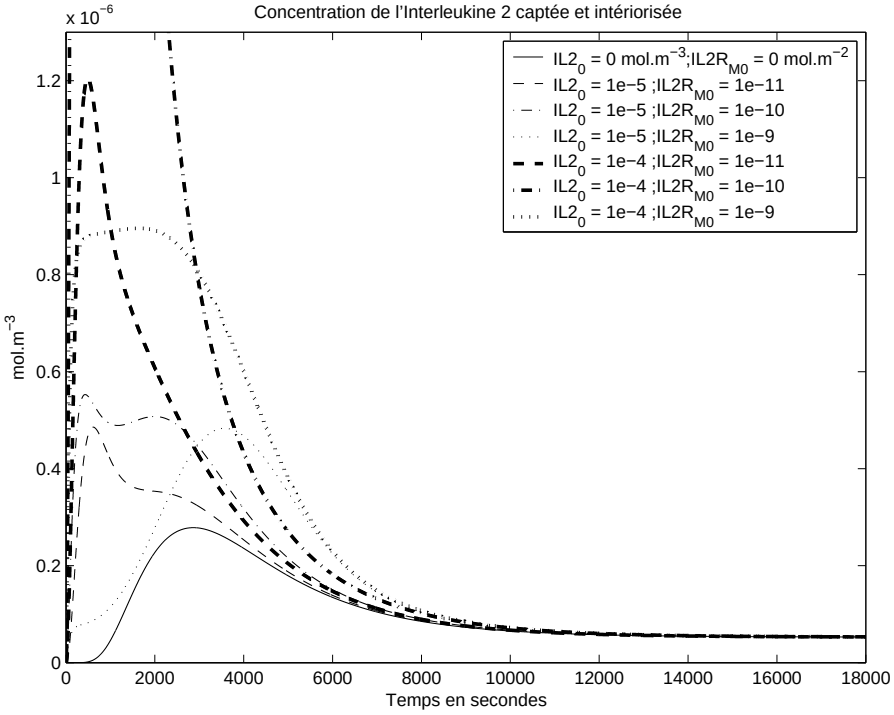


Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2]$ et $[IL2R_M]$.

FIG. 11.23 – $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ

$[IL2]$ à t = 0 (mol.m^{-3})	$[IL2R_M]$ à t = 0 (mol.m^{-2})	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
0	0	2,78	2866
10^{-5}	10^{-11}	4,86	612
10^{-5}	10^{-10}	5,53	433
10^{-5}	10^{-9}	4,83	3572
10^{-4}	10^{-11}	12,04	490
10^{-4}	10^{-10}	87,08	506
10^{-4}	10^{-9}	8,96	1642

TAB. 11.8 – Effets de la variation de $[IL2]$(t=0) et $[IL2R_M]$(t=0) sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 7 différentes conditions initiales en $[IL2]$ et $[IL2R_M]$.

FIG. 11.24 – $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ pour différentes concentrations d'IL2 et d'IL2R$_M$ au départ (Zoom)

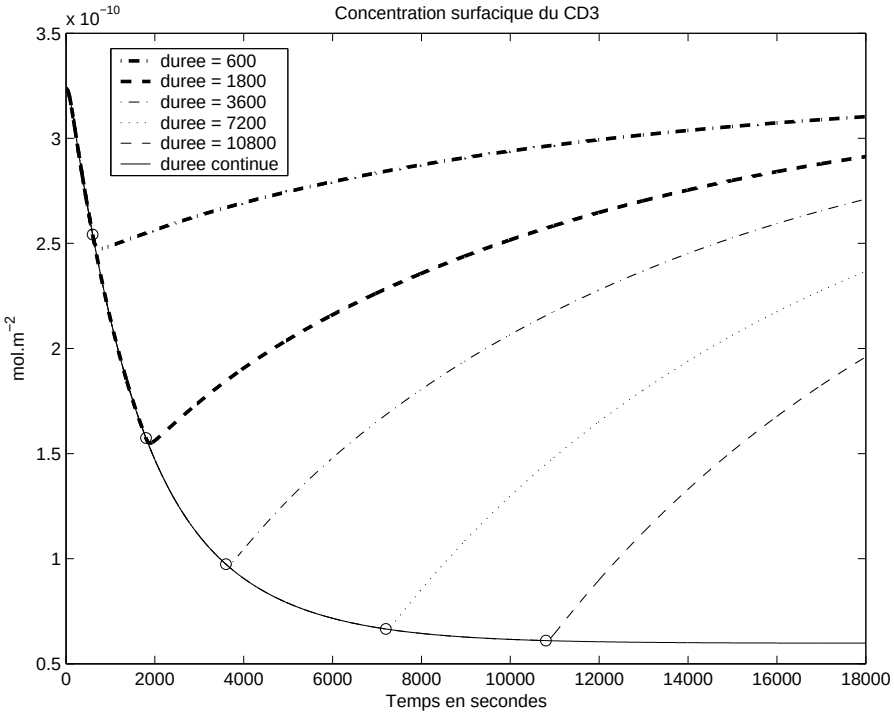
11.3 Influence de la durée de contact entre les cellules

La durée de contact entre le lymphocyte T et la CPA semble être également un élément déterminant dans l'activation du lymphocyte. En effet, d'après Wetzel et al. [15], la synapse est mature 5 minutes après le premier contact entre les deux cellules. Ces 5 minutes sont donc nécessaires au bon déroulement de tout le processus d'activation.

Dans notre modèle, séparer le lymphocyte T de la CPA consiste à mettre à 0 les concentrations des protéines se trouvants sur la CPA : le complexe p-CMH ($[L]$), le CD80 et le CD69L.

Nous présentons ici les courbes obtenues (sur 5 heures) pour le CD3 (Fig. 11.25), l'IL-2 (Fig. 11.26), et l'IL-2 captée et intériorisée (IL2-IL2R$_M^{*i}$; Fig. 11.27) pour des temps de contact entre le lymphocyte T et la CPA variant entre 600 secondes et une durée supérieure à 5h.

Les courbes, pour chacune des trois figures, sont superposées et subissent un décrochement au moment de la rupture de contact. De plus la tendance est à un retour à l'état initial.

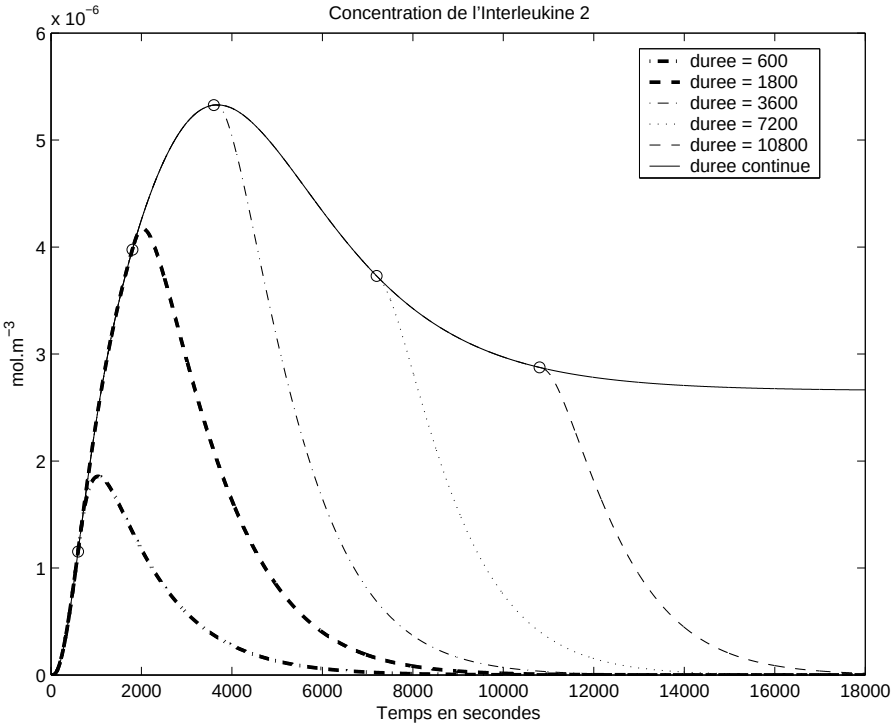


Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2). La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223. Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration de CD3 (en $mol.m^{-2}$) obtenue avec 6 différentes durée de contact entre le lymphocyte T et la CPA : 600, 1800, 3600, 7200, 10800, 18000s.

Fig. 11.25 – $[CD3]$ pour différentes durées de contact

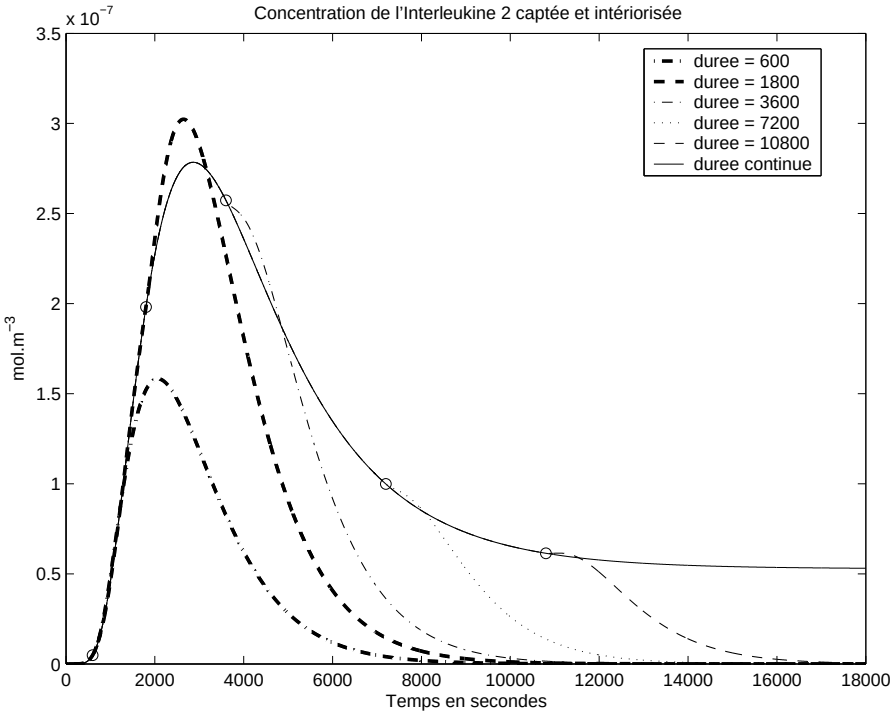
Pour une durée de contact courte (ici 10 minutes (600 s)), le maximum obtenu pour $[IL2IL2R_M^{*i}]$ n'atteint pas le maximum obtenu lors d'un contact plus long (Tab. 11.9). Mais un contact de 1800 secondes (30 minutes) crée un signal plus fort et qui est atteint plus rapidement, que si le contact entre les deux cellules se prolonge.

La durée de contact entre le lymphocyte T et la CPA doit être suffisamment longue pour



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL-2 (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 6 différentes durée de contact entre le lymphocyte T et la CPA : 600, 1800, 3600, 7200, 10800, 18000s.

FIG. 11.26 – $[IL2]$ pour différentes durées de contact



Application numérique du modèle d'activation "complet" (§7.3.2).
La résolution du système de 22 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'annexe C, p. 223.
Représentation, au cours du temps, pendant 5h (18000s), de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (en $mol.m^{-3}$) obtenue avec 6 différentes durée de contact entre le lymphocyte T et la CPA : 600, 1800, 3600, 7200, 10800, 18000s.

FIG. 11.27 – $[IL2IL2R_M^{*i}]$ pour différentes durées de contact

que le lymphocyte puisse effectivement s'activer. Mais passé un certain seuil, le résultat (sur la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ - TAB. 11.9) sera inchangé, même si le contact se prolonge .

Durée de contact (secondes)	Maximum obtenu pour $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$ (10^{-7} mol.m^{-3})	Temps mis pour atteindre ce maximum (secondes)
600	1,58	2068
1800	3,02	2646
3600	2,78	2866
7200	2,78	2866
10800	2,78	2866
18200	2,78	2866

TAB. 11.9 – Effets de la variation de la durée de contact sur $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$

Tester le modèle d'activation proposé en faisant varier certains paramètres ou conditions initiales, nous a permis de constater que le comportement de la variable IL2-IL2R$_M^{*i}$ est sensible aux paramètres importants pour l'activation du lymphocyte T.
Ainsi, peu de complexes p-CMH sur la CPA, ou peu de récepteurs T, ou encore une durée de contact trop courte, contribuent à limiter l'accumulation d'interleukine 2 captée et intériorisée (c'est-à-dire que le maximum de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ est plus faible). Or il se trouve que ce sont aussi des éléments pouvant nuire à l'activation du lymphocyte T.

La variable IL2-IL2R$_M^{*i}$ de notre modèle, ou du moins le maximum de $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$, peut donc être assimilée au signal d'activation du lymphocyte T.

Quatrième partie

Modélisation de la prolifération d'un virus

Pourquoi la prolifération du virus ?

Dans le modèle d'activation du lymphocyte T, la quantité de complexes peptide/CMH est un paramètre fixe. Or cette quantité dépend de la quantité d'antigène présent dans l'organisme. En effet, les résultats de Valitutti et al. [7] (§8.4, p. 100) montrent une corrélation, *in vitro*, entre la concentration de peptide fournie et le nombre de complexes p-CMH comptés sur les CPA.

Pour voir l'évolution de cette quantité d'antigène dans l'organisme, nous avons fait le choix de l'antigène viral et avons modélisé la prolifération virale.

Chapitre 12

Ecriture d'un modèle d'infection virale

Sommaire

12.1 Chronologie des événements 159
12.2 Un modèle proie/prédateur pour la prolifération virale . . 160
12.2.1 Premier modèle possible (S_{v1}) 160
12.2.2 Deuxième modèle possible (S_{v2}) 163
12.2.3 Troisième modèle possible (S_{v3}) 164

Un virus, une fois introduit dans l'organisme, a besoin d'une cellule hôte pour se reproduire (voir §4.2, p. 39).

Le but de ce chapitre est d'écrire un modèle représentant la prolifération d'un virus donné[62].

12.1 Chronologie des événements

Tout d'abord, récapitulons l'ordre dans lequel s'enchaînent les événements, de l'entrée du virus à la réaction du système immunitaire (et plus particulièrement des lymphocytes T).

1 : Le virus entre dans l'organisme.

2 : Il infecte une cellule cible.

3 : Le virus se reproduit dans cette cellule.

4 : La cellule cible infectée meurt et libère de nouveaux virus (retour à 2).

5 : Certains virus (par leur mort) ou morceaux de virus vont être ingérés par un macrophage (ou toute autre CPA).

6 : La CPA se déplace vers les ganglions.

[62]Dans ce travail, les termes "modèle de prolifération virale" et "modèle d'infection virale" représentent la même chose.

7 : Elle présente un antigène du virus aux lymphocytes T.

8 : Un lymphocyte T est activé et prolifère (éventuellement).

9 : Les cellules filles du lymphocyte T spécifique de l'antigène viral se dispersent.

10 : Les cellules infectées sont détruites par les lymphocytes T ($CD8^+$, cytotoxiques).

La modélisation de la réponse immunitaire du lymphocyte T doit prendre en compte toutes ces étapes. Le modèle d'activation du lymphocyte correspond à l'étape 7.

12.2 Un modèle proie/prédateur pour la prolifération virale

Pour la prolifération du virus, on s'intéresse aux étapes 1 à 4 et 10. Ces événements se déroulent dans le même lieu (par exemple, les bronches).

Le virus est le *prédateur*, et il s'attaque à un certain type de cellules (dites cellules cibles). Ces cellules cibles, les *proies*, passent par plusieurs états (saines, infectées, détectables ou non par les lymphocytes T spécifiques).
On s'inspire donc d'un modèle de type proie/prédateur pour décrire la prolifération d'un virus (Nowak et Bangham [45],Wodarz et Nowak [49],Tuckwell et Wan [52],Wilson et al. [53]).

Nous présentons ici trois modèles se différenciant par le nombre d'états considérés pour les cellules infectées.
Ces trois modèles sont décrits du plus simple au plus complexe afin de montrer le cheminement qui nous a conduit vers ces modèles, dans le but de cibler toujours plus précisément l'action des lymphocytes T cytotoxiques introduits.

12.2.1 Premier modèle possible (S_{v1})

Ce modèle est le plus simple. Son écriture repose plus sur les exemples et la théorie des modèles proie/prédateur que sur la cinétique chimique (ici, nous ne montrons pas de schémas réactionnels).

Principe

Nous considèrons deux états des cellules cibles : saines ($uCell$) et infectées ($iCell$), ainsi que la quantité de virus (Vir).

Comme montré sur le schéma 12.1, les cellules saines deviennent infectées sous l'action du virus qui se reproduit à l'intérieur de ces cellules, pour finalement aboutir à la lyse de ces cellules lors de la libération des nouveaux virus.

Les cellules saines sont produites à un taux constant (α), meurent (à la vitesse $\beta.uCell$). En présence de virus, elles changent d'état et deviennent infectées (à la vitesse $\gamma.uCell.Vir$).

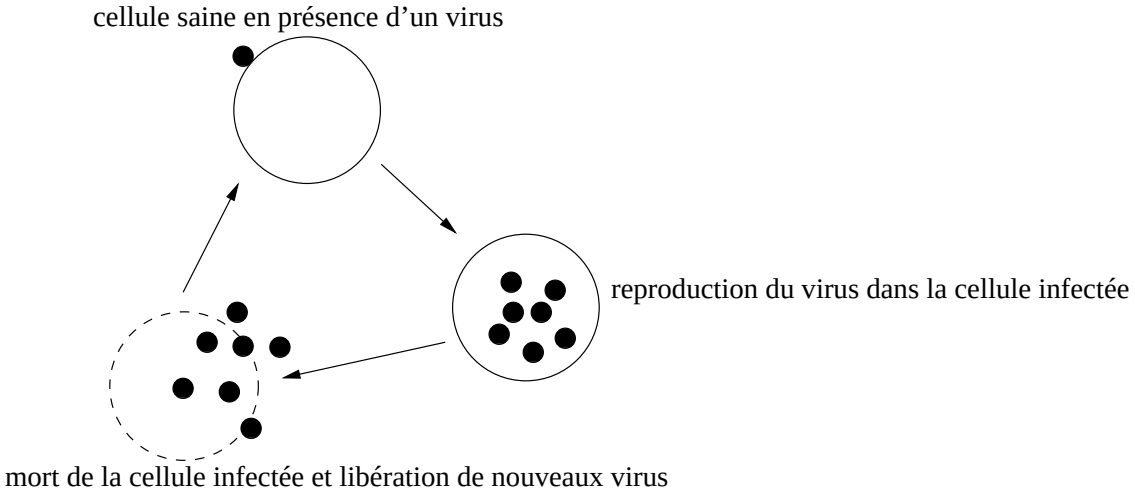


FIG. 12.1 – Cycle de prolifération du virus _ 1

Les cellules infectées apparaissent (à la vitesse $\gamma.uCell.Vir$), meurent par l'action du virus (à la vitesse $\delta.iCell$) ou sont détruites par les lymphocytes T spécifiques (à la vitesse $\eta.iCell.L_T$). Les virus sont libérés par les cellules infectées lysées soit par la progression de leur état infecté, soit par l'action des lymphocytes (à la vitesse $\mu.\delta.iCell+\rho.\eta.iCell.L_T$) et une partie des virus meurt aussi (à la vitesse $\varepsilon.Vir$). Les virus, qui infectent une cellule cible, sont consommés par cette action (à la vitesse $\gamma.uCell.Vir$). En effet, pour infecter une cellule cible, le virus pénètre à l'intérieur de celle-ci (voir §4.2.2, p. 40) et il n'est donc plus disponible pour infecter d'autres cellules.

Equations

A partir de ces éléments, le modèle S_{v1} s'écrit :

$$\frac{duCell}{dt} = \alpha - \beta.uCell - \gamma.uCell.Vir \tag{12.1}$$

$$\frac{diCell}{dt} = \gamma.uCell.Vir - \delta.iCell - \eta.iCell.L_T \tag{12.2}$$

$$\frac{dVir}{dt} = -\gamma.uCell.Vir + \mu.\delta.iCell + \rho.\eta.iCell.L_T - \varepsilon.Vir \tag{12.3}$$

Les variables de S_{v1} sont :
- $uCell$: Cellules cibles saines (*uninfected cells*),
- $iCell$: Cellules cibles infectées par le virus (*infected cells*),
- Vir : Virus.

Ces variables seront exprimées dans la même unité, notée U pour l'instant (au choix U pourra être un nombre de cellules ou virus, ou un nombre par mm^3, ...), U_T étant l'unité correspondant à la quantité de lymphocytes T cytotoxiques (nous distinguons cette unité de façon à se laisser la possibilité d'exprimer cette quantité dans une unité différente de celles

des cellules cibles).
Nous avons choisi de ne pas prendre position sur l'unité des variables (et de la noter U) afin de laisser le modèle adaptable aux potentielles données expérimentales.

Dans le tableau 12.1, sont détaillées les notations des paramètres du système d'EDO S_{v1}.

Paramètre	Description	Unité
α	Production des cellules cibles	$U.s^{-1}$
β	Taux de mortalité des cellules cibles	s^{-1}
γ	Taux d'infection des cellules cibles par virus	$U^{-1}.s^{-1}$
δ	Taux de mortalité des cellules infectées	s^{-1}
η	Taux de destruction des cellules infectées par les lymphocytes T	$U_T^{-1}.s^{-1}$
L_T	Nombre de lymphocytes T activés (clones) dans la région où se trouve le virus	U_T
μ	Taux de production de nouveaux virus par cellules cibles infectées	-
ρ	Taux de virus produits par cellules infectées détruites par un lymphocyte T	-
ε	Taux de mortalité des virus	s^{-1}

TAB. 12.1 – Paramètres du premier modèle de prolifération virale (S_{v1})

Le paramètre L_T, représentant la quantité de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus, peut être soit une constante, soit une fonction du temps.

L'écriture du modèle nous permet de définir certaines relations entre paramètres (qui devront tous être positifs).
Par exemple, la durée de vie d'une cellule infectée est plus courte que celle d'une cellule saine. Nous avons donc :

$$\boxed{\beta < \delta} \tag{12.4}$$

le taux de mortalité des cellules cibles saines (β) est inférieur au taux de mortalité des cellules infectées (δ).
Lorsqu'un lymphocyte T cytotoxique lyse une cellule infectée, les virus contenus par cette cellule ne sont pas tous arrivés au terme de leur maturation. Ce qui implique qu'une cellule infectée lysée par un lymphocyte T cytotoxique libère moins de virus qu'une cellule infectée arrivée au terme de la progression de son état infecté. Nous avons donc :

$$\boxed{\rho < \mu} \tag{12.5}$$

le taux de virus produits par cellules infectées détruites par un lymphocyte T (ρ) est inférieur au taux de production de nouveaux virus par cellules cibles infectées (μ).
De plus, il se peut que la lyse d'une cellule infectée par un lymphocyte T ne produise pas de nouveaux virus, nous pouvons avoir $\rho = 0$. Tandis qu'une cellule infectée, arrivée à la fin du cycle de maturation des virus, libère plus d'un virus, ce qui implique :

$$\boxed{1 < \mu} \tag{12.6}$$

Le modèle S_{v1} est une version simplifiée mais réaliste du processus d'infection virale.

12.2.2 Deuxième modèle possible (S_{v2})

Principe

Nous considèrons un état supplémentaire où les cellules cibles sont infectées mais pas encore assez pour être détectées par les lymphocytes T spécifiques ($iCell_0$), c'est-à-dire qu'elles ne présentent pas l'antigène du virus sur leur surface.

La prolifération du virus, avec le nouvel état des cellules infectées, est schématisée FIG. 12.2.

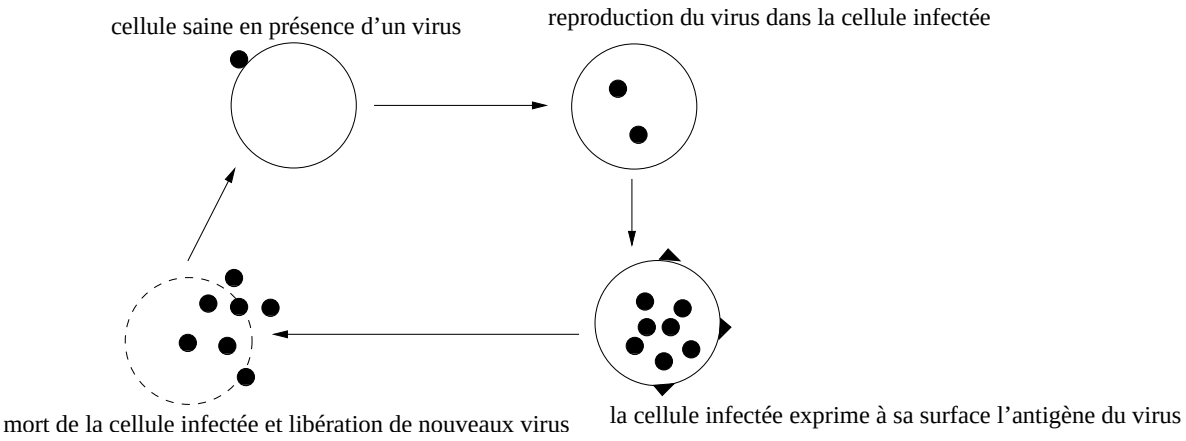


FIG. 12.2 – Cycle de prolifération du virus _ 2

Ces cellules ($iCell_0$) sont créées par l'action du virus ($\gamma.uCell.Vir$) et passent à l'état plus infectées ($iCell$) à la vitesse θ ($\theta.iCell_0$).

Equations

En reprenant la base de S_{v1}, le modèle S_{v2} s'écrit, en rajoutant une équation :

$$\frac{duCell}{dt} = \alpha - \beta.uCell - \gamma.uCell.Vir \tag{12.7}$$

$$\frac{diCell_0}{dt} = \gamma.uCell.Vir - \theta.iCell_0 \tag{12.8}$$

$$\frac{diCell}{dt} = \theta.iCell_0 - \delta.iCell - \eta.iCell.L_T \tag{12.9}$$

$$\frac{dVir}{dt} = -\gamma.uCell.Vir + \mu.\delta.iCell + \rho.\eta.iCell.L_T - \varepsilon.Vir \tag{12.10}$$

Les variables de S_{v2} sont :
- $uCell$: Cellules cibles saines (*uninfected cells*),
- $iCell_0$: Cellules cibles infectées par le virus (*infected cells*) au premier stade,
- $iCell$: Cellules cibles infectées par le virus (*infected cells*) suffisamment pour exprimer l'antigène du virus à leur surface et donc être reconnues par les lymphocytes T,

– Vir : Virus.
Un seul paramètre, θ, a été ajouté par rapport au modèle S_{v1} (TAB. 12.2).

θ	"Vitesse" de passage du premier stade au second pour les cellules infectées	s^{-1}

TAB. 12.2 – Paramètre supplémentaire du second modèle de prolifération virale (S_{v2})

Dans ce modèle, les lymphocytes T n'affectent que les cellules infectées présentant l'antigène du virus ($iCell$), et la quantité de virus (Vir).

12.2.3 Troisième modèle possible (S_{v3})

Principe

Nous considérons encore un état supplémentaire pour les cellules cibles : infectées, pouvant être détectées par les lymphocytes T spécifiques, mais ne contenant pas de virus "mûrs" ($iCell_1$).
Ainsi l'action des lymphocytes a une influence sur le relargage de virus : en s'attaquant à une cellule infectée avant qu'elle ne puisse libérer de nouveaux virus agressifs (ce qui permet la guérison) tandis qu'en s'attaquant à une cellule infectée dans laquelle les virus ont eu le temps de finir leur assemblage, il en résulte une libération de nouveaux virus ($\rho.\eta.iCell_2$).

Les cellules $iCell_1$ proviennent de la maturation des cellules $iCell_0$ ($\theta.iCell_0$) et passent à l'état plus infectées ($iCell_2$) à la vitesse ω ($\omega.iCell_1$). Elles sont repérables par les lymphocytes ($\eta.iCell_1.L_T$).

Equations

En reprenant la base de S_{v2}, le modèle S_{v3} s'écrit :

$$\frac{duCell}{dt} = \alpha - \beta.uCell - \gamma.uCell.Vir \tag{12.11}$$
$$\frac{diCell_0}{dt} = \gamma.uCell.Vir - \theta.iCell_0 \tag{12.12}$$
$$\frac{diCell_1}{dt} = \theta.iCell_0 - \eta.iCell_1.L_T - \omega.iCell_1 \tag{12.13}$$
$$\frac{diCell_2}{dt} = \omega.iCell_1 - \delta.iCell_2 - \eta.iCell_2.L_T \tag{12.14}$$
$$\frac{dVir}{dt} = -\gamma.uCell.Vir + \mu.\delta.iCell_2 + \rho.\eta.iCell_2.L_T - \varepsilon.Vir \tag{12.15}$$

Les variables de S_{v3} sont :
– $uCell$: Cellules cibles saines (*uninfected cells*),
– $iCell_0$: Cellules cibles infectées par le virus (*infected cells*) au premier stade,

- $iCell_1$: Cellules cibles infectées par le virus (*infected cells*) suffisamment pour exprimer l'antigène du virus à leur surface et donc être répérées par les lymphocytes T ; leur destruction par les lymphocytes ne produit pas de nouveaux virus,
- $iCell_2$: Cellules cibles infectées par le virus (*infected cells*) suffisamment pour exprimer l'antigène du virus à leur surface et donc être reconnues par les lymphocytes T ; leur destruction par les lymphocytes produit de nouveaux virus,
- Vir : Virus.

Un seul paramètre, ω, a été introduit dans le modèle S_{v3} par rapport au modèle S_{v2} (Tab. 12.3).

ω	"Vitesse" de passage du second stade au troisième pour les cellules infectées	s^{-1}

Tab. 12.3 – Paramètre supplémentaire du troisième modèle de prolifération virale (S_{v3})

Dans ce modèle, les lymphocytes T affectent donc les cellules infectées présentant l'antigène du virus ($iCell_1$ et $iCell_2$) et les virus.

Nous avons décrit le cycle de prolifération d'un virus, de trois façons, faisant intervenir une étape supplémentaire à chaque fois, dans le but de délimiter le rôle des lymphocytes T cytotoxiques.

Les paramètres α (production des cellules cibles) et β (taux de mortalité des cellules cibles) des modèles présentés ici dépendent uniquement du type des cellules cibles, tandis que les autres paramètres (γ, η, δ, μ, ρ, ε - Tab. 12.1 - θ - Tab. 12.2 - et ω - Tab. 12.3) dépendent de la nature du virus.

Chapitre 13

Deux exemples de comportement des modèles d'infection virale

Sommaire

13.1 Premier jeu de paramètres 167
13.1.1 Etude numérique 169
13.1.2 Courbes obtenues pour chacun des modèles 174
13.1.3 Comparaison sur les variables Vir et $uCell$ 177
13.2 Second jeu de paramètres 180
13.2.1 Etude numérique 182
13.2.2 Courbes obtenues pour chacun des modèles 186
13.2.3 Comparaison sur les variables Vir et $uCell$ 188

Nous testons ici différents jeux de paramètres, pris arbitrairement, pour les trois modèles de prolifération virale (S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}).
Il ne nous a pas été possible d'utiliser des données biologiques correspondant à nos paramètres. Les deux jeux de paramètres, présentés ici, n'ont donc pas de lien direct avec des données expérimentales. Nous avons choisi de montrer ces deux jeux de paramètres, car le comportement des variables que chacun d'eux engendre est différent (oscillations amorties ou stabilisation rapide).

13.1 Premier jeu de paramètres

Dans le tableau 13.1, les paramètres des trois modèles (S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}) sont listés, avec leur valeur numérique utilisée, le rappel de leur signification, ainsi que le modèle dans lequel ils interviennent. Ces valeurs numériques étant arbitraires, à titre d'exemple, l'unité des paramètres reste indéterminée (voir Tab. 12.1, p. 162) et est notée U.

Nous avons utilisé deux valeurs pour L_T de façon à voir le comportement des modèles en absence ($L_T = 0$) ou présence ($L_T = 16$) de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus.

Paramètre	Description	Modèles
$\alpha = 0,2\ U.s^{-1}$	Production des cellules cibles	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\beta = 0,00136\ s^{-1}$	Taux de mortalité des cellules cibles	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\gamma = 0,00027\ U^{-1}.s^{-1}$	Taux d'infection des cellules cibles par virus	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\delta = 0,33\ s^{-1}$	Taux de mortalité des cellules infectées	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\eta = 0,06\ s^{-1}$	Taux de destruction des cellules infectées par les lymphocytes T	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$L_T(t) = 0$ pour $t < 4000\ s$ $L_T(t) = 16$ pour $t > 4000\ s$	Nombre de lymphocytes T activés (clones) dans la région où se trouve le virus	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\mu = 150$	Taux de production de nouveaux virus par cellules cibles infectées	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\rho = 50$	Taux de production de nouveaux virus par cellules cibles infectées tuées par les lymphocytes	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\varepsilon = 2\ s^{-1}$	Taux de mortalité des virus	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\theta = 0,25\ s^{-1}$	"Vitesse" de passage du premier stade au second pour les cellules infectées	S_{v2} et S_{v3}
$\omega = 1,25\theta = 0,3125\ s^{-1}$	"Vitesse" de passage du second stade au troisième pour les cellules infectées	S_{v3}

TAB. 13.1 – Valeurs numériques du premier jeu de paramètres

Nous avons choisi de considérer l'unité de quantité de ces lymphocytes comme un nombre de cellules disponibles.

Pour la résolution numérique des systèmes, les conditions initiales choisies étaient :
- $uCell(t = 0) = \dfrac{\alpha}{\beta} = 147,06\ U$;
  en absence de virus, la quantité de cellules cibles se maintient à un niveau constant, répondant à l'équation $\alpha - \beta.uCell = 0$;
- $iCell(t = 0) = 0\ U$;
- $Vir(t = 0) = 1\ U$;
  le virus vient de s'introduire dans l'organisme.

La résolution des systèmes a été faite sur un intervalle de temps $[0; 8000\ s]$.

13.1.1 Etude numérique

Stabilité des états stationnaires

Nous cherchons ici, pour chacun des modèles de prolifération virale, quel est le comportement autour des points stationnaires, en utilisant les valeurs numériques des paramètres.
Chacun des trois modèles (S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}) possède deux points stationnaires. Nous calculons, pour chacun des points stationnaires, la matrice jabobienne du système et ses valeurs propres. Nous avons écrit, dans l'annexe E, p. 237, les expressions, en fonction des paramètres, des points stationnaires et des matrices jacobiennes des modèles.

Les conclusions de ces calculs sont résumées dans le tableau 13.2, p. 173.

Comme nous faisons varier le paramètre L_T, nous présentons ici les résultats obtenus pour chacune des deux valeurs utilisées : 0 et 16.

Modèle S_{v1}

Le premier point stationnaire est $(\dfrac{\alpha}{\beta}; 0; 0)$, indépendant du paramètre L_T. Mais la jacobienne du système en ce point, J_{1e1}, dépend de ce paramètre. Nous devons donc calculer cette dernière pour les deux valeurs de L_T utilisées. Ce premier point stationnaire correspond à un état non infecté (sans virus).

$$J_{1e1}(L_T : 0) = \begin{pmatrix} -0,0014 & 0 & -0,0397 \\ 0 & -0,33 & 0,0397 \\ 0 & 49,50 & -2,0397 \end{pmatrix} \text{ avec pour valeurs propres } \lambda_{1e1} = \begin{pmatrix} -0,0014 \\ 0,4572 \\ -2,8269 \end{pmatrix} \tag{13.1}$$

Pour $L_T = 0$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre positive).

$$J_{1e1}(L_T:16) = \begin{pmatrix} -0,0014 & 0 & -0,0397 \\ 0 & -1,29 & 0,0397 \\ 0 & 97,50 & -2,0397 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{1e1} = \begin{pmatrix} -0,0014 \\ 0,3381 \\ -3.6678 \end{pmatrix} \tag{13.2}$$

Pour $L_T = 16$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre positive).

Le second point stationnaire est dépendant du paramètre L_T. Nous indiquons seulement les valeurs stationnaires des variables $uCell$ et Vir.

$$J_{1e2}(L_T:0) = \begin{pmatrix} -0,0040 & 0 & -0,0134 \\ 0,0027 & -0,33 & 0,0134 \\ -0,0027 & 49,50 & -2,0134 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{1e2} = \begin{pmatrix} -0,0018+0,0273i \\ -0,0018-0,0273i \\ -2,3438 \end{pmatrix} \tag{13.3}$$

Pour $L_T = 0$, nous avons $uCell_{e2}(L_T : 0) = 49,71\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 0) = 9,86\ U$. Les valeurs propres indiquent que le comportement des variables, au voisinage de ce point, correspond à des oscillations amorties (deux valeurs propres complexes à partie réelle négative et une valeur propre réelle négative).

$$J_{1e2}(L_T:16) = \begin{pmatrix} -0,0020 & 0 & -0,0268 \\ 0,0007 & -1,29 & 0,0268 \\ -0,0007 & 97,50 & -2,0268 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{1e2} = \begin{pmatrix} -0,0009+0,0225i \\ -0,0009-0,0225i \\ -3.3170 \end{pmatrix} \tag{13.4}$$

Pour $L_T = 16$, $uCell_{e2}(L_T : 16) = 99,32\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = 2,42\ U$. Dans ce cas aussi, le comportement correspond à des oscillations amorties.

Pour ce jeu de paramètres, dans les deux cas $L_T = 0$ et $L_T = 16$, le premier point stationnaire du modèle S_{v1} est instable, et autour du second point stationnaire, nous aurons des oscillations amorties.

Modèle S_{v2}

Le premier point stationnaire est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0; 0)$, indépendant du paramètre L_T. Mais la jacobienne du système en ce point, J_{2e1}, dépend de ce paramètre. Nous l'avons donc calculée dans les deux cas $L_T = 0$ et $L_T = 16$.

$$J_{2e1}(L_T:0) = \begin{pmatrix} -0,0014 & 0 & 0 & -0,0397 \\ 0 & -0,25 & 0 & 0,0397 \\ 0 & 0,25 & -0,33 & 0 \\ 0 & 0 & 49,50 & -2,0397 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{2e1} = \begin{pmatrix} -0,0014 \\ 0,1820 \\ -0,9684 \\ -1,8333 \end{pmatrix} \tag{13.5}$$

Pour $L_T = 0$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

$$J_{2e1}(L_T : 16) = \begin{pmatrix} -0,0014 & 0 & 0 & -0,0397 \\ 0 & -0,25 & 0 & 0,0397 \\ 0 & 0,25 & -1,29 & 0 \\ 0 & 0 & 97,50 & -2,0397 \end{pmatrix} ; \lambda_{2e1} = \begin{pmatrix} -0,0014 \\ 0,0823 \\ -1,831 + 0,6423i \\ -1,831 - 0,6423i \end{pmatrix} \tag{13.6}$$

Pour $L_T = 16$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

Le second point stationnaire est dépendant du paramètre L_T. Nous indiquons seulement les valeurs stationnaires des variables $uCell$ et Vir.

$$J_{2e2}(L_T : 0) = \begin{pmatrix} -0,0040 & 0 & 0 & -0,0134 \\ 0,0027 & -0,25 & 0 & 0,0134 \\ 0 & 0,25 & -0,33 & 0 \\ -0,0027 & 0 & 49,50 & -2,0134 \end{pmatrix} ; \lambda_{2e2} = \begin{pmatrix} -0,0016 + 0,0187i \\ -0,0016 - 0,0187i \\ -0,6409 \\ -1,9533 \end{pmatrix} \tag{13.7}$$

Pour $L_T = 0$, $uCell_{e2}(L_T : 0) = 49,71\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 0) = 9,86\ U$ (comme pour le modèle S_{v1}). Les valeurs propres λ_{2e2} indiquent des oscillations amorties.

$$J_{2e2}(L_T : 16) = \begin{pmatrix} -0,0020 & 0 & 0 & -0,0268 \\ 0,0007 & -0,25 & 0 & 0,0268 \\ 0 & 0,25 & -1,29 & 0 \\ -0,0007 & 0 & 97,50 & -2,0268 \end{pmatrix} ; \lambda_{2e2} = \begin{pmatrix} -0,0009 + 0,0110i \\ -0,0009 - 0,0110i \\ -1,7835 + 0,5132i \\ -1,7835 - 0,5132i \end{pmatrix} \tag{13.8}$$

Pour $L_T = 16$, $uCell_{e2}(L_T : 16) = 99,32\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = 2,42\ U$ (comme pour le modèle S_{v1}). Les valeurs propres de la jacobienne en ce point, $J_{2e2}(L_T : 16)$, indiquent des oscillations amorties.

Modèle S_{v3}

Le premier point stationnaire est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0; 0; 0)$, indépendant du paramètre L_T. Mais la jacobienne du système en ce point, J_{3e1}, dépend de ce paramètre. Nous l'avons donc calculée dans les deux cas $L_T = 0$ et $L_T = 16$.

$$J_{3e1}(L_T:0)=\begin{pmatrix} -0,0014 & 0 & 0 & 0 & -0,0397 \\ 0 & -0,25 & 0 & 0 & 0,0397 \\ 0 & 0,25 & -0,3125 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,3125 & -0,33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 49,50 & -2,0397 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e1}=\begin{pmatrix} -0.0014 \\ 0.1183 \\ -0.4916+0.4135i \\ -0.4916-0.4135i \\ -2.0674 \end{pmatrix} \tag{13.9}$$

Pour $L_T = 0$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

$$J_{3e1}(L_T:16)=\begin{pmatrix} -0,0014 & 0 & 0 & 0 & -0,0397 \\ 0 & -0,25 & 0 & 0 & 0,0397 \\ 0 & 0,25 & -1,2725 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,3125 & -1,29 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 97,50 & -2,0397 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e1}=\begin{pmatrix} -0.0014 \\ -0.1304 \\ -1.2530+0.5295i \\ -1.2530-0.5295i \\ -2.2159 \end{pmatrix} \tag{13.10}$$

Pour $L_T = 16$, le comportement des variables autour du premier point stationnaire présentera, dans ce cas, des oscillations amorties.

Le second point stationnaire est dépendant du paramètre L_T. Nous indiquons seulement les valeurs stationnaires des variables $uCell$ et Vir.

$$J_{3e2}(L_T:0)=\begin{pmatrix} -0,0040 & 0 & 0 & 0 & -0,0134 \\ 0,0027 & -0,25 & 0 & 0 & 0,0134 \\ 0 & 0,25 & -0,3125 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,3125 & -0,33 & 0 \\ -0,0027 & 0 & 0 & 49,50 & -2,0134 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e2}=\begin{pmatrix} -0,0015+0,0156i \\ -0,0015-0,0156i \\ -0,4417+0,2841i \\ -0,4417-0,2841i \\ -2,0236 \end{pmatrix} \tag{13.11}$$

Pour $L_T = 0$,$uCell_{e2}(L_T:0) = 49,71\ U$ et $Vir_{e2}(L_T:0) = 9,86\ U$. Les variables de S_{v3} subiront des oscillations amorties au voisinage de ce point stationnaire.

$$J_{3e2}(L_T:16)=\begin{pmatrix} -0,0005 & 0 & 0 & 0 & -0,1139 \\ -0,0009 & -0,25 & 0 & 0 & 0,1139 \\ 0 & 0,25 & -1,2725 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,3125 & -1,29 & 0 \\ 0,0009 & 0 & 0 & 97,50 & -2,1139 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e2}=\begin{pmatrix} 0,0114 \\ -0,0122 \\ -2,4212 \\ -1,2525+0,77i \\ -1,2525-0,77i \end{pmatrix} \tag{13.12}$$

Pour $L_T = 16$, $uCell_{e2}(L_T : 16) = 421,80\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = -3,28\ U$. Ce point stationnaire est instable (une valeur propre est positive). Ce qui est rassurant, pour ce point, car $Vir_{e2}(L_T : 16)$ est négatif.

Nous avons résumé les résultats précédents dans le tableau 13.2.

Modèle	L_T	Premier point stationnaire	Second point stationnaire		
		$uCell_{e1} = 147,06\ U$	$uCell_{e2}\ (U)$	$Vir_{e2}\ (U)$	stabilité
S_{v1}	0	instable	49,71	9,86	oscillations amorties
S_{v1}	16	instable	99,32	2,42	oscillations amorties
S_{v2}	0	instable	49,71	9,86	oscillations amorties
S_{v2}	16	instable	99,32	2,42	oscillations amorties
S_{v3}	0	instable	49,71	9,86	oscillations amorties
S_{v3}	16	oscillations amorties	421,80	-3,28	instable

TAB. 13.2 – Stabilité autour des points stationnaires - Premier jeu de paramètres

Nous pouvons constater que pour chacun des modèles, dans le cas $L_T = 0$ (absence de lymphocytes T cytotoxiques), le premier point stationnaire, qui correspond à l'état non infecté, est instable. Ce qui signifie que si on s'écarte un peu de ce point (par exemple en introduisant des virus), les variables s'éloignent de ce point.
Le même résultat est obtenu pour les modèles S_{v1} et S_{v2}, dans le cas où $L_T = 16$ (présence de lymphocytes T cytotoxiques).

Pour $L_T = 0$, le second point stationnaire, qui est identique pour les variables $uCell$ et Vir de chaque modèle, est atteint avec des oscillations amorties.

Les comportements des trois modèles commencent à différer en ce qui concerne le cas où $L_T = 16$.
Pour les modèles S_{v1} et S_{v2}, les valeurs des variables $uCell$ et Vir au second point stationnaire sont identiques, et le comportement, au voisinage de ce point, correspond à des oscillations amorties.
Dans le cas de S_{v3}, le second point stationnaire, qui a une valeur négative pour la variable Vir, est instable. Et ce modèle S_{v3} produira des oscillations amorties autour du premier point stationnaire (état non infecté).

Capacité d'infection

Dans les modèles proie/prédateur, et de proliférations virales comme présentés ici, il est possible de déterminer la capacité d'infection R_0 (*basic reproductive number*, May et al. [70]). Ce nombre (adimensionné) se calcule comme le rapport entre le taux moyen auquel chaque individu infecté produit une nouvelle infection par unité de temps et le taux de sortie du stade infectieux (par mort ou guérison).

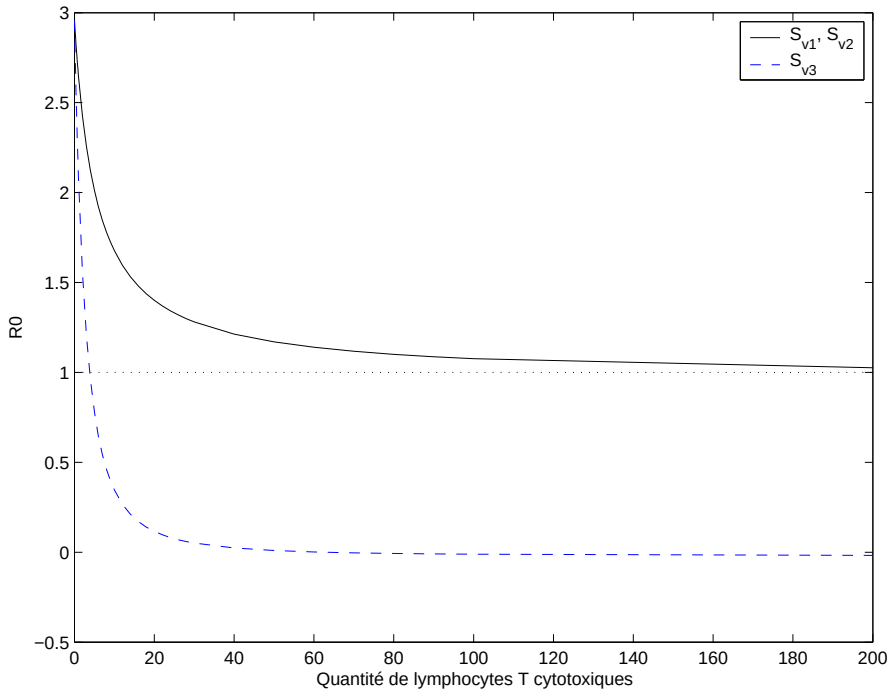
Une petite quantité de virus peut augmenter et survivre si $R_0 > 1$. Mais si $R_0 < 1$, l'infection décline et le virus disparaît. Pour $R_0 = 1$, on parle d'infection contrôlée.

Dans certains cas, R_0 peut servir à représenter la croissance, d'une épidémie par exemple, aux tous premiers stades, par une fonction du type $\exp(K(R_0 - 1)t)$, K étant une constante dépendante du modèle (May et al. [70]).

A partir des valeurs numériques des paramètres, nous pouvons calculer (numériquement) la capacité d'infection (R_0) pour chacun des modèles (voir §E.1.3, p. 239, §E.2.3 et §E.3.3

pour les expressions de R_0 pour chacun des modèles).
En absence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 0$), $R_0 = 2,96$, le virus prolifère ($R_0 > 1$). Dans le cas où les cellules cibles se trouvent confrontées à 16 lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 16$), pour les modèles S_{v1} et S_{v2}, $R_0 = 1,48$, l'infection se maintient ($R_0 > 1$), tandis que pour le modèle S_{v3}, $R_0 = 0,17$, il y a guérison ($R_0 < 1$).

Ce nombre R_0 est représenté sur la figure 13.1 en fonction de la quantité de lymphocytes T cytotoxiques disponibles (L_T), pour les modèles S_{v1} et S_{v2} et le modèle S_{v3}.



Application numérique du calcul de la capacité d'infection (R_0) en fonction du nombre de lymphocytes T cytotoxiques (L_T).
Pour les modèles d'infection virale S_{v1} et S_{v2}, $R_0 = \frac{\alpha\gamma(\delta(\mu-1)+\eta L_T(\rho-1))}{\beta\varepsilon(\delta+\eta L_T)}$ (trait plein). Pour le modèle S_{v3}, $R_0 = \frac{\alpha\gamma(\Phi-(\delta+\eta L_T)(\omega+\eta L_T))}{\beta\varepsilon(\delta+\eta L_T)(\omega+\eta L_T)}$ (en pointillés), avec $\Phi = (\delta\mu + \rho\eta L_T)\omega$.
Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1.
Une infection virale se maintient quand $R_0 > 1$.

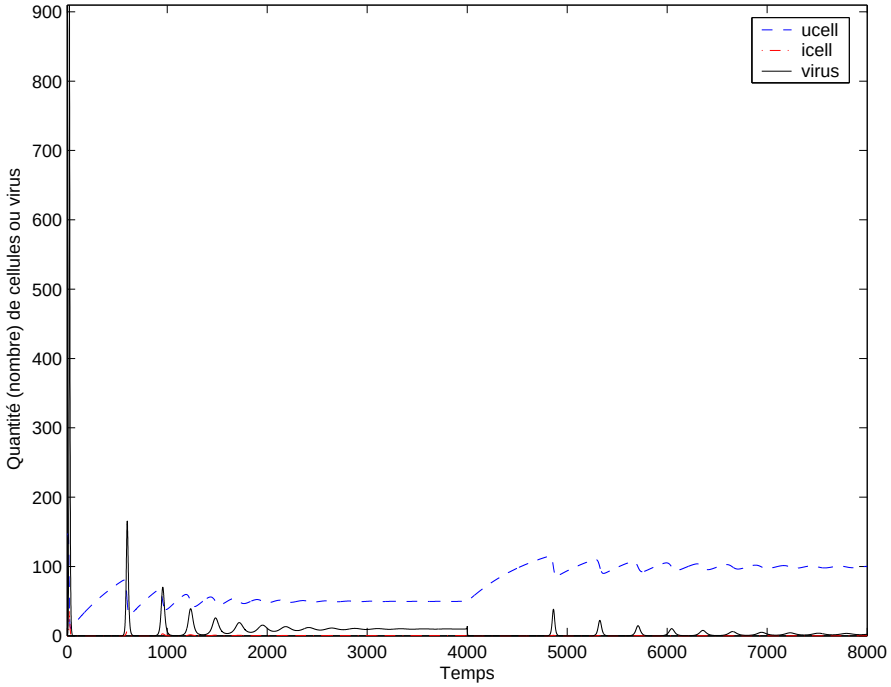
FIG. 13.1 – Capacité d'infection (R_0) en fonction du paramètre L_T - Premier jeu de paramètres

Ces courbes nous montrent qu'en utilisant le modèle S_{v3}, peu de lymphocytes T cytotoxiques sont utiles pour enrayer l'infection virale, tandis que pour les deux autres modèles, beaucoup plus de lymphocytes T (plus de 10 fois la quantité précédente) sont nécessaires pour espérer avoir une infection virale controlée ($R_0 \to 1$).

13.1.2 Courbes obtenues pour chacun des modèles

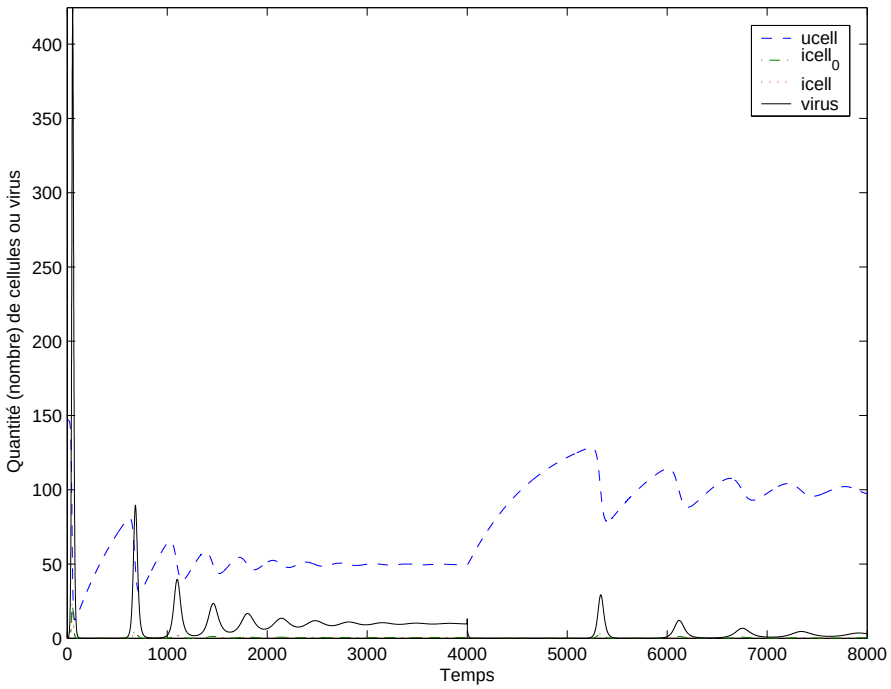
Les graphes 13.2, 13.3 et 13.4 montrent, pour chacun des modèles, l'évolution au cours du temps de chacune des variables, en absence de lymphocytes T pour l'intervalle de temps entre 0 et 4000 s, puis avec des lymphocytes T (intervalle de temps entre 4000 s et 8000 s).

Pour ce jeu de paramètres, l'évolution au cours du temps des variables des trois modèles présente des oscillations amorties.



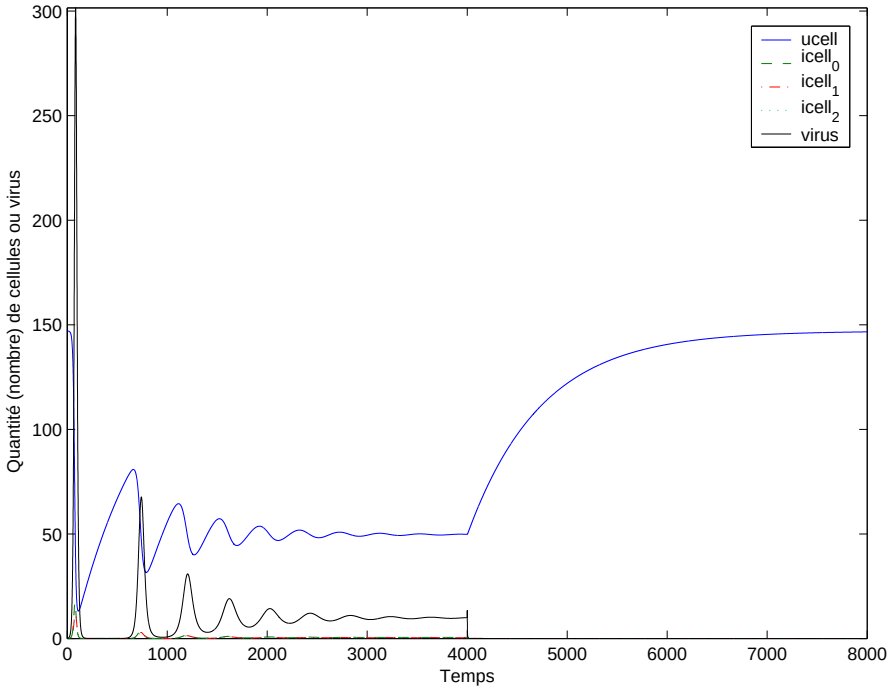
Application numérique du modèle d'infection virale S_{v1}.
Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell$) et de virus (Vir), au cours du temps (en secondes).
La résolution du système de 3 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.

FIG. 13.2 – Modèle S_{v1} - Premier jeu de paramètres



Application numérique du modèle d'infection virale S_{v2}.
Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell_0$ et $iCell$) et de virus (Vir), au cours du temps (en secondes).
La résolution du système de 4 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.

FIG. 13.3 – Modèle S_{v2} - Premier jeu de paramètres



Application numérique du modèle d'infection virale S_{v3}.
Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell_0$, $iCell_1$ et $iCell_2$) et de virus (Vir), au cours du temps (en secondes).
La résolution du système de 5 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.

FIG. 13.4 – Modèle S_{v3} - Premier jeu de paramètres

Dans ce cas, pour le modèle S_{v3} (FIG. 13.4), 16 lymphocytes T sont suffisants pour enrayer l'infection.

13.1.3 Comparaison sur les variables Vir et $uCell$

Nous avons comparé les résultats obtenus avec les trois modèles pour la quantité de virus (variable Vir ; FIG. 13.5 et 13.6) et pour la quantité de cellules cibles saines ($uCell$; FIG. 13.7 et 13.8).

Pour une meilleure lisibilité des courbes, nous avons séparé les périodes sans lymphocytes T et avec lymphocytes T.

Le tableau 13.3 indique, pour les variables $uCell$ et Vir, les conditions initiales, et les valeurs obtenues par la résolution numérique aux temps $t = 3988\ s$ (un peu avant l'introduction de lymphocytes T), et $t = 8000\ s$.

	S_{v1}	S_{v2}	S_{v3}
à $t = 0\ s$ ($L_T = 0$)			
$uCell\ (U)$	147,06	147,06	147,06
$Vir\ (U)$	1	1	1
à $t = 3988\ s$ ($L_T = 0$)			
$uCell\ (U)$	49,76	49,70	49,83
$Vir\ (U)$	9,91	9,71	9,98
à $t = 8000\ s$ ($L_T = 16$)			
$uCell\ (U)$	100,24	97,41	146,63
$Vir\ (U)$	2,24	3,04	0

TAB. 13.3 – Résultats de la résolution numérique - Premier jeu de paramètres

Nous rappelons que pour le second point stationnaire, avec ce jeu de paramètre, nous avons obtenu $uCell_{e2}(L_T : 0) = 49,71\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 0) = 9,86\ U$ pour les trois modèles, $uCell_{e2}(L_T : 16) = 99,32\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = 2,42\ U$ pour les modèles S_{v1} et S_{v2}, et $uCell_{e2}(L_T : 16) = 421,80\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = -3,28\ U$ pour le modèle S_{v3} (TAB. 13.2).

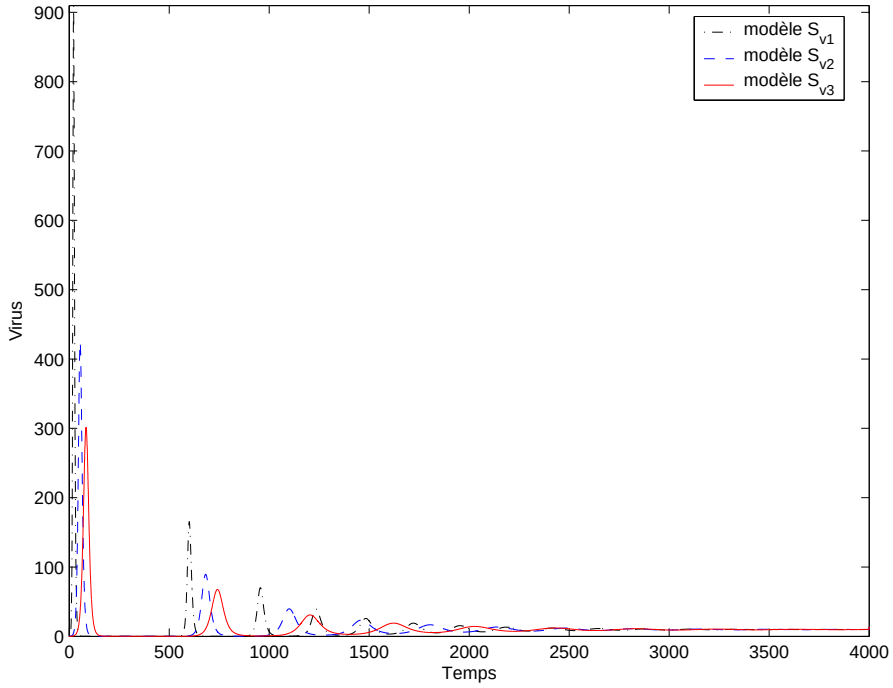
A $t = 3988\ s$, la résolution numérique des trois modèles donne un résultat proche du second point stationnaire ($L_T = 0$).
A $t = 8000\ s$, les variables des modèles S_{v1} et S_{v2} s'approchent du second point stationnaire ($L_T = 16$), et celles du modèle S_{v3} tentent vers le premier point stationnaire (qui correspond à un état non infecté).

Variable Vir, la quantité de virus

Nous pouvons voir sur les courbes FIG. 13.5, un décalage dans le temps entre les modèles (ce qui peut s'expliquer par le fait que chaque modèle (S_{v2}, S_{v3}) a une étape de plus par rapport au modèle précédent (S_{v1}, S_{v2})).

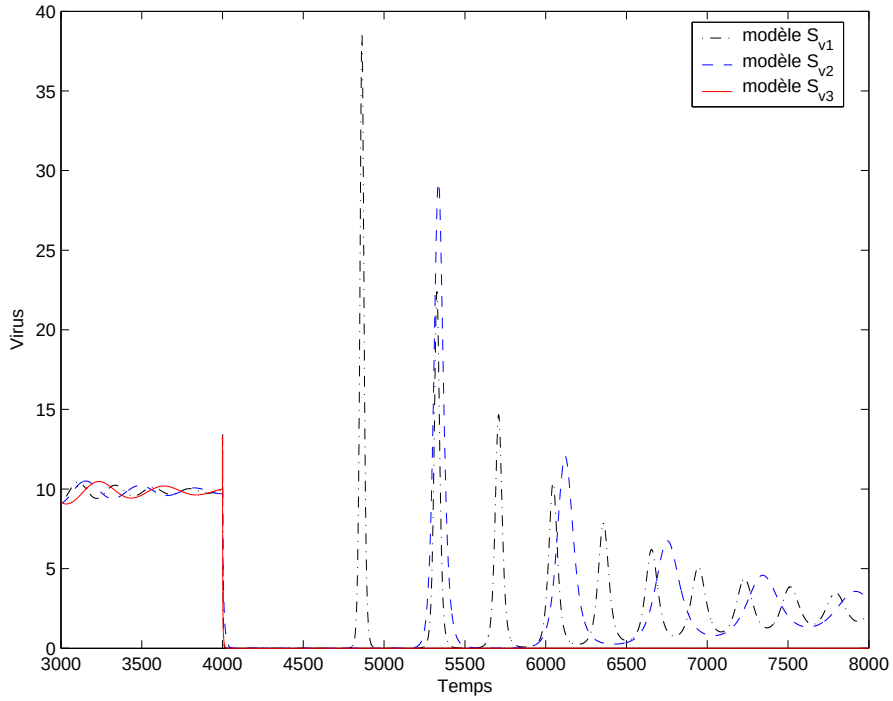
Les hauteurs de pics sont différentes, mais le point stationnaire est identique pour les trois modèles.

Au moment de l'introduction de lymphocytes T cytotoxiques (FIG. 13.6), $t = 4000\ s$, nous pouvons observer une brusque augmentation de la quantité de virus. Cette "apparition"



Comparaison des trois modèles d'infection virale : S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}.
La résolution des systèmes d'EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.
Représentation de la quantité de virus (Vir), au cours du temps (en secondes), pendant la période sans lymphocyte T cytotoxique.

FIG. 13.5 – Variable Vir - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 0$



Comparaison des trois modèles d'infection virale : S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}.
La résolution des systèmes d'EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.
Représentation de la quantité de virus (Vir), sur l'intervalle de temps $[3000\ s; 8000\ s]$. Apparition des lymphocytes T cytotoxiques à $t = 4000\ s$.

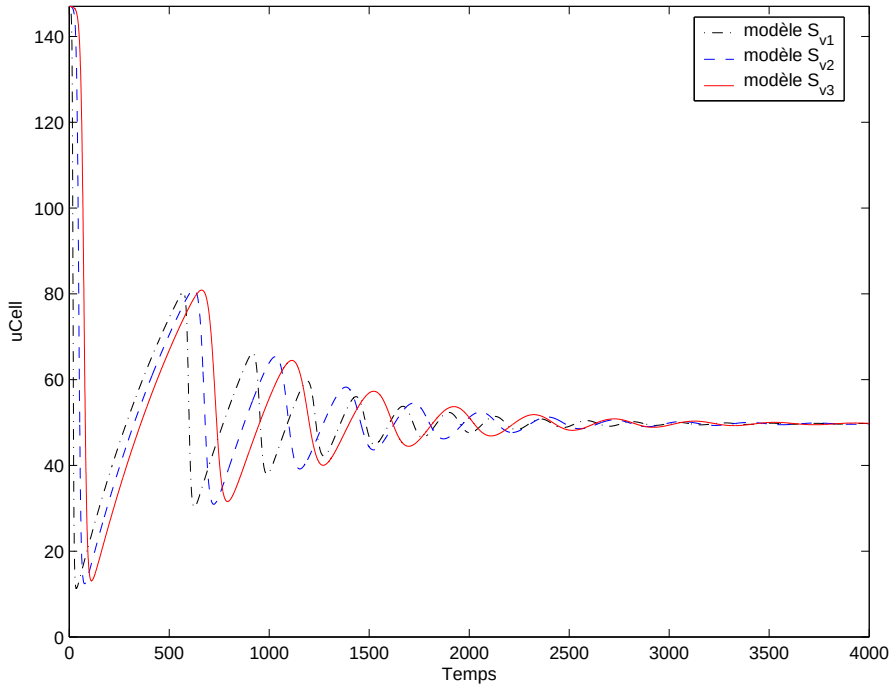
FIG. 13.6 – Variable Vir - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 16$

soudaine de virus est due au terme $\rho.\eta.iCell.L_T$ présent dans les équations, qui signifie la libération de nouveaux virus provenant de la lyse, par les lymphocytes T, des cellules infectées.

En présence de lymphocytes T, le comportement du modèle S_{v3} diffère de celui des deux autres modèles.

En effet, pour S_{v3}, la quantité de virus devient nulle, tandis que pour les deux autres modèles, nous avons encore des oscillations, tendant vers un nouveau point stationnaire. Ce qui confirme les résultats obtenus par le calcul du nombre R_0 de capacité d'infection.

Variable $uCell$, la quantité de cellules cibles saines

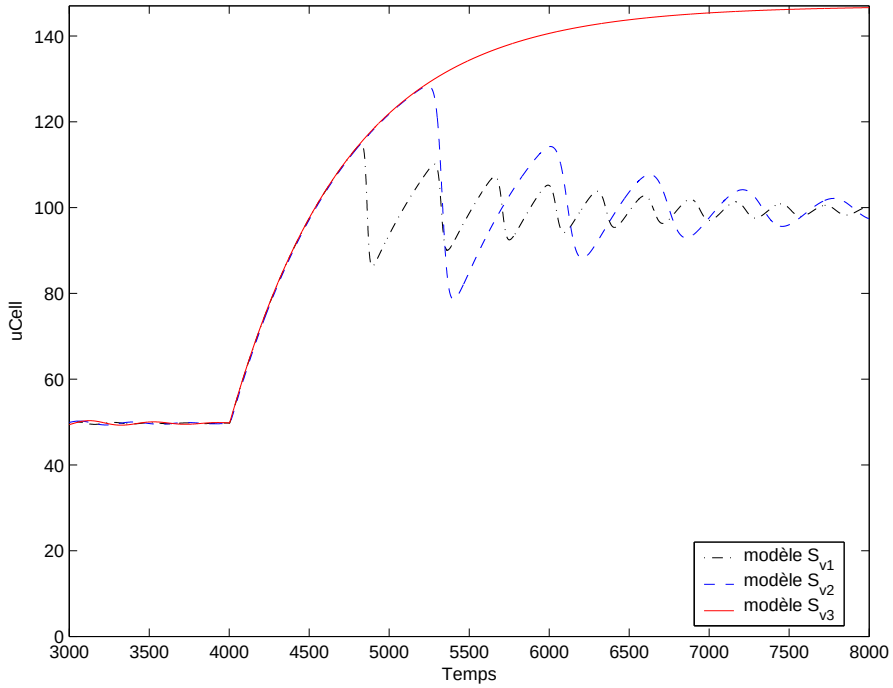


Comparaison des trois modèles d'infection virale : S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}.
La résolution des systèmes d'EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.
Représentation de la quantité de cellules saines ($uCell$), au cours du temps (en secondes), pendant la période sans lymphocyte T cytotoxique.

FIG. 13.7 – Variable $uCell$ - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 0$

Les courbes des trois modèles, FIG. 13.7, sont légèrement décalées dans le temps, mais les amplitudes des oscillations sont sensiblement identiques.

Mais en présence de lymphocytes T, FIG. 13.8, S_{v3} donne un résultat différent : on revient à un état non infecté, tandis que pour les deux autres modèles il y a toujours des oscillations amorties, tendant vers un nouveau point d'équilibre.



Comparaison des trois modèles d'infection virale : S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}.
La résolution des systèmes d'EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000; 8000]$.
Représentation de la quantité de cellules saines ($uCell$), sur l'intervalle de temps $[3000\ s; 8000\ s]$. Apparition des lymphocytes T cytotoxiques à $t = 4000\ s$.

FIG. 13.8 – Variable $uCell$ - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Premier jeu de paramètres - $L_T = 16$

13.2 Second jeu de paramètres

Dans le tableau 13.4, les paramètres des trois modèles sont indiqués, avec les valeurs numériques utilisées.
De même que pour l'exemple précédent, les valeurs numériques présentées ici ont été prises de façon arbitraire, en considérant leur unité comme étant indéterminée pour l'instant et notée U. Nous avons choisi (après plusieurs tests des paramètres) ce second jeu, car la résolution des modèles indique un comportement de l'évolution temporelle des variables (rapide stabilisation) différent de celui obtenu avec le premier jeu de paramètres (oscillations amorties).

Nous avons utilisé deux valeurs pour L_T de façon à voir le comportement des modèles en absence ($L_T = 0$) ou présence ($L_T = 16$) de lymphocytes T spécifiques du virus.

Pour la résolution numérique des systèmes, les conditions initiales choisies étaient :
- $uCell(t = 0) = \frac{\alpha}{\beta} = 1\ U$;
- $iCell(t = 0) = 0\ U$;
- $Vir(t = 0) = 0,01\ U$;
  le virus vient de s'introduire dans l'organisme.

La résolution des systèmes se fait sur un intervalle de temps $[0; 8000\ s]$.

Paramètre	Description	Modèles
$\alpha = 0,02\ U.s^{-1}$	Production des cellules cibles	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\beta = 0,02\ s^{-1}$	Taux de mortalité des cellules cibles	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\gamma = 0,05\ U^{-1}.s^{-1}$	Taux d'infection des cellules cibles par virus	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\delta = 0,04\ s^{-1}$	Taux de mortalité des cellules infectées	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\eta = 0,06\ s^{-1}$	Taux de destruction des cellules infectées par les lymphocytes T	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$L_T(t) = 0$ pour $t < 4000\ s$ $L_T(t) = 16$ pour $t > 4000\ s$	Nombre de lymphocytes T activés (clones) dans la région où se trouve le virus	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\mu = 3$	Taux de production de nouveaux virus par cellules cibles infectées	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\rho = 2$	Taux de production de nouveaux virus par cellules cibles infectées tuées par les lymphocytes	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\varepsilon = 0,01\ s^{-1}$	Taux de mortalité des virus	S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}
$\theta = 0,025\ s^{-1}$	"Vitesse" de passage du premier stade au second pour les cellules infectées	S_{v2} et S_{v3}
$\omega = 1,25\theta = 0,03125\ s^{-1}$	"Vitesse" de passage du second stade au troisième pour les cellules infectées	S_{v3}

TAB. 13.4 – Valeurs numériques du second jeu de paramètres

13.2.1 Etude numérique

Stabilité des états stationnaires

Nous cherchons ici, pour chacun des modèles de prolifération virale, quel est le comportement autour des points stationnaires, en utilisant les valeurs numériques des paramètres.
Chacun des trois modèles (S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}) possède deux points stationnaires. Nous calculons, pour chacun des points stationnaires, la matrice jabobienne du système et ses valeurs propres.

Comme nous faisons varier le paramètre L_T, nous présentons ici les résultats obtenus pour chacune des deux valeurs utilisées : 0 et 16.
Ces résultats sont résumés dans le tableau 13.5, p. 185.

Modèle S_{v1}

Le premier point stationnaire est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0)$, indépendant du paramètre L_T. Mais la jacobienne du système en ce point, J_{1e1}, dépend de ce paramètre. Nous devons donc calculer cette dernière pour les deux valeurs de L_T utilisées. Ce premier point stationnaire correspond à un état non infecté (sans virus).

$$J_{1e1}(L_T : 0) = \begin{pmatrix} -0,02 & 0 & -0,05 \\ 0 & -0,04 & 0,05 \\ 0 & 0,12 & -0,06 \end{pmatrix} \text{ avec pour valeurs propres } \lambda_{1e1} = \begin{pmatrix} -0,0200 \\ 0,0281 \\ -0,1281 \end{pmatrix} \tag{13.13}$$

Pour $L_T = 0$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

$$J_{1e1}(L_T : 16) = \begin{pmatrix} -0,02 & 0 & -0,05 \\ 0 & -1,00 & 0,05 \\ 0 & 2,04 & -0,06 \end{pmatrix} ; \lambda_{1e1} = \begin{pmatrix} -0,0200 \\ -1,0982 \\ 0,0382 \end{pmatrix} \tag{13.14}$$

Pour $L_T = 16$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

Le second point stationnaire est dépendant du paramètre L_T. Nous indiquons seulement les valeurs stationnaires des variables $uCell$ et Vir.

$$J_{1e2}(L_T : 0) = \begin{pmatrix} -0,20 & 0 & -0,005 \\ 0,18 & -0,04 & 0,005 \\ -0,18 & 0,12 & -0,015 \end{pmatrix} ; \lambda_{1e2} = \begin{pmatrix} -0,2081 \\ -0,0377 \\ -0,0092 \end{pmatrix} \tag{13.15}$$

Pour $L_T = 0$, $uCell_{e2}(L_T : 0) = 0,10\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 0) = 3,60\ U$. Ce point stationnaire est asymptotiquement stable (toutes les valeurs propres sont réelles et négatives).

$$J_{1e2}(L_T : 16) = \begin{pmatrix} -0,104 & 0 & -0,0096 \\ 0,084 & -1,00 & 0,0096 \\ -0,084 & 2,04 & -0,0196 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{1e2} = \begin{pmatrix} -1,0214 \\ -0,0934 \\ -0,0088 \end{pmatrix} \tag{13.16}$$

Pour $L_T = 16$, $uCell_{e2}(L_T : 16) = 0,19\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = 1,68\ U$. Les valeurs propres de la jacobienne du modèle S_{v1} en ce point stationnaire, $J_{1e2}(L_T : 16)$, étant toutes réelles et négatives, ce point est asymptotiquement stable.

Modèle S_{v2}

Le premier point stationnaire est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0; 0)$, indépendant du paramètre L_T. Mais la jacobienne du système en ce point, J_{2e1}, dépend de ce paramètre. Nous la calculons donc pour les deux valeurs de L_T utilisées.

$$J_{2e1}(L_T : 0) = \begin{pmatrix} -0,02 & 0 & 0 & -0,05 \\ 0 & -0,025 & 0 & 0,05 \\ 0 & 0,025 & -0,04 & 0 \\ 0 & 0 & 0,12 & -0,06 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{2e1} = \begin{pmatrix} -0,0200 \\ 0,0133 \\ -0,0692 + 0,0443i \\ -0,0692 - 0,0443i \end{pmatrix} \tag{13.17}$$

Pour $L_T = 0$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

$$J_{2e1}(L_T : 16) = \begin{pmatrix} -0,02 & 0 & 0 & -0,05 \\ 0 & -0,025 & 0 & 0,05 \\ 0 & 0,025 & -1,00 & 0 \\ 0 & 0 & 2,04 & -0,06 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{2e1} = \begin{pmatrix} -0,0200 \\ -0,9972 \\ 0,0107 \\ -0,0985 \end{pmatrix} \tag{13.18}$$

Pour $L_T = 16$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

Le second point stationnaire est dépendant du paramètre L_T. Nous indiquons seulement les valeurs stationnaires des variables $uCell$ et Vir.

$$J_{2e2}(L_T : 0) = \begin{pmatrix} -0,20 & 0 & 0 & -0,005 \\ 0,18 & -0,025 & 0 & 0,005 \\ 0 & 0,025 & -0,04 & 0 \\ -0,18 & 0 & 0,12 & -0,015 \end{pmatrix} \; ; \; \lambda_{2e2} = \begin{pmatrix} -0,2043 \\ -0,0435 \\ -0,0236 \\ -0,0086 \end{pmatrix} \tag{13.19}$$

Pour $L_T = 0$, $uCell_{e2}(L_T : 0) = 0,10\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 0) = 3,60\ U$. Ce point stationnaire est asymptotiquement stable.

$$J_{2e2}(L_T:16) = \begin{pmatrix} -0,104 & 0 & 0 & -0,0096 \\ 0,084 & -0,025 & 0 & 0,0096 \\ 0 & 0,025 & -1,00 & 0 \\ -0,084 & 0 & 2,04 & -0,0196 \end{pmatrix} ; \lambda_{2e2} = \begin{pmatrix} -0,9994 \\ -0,1181 \\ -0,0234 \\ -0,0076 \end{pmatrix} \quad (13.20)$$

Pour $L_T = 16$, $uCell_{e2}(L_T : 16) = 0,19\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = 1,68\ U$. Ce point est asymptotiquement stable .

Modèle S_{v3}

Le premier point stationnaire est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0; 0; 0)$, indépendant du paramètre L_T. Mais la jacobienne du système en ce point, J_{3e1}, dépend de ce paramètre.

$$J_{3e1}(L_T:0) = \begin{pmatrix} -0,02 & 0 & 0 & 0 & -0,05 \\ 0 & -0,025 & 0 & 0 & 0,05 \\ 0 & 0,025 & -0,0313 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,0313 & -0,04 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,12 & -0,06 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e1} = \begin{pmatrix} -0,0200 \\ 0,0091 \\ -0,0388 + 0,0447i \\ -0,0388 - 0,0447i \\ -0,0877 \end{pmatrix} \quad (13.21)$$

Pour $L_T = 0$, le premier point stationnaire est instable (une valeur propre est positive).

$$J_{3e1}(L_T:16) = \begin{pmatrix} -0,02 & 0 & 0 & 0 & -0,05 \\ 0 & -0,025 & 0 & 0 & 0,05 \\ 0 & 0,025 & -0,9912 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,0313 & -1,00 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2,04 & -0,06 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e1} = \begin{pmatrix} -0.0200 \\ -1.0059 \\ -0.9852 \\ -0.0227 \\ -0.0624 \end{pmatrix} \quad (13.22)$$

Pour $L_T = 16$, le premier point stationnaire est asymptotiquement stable.

Le second point stationnaire est dépendant du paramètre L_T. Nous indiquons seulement les valeurs stationnaires des variables $uCell$ et Vir.

$$J_{3e2}(L_T:0) = \begin{pmatrix} -0,20 & 0 & 0 & 0 & -0,005 \\ 0,18 & -0,025 & 0 & 0 & 0,005 \\ 0 & 0,025 & -0,0313 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,0313 & -0,04 & 0 \\ -0,18 & 0 & 0 & 0,12 & -0,015 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e2} = \begin{pmatrix} -0,2048 \\ -0,0381 + 0,0098i \\ -0,0381 - 0,0098i \\ -0,0221 \\ -0,0080 \end{pmatrix} \quad (13.23)$$

Pour $L_T = 0$, nous obtenons $uCell_{e2}(L_T : 0) = 0,10\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 0) = 3,60\ U$. Les valeurs propres de la jacobienne $J_{3e2}(L_T : 0)$ indiquent que le comportement des variables, au voisinage du point stationnaire, correspond à des oscillations amorties.

$$J_{3e2}(L_T : 16) = \begin{pmatrix} 0,0936 & 0 & 0 & 0 & 0,0107 \\ -0,1136 & -0,025 & 0 & 0 & -0,0107 \\ 0 & 0,025 & -0,9912 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,0313 & -1,00 & 0 \\ 0,1136 & 0 & 0 & 2,04 & 0,0007 \end{pmatrix} ; \lambda_{3e2} = \begin{pmatrix} -0,9975 \\ -0,9938 \\ 0,1051 \\ -0,0250 \\ -0,0108 \end{pmatrix} \tag{13.24}$$

Avec ce jeu de paramètres et pour $L_T = 16$, le calcul du second point stationnaire donne des valeurs négatives pour $uCell_{e2}$ et Vir_{e2} : $uCell_{e2}(L_T : 16) = -0,21\ U$ et $Vir_{e2}(L_T : 16) = -2,27\ U$. Ce point stationnaire est instable (une valeur propre positive).

Les résultats précédents sont regroupés dans le tableau 13.5.

Modèle	L_T	Premier point stationnaire	Second point stationnaire		
		$uCell_{e1} = 1\ U$	$uCell_{e2}\ (U)$	$Vir_{e2}\ (U)$	stabilité
S_{v1}	0	instable	0,10	3,60	stable
S_{v1}	16	instable	0,19	1,68	stable
S_{v2}	0	instable	0,10	3,60	stable
S_{v2}	16	instable	0,19	1,68	stable
S_{v3}	0	instable	0,10	3,60	oscillations amorties
S_{v3}	16	stable	-0,21	-2,27	instable

TAB. 13.5 – Stabilité autour des points stationnaires - Second jeu de paramètres

Dans ce cas, comme pour le premier jeu de paramètres (voir TAB. 13.2), le premier point stationnaire, correspondant à un état non infecté, est instable, pour les trois modèles en absence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 0$), et pour les modèles S_{v1} et S_{v2} en présence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 16$).

Les deux modèles S_{v1} et S_{v2} sont stables au voisinage de leur second point stationnaire (qui est identique pour les variables $uCell$ et Vir), dans les deux cas considérés $L_T = 0$ et $L_T = 16$.

Le troisième modèle, S_{v3}, quant à lui, donne des résultats différents pour le second point stationnaire : des oscillations amorties dans le cas où $L_T = 0$, et une instabilité pour le cas où $L_T = 16$.
De plus, en présence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 16$), le premier point stationnaire (état non infecté) de ce modèle est stable.

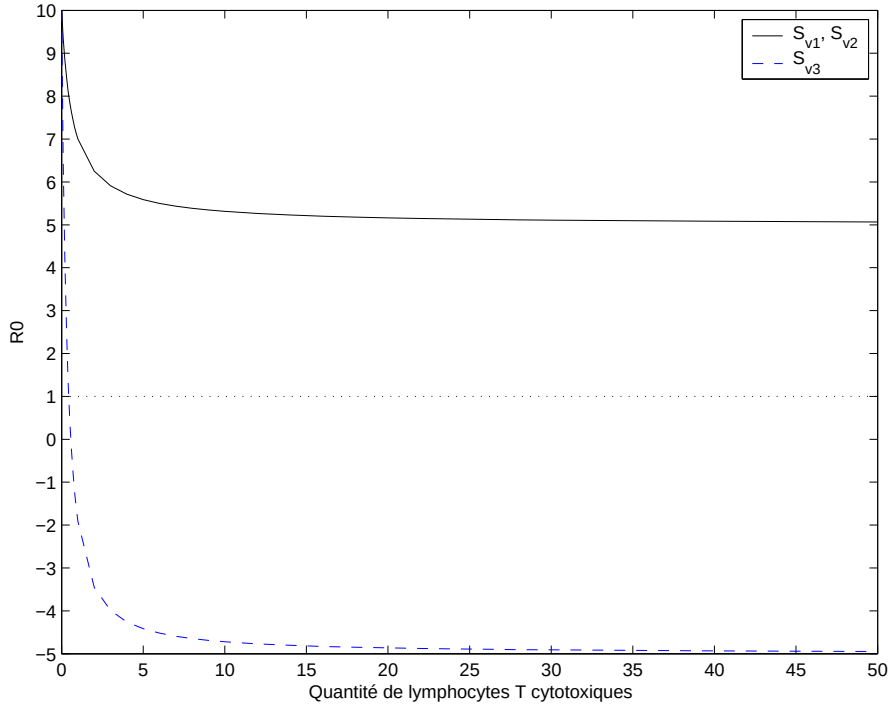
Capacité d'infection

Avec ce jeu de paramètres, nous obtenons pour la capacité d'infection, la valeur $R_0 = 10$ en absence de lymphocytes T cytotoxiques, pour les trois modèles, donc ce jeu de paramètres

correspond à un virus pouvant proliférer facilement. Dans le cas où 16 lymphocytes T cytotoxiques interviennent, nous avons pour les modèles S_{v1} et S_{v2}, $R_0 = 5,2$, le virus continue de proliférer, tandis que pour le modèle S_{v3}, $R_0 = -4,83$, le virus est supprimé de l'organisme.

Les valeurs négatives de R_0 n'ont pas de sens d'un point de vue physique.

Les courbes représentant le nombre R_0, pour les modèles S_{v1} et S_{v2} et pour le modèle S_{v3}, sont présentes sur la figure 13.9. Le modèle S_{v3} permet de simuler une guérison avec très peu de lymphocytes T cytotoxiques, ce que ne permettent pas les deux autres modèles.



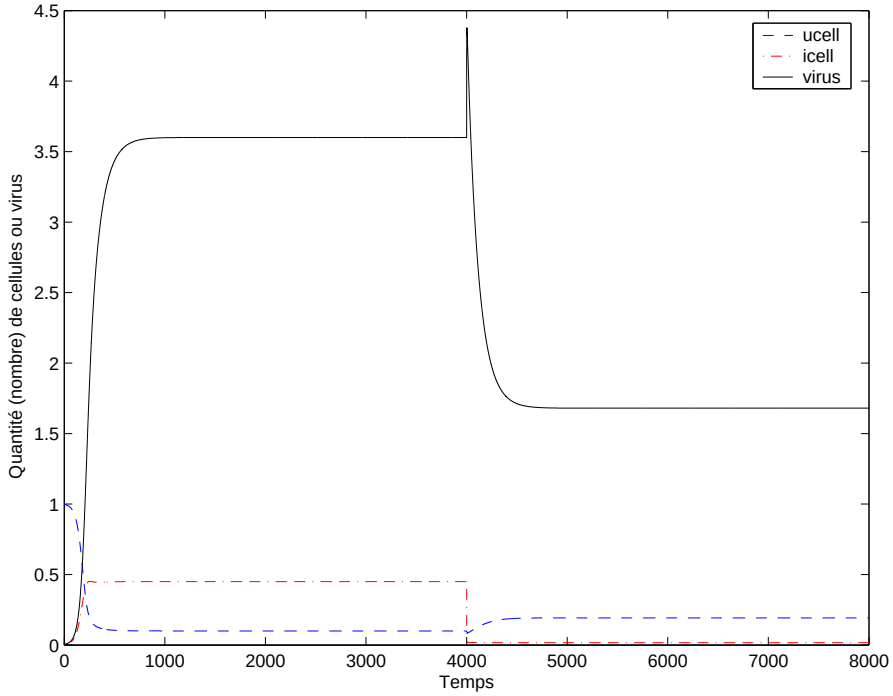
Application numérique du calcul de la capacité d'infection (R_0) en fonction du nombre de lymphocytes T cytotoxiques (L_T).
Pour les modèles d'infection virale S_{v1} et S_{v2}, $R_0 = \frac{\alpha\gamma(\delta(\mu-1)+\eta L_T(\rho-1))}{\beta\varepsilon(\delta+\eta L_T)}$ (trait plein). Pour le modèle S_{v3}, $R_0 = \frac{\alpha\gamma(\Phi-(\delta+\eta L_T)(\omega+\eta L_T))}{\beta\varepsilon(\delta+\eta L_T)(\omega+\eta L_T)}$ (en pointillés), avec $\Phi = (\delta\mu+\rho\eta L_T)\omega$.
Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.4.
Une infection virale se maintient quand $R_0 > 1$.

FIG. 13.9 – Capacité d'infection (R_0) en fonction du paramètre L_T - Second jeu de paramètres

13.2.2 Courbes obtenues pour chacun des modèles

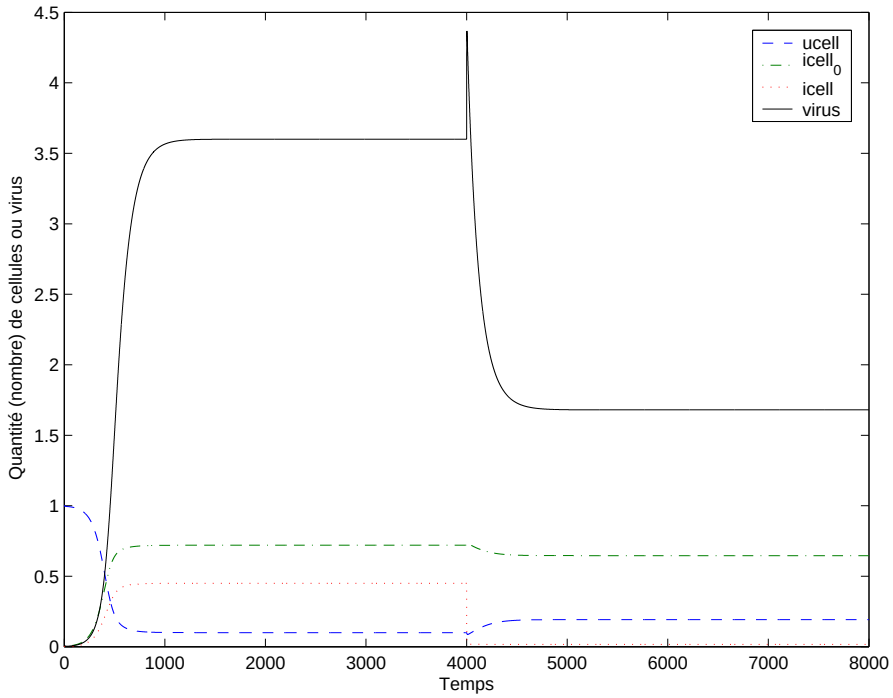
Les graphes FIG. 13.10, 13.11 et 13.12 montrent, pour chacun des modèles, l'évolution au cours du temps de chacune des variables, en absence de lymphocytes T pour l'intervalle de temps entre 0 et 4000 s, puis avec des lymphocytes T (intervalle de temps entre 4000 s et 8000 s).

Pour ce jeu de paramètres, l'évolution au cours du temps des variables des trois modèles se stabilisent vite vers un point stationnaire.



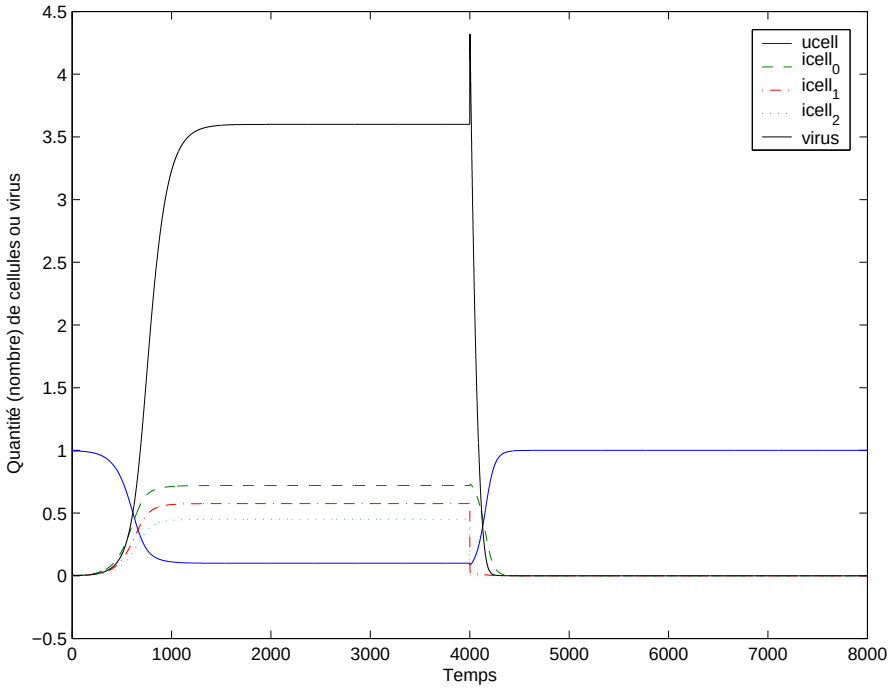
Application numérique du modèle d'infection virale S_{v1}.
Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell$) et de virus (Vir), au cours du temps (en secondes).
La résolution du système de 3 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.4. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.

FIG. 13.10 – Modèle S_{v1} - Second jeu de paramètres



Application numérique du modèle d'infection virale S_{v2}.
Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell_0$ et $iCell$) et de virus (Vir), au cours du temps (en secondes).
La résolution du système de 4 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.4. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.

FIG. 13.11 – Modèle S_{v2} - Second jeu de paramètres



Application numérique du modèle d'infection virale S_{v3}.
Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell_0$, $iCell_1$ et $iCell_2$) et de virus (Vir), au cours du temps (en secondes).
La résolution du système de 5 EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.4. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.

FIG. 13.12 – Modèle S_{v3} - Second jeu de paramètres

13.2.3 Comparaison sur les variables Vir et $uCell$

Nous avons comparé les résultats obtenus avec les trois modèles pour la quantité de virus (variable Vir ; FIG. 13.13) et pour la quantité de cellules cibles saines ($uCell$; FIG. 13.14).

Le tableau 13.6 regroupe, pour différents temps, $t = 0$, $t = 3992\ s$ et $t = 8000\ s$, les valeurs des variables $uCell$ et Vir obtenues par la résolution numérique des trois modèles.

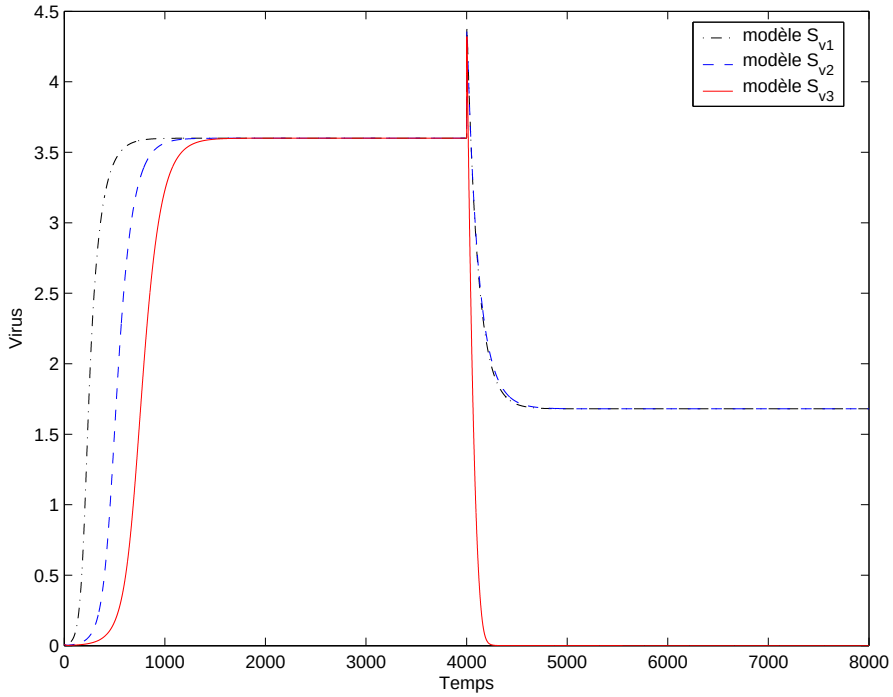
	S_{v1}	S_{v2}	S_{v3}
à $t = 0\ s$ ($L_T = 0$)			
$uCell$ (U)	1	1	1
Vir (U)	0,01	0,01	0,01
à $t = 3992\ s$ ($L_T = 0$)			
$uCell$ (U)	0,10	0,10	0,10
Vir (U)	3,60	3,60	3,60
à $t = 8000\ s$ ($L_T = 16$)			
$uCell$ (U)	0,19	0,19	1
Vir (U)	1,68	1,68	0

TAB. 13.6 – Résultats de la résolution numérique - Second jeu de paramètres

Les valeurs obtenues, pour $t = 3992\ s$, correspondent aux valeurs calculées pour le second point stationnaire, avec $L_T = 0$ (voir TAB. 13.5). Pour $t = 8000\ s$, les modèles S_{v1} et S_{v2}

atteignent le second point stationnaire ($L_T = 16$), et le modèle S_{v3} atteint le premier point stationnaire (état non infecté).

Variable Vir, la quantité de virus



Comparaison des trois modèles d'infection virale : S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}.
La résolution des systèmes d'EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.
Représentation de la quantité de virus (Vir), au cours du temps (en secondes).

FIG. 13.13 – Variable Vir - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Second jeu de paramètres

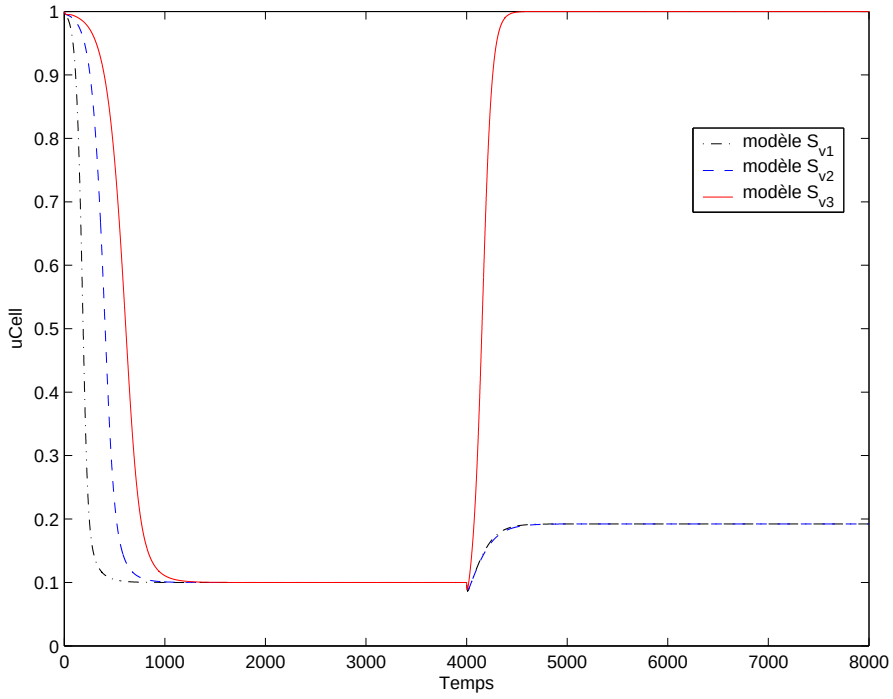
Les courbes des trois modèles sont décalées dans le temps au départ, mais aboutissent assez rapidement au même point stationnaire, pour la période sans lymphocyte T.

Au moment de l'introduction de lymphocytes T, nous obtenons également une augmentation brutale de la quantité de virus, due à l'action des lymphocytes sur les cellules infectées.

De même que pour le premier jeu de paramètres, ici, 16 lymphocytes T suffisent pour "guérir" dans le modèle S_{v3}.

Variable $uCell$, la quantité de cellules cibles saines

Ici aussi, le décalage dans le temps entre les modèles est visible, ainsi que le retour à la normale du modèle S_{v3}.



Comparaison des trois modèles d'infection virale : S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}.
La résolution des systèmes d'EDO a été effectuée avec la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`. Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1. Aucun lymphocyte T cytotoxique ($L_T = 0$) sur l'intervalle de temps $[0; 4000\ s[$, puis $L_T = 16$ sur $[4000\ s; 8000\ s]$.
Représentation de la quantité de cellules saines ($uCell$), au cours du temps (en secondes).

FIG. 13.14 – Variable $uCell$ - Modèles S_{v1}, S_{v2} et S_{v3} - Second jeu de paramètres

---

Les modèles S_{v1} et S_{v2} ont des comportements semblables, indépendamment des paramètres. Mais dans les cas proposés ici, ils ne permettent pas de modéliser la guérison (ou l'éradication des virus concernés) après l'infection, au contraire du modèle S_{v3} qui y aboutit plus facilement.

Le modèle S_{v3} sera celui utilisé pour la modélisation de la prolifération du virus.

Cinquième partie

Réponse lymphocytaire T à une infection virale

Chapitre 14

Présentation d'un algorithme pour la réponse lymphocytaire T à une infection virale

Sommaire

14.1 De l'apparition du virus à l'activation du lymphocyte T . . 194
14.2 De l'activation du lymphocyte T à l'éradication (éventuelle) du virus 195
14.3 Le couplage des modèles 196
14.3.1 Ecriture simple de l'algorithme de couplage 197
14.3.2 Ecriture plus détaillée de l'algorithme de couplage 200

Il s'agit ici de trouver comment relier le modèle de prolifération virale avec celui de l'activation d'un lymphocyte T. Nous nous sommes intéressés aux étapes de la chronologie de l'infection virale (§12.1, p. 159), résumées sur le schéma Fig. 14.1.

Le virus infecte des cellules cibles (hôtes) où il prolifère (éventuellement), les cellules infectées présentent l'antigène viral à leur surface (sur un CMH I) puis meurent en libérant de nouveaux virus qui vont à leur tour infecter d'autres cellules cibles, un virus va être ingéré et traité par un macrophage (CPA) qui va présenter l'antigène viral (sur un CMH I ou II suivant la nature de la CPA) aux lymphocytes T, ces derniers vont s'activer, proliférer, migrer vers le site de l'infection, et détruire les cellules infectées.

Nous nous sommes placés dans le cas où les cellules cibles du virus, les CPA et les lymphocytes T sont trois entités distinctes, afin de limiter les complications. En effet, pour certains virus, ces trois groupes peuvent être liés ; par exemple, le VIH a pour cellules cibles, les lymphocytes T $CD4^+$ (auxiliaires).

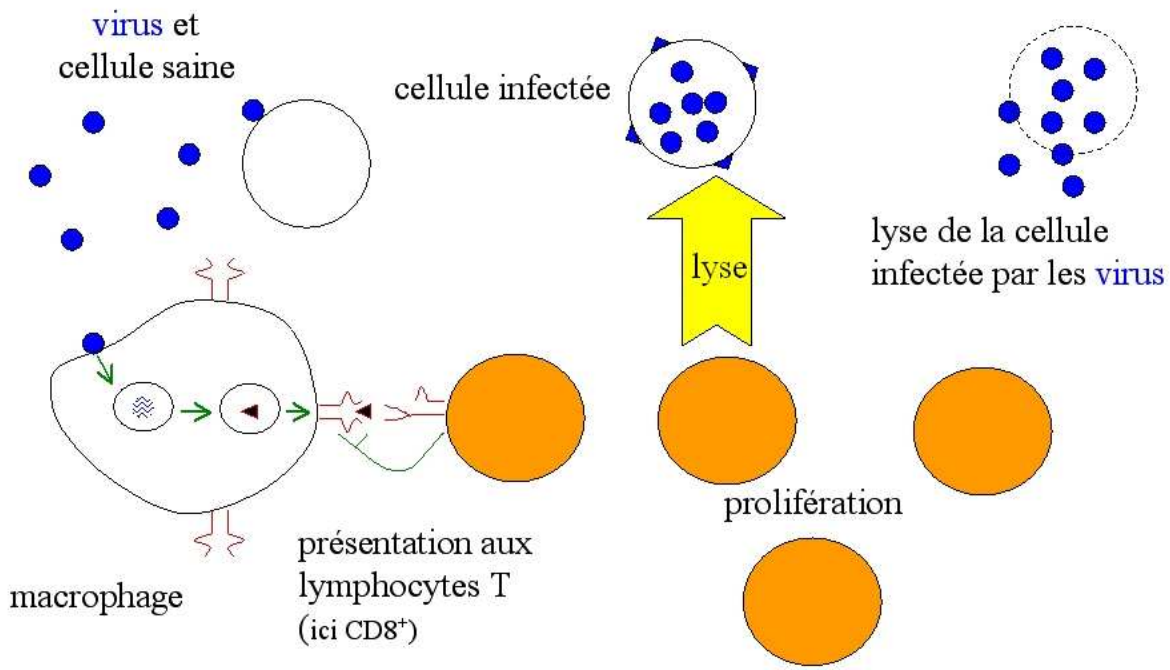


FIG. 14.1 – La prolifération du virus et la réaction immunitaire induite

14.1 De l'apparition du virus à l'activation du lymphocyte T

Le virus s'introduit dans l'organisme et prolifère. Il va être détecté par des cellules de l'immunité dont des CPA. Ces dernières vont se rendre dans les ganglions afin de présenter l'antigène du virus aux lymphocytes T.

Utilisation des modèles

Pour modéliser ceci, il faut résoudre le système d'EDO décrivant la prolifération du virus.
Quand le nombre de virus morts[63] a atteint un seuil suffisant, le virus est alors supposé détectable par un macrophage qui va ingérer des morceaux de virus, les traiter, et présenter un antigène correspondant à sa surface.
Une relation qui associe la mortalité des virus au nombre de complexes peptide/CMH que la CPA présente à sa surface (de préférence dans la synapse) est nécessaire :

$$\varepsilon.Vir \rightarrow \text{p-CMH, paramètre ligand, [L], du modèle d'activation T} \tag{14.1}$$

La CPA se déplace, pour rencontrer les lymphocytes T, ce qui représente un délai dans le temps. Soit Δt_{dCPA}, le temps que met la CPA à parcourir la distance du lieu de l'infection

[63] la mortalité des virus est donnée par $\varepsilon.Vir$

(par exemple les bronches) jusqu'aux ganglions.

Une fois sur place, la CPA se met en quête du lymphocyte T spécifique de l'antigène du virus (ce qui correspond au modèle d'activation du lymphocyte). En cas d'échec, elle change de lymphocyte T et recommence jusqu'à trouver le lymphocyte spécifique.

Quantité d'antigène visible par les CPA

Nous supposons que les CPA détectent des particules virales inactives. Il faut alors décrire une quantité de ces particules virales, c'est-à-dire d'antigène, disponible pour les CPA.

Cette quantité d'antigène (Ag) dépend de la mortalité des virus ($\varepsilon.Vir$), et elle se dégrade à vitesse constante (k_{dv}). En effet nous avons supposé que les particules virales inactives sont éliminées par l'organisme au même titre que d'autres déchets, et qu'il n'y a pas d'accumulation excessive de ces particules.
La variation au cours du temps de cette quantité d'antigène est ainsi déduite :

$$\boxed{\frac{dAg}{dt} = \varepsilon.Vir - k_{dv}.Ag} \tag{14.2}$$

Par conséquent, après résolution du modèle de prolifération virale, il est possible d'obtenir l'évolution au cours de temps de la quantité disponible d'antigène. Le dépassement d'un seuil déclenchera alors le départ d'une CPA vers les ganglions.

La relation à déterminer précédente, $\varepsilon.Vir \rightarrow$ p-CMH, devient alors

$$Ag \rightarrow \text{p-CMH, paramètre ligand, [L], du modèle d'activation T.} \tag{14.1}$$

En résumé, la résolution numérique du modèle d'infection virale choisi (S_{v3} en l'occurrence), puis de l'équation permettant de déterminer la quantité d'antigène viral disponible pour les CPA (Ag, équation 14.2), devrait indiquer si une CPA a détecté cet antigène (cas où la quantité d'antigène viral Ag dépasse un seuil à pré-établir) et la concentration de peptide sur cette CPA qui en découle.

14.2 De l'activation du lymphocyte T à l'éradication (éventuelle) du virus

Les CPA arrivent dans les ganglions afin de présenter l'antigène viral aux lymphocytes T.
Les lymphocytes T viennent à la rencontre des CPA, et testent l'affinité de leur récepteur pour l'antigène. Seul le lymphocyte T spécifique du virus va finaliser son activation et proliférer. Ses cellules filles vont alors se répandre dans l'organisme pour éventuellement trouver les cellules infectées présentant l'antigène du virus et les lyser.

Utilisation des modèles

Pour le lymphocyte T spécifique, quand la concentration en IL-2 captée par le lymphocyte (la variable $[IL2 - IL2R_M^{*i}]$) atteint un certain seuil, le processus d'activation s'arrête et le lymphocyte rentre dans un cycle cellulaire pour se diviser. Le nombre de cellules filles spécifiques du virus atteint $2^{nbcycles}$, $nbcycles$ étant le nombre de cycles, en un temps $nbcycles \times \Delta t_{cycles}$.

Le nombre de cycles successifs, $nbcycles$, est généralement de 6, et le temps moyen pour effectuer un cycle cellulaire, Δt_{cycles}, est de 8 heures (Gett et Hodgkin [10], Lanzavecchia et Sallusto [11], Miller et al. [12]).

Les cellules filles du lymphocyte T, spécifique du virus, se déplacent dans l'organisme, et seules quelques unes retrouveront le lieu de l'infection. Le nombre de lymphocytes T activés dans la région où se trouve le virus (paramètre L_T du modèle de prolifération du virus) sera alors de $p.2^{nbcycles}$, où p indique la proportion de lymphocytes T arrivés à bon port. Soit Δt_{dT}, le temps que mettent les lymphocytes à parcourir la distance des ganglions jusqu'au lieu de l'infection.

En résumé, la résolution numérique du modèle d'activation lymphocytaire T, impliquant une CPA et un lymphocyte T, permet de tester si la CPA peut activer un lymphocyte donné. Si le lymphocyte est activé, il est possible de faire une estimation du nombre de cellules filles engendrées, et du temps mis pour cela. Sinon, la CPA en question teste un autre lymphocyte (nouvelle utilisation du modèle d'activation), ce qui simule une temporisation entre le début de l'infection et le début de la réaction immune.

14.3 Le couplage des modèles

Le couplage entre les deux modèles (activation lymphocytaire T et prolifération virale) suit le schéma 14.2.

Le résultat obtenu par la résolution de chacun des modèles a une influence sur les paramètres de l'autre modèle. Néanmoins, les deux modèles n'agissant pas au même niveau (l'activation lymphocytaire concerne des concentrations de protéines sur une seule cellule, et la prolifération du virus concerne des populations de cellules et virus), il convient de prendre des précautions.

Nous présentons ici un algorithme (une première version, 14.1, et une plus détaillée, 14.2) permettant de réaliser ce couplage entre les deux systèmes d'EDO.

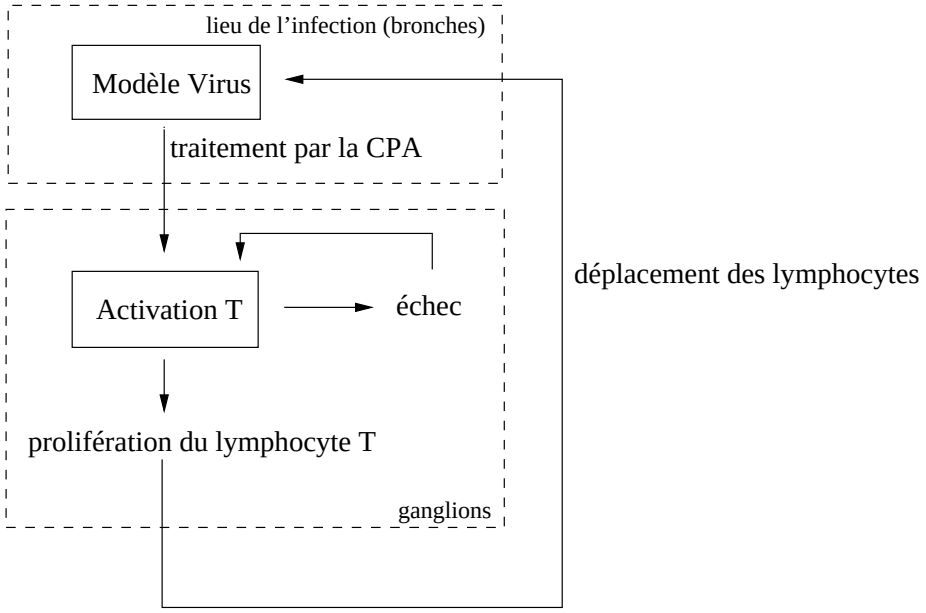


FIG. 14.2 – Couplage des modèles d'infection virale et d'activation T

14.3.1 Ecriture simple de l'algorithme de couplage

Les étapes importantes du couplage des modèles d'infection virale et d'activation lymphocytaire sont présentées dans l'algorithme 14.1.

En résumé, le modèle pour la prolifération du virus est résolu numériquement avec $L_T = 0$ pour $t \in [0\,;\, t_2[$ et $L_T = p.2^{nbcycles}$ pour $t \geqslant t_2$, avec t_2 représentant le cumul des temps mis pour le déplacement d'une CPA, pour trouver un lymphocyte T spécifique de l'antigène viral, pour les divisions successives de ce lymphocyte et pour le déplacement de ses cellules filles.

Le tableau 14.1 récapitule les notations des nouveaux paramètres introduits par l'algorithme de couplage.

Une version schématique un peu plus complète de l'algorithme se trouve FIG. 14.3.

Algorithme 14.1 Ecriture simple

a : A $t = 0$, les variables du modèle de prolifération du virus sont initialisées. Par exemple $uCell = uCell0$, $Vir = v0$, $iCell_0 = 0$, $iCell_1 = 0$, $iCell_2 = 0$. L_T vaut 0, il n'y a pas encore de lymphocytes T spécifiques du virus sur le lieu de l'infection.

b : Le système d'EDO choisi pour la prolifération du virus (S_{v1}, S_{v2} ou S_{v3}) est résolu (au cours du temps).

c : La quantité d'antigène disponible pour les CPA est calculée (au cours du temps), avec l'équation : $\frac{dAg}{dt} = \varepsilon.Vir - k_{dv}.Ag$

d : Quand $Ag >$ valeur limite ($t = t_1$), la relation $Ag \rightarrow$ p-CMH est appliquée.

e : A $t = t_1 + \Delta t_{dCPA}$, on résoud le modèle d'activation du lymphocyte T (avec des paramètres aléatoires, traduisant la rencontre aléatoire avec des lymphocytes T différents) :

  i : en cas d'échec, on change les paramètres du modèle d'activation et on recommence ($t = t + \Delta t_a$),

  ii : Quand $[IL2 - IL2R_M^{*i}] >$ seuil, on arrête le processus d'activation, on note le temps où le seuil est atteint ($t = T_{fin}$).

f : Le lymphocyte entre dans plusieurs ($nbcycles$) cycles cellulaires successifs ($t = T_{fin} + nbcycles \times \Delta t_{cycles}$).

g : Les lymphocytes se déplacent, à $t = t_2 = t + \Delta t_{dT}$, le nombre de lymphocytes T spécifiques présent sur le lieu de l'infection est augmenté de $p.2^{nbcycles}$, on injecte cette valeur dans le modèle de prolifération virale.

Paramètre	Description	Unité
δt	Pas de temps de l'algorithme	s
Δt_{dCPA}	Temps mis pour le déplacement des CPA, du lieu de l'infection aux ganglions	s
Δt_{dT}	Temps mis pour le déplacement des lymphocytes T, des ganglions au lieu de l'infection	s
Δt_a	Durée de contact maximale entre un lymphocyte T et une CPA	s
Δt_{cycles}	Durée d'un cycle cellulaire	s
$nbcycles$	Nombre de cycles cellulaires successifs pour un lymphocyte T activé	-
k_{dv}	Constante de dégradation de la quantité d'antigène viral disponible (Ag)	s^{-1}
$valim$	Quantité d'antigène viral disponible (Ag) suffisante pour l'implication d'une CPA	U
$seuil$	Seuil d'activation de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$	$mol.m^{-3}$

TAB. 14.1 – Paramètres liés à l'algorithme de couplage

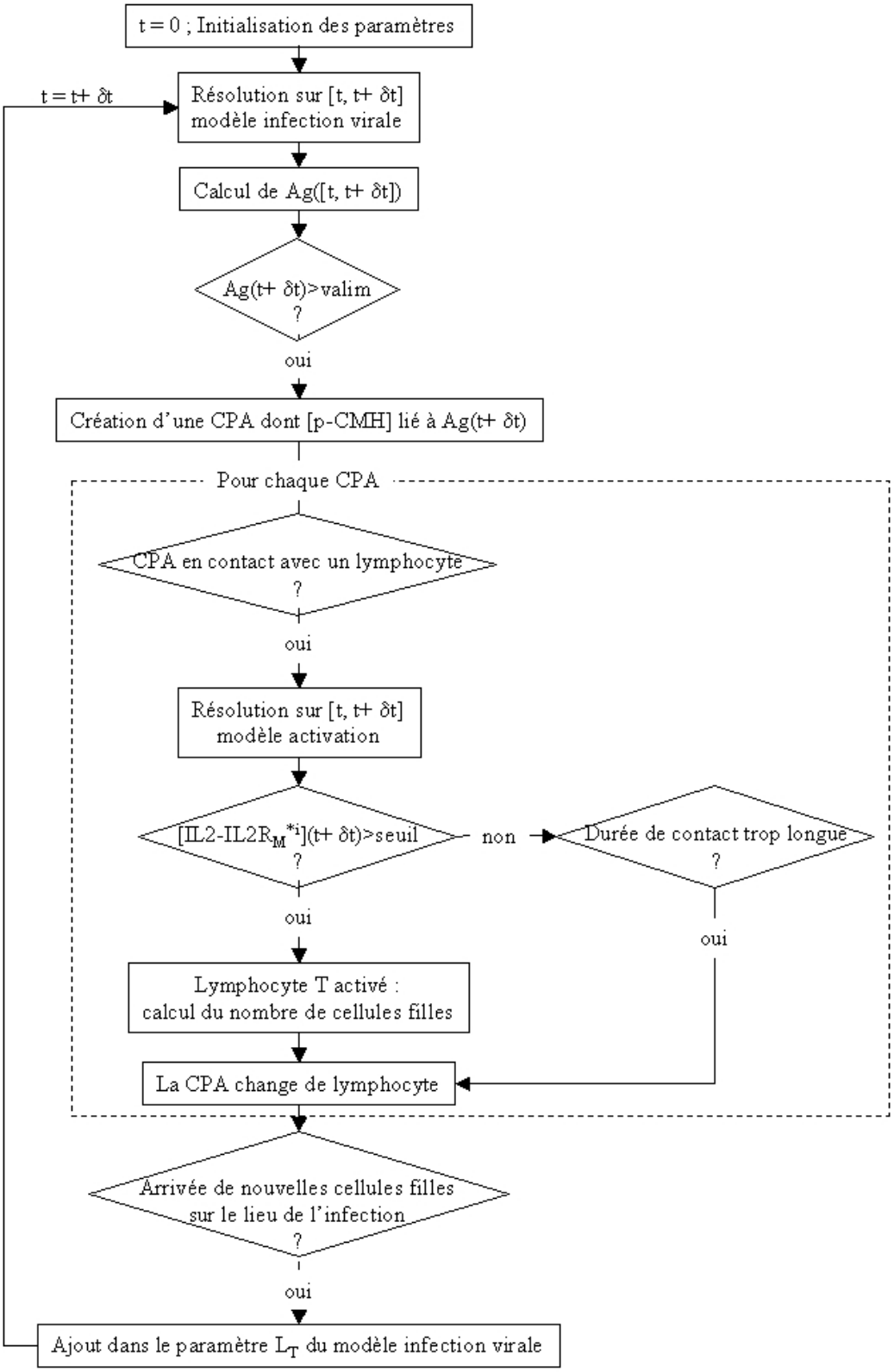


FIG. 14.3 – Représentation schématique de l'algorithme

14.3.2 Ecriture plus détaillée de l'algorithme de couplage

Comment définir numériquement les différents éléments ?

Une CPA est définie par 5 valeurs : le temps auquel elle commence la liaison avec un lymphocyte (*tdbt*), le nombre de complexes p-CMH à sa surface, le nombre de CD80 à sa surface, le nombre de CD69L (ligand hypothétique du CD69 du lymphocyte T) à sa surface, et le délai après lequel elle devra forcément se détacher du lymphocyte[64] (durée maximale de contact, *tcontact*).

Un lymphocyte T est défini par 25 valeurs : les constantes d'association et dissociation de son TCR avec le peptide du virus concerné (k_{onTL} et k_{offTL}), le temps auquel on a obtenu son dernier état et son état qui est défini par les concentrations de ses protéines membranaires et intracellulaires (au nombre de 22) que l'on regarde lors de l'activation .

L'algorithme

L'algorithme 14.2 présente les différentes étapes du couplage (tels que visibles sur le schéma 14.3) avec plus de détails, notamment sur les différents tests et le comptage des différentes entités (CPA, lymphocytes T dans le ganglion, cellules filles des lymphocytes T activés).

Cet algorithme a été implémenté et testé. Quelques-uns des résultats obtenus sont présentés dans le chapitre suivant.

Nous avons présenté ici une première approche de la façon de coupler les deux modèles, décrits dans les parties précédentes, pour une utilisation numérique. Cependant il manque encore certains points, par absence de données ou par des ajustements à définir.

Cet algorithme est déjà quelque peu compliqué car il prend en compte beaucoup d'étapes distinctes, comme par exemple le fait qu'une CPA ne rencontre pas immédiatement *le* lymphocyte T spécifique de l'antigène qu'elle présente.
Néanmoins, nous avons pris quelques libertés avec la réalité de la réponse immunitaire : par exemple, nous avons considéré qu'une CPA est en contact avec un seul lymphocyte T à la fois, alors que plusieurs lymphocytes T peuvent chercher à reconnaître l'antigène sur une même CPA. D'autre part, nous avons pris un raccourci entre l'activation du lymphocyte T et l'action des cellules filles du lymphocyte T sur les cellules infectées. En effet, le lymphocyte T activé par la CPA est généralement un lymphocyte T $CD4^+$, alors que les lymphocytes T cytotoxiques sont les T $CD8^+$ (voir le schéma 1.4, p. 14).
Un autre élément de l'algorithme à améliorer pourrait être aussi la gestion de l'interleukine 2

[64]En effet si le lymphocyte T est non spécifique de l'antigène présenté, le contact avec la CPA n'est pas maintenu.

Algorithme 14.2 Ecriture détaillée

Pour t allant de 0 à T_{fin} par pas de temps δt :

- On résoud, sur [t,t+δt], le système d'équations choisi pour la prolifération du virus. On obtient ainsi $uCell$, $iCell_0$, $iCell_1$, $iCell_2$ et Vir.
- On résoud, sur [t,t+δt], l'équation choisie pour la quantité d'antigène disponible. On obtient ainsi Ag.
- **Si** la quantité d'antigène a atteint un seuil suffisant ($Ag(t+\delta t) > valim$)
  - ▷ On incrémente le nombre de CPA ($nbCPA \leftarrow nbCPA + 1$)
  - ▷ On calcule le temps requis pour que la CPA rencontre le 1er lymphocyte ($tdbt = t + \delta t + \Delta t_{dCPA}$) et la durée de contact maximale avec celui-ci ($tcontact = tdbt + \Delta t_a$)
  - ▷ On ajoute une nouvelle CPA au tableau des CPA
- On parcourt le tableau des CPA
  Pour j allant de 1 à $nbCPA$
  - ▷ On regarde si la j° CPA est en contact avec un lymphocyte.
    Si $(t + \delta t) > tdbt(CPA(j))$
    - ▶ On calcule le nouvel état du lymphocyte numéro k(j) associé à la j° CPA. Pour cela on résoud, sur [t,t+δt], le système d'équations représentant l'activation du lymphocyte.
    - ▶ **Si** la concentration de $IL2 - IL2R_M^{*i}$ a atteint un seuil suffisant
      - – Le lymphocyte est activé, il se prépare à la division. On incrémente le nombre de lymphocytes activés ($comptdiv \leftarrow comptdiv + 1$)
      - – On calcule le temps au bout duquel les cellules filles apparaîtront ($tps3(comptdiv) = t + \delta t + nbcycles \times \Delta t_{cycles} + \Delta t_{dT}$)
      - – La j° CPA change de lymphocyte ($tdbt(j) = t + \delta t$, $tcontact(j) = tdbt(j) + \Delta t_a$, et on change k(j))
    - ▶ **Si** la j° CPA est restée assez longtemps avec son lymphocyte ($t + \delta t > tcontact(j)$) sans activation (trop faible avidité du lymphocyte pour cet antigène)
      - – On ajoute le k(j)° lymphocyte à la liste des lymphocytes disponibles pour les autres CPA
      - – La j° CPA change de lymphocyte ($tdbt(j) = t + \delta t$, $tcontact(j) = tdbt(j) + \Delta t_a$, et on change k(j))
- On parcourt le nombre de divisions
  Pour i allant de 1 à $comptdiv$
  - ▷ On regarde si les cellules filles de la i° division sont prêtes.
    Si $(t + \delta t) > tps3(i)$
    - ▶ on calcule le nombre de cellules filles ($nbT \leftarrow nbT + p.2^{nbcycles}$)
- On injecte les cellules filles sur le lieu de l'infection (paramètre L_T du modèle pour le virus : $L_T = nbT$).

dans le milieu extérieur. Chaque lymphocyte T produisant de l'interleukine 2 a une influence sur la concentration en interleukine 2 disponible pour les autres lymphocytes.

Autant il est possible d'ajouter des éléments à cet algorithme pour le rendre plus proche d'une certaine réalité, autant il est possible de le simplifier.
Par exemple, il suffirait de faire une première résolution du modèle d'infection virale sur un grand intervalle de temps, puis de calculer la quantité d'antigène viral disponible pour les CPA (Ag) sur ce même intervalle. Ensuite il s'agirait de trouver où (quand) cette quantité Ag dépasse le seuil, et de résoudre le modèle d'activation lymphocytaire (en se plaçant dans le cas d'un lymphocyte spécifique de l'antigène). Nous pourrions alors estimer le nombre de cellules filles, et résoudre à nouveau le modèle d'infection virale, en tenant compte de ces cellules filles, sur un intervalle de temps débutant à un moment dépendant du temps mis depuis que la quantité Ag est suffisante jusqu'à une arrivée de lymphocytes T sur le lieu de l'infection.
Dans ce cas, la résolution numérique de nos modèles n'est utilisé que trois fois, ce qui est donc plus rapide en temps de calcul que le couplage détaillé. L'utilisation d'un tel système peut permettre de faire une première estimation du temps de réaction de la réponse immunitaire (de l'apparition du virus à son éradication).

Chapitre 15

Deux exemples de comportement du couplage

Sommaire

15.1 Premier jeu de paramètres **204**
15.2 Second jeu de paramètres **206**

Ce chapitre montre des applications possibles d'une réponse immunitaire à une infection virale simple comme par exemple la grippe (infection de cellules épithéliales des bronches), ou un rhume (infection de cellules épithéliales des voies aériennes supérieures).

L'infection se traduit par une invasion virale et une prolifération du virus. Ce qui entraîne une réaction lymphocytaire qui mène à une extinction du virus.

Nous montrons donc des exemples de résultats obtenus avec l'algorithme présenté précédemment.

Le modèle de prolifération virale utilisé est le système d'EDO S_{v3} (décrit dans le §12.2.3, p. 164), et le modèle d'activation lymphocytaire T est celui dit "complet" (voir le tableau 7.3, p. 92).

Les paramètres choisis sont fictifs, en l'absence de données expérimentales précises sur les virus, les peptides dominants et les affinités des récepteurs T.

Les deux jeux de paramètres concernant le modèle de prolifération virale, présentés dans le Chapitre 13, p. 167, ont été testés. Les paramètres du modèle d'activation lymphocytaire sont inchangés (Annexe C, p. 223).

L'algorithme considère plusieurs types de lymphocytes : spécifique (avidité suffisante), non spécifique (avidité négligeable) et intermédiaire.

Les lymphocytes T sont répartis en trois groupes, caractérisés par différentes constantes d'association et dissociation du TCR avec le peptide viral (k_{onTL} et k_{offTL}). Les valeurs données par Grakoui et al. [8] (voir aussi §8.2, p. 97) sont utilisées arbitrairement :

– $k_{onTL} = 900\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 0,057\ s^{-1}$ pour un lymphocyte agoniste (spécifique),

- $k_{onTL} = 1500\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 0,361\ s^{-1}$ pour un lymphocyte agoniste faible,
- $k_{onTL} = 3400\ M^{-1}.s^{-1}$, $k_{offTL} = 4,95\ s^{-1}$ pour un lymphocyte antagoniste (non spécifique).

Les courbes du graphe 11.12, p. 140, et le tableau 11.4 montrent l'effet de ces couples de paramètres (k_{onTL}, k_{offTL}) sur la concentration en IL2-IL2R$^{*i}_M$. D'après ces courbes, il est possible de fixer un seuil numérique à atteindre pour cette concentration qui détermine si le lymphocyte est activé, par exemple $2,2.10^{-7}\ mol.m^{-3}$. Néanmoins cette valeur de seuil n'est valable que pour ce jeu de paramètres du modèle d'activation lymphocytaire T (Annexe C, p. 223).

15.1 Premier jeu de paramètres

Pour ce jeu de paramètres, Tab. 13.1, p. 168, le modèle de prolifération virale, en l'absence de lymphocyte T, donne les courbes de la première moitié de la figure 13.4, p. 176.

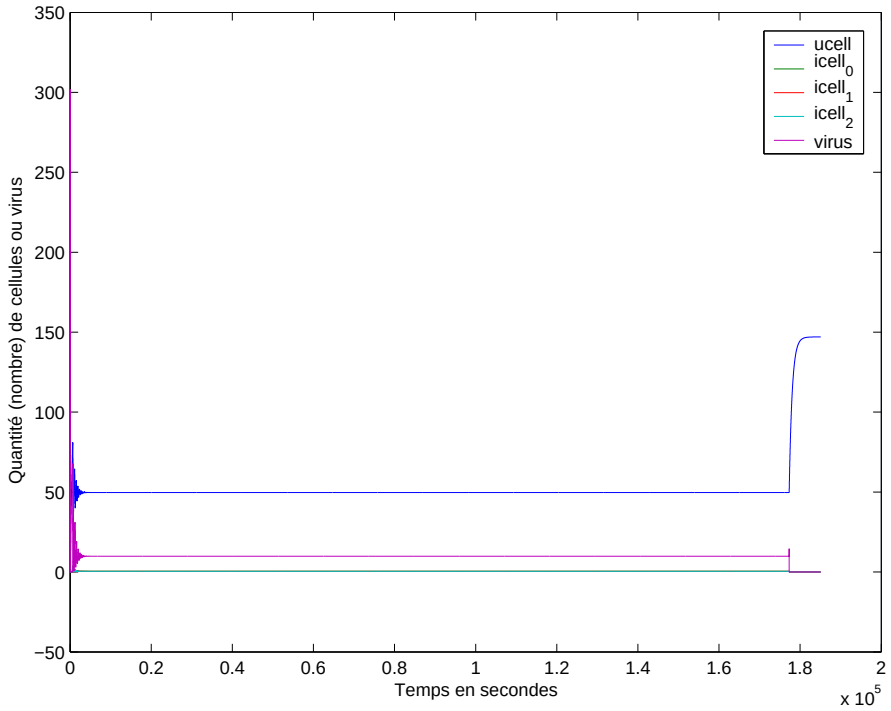
Le pas de temps de l'algorithme de couplage (δt) a été fixé à 5 minutes. Ce pas de temps n'a d'influence que sur le nombre de CPA créées, l'apparition des lymphocytes T sur le lieu de l'infection et le temps de calcul.

La figure 15.1 présente les quantités $uCell$, $iCell_0$, $iCell_1$, $iCell_2$ et Vir obtenues avec le couplage des 2 modèles (prolifération virale et activation du lymphocyte T). Ce graphe donne, pour principale indication, la durée de présence du virus (de son arrivée à sa disparition). La figure 15.2 indique le nombre de cellules filles du lymphocyte T spécifique, sur le lieu de l'infection, pour la période de temps s'étalant de leur apparition à l'arrêt du calcul (qui correspond à la disparition du virus et donc à la fin de la période décrite par la figure 15.1).

Ces courbes permettent essentiellement de constater que le temps de réaction de la réponse immunitaire est beaucoup plus long que le temps mis pour la guérison. Pour la durée de l'apparition du virus à son éradication, nous avons obtenu environ 50 heures ($1,8.10^5$ secondes). Et les lymphocytes T cytotoxiques ne sont apparus sur le lieu de l'infection qu'au bout de 49 heures et 10 minutes ($1,77.10^5$ secondes) après le début de l'infection.

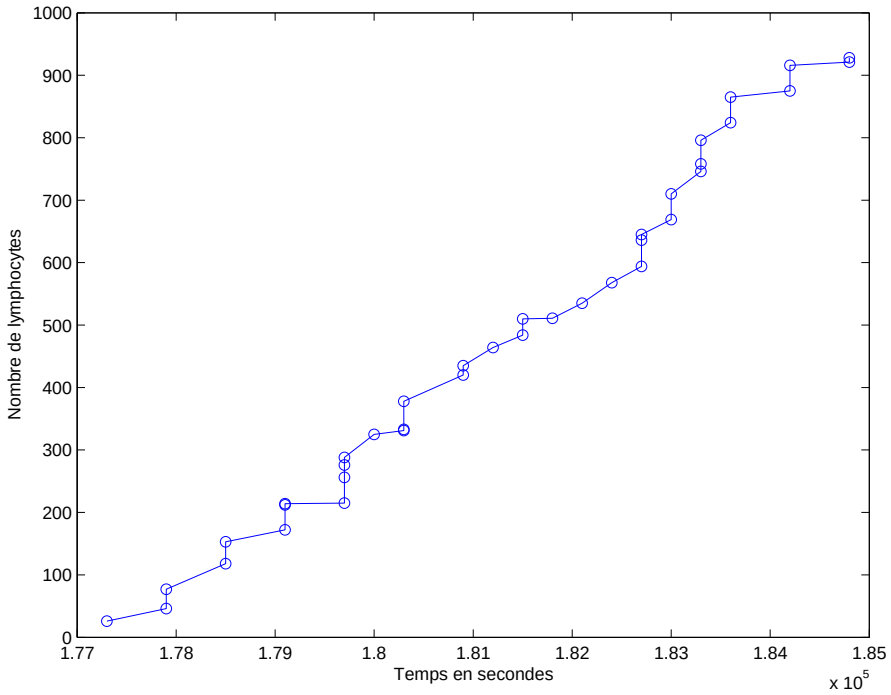
La rapide élimination du virus est due au choix des paramètres et à la construction du modèle S_{v3}. En effet, nous avons vu que peu de lymphocytes T sont suffisants pour contrer l'infection (§13.1, p. 167). Même peu nombreux, les lymphocytes T spécifiques sont nécessaires à la disparition du virus. En effet, avant leur apparition, la quantité de virus est stabilisée à une valeur non nulle (comme vu précédemment, Tab. 13.2, p. 173, et 13.3, p. 177). Sans intervention des lymphocytes T dans le modèle, l'infection pourrait durer indéfiniment.

Le retard de la réponse immune sur la croissance du virus est lié aux paramètres choisis (arbitraires). En effet, nous avons posé $nbcycles = 6$, ce qui correspond au nombre de cycles cellulaires successifs pour un lymphocyte T activé, $\Delta t_{cycles} = 8h$, pour la durée d'un cycle cellulaire (suivant Gett et Hodgkin [10], Lanzavecchia et Sallusto [11], Miller et al. [12]) et $\Delta t_{dT} = 20mn$, pour le temps de déplacement des lymphocytes Tc spécifiques pour rejoindre le lieu de l'infection. Ce qui implique qu'entre l'activation d'un lymphocyte T et l'apparition de certaines de ses cellules filles sur le lieu de l'infection, il va s'écouler 48h et 20mn ($= nbcycles \times \Delta t_{cycles} + \Delta t_{dT}$).



Application numérique du couplage entre les modèles d'infection virale, S_{v3}, et d'activation du lymphocyte T, "complet". Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell_0$, $iCell_1$ et $iCell_2$) et de virus (Vir), de l'apparition du virus à sa disparition (durée $\approx$ 50h $(1,8.10^5$s)). Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.1 pour S_{v3} et en partie dans l'annexe C pour l'activation. Autres paramètres : $\delta t = 5mn$ (pas de temps de l'algorithme), $\Delta t_{dCPA} = 10mn$ (temps de déplacement des CPA pour rejoindre les ganglions), $\Delta t_{dT} = 20mn$ (temps de déplacement des lymphocytes Tc spécifiques pour rejoindre le lieu de l'infection).

FIG. 15.1 – Application de l'algorithme de couplage - Premier jeu de paramètres



Application numérique de l'algorithme de couplage. Représentation du nombre de lymphocytes Tc spécifiques sur le lieu de l'infection. Ils commencent à arriver au bout de 49h et 10mn $(1,77.10^5$s) après le début de l'infection. Paramètres liés à cette quantité : $nbcycles = 6$ (cycles cellulaires successifs pour un lymphocyte T activé), $\Delta t_{cycles} = 8h$ (durée d'un cycle cellulaire) ; $0,7 \times 2^{nbcycles} \times p$: nombre de cellules filles d'un lymphocyte T activé, qui trouvent le lieu de l'infection (facteur 0,7 pour tenir compte de la mortalité des cellules ; facteur p, aléatoire $\in [0;1]$, différent pour chaque lymphocyte T activé, pour tenir compte de la dispersion des cellules dans l'organisme).

FIG. 15.2 – Nombre de lymphocytes T obtenus - Premier jeu de paramètres

Ce qui implique que, dans cet exemple, il s'est écoulé environ 50mn entre l'apparition du virus et l'activation d'un lymphocyte T spécifique de l'antigène du virus.

Une augmentation du nombre de lymphocytes T sur le lieu de l'infection est possible tous les δt (c'est-à-dire toutes les 5 minutes ici). Ceci est dû à la construction de l'algorithme.
Dans l'exemple présenté ici, nous avons obtenu un peu plus de 900 lymphocytes T sur le lieu de l'infection, en deux heures.

La prolifération virale peut durer, en réalité (clinique), plusieurs jours (par exemple 5 à 6 jours pour un rhume). La réponse immunitaire n'est généralement apparente que dans les 5 à 8 jours après le début de l'infection.
Les ordres de grandeurs obtenus avec l'application numérique de l'algorithme de couplage (environ 2 jours pour l'apparition des lymphocytes T spécifiques et la disparition du virus) sont donc assez proches.

15.2 Second jeu de paramètres

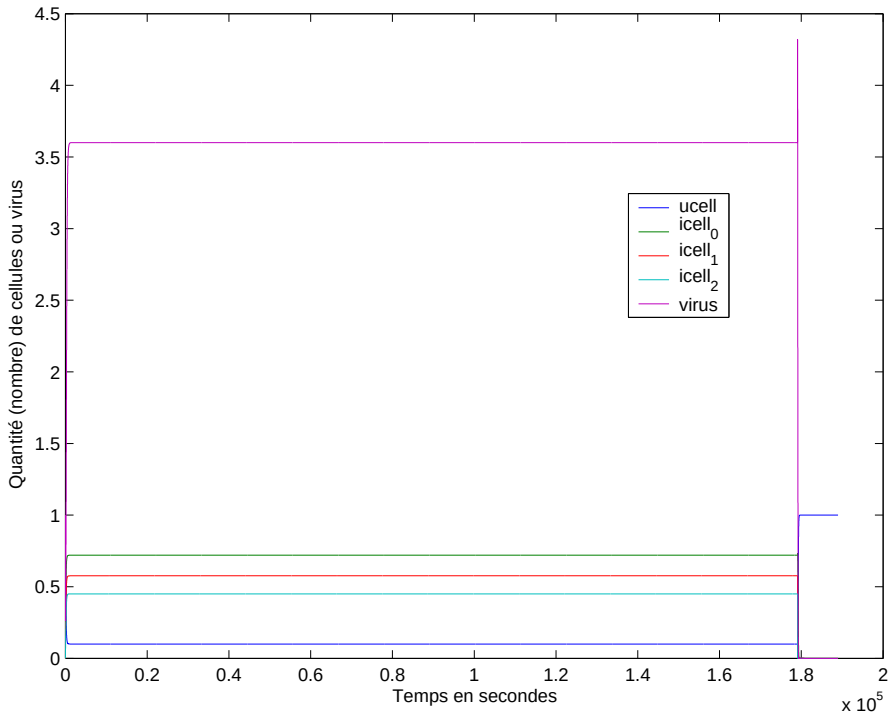
Pour ce jeu de paramètres, Tab. 13.4, p. 181, le modèle de prolifération de virus, en l'absence de lymphocyte, donne les courbes de la première moitié de la figure 13.12, p. 188.

La plupart des commentaires du cas précédent sont aussi applicables pour ce second jeu de paramètres.

Ici, le pas de temps de l'algorithme de couplage (δt) a été fixé à 15 minutes. Nous avons choisi d'augmenter ce pas de temps par rapport au calcul précédent pour deux raisons.
La première est liée au comportement des variables du modèle de prolifération virale. Avec ce jeu de paramètres, les variables se stabilisent rapidement et ne subissent pas de fluctuations. Il n'est donc pas nécessaire de consulter souvent la variable Ag (liée à la variable Vir par l'équation 14.2, p. 195), consultation dont découle le calcul de la densité de complexes p-CMH sur les CPA. Avec le premier jeu de paramètres, il était plus intéressant de prendre un pas de temps (δt) court, pour faire varier la densité de complexes p-CMH d'une CPA à l'autre. En résumé, tous les δt ($t = n\delta t$), dans l'algorithme, on vérifie si la quantité $Ag(n\delta t)$ est suffisante, et le cas échéant, on crée une CPA dont la densité de complexes p-CMH dépend de $Ag(n\delta t)$.
La deuxième raison de ce choix, est liée au temps de calcul. Plus le pas de temps (δt) sera petit, et plus le temps de calcul sera long. Dans notre cas, avec ce second jeu de paramètres, le temps de calcul a été d'environ 13 heures.

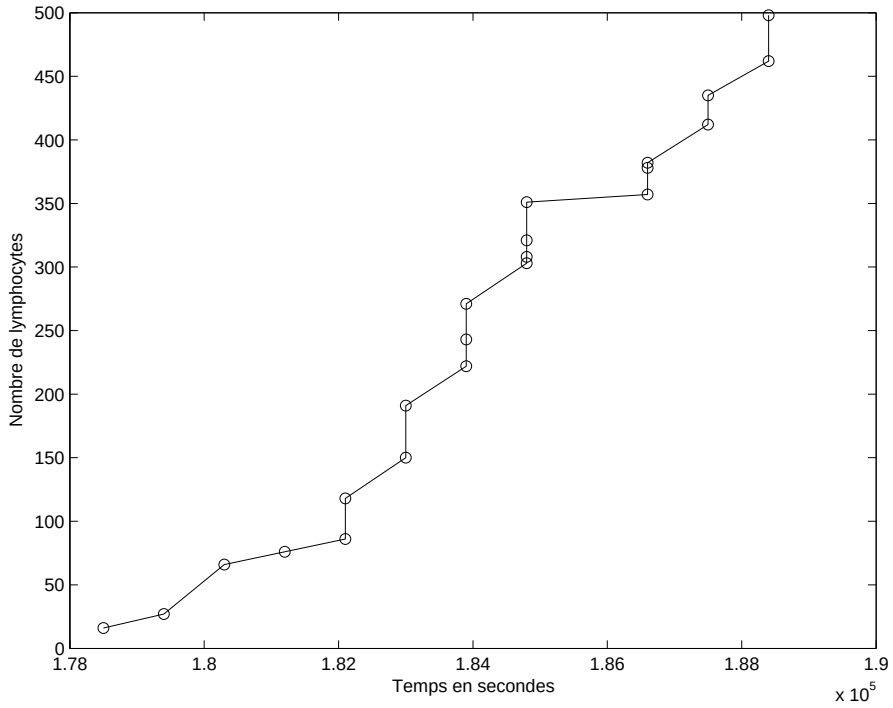
La figure 15.3 présente également les quantités $uCell$, $iCell_0$, $iCell_1$, $iCell_2$ et Vir obtenues avec le couplage des deux modèles (prolifération virale et activation du lymphocyte T). La figure 15.4 indique le nombre de cellules filles du lymphocyte T spécifique de l'antigène viral, sur le lieu de l'infection, pour la période de temps s'étalant de leur apparition à l'arrêt du calcul.

Dans ce cas, la durée de la "maladie" est aussi d'environ 50 heures. Et les lymphocytes T cytotoxiques se trouvent sur le lieu de l'infection environ 49,5 heures ($1,782.10^5$ secondes) après l'apparition du virus. Un peu moins de 500 de ces lymphocytes ont été amenés sur le lieu



Application numérique du couplage entre les modèles d'infection virale, S_{v3}, et d'activation du lymphocyte T, "complet". Représentation des quantités de cellules saines ($uCell$), de cellules infectées ($iCell_0$, $iCell_1$ et $iCell_2$) et de virus (Vir), de l'apparition du virus à sa disparition (durée $\approx$ 50h $(1,8.10^5\text{s})$).
Les valeurs numériques des paramètres sont dans le tableau 13.4 pour S_{v3} et en partie dans l'annexe C pour l'activation.
Autres paramètres : $\delta t = 15mn$ (pas de temps de l'algorithme), $\Delta t_{dCPA} = 10mn$ (temps de déplacement des CPA pour rejoindre les ganglions), $\Delta t_{dT} = 20mn$ (temps de déplacement des lymphocytes Tc spécifiques pour rejoindre le lieu de l'infection).

FIG. 15.3 – Application de l'algorithme de couplage - Second jeu de paramètres



Application numérique de l'algorithme de couplage.
Représentation du nombre de lymphocytes Tc spécifiques sur le lieu de l'infection. Ils commencent à arriver au bout de 49,5h $(1,782.10^5\text{s})$ après le début de l'infection.
Paramètres liés à cette quantité : $nbcycles = 6$ (cycles cellulaires successifs pour un lymphocyte T activé), $\Delta t_{cycles} = 8h$ (durée d'un cycle cellulaire) ; $0,7 \times 2^{nbcycles} \times p$: nombre de cellules filles d'un lymphocyte T activé, qui trouvent le lieu de l'infection (facteur 0,7 pour tenir compte de la mortalité des cellules ; facteur p, aléatoire $\in [0;1]$, différent pour chaque lymphocyte T activé, pour tenir compte de la dispersion des cellules dans l'organisme).

FIG. 15.4 – Nombre de lymphocytes T obtenus - Second jeu de paramètres

de l'infection en presque 3 heures (un peu moins de 10000 secondes en fait). L'augmentation du nombre de lymphocytes n'est possible que toutes les 15 minutes (δt).

La combinaison des deux modèles permet de simuler la réponse immunitaire T alors que la présentation d'antigène est dynamique (selon la progression de l'infection), l'infection étant elle-même influencée par la réponse immunitaire.

Les résultats obtenus avec l'application de l'algorithme présentent un délai d'attente assez long entre l'apparition du virus et celle des lymphocytes T cytotoxiques, délai qui est une conséquence directe du choix des paramètres, notamment le nombre de cycles cellulaires successifs pour un lymphocyte T activé ($nbcycles$), et la durée d'un cycle cellulaire (Δt_{cycles}). Par contre la disparition du virus est très rapide dès que ces lymphocytes sont présents. Ceci est certainement dû au fait que le modèle d'infection virale S_{v3}, avec les jeux de paramètres testés, ne nécessite que peu de lymphocytes pour aboutir à la guérison.

L'utilisation de cet algorithme nécessite des temps de calcul très longs (de l'ordre de plusieurs heures).

Les situations présentées ici sont plausibles dans le cas de virus peu pathogènes. La détermination de paramètres manquants devrait permettre de simuler des cas où l'infection virale est plus lente et plus longue. Il sera également possible de simuler des infections chroniques où la réponse immunitaire n'est que partielle et non protectrice pour différentes raisons (par exemple, dans le cas de virus cachés, ou exprimés par cycle, ...). Dans cette situation, chaque apparition virale induit une nouvelle stimulation lymphocytaire qui peut conduire à une sur-expression du clone.

Conclusions

L'objectif de cette thèse était de modéliser la réaction immunitaire spécifique du lymphocyte T.

Le travail le plus important a été fourni pour le modèle décrivant le processus d'activation du lymphocyte T, qui peut se présenter sous plusieurs variantes. Pour écrire ce modèle, nous nous sommes basés sur la cinétique chimique, et avons utilisé des schémas réactionnels pour décrire les relations entre les différents états des protéines lymphocytaires T. Ces schémas ont été traduits en systèmes d'équations différentielles ordinaires (EDO), et le logiciel `Matlab` utilisé pour la résolution numérique. Le modèle proposé, dit modèle "complet", est constitué de 22 équations, dépendant de 53 paramètres. Malheureusement, un peu plus de la moitié de ces constantes sont inconnues.
L'originalité de ce modèle par rapport à ceux disponibles dans la littérature (Borisova et Kuznetsov [40], Sousa et Carneiro [16], ...) réside dans le fait que nous restons sur un seul niveau d'échelle (les protéines) et prenons en compte la plupart des protéines en jeu dans l'activation du lymphocyte T.

Nous avons ensuite décrit, à l'aide d'un modèle proie/prédateur, une infection virale, comme cela est proposé par ailleurs dans la littérature, par exemple pour le VIH (Nowak et Bangham [45], Bonhoeffer et al. [47], ...). Nous y avons ajouté quelques étapes afin de le rendre le plus réaliste possible, aboutissant ainsi à un système de 5 équations, utilisant 11 paramètres pour lesquels nous n'avons pas de données.

La dernière partie du travail nous a conduit à programmer le couplage entre le modèle de prolifération virale et le modèle d'activation lymphocytaire T.

Nous avons proposé un algorithme et deux modèles permettant de faire des simulations pour une réaction lymphocytaire T liée à une infection virale.

Les applications numériques de cet algorithme et de ces modèles permettent de prédire des évolutions temporelles de concentrations de virus, de cellules cibles, ou bien de protéines suivant les cas.

Dans le premier volet de ce travail, qui concerne le modèle d'activation lymphocytaire T, nous avons obtenu une bonne similitude de comportement entre nos résultats numériques et des données expérimentales (malheureusement partielles), comme par exemple pour la densité de CD3 (données de Valitutti et al. [7]).
Le but de ce modèle était de simuler un niveau du signal d'activation pour déterminer à quel moment le lymphocyte va se diviser et donc favoriser la réponse immunitaire. Nous avons

assimilé ce signal à la concentration d'interleukine 2 captée et interiorisée par le lymphocyte T, comme d'autres auteurs (Sidorov et Romanyukha [38], Thèze et al. [31], Borisova et Kuznetsov [40], ...). Nous avons pu vérifier que le comportement de cette variable est lié à certains paramètres comme la quantité de complexes peptide/CMH présents sur la cellule présentatrice d'antigène, l'affinité du TCR pour le peptide (caractérisée par les constantes d'association (k_{onTL}) et dissociation (k_{offTL}) du TCR avec le complexe peptide/CMH), ou la présence d'interleukine 2 dans le milieu extérieur.
Ce modèle semble donc bien représentatif du processus d'activation du lymphocyte T.

Le programme informatique que nous avons écrit (`Modaly_T` - Annexe F, p. 245) constitue un outil pour explorer le phénomène d'activation. Il vise à être accessible à des utilisateurs non familiarisés avec le logiciel `Matlab` et la programmation.
Cependant, nous avons été confrontés à un certain nombre de limites.
En premier lieu, nous nous sommes basés sur l'état actuel des connaissances en immunologie. Ces connaissances évoluant de jour en jour, il est possible que certains résultats, que nous avions modélisés, soient en partie remis en cause ou nuancés.
Par ailleurs, de nombreux paramètres cinétiques, dont nous avons besoin pour nos modèles, sont inconnus ou difficiles à mesurer, comme, par exemple, en ce qui concerne le modèle d'activation, les constantes de l'activation des protéines (k_f) ou encore les constantes de production de CD69 et IL2R$_M$ (k_p).
Il faudrait également davantage de données sur les évolutions naturelles des protéines mises en jeu, par exemple, celle de la quantité de CD28 à la surface du lymphocyte, et l'état de maturité du lymphocyte T.

Dans le second volet, nous avons effectué un travail théorique sur la modélisation de la prolifération virale et le couplage entre les 2 modèles, que nous n'avons pas confronté aux données biologiques compte tenu d'un manque de données expérimentales adaptées.

L'algorithme de couplage donne des simulations correspondant à une réponse immunitaire à une infection virale simple comme la grippe ou un rhume. Actuellement ces simulations indiquent une réaction des lymphocytes T au bout de 2 jours, ce qui est cohérent avec le fait qu'un rhume peut généralement guérir en 5 à 6 jours. Un ajustement des paramètres nous permettra ultérieurement de nous rapprocher davantage de cette réalité.

Ce travail de thèse nous permet de suggérer un certain nombre de nouveaux travaux.

Il sera intéressant d'améliorer le couplage, avec, par exemple, une meilleure prise en compte de la variable espace, qui concerne les localisations différentes du virus et des lymphocytes T, et le transport des divers protagonistes (cellules présentatrices d'antigène et lymphocytes T) dans l'organisme. Dans nos modèles, nous n'avons pas pris en compte cet aspect spatial, ou nous l'avons traduit par des délais en temps. Nous pouvons donc proposer d'orienter des recherches vers un modèle spatio-temporel de la réponse immunitaire. Celui-ci nécessitera une étude poussée de la physiologie humaine.
D'autre part, il faudra traiter la compétition entre les clones de lymphocytes, ou étudier une population globale de lymphocytes, divisée en classes, qui s'équilibre. Il s'agira alors de considérer la population des lymphocytes T et non chaque individu comme si il était isolé.

Il sera intéressant de faire diverses expérimentations biologiques afin d'ajuster

l'adéquation de nos modèles aux données ainsi obtenues.
Par exemple, des quantifications par cytométrie en flux de densités des protéines CD3, CD28, CD25 et CD69, pour des lymphocytes T en cours d'activation. La difficulté sera de réaliser des mesures assez rapprochées dans le temps de façon à appréhender la phase précoce de l'activation (par exemple pendant les 4 premières heures).
En vue d'améliorer notre modèle d'activation lymphocytaire, nous proposons de mesurer indépendamment les constantes d'association (k_{on}) et dissociation (k_{off}) de couples de protéines récepteur/ligand, par la méthode de résonance des plasmons de surface (SPR).
Nous suggérons également une étude plus approfondie de la prolifération virale (*in vitro* et *in vivo*), afin de préciser certains paramètres du modèle correspondant (*in silico*).
Et dans une vision plus large, une expérimentation in vitro, permettant de quantifier, par cytométrie en flux, le nombre de divisions des lymphocytes T, en fonction de la quantité d'antigène présenté à ces mêmes lymphocytes, donnerait des éléments intéressants à comparer avec les résultats de l'algorithme de couplage.
Dans l'optique de faire des expérimentations permettant de valider les modèles, une thèse a débutée, à l'Ecole des Mines de Saint-Etienne, en Décembre 2005 (Fatima Zahra El Hentati). Pour estimer la dynamique de la réponse immunitaire chez l'homme, il est envisagé d'utiliser des souris trangéniques qui possèdent un système CMH humain répondant à des peptides viraux humains. La cinétique des lymphocytes T pourra être mesurée par l'utilisation de tétramères HLA.

Il pourra découler de cette étude une exploration mathématique de ces modèles, par exemple en appliquant des algorithmes permettant l'identification de certains paramètres de nos modèles qui n'ont pas pu être mesurés expérimentalement, comme des algorithmes de type génétique ou de Levenberg-Marquardt.

Il s'agira aussi de faire des analyses plus poussées des modèles, par exemple une réduction de schémas cinétiques (Li et Rabitz [71], Duchêne et Rouchon [72], Dochain [73], Maria [74]) sur le modèle d'activation lymphocytaire T, qui est assez grand, en déterminant quelles étapes sont indispensables (et a contrario celles qui ne le sont pas) ou en identifiant des sous-ensembles de paramètres cinétiques.

Le modèle ainsi validé et l'outil correspondant permettront à l'immunologiste d'anticiper des données expérimentales et de prédire des comportements, pour une meilleure compréhension de la dynamique de la réponse lymphocytaire T.

Nous pouvons même rêver un peu et imaginer un outil qui, à une quantité d'antigène donnée, associe la "force" de la réponse immunitaire, en relation avec des doses de vaccins et la fréquence de leurs rappels, constituant donc un outil d'aide à la stratégie vaccinale.

Annexes

Annexe A

Petit lexique de biologie

Acide aminé : petite molécule utilisée par les cellules pour fabriquer les protéines.

ADN : acide nucléique caractéristique des chromosomes, constitué de deux brins enroulés en double hélice et formés chacun d'une succession de nucléotides.

Anergie : état d'une cellule rendue incapable de répondre à un signal activateur spécifique.

Antigène : substance chimique isolée ou portée par une cellule, ou un micro-organisme, qui, introduite dans l'organisme, est susceptible d'être la cible d'une réaction du système immunitaire visant à le détruire ou à le neutraliser.

Apoptose : processus de mort cellulaire programmée caractérisé par une condensation du noyau et une fragmentation de l'ADN.

ARN : acide ribonucléique, formé d'une seule chaîne de nucléotides, indispensable à la synthèse des protéines à partir du programme génétique porté par l'ADN (il existe trois variétés d'ARN : l'ARN messager, l'ARN de transfert, et l'ARN ribosomique).

Codon : combinaison de trois nucléotides (triplet) codant pour un acide aminé. Le codon d'initiation est le triplet qui signale le début du message génétique sur un ARN messager, c'est à dire le début de la traduction de l'ARN messager en protéine. Le codon stop est le triplet ne codant pour aucun acide aminé et signalant de ce fait la fin d'un message génétique sur un ARN messager.

Cycle cellulaire : ensemble des processus qui conduisent à la division d'une cellule. Ces processus sont répartis en 4 phases plus une phase d'attente G_0. La cellule commence par croître et synthétiser des protéines (première phase : G_1), puis son ADN se réplique (phase

S), et cette réplication est contrôlée et réparée si nécessaire (phase G_2) pour aboutir à la mitose (phase M). Les deux cellules filles retournent en phase G_1. Elles peuvent enchaîner sur un autre cycle cellulaire ou passer en phase d'attente (G_0).

Cytokine : protéine, parfois glycosylée, produite en général en réponse à un signal activateur, assurant la communication entre les différentes cellules de l'organisme sur le mode autocrine, paracrine et quelquefois endocrine.

Cytomégalovirus : virus transmis de personne à personne, responsables d'infections le plus souvent inapparentes, mais graves chez le nouveau-né et l'immunodéprimé.

Cytoplasme : partie interne et éléments solubles de la cellule, composé d'eau, de métabolites et de protéines, charpenté par le cytosquelette et qui contient le noyau et les autres organites.

Cytosquelette : réseau de filaments protéiques constituant la charpente interne des cellules, responsable de leurs mouvements (déformation, locomotion, division, transports internes, ...) et de leur architecture.

Cytotoxique : se dit d'une substance ou d'une cellule capable de détruire les cellules d'un organisme.

Diapédèse : migration des granulocytes et des monocytes hors des capillaires sanguins.

Endocytose : processus d'ingestion de particules par une cellule.

Enzyme : protéine présente dans les cellules de tous les êtres vivants. Elle a pour fonction de faciliter les réactions chimiques qui s'y produisent naturellement.

Exocytose : processus au cours duquel le contenu des granulations est expulsé de la cellule.

Expression génique : englobe les différentes étapes conduisant du gène aux protéines, notamment celles de transcription et de traduction.

Kinase : enzyme assurant le transfert d'une liaison phosphate riche en énergie, provenant de l'ATP, sur un accepteur qui est ainsi activé.

Lymphe : liquide transparent baignant les cellules, il s'agit d'un système circulatoire comme le sang qui sert au déplacement notamment des lymphocytes.

Lyse : destruction par fragmentation d'une molécule organique, d'une cellule ou d'un tissu sous l'influence d'agents physiques ou chimiques.

Mitochondrie : centrales énergétiques de la cellule. Elles sont le siège de la respiration de la cellule, processus central du métabolisme. Elles possèdent leur propre ADN.

Nucléotide : unité de construction des acides nucléiques, résultant de l'addition d'un sucre (ribose pour l'ARN et désoxyribose pour l'ADN), d'un groupement phosphate et d'une base azotée. Il existe quatre nucléotides différents pour l'ADN : adénine (A), thymine (T), guanine (G), et cytosine (C) ; et quatre nucléotides différents pour l'ARN : adénine (A), uracile (U), guanine (G), et cytosine (C). Ces quatre molécules élémentaires ont la particularité de s'unir deux à deux par complémentarité.

Opsonisation : processus facilitant la phagocytose par liaison d'anticorps ou de complément sur l'antigène.

Peptide : molécule constituée par la condensation d'un petit nombre de molécules d'acides aminés.

Phagocytose : capture et digestion par un polynucléaire, ou un macrophage, d'une particule inerte ou vivante.

Phosphorylation : fixation d'acide phosphorique sur un substrat, catalysée dans la cellule par des kinases.

Promoteur : courte séquence d'ADN nécessaire à l'initiation de la transcription, le plus souvent située en amont de la partie transcrite des gènes et sur lequel vont venir se fixer les facteurs de transcription, permet de repérer à quel endroit commencer de transcrire l'ADN en ARN.

Protéolyse : fragmentation des protéines en peptides et en acides aminés par des enzymes.

Réticulum endoplasmique : réseau de sacs et de tubes aplatis assurant la fabrication et le transport des protéines et des lipides dans la cellule. Il se présente sous deux formes : rugueux (parsemé de ribosomes) et lisse.

Ribosome : organite cytoplasmique corpusculaire de toutes les cellules vivantes, assurant la phase de traduction lors de la synthèse des protéines.

Traduction : processus permettant la synthèse d'une chaîne polypeptidique (protéine) à partir d'un brin d'ARN messager. La traduction a lieu au niveau des ribosomes.

Transcription : synthèse d'une molécule d'ARN (ARN messager) complémentaire à une séquence d'ADN.

Transduction de signal : cascade de processus par lesquels un signal extra-cellulaire interagit avec un récepteur à la surface d'une cellule, causant le changement d'un second messager, induisant à son tour un changement de fonctionnement de la cellule.

Virus d'Epstein-Barr : agent causal de la maladie de Burkitt et de la mononucléose infectieuse. Il transforme les lymphocytes B humains et permet d'établir des lignées cellulaires de lymphocytes B.

Annexe B

Paramètres des modèles d'activation du lymphocyte T

Ce tableau, Tab. B.1, présente les paramètres des modèles "complet" (équations Mc1 à Mc22) et "simplifié" (équations Mc1 à Mc7 et Ms8 à Ms15 - voir Tab. 7.3, p. 92), leur signification, ainsi que le numéro des équations dans lesquelles on peut les retrouver.

Ainsi le modèle "complet", constitué de 22 EDO, utilise 53 paramètres, dont seulement une vingtaine peuvent être déduits de données de la littérature.

Tab. B.1: Paramètres des modèles "complet" et "simplifié" d'activation du lymphocyte T

Paramètre	Description	Commentaires	EDO
λ	rapport entre les surfaces de la synapse et hors de la synapse		Mc2
s	renouvellement des TCR en surface		Mc1, Mc2
s'	renouvellement des CD28 en surface	Les cellules mémoires n'ont pas de CD28 à leur surface	Mc7, Mc8, Ms8
φ	échange entre les populations de TCR hors synapse, et dans la synapse		Mc1, Mc2
Concentrations constantes ($mol.m^{-2}$)			
T_{max}	TCR dans la synapse (maximum)		Mc1, Mc22, Ms15
S_{max}	TCR hors de la synapse (maximum)	$= T_{max}$	Mc2, Mc22, Ms15
A suivre...			

Paramètre	Description	Commentaires	EDO
$[L]$	complexes p-CMH dans la synapse (sur la CPA)		Mc1, Mc3
$[CD4/8]$	CD4 (ou CD8) sur le lymphocyte		Mc3, Mc4
$CD28_{max}$	CD28 dans la synapse (maximum)		Mc8, Ms8
$CD28_{hsmax}$	CD28 hors de la synapse (maximum)	$= CD28_{max}$	Mc7
$[CD80]$	CD80 dans la synapse (sur la CPA)		Mc8, Mc9
$[CD69L]$	CD69L dans la synapse (sur la CPA)		Mc12, Mc13
Constantes d'association ($m^2.mol^{-1}.s^{-1}$)			
k_{onTL}	TCR avec le p-CMH		Mc1, Mc3
$k_{onCD4/8}$	CD4 (ou CD8) avec le CMH		Mc3, Mc4
k_{onCD28}	CD28 avec le CD80		Mc8, Mc9
k_{onCD69}	CD69 avec le CD69L		Mc12, Mc13
k_{onIL2m}	IL2R$_M$ avec IL2	en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$, $k^e_{onIL2m} = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{onIL2m}$	Mc16, Mc18, Mc20
k_{onIL2s}	IL2R$_S$ avec IL2	supposé égal à k_{onIL2m}, en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$	Mc17, Mc18, Mc19
Constantes de dissociation (s^{-1})			
k_{offTL}	TCR avec le p-CMH		Mc1, Mc3
$k_{offCD4/8}$	CD4 (ou CD8) avec le CMH		Mc3, Mc4
$k_{offCD28}$	CD28 avec le CD80		Mc8, Mc9
$k_{offCD69}$	CD69 avec le CD69L		Mc12, Mc13
$k_{offIL2m}$	IL2R$_M$ avec IL2	$k^e_{offIL2m} = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{offIL2m}$	Mc16, Mc18, Mc20
$k_{offIL2s}$	IL2R$_S$ avec IL2	supposé égal à $k_{offIL2m}$	Mc17, Mc18, Mc19
Constantes de production des TCR en présence de IL2-IL2R$^{*i}_M$ ($m^3.mol^{-1}.s^{-1}$)			
k_1	dans la synapse	$k^v_1 = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_1$	Mc1, Mc22, Ms15
A suivre...			

Paramètre	Description	Commentaires	EDO
k_2	hors de la synapse	supposé égal à k_1, $k_2^v = \frac{\text{Surface hors synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_2$	Mc2, Mc22, Ms15
Constantes d'activation (s^{-1})			
k_{a1}	des TCR	supposé égal à k_{offTL} (Rabinowitz et al. [42])	Mc4, Mc5
k_{f2}	de CD28		Mc9, Mc10
k_{f3}	de CD69		Mc13, Mc14
k_{f4}	de IL2-IL2R$_M$		Mc20, Mc21
Constante de détachement des IL2R$_M$ ($m^3.mol^{-1}.s^{-1}$)			
k_{f5}	formation de IL2R$_S$	$k_{f5}^e = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{f5}$, $k_{f5}^v = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{f5}$	Mc16, Mc17, Mc22, Ms12, Ms14, Ms15
Constantes d'intériorisation (s^{-1})			
k_{i1}	du TCR activé	$k_{i1}^v = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{i1}$	Mc5, Mc6
k_{i2}	de CD28*	supposé égal à k_{i1}, $k_{i2}^v = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{i2}$	Mc10, Mc11
k_{i3}	de CD69*	supposé égal à k_{i1}, $k_{i3}^v = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{i3}$	Mc14, Mc15
k_{i4}	de IL2-IL2R$_M^*$	supposé égal à k_{i1}, $k_{i4}^v = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{i4}$	Mc21, Mc22
Constantes de production de CD69 et IL2R$_M$ (s^{-1})			
k_{m1}	CD69	$k_{m1}^s = \frac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface synapse}} k_{m1}$	Mc6, Mc12, Ms10
k_{m2}	IL2R$_M$	$k_{m2}^s = \frac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface lymphocyte}} k_{m2}$	Mc6, Mc16, Ms12
Constantes de production de CD69 et IL2R$_M$ en présence de CD28 ($m^3.mol^{-1}.s^{-1}$)			
k_{p1}	de CD69	$k_{p1}^s = \frac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface synapse}} k_{p1}$	Mc6, Mc11, Mc12, Ms9, Ms10
k_{p2}	de IL2R$_M$	$k_{p2}^s = \frac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Surface lymphocyte}} k_{p2}$	Mc6, Mc11, Mc16, Ms9, Ms12
A suivre...			

Paramètre	Description	Commentaires	EDO
Constantes de production de CD69 et IL2R$_M$ en présence de IL2-IL2R$_M^{*i}$ ($m.s^{-1}$)			
$k_{p'1}$	de CD69	$k_{p'1}^v = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{p'1}$	Mc12, Mc22, Ms10, Ms15
$k_{p'2}$	de IL2R$_M$	$k_{p'2}^v = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{p'2}$	Mc16, Mc22, Ms12, Ms15
Constantes de production de l'IL-2 (s^{-1})			
k_{m3}	par T^{*i}	$k_{m3}^e = \frac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{m3}$	Mc6, Mc18, Ms14
k_{p3}	par CD69^{*i}	$k_{p3}^e = \frac{\text{Volume lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{p3}$	Mc15, Mc18, Ms11, Ms14
$k_{p'3}$	en présence de IL2-IL2R$_M^{*i}$	$k_{p'3}^v = \frac{\text{Volume extérieur}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{p'3}$	Mc18, Mc22, Ms14, Ms15
Constantes de dégradation (s^{-1})			
k_{d1}	de T^{*i}		Mc6
k_{d2}	de CD28^{*i}	supposé égal à k_{d1}	Mc11, Ms9
k_{d3}	de CD69^{*i}	supposé égal à k_{d1}	Mc15, Ms11
k_{d4}	de IL2-IL2R$_M^{*i}$	supposé égal à k_{d1}	Mc22, Ms15
k_{e1}	de CD69		Mc12, Ms10
k_{e2}	de IL2R$_M$	supposé égal à k_{e1}	Mc16, Ms12
k_{e3}	de IL2R$_S$		Mc17, Ms13
k_{e4}	de l'IL-2	supposé égal à k_{e3}	Mc18, Ms14
k_{e5}	de IL2-IL2R$_S$	supposé égal à k_{e3}	Mc19
Constantes du modèle simplifié			
k_{f2s}	formation de CD28^{*i}	en s^{-1}, $k_{f2s}^v = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{f2s}$	Ms8, Ms9
k_{f3s}	formation de CD69^{*i}	en s^{-1}, $k_{f3s}^v = \frac{\text{Surface synapse}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{f3s}$	Ms10, Ms11
k_{f4s}	formation de IL2-IL2R$_M^{*i}$	en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$, $k_{f4s}^e = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume extérieur}} k_{f4}$, $k_{f4}^v = \frac{\text{Surface lymphocyte}}{\text{Volume lymphocyte}} k_{f4s}$	Ms12, Ms14, Ms15
k_{f6s}	association de IL2 avec IL2R$_S$	en $m^3.mol^{-1}.s^{-1}$	Ms13, Ms14

Annexe C

Valeurs numériques utilisées pour les paramètres des modèles d'activation T

Les valeurs des paramètres utilisées pour tracer les courbes du chapitre 10, p. 117 (§10.1, 10.2.1, et 10.3) se trouvent ci-dessous.

- Diamètre du lymphocyte T : $7\,\mu m$;
- Pourcentage de la surface de la synapse par rapport à la surface totale : 20% ;
- Distance entre le lymphocyte et la CPA : $14\,nm$;
- Nombre de CD8 sur le lymphocyte : 70000 ;
- Nombre de complexes p-CMH sur la CPA (dans la synapse) : 1093 ;
- Nombre de CD80 sur la CPA (dans la synapse) : 500 ;
- Nombre de CD69L sur la CPA (dans la synapse) : 500 ;
- Nombre maximum de récepteurs T dans la synapse (T_{max}) : 6000 ;
- Nombre maximum de récepteurs T à l'extérieur de la synapse (S_{max}) : 24000.

Nous avons considéré qu'au temps 0, le lymphocyte T (naïf), qui était au repos, rencontre une cellule présentatrice d'antigène.
Il a donc à sa surface uniquement ses récepteurs T et des CD28 au temps 0 :

- nombre de récepteurs T dans la synapse ($T(t = 0)$) : 6000 ;
- nombre de récepteurs T à l'extérieur de la synapse ($S(t = 0)$) : 24000 ;
- nombre de CD28 sur toute la surface : 1500.

Pour les récepteurs T, cela correspond à 30000 récepteurs répartis uniformément sur toute la surface (20% dans la synapse, d'où 6000).
De même, pour les CD28, ils sont répartis uniformément sur le lymphocyte.

Le volume extérieur est la zone à l'extérieur du lymphocyte dont nous avons défini, arbitrairement, le point le plus éloigné comme se trouvant à une distance d'un quart du rayon du lymphocyte.
Soit R_T, le rayon de notre lymphocyte (assimilé à une sphère), la sphère englobant le lymphocyte et son volume extérieur a un rayon égal à $R_T + \frac{R_T}{4}$.
Notre volume extérieur est alors calculé en faisant la différence entre le volume de la sphère de rayon $R_T + \frac{R_T}{4}$ et le volume du lymphocyte.

Soit : $V_{ext} = \frac{4}{3}\pi\left((R_T + \frac{R_T}{4})^3 - R_T^3\right)$.

Les valeurs numériques des autres paramètres se trouvent dans le tableau C.1.

Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
s	$10^{-4}\ s^{-1}$	φ	$0,1\ s^{-1}$
k_{onTL}	$900\ M^{-1}.s^{-1}$	k_{offTL}	$0,057\ s^{-1}$
k_1	$60\ m^3.mol^{-1}.s^{-1}$	k_2	$60\ m^3.mol^{-1}.s^{-1}$
$k_{onCD4/8}$	$3300\ M^{-1}.s^{-1}$	$k_{offCD4/8}$	$0,044\ s^{-1}$
k_{a1}	$0,057\ s^{-1}$	k_{i1}	$0,02\ s^{-1}$
k_{p1}	$760\ m^3.mol^{-1}.s^{-1}$	k_{p2}	$940\ m^3.mol^{-1}.s^{-1}$
k_{onCD28}	$6,6.10^5\ M^{-1}.s^{-1}$	$k_{offCD28}$	$1,6\ s^{-1}$
k_{f2}	$0,01\ s^{-1}$	k_{f5}	$150\ m^3.mol^{-1}.s^{-1}$
k_{onCD69}	$7000\ M^{-1}.s^{-1}$	$k_{offCD69}$	$0,01\ s^{-1}$
k_{f3}	$0,015\ s^{-1}$	k_{p3}	$0,019\ s^{-1}$
k_{onIL2m}	$1,06.10^6\ M^{-1}.s^{-1}$	$k_{offIL2m}$	$0,035\ s^{-1}$
k_{onIL2s}	$1,06.10^6\ M^{-1}.s^{-1}$	$k_{offIL2s}$	$0,035\ s^{-1}$
$k_{p'3}$	$5.10^{-4}\ s^{-1}$	k_{f4}	$0,015\ s^{-1}$

TAB. C.1 – Valeurs numériques des paramètres du modèle "complet"

Nous avons posé $k_{a1} = k_{offTL}$, la vitesse de dissociation entre le TCR et le complexe p-CMH est la même que le TCR soit à l'état activé ou non (Rabinowitz et al. [42]). De même, nous avons choisi de prendre une même valeur numérique pour certains groupes de paramètres :

- pour les constantes de production de CD69, IL2R$_M$ et IL-2 (k_{m1}, k_{m2} et k_{m3}) : $10^{-4}\ s^{-1}$;
- pour les constantes de production de CD69, et IL2R$_M$ ($k_{p'1}$ et $k_{p'2}$) : $5.10^{-10}\ m.s^{-1}$;
- pour les constantes de dégradation des protéines intériorisées (k_d) : $10^{-3}\ s^{-1}$;
- pour les constantes de dégradation des protéines CD69 et IL2R$_M$ (k_{e1} et k_{e2}) : $10^{-3}\ s^{-1}$;
- pour les constantes de dégradation des protéines solubles (k_{e3}, k_{e4} et k_{e5}) : $10^{-3}\ s^{-1}$;
- pour les constantes d'intériorisation des CD28, CD69, et IL-2 (k_{i2}, k_{i3} et k_{i4}) : $10^{-3}\ s^{-1}$.

Nous avons également posé $s' = 0$, ce qui implique que le lymphocyte ne produit pas de CD28.

Dans le §10.2.1, p. 121, pour le modèle simplifié, nous avons pris les mêmes valeurs numériques pour les paramètres communs aux deux modèles, et les autres se trouvant dans le tableau C.2.

k_{f2s}	$\approx$	$0,0079\ s^{-1}$	k_{f3s}	$\approx$	$0,0081\ s^{-1}$
k_{f4s}	$\approx$	$318\ m^3.mol^{-1}.s^{-1}$	k_{f6s}	$\approx$	$29,44\ m^3.mol^{-1}.s^{-1}$

TAB. C.2 – Valeurs numériques des paramètres k_f du modèle "simplifié"

Ces valeurs ont été calculées avec les relations établies lors de la recherche de l'équilibre (Annexe D, p. 234 : D.35, D.36, D.37 et D.39).

Annexe D

Etats stationnaires des modèles d'activation du lymphocyte T

Sommaire

D.1 Ecriture des états stationnaires 225

D.1.1 Concernant les TCR 226

D.1.2 Concernant CD28 227

D.1.3 Concernant CD69 229

D.1.4 Concernant l'interleukine 2 230

D.2 Implications sur les paramètres du modèle "simplifié" . . . 234

D.2.1 Paramètre k_{f2s} 234

D.2.2 Paramètre k_{f3s} 234

D.2.3 Paramètre k_{f4s} 235

D.2.4 Paramètre k_{f6s} 236

D.2.5 Un paramètre k_{f1s}... 236

Dans cette annexe, nous cherchons les états stationnaires des modèles d'activation du lymphocyte T, "complet" et "simplifié" (voir Tab. 7.3, p. 92). Cette recherche nous a conduits à trouver des relations entre les paramètres des deux modèles.

D.1 Ecriture des états stationnaires

L'état stationnaire est défini par la constance des variables du système. On calcule la valeur en résolvant le système où nos équations s'annulent ($\frac{dx}{dt} = 0 \Leftrightarrow x(t) = \text{constante}$).

Les modèles ("complet" et "simplifié") proposés pour l'activation du lymphocyte T étant non-linéaires, il est difficile d'obtenir pour chaque concentration stationnaire une expression simple.

Nous allons, dans la suite, chercher les expressions des états stationnaires des variables des modèles d'activation, en regardant protéine par protéine, c'est-à-dire d'abord les variables qui sont liées au TCR, puis celles liées au CD28, au CD69 et finalement à l'interleukine 2.

D.1.1 Concernant les TCR

Les équations concernant les TCR, au nombre de six, sont identiques pour les deux modèles. Nous considèrons le système des équations Mc1 à Mc6 :

$$\begin{cases} 0 &= -k_{onTL}[T]_{eq}[L] + k_{offTL}[TL]_{eq} + s(T_{max} - [T]_{eq}) \\ & \quad +\varphi([S]_{eq} - [T]_{eq}) + k_1[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}(T_{max} - [T]_{eq}) \\ 0 &= s(S_{max} - [S]_{eq}) - \lambda\varphi([S]_{eq} - [T]_{eq}) + k_2[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}(S_{max} - [S]_{eq}) \\ 0 &= k_{onTL}[T]_{eq}[L] - k_{offTL}[TL]_{eq} - k_{onCD4/8}[TL]_{eq}[CD4/8] + k_{offCD4/8}[TL^*]_{eq} \\ 0 &= k_{onCD4/8}[TL]_{eq}[CD4/8] - k_{offCD4/8}[TL^*]_{eq} - k_{a1}[TL^*]_{eq} \\ 0 &= k_{a1}[TL^*]_{eq} - k_{i1}[T^*]_{eq} \\ 0 &= k_{i1}^v[T^*]_{eq} - (k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq}[CD28^{*i}]_{eq} - (k_{m1} + k_{m2} + k_{m3})[T^{*i}]_{eq} - k_{d1}[T^{*i}]_{eq} \end{cases}$$

Nous cherchons ici les états stationnaires des concentrations en TCR hors de la synapse ($[S]_{eq}$), en TCR dans la synapse ($[T]_{eq}$), en complexes TCR/p-CMH ($[TL]_{eq}$), en complexes TCR/p-CMH stabilisés par le CD4 ou CD8 ($[TL^*]_{eq}$), en TCR activés ($[T^*]_{eq}$), et en TCR activés intériorisés ($[T^{*i}]_{eq}$).

Equation (Mc6)⇒

$$[T^{*i}]_{eq} = \frac{k_{i1}^v}{(k_{p1} + k_{p2})[CD28^{*i}]_{eq} + k_{m1} + k_{m2} + k_{m3} + k_{d1}}[T^*]_{eq} \tag{D.1}$$

Equation (Mc5)⇒

$$[T^*]_{eq} = \frac{k_{a1}}{k_{i1}}[TL^*]_{eq} \tag{D.2}$$

Equation (Mc4)⇒

$$[TL^*]_{eq} = \frac{k_{onCD4/8}[CD4/8]}{k_{offCD4/8} + k_{a1}}[TL]_{eq} \tag{D.3}$$

Equation (Mc3) et équation (Mc4)⇒

$$[TL]_{eq} = \frac{k_{onTL}[L](k_{offCD4/8} + k_{a1})}{k_{offTL}(k_{offCD4/8} + k_{a1}) + k_{a1}k_{onCD4/8}[CD4/8]}[T]_{eq} \tag{D.4}$$

Equation (Mc2)⇒

$$[S]_{eq} = \frac{sS_{max} + \lambda\varphi[T]_{eq} + k_2 S_{max}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}}{s + \lambda\varphi + k_2[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}} \tag{D.5}$$

Equations (Mc1)⇒

$$(k_{onTL}[L]+s+\varphi+k_1[IL2-IL2R_M^{*i}]_{eq})[T]_{eq}-k_{offTL}[TL]_{eq}-\varphi[S]_{eq} = sT_{max}+k_1T_{max}[IL2-IL2R_M^{*i}]_{eq}$$

$$[T]_{eq} = \frac{\varphi[S]_{eq} + sT_{max} + k_1T_{max}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}}{k_{onTL}[L] + s + \varphi + k_1[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} - \frac{k_{offTL}k_{onTL}[L](k_{offCD4/8}+k_{a1})}{k_{offTL}(k_{offCD4/8}+k_{a1})+k_{a1}k_{onCD4/8}[CD4/8]}} \tag{D.6}$$

D.1.2 Concernant CD28

A partir de là, les deux modèles sont différenciés, le modèle "simplifié" considérant moins d'étapes que le modèle "complet".

Modèle "simplifié"

On considère le système des équations Mc7, Ms8 et Ms9 :

$$\begin{cases} 0 &= s'(CD28_{hsmax} - [CD28_{hs}]_{eq}) - \lambda\varphi([CD28_{hs}]_{eq} - [CD28]_{eq}) \\ 0 &= -k_{f2s}[CD28]_{eq} + s'(CD28_{max} - [CD28]_{eq}) \\ 0 &= k_{f2s}^{v}[CD28]_{eq} - (k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq}[CD28^{*i}]_{eq} - k_{d2}[CD28^{*i}]_{eq} \end{cases}$$

Les concentrations stationnaires cherchées sont celles en CD28 hors de la synapse ($[CD28_{hs}]_{eq}$), en CD28 dans la synapse ($[CD28]_{eq}$), et en CD28 activés intériorisés ($[CD28^{*i}]_{eq}$) :

Equation (Mc7)⇒

$$[CD28_{hs}]_{eq} = \frac{s'CD28_{hsmax} + \lambda\varphi[CD28]_{eq}}{s' + \lambda\varphi} \tag{D.7}$$

Equation (Ms9)⇒

$$[CD28^{*i}]_{eq} = \frac{k_{f2s}^{v}}{(k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq} + k_{d2}}[CD28]_{eq} \tag{D.8}$$

Equation (Ms8)⇒

$$[CD28]_{eq} = \frac{s'CD28_{max}}{k_{f2s} + s'} \tag{D.9}$$

Nous avons ici des expressions plus simples, et calculables en fonction des valeurs des paramètres pour $[CD28]_{eq}$ et par suite $[CD28_{hs}]_{eq}$.

De plus, si $s' = 0$, alors $[CD28]_{eq} = 0$, $[CD28_{hs}]_{eq} = 0$ et $[CD28^{*i}]_{eq} = 0$.
s' est la constante de production des CD28, dont on suppose qu'elle est nulle, car les cellules mémoires n'ont pas de CD28 à leur surface.

Modèle "complet"

On considère ici le système des cinq équations Mc7 à Mc11 :

$$\begin{cases} 0 &= s'(CD28_{hsmax} - [CD28_{hs}]_{eq}) - \lambda\varphi([CD28_{hs}]_{eq} - [CD28]_{eq}) \\ 0 &= -k_{onCD28}[CD28]_{eq}[CD80] + k_{offCD28}[CD28 - CD80]_{eq} \\ & \quad +s'(CD28_{max} - [CD28]_{eq}) \\ 0 &= k_{onCD28}[CD28]_{eq}[CD80] - k_{offCD28}[CD28 - CD80]_{eq} - k_{f2}[CD28 - CD80]_{eq} \\ 0 &= k_{f2}[CD28 - CD80]_{eq} - k_{i2}[CD28^*]_{eq} \\ 0 &= k_{i2}^v[CD28^*]_{eq} - (k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq}[CD28^{*i}]_{eq} - k_{d2}[CD28^{*i}]_{eq} \end{cases}$$

Les concentrations supplémentaires par rapport au modèle "simplifié" sont celle en complexes CD28-CD80 ($[CD28 - CD80]_{eq}$), et celle en CD28 activés ($[CD28^*]_{eq}$).

Equation (Mc7)⇒

$$[CD28_{hs}]_{eq} = \frac{s'CD28_{hsmax} + \lambda\varphi[CD28]_{eq}}{s' + \lambda\varphi} \tag{D.10}$$

Equation (Mc11)⇒

$$[CD28^{*i}]_{eq} = \frac{k_{i2}^v}{(k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq} + k_{d2}}[CD28^*]_{eq} \tag{D.11}$$

Equation (Mc10)⇒

$$[CD28^*]_{eq} = \frac{k_{f2}}{k_{i2}}[CD28 - CD80]_{eq} \tag{D.12}$$

Equation (Mc9)⇒

$$[CD28 - CD80]_{eq} = \frac{k_{onCD28}[CD80]}{k_{offCD28} + k_{f2}}[CD28]_{eq} \tag{D.13}$$

On obtient alors $[CD28^{*i}]_{eq}$ et $[CD28^*]_{eq}$ en fonction de $[CD28]_{eq}$:

$$[CD28^{*i}]_{eq} = \frac{k_{i2}^v k_{f2} k_{onCD28}[CD80]}{k_{i2}(k_{offCD28} + k_{f2})\left((k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq} + k_{d2}\right)}[CD28]_{eq} \tag{D.14}$$

et

$$[CD28^*]_{eq} = \frac{k_{f2}k_{onCD28}[CD80]}{k_{i2}(k_{offCD28} + k_{f2})}[CD28]_{eq} \tag{D.15}$$

Equation (Mc8) et équation (Mc9) :

$$[CD28]_{eq} = \frac{s'CD28_{max}}{s' + \frac{k_{f2}k_{onCD28}[CD80]}{k_{offCD28}+k_{f2}}} \tag{D.16}$$

De même que précédemment, les expressions sont plus simples, et potentiellement calculables, sauf pour $[CD28^{*i}]_{eq}$ qui dépend aussi de $[T^{*i}]_{eq}$. Ceci est principalement dû au fait que la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ (interleukine 2 captée et intériorisée) n'intervient pas sur la production de CD28, contrairement aux autres protéines (TCR, CD69, IL-2 et IL2R$_M$).

Si $s' = 0$, alors $[CD28]_{eq} = 0$, $[CD28_{hs}]_{eq} = 0$, $[CD28 - CD80]_{eq} = 0$, $[CD28^*]_{eq} = 0$, et $[CD28^{*i}]_{eq} = 0$.

D.1.3 Concernant CD69

Modèle "simplifié"

On considère le système des équations Ms10 et Ms11 :

$$\begin{cases} 0 &= k_{m1}^s[T^{*i}]_{eq} + k_{p1}^s[T^{*i}]_{eq}[CD28^{*i}]_{eq} + k_{p'1}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} \\ & \quad -k_{f3s}[CD69]_{eq} - k_{e1}[CD69]_{eq} \\ \\ 0 &= k_{f3s}^v[CD69]_{eq} - k_{p3}[CD69^{*i}]_{eq} - k_{d3}[CD69^{*i}]_{eq} \end{cases}$$

Ici, les variables sont les concentrations en CD69 ($[CD69]$) et en CD69 activés et intériorisés ($[CD69^{*i}]$).

Equation (Ms11)$\Rightarrow$

$$[CD69^{*i}]_{eq} = \frac{k_{f3s}^v}{k_{p3} + k_{d3}}[CD69]_{eq} \tag{D.17}$$

Equation (Ms10)$\Rightarrow$

$$[CD69]_{eq} = \frac{(k_{m1}^s + k_{p1}^s[CD28^{*i}]_{eq})[T^{*i}]_{eq} + k_{p'1}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}}{k_{f3s} + k_{e1}} \tag{D.18}$$

Ces concentrations stationnaires sont dépendantes de $[CD28^{*i}]_{eq}$, $[T^{*i}]_{eq}$ et $[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}$.

Modèle "complet"

Les variables supplémentaires par rapport au modèle "simplifié" sont les concentrations en complexes CD69-CD69L ($[CD69 - CD69L]$), et en CD69 activés ($[CD69^*]$).

On considère le système des quatre équations de Mc12 à Mc15 :

$$\begin{cases} 0 &= k^s_{m1}[T^{*i}]_{eq} + k^s_{p1}[T^{*i}]_{eq}[CD28^{*i}]_{eq} + k_{p'1}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} \\ & \quad -k_{onCD69}[CD69]_{eq}[CD69L] + k_{offCD69}[CD69 - CD69L]_{eq} - k_{e1}[CD69]_{eq} \\ 0 &= k_{onCD69}[CD69]_{eq}[CD69L] - k_{offCD69}[CD69 - CD69L]_{eq} \\ & \quad -k_{f3}[CD69 - CD69L]_{eq} \\ 0 &= k_{f3}[CD69 - CD69L]_{eq} - k_{i3}[CD69^*]_{eq} \\ 0 &= k^v_{i3}[CD69^*]_{eq} - k_{p3}[CD69^{*i}]_{eq} - k_{d3}[CD69^{*i}]_{eq} \end{cases}$$

d'où :

Equation (Mc15)⇒

$$[CD69^{*i}]_{eq} = \frac{k^v_{i3}}{k_{p3} + k_{d3}}[CD69^*]_{eq} \tag{D.19}$$

Equation (Mc14)⇒

$$[CD69^*]_{eq} = \frac{k_{f3}}{k_{i3}}[CD69 - CD69L]_{eq} \tag{D.20}$$

Equation (Mc13)⇒

$$[CD69 - CD69L]_{eq} = \frac{k_{onCD69}[CD69L]}{k_{offCD69} + k_{f3}}[CD69]_{eq} \tag{D.21}$$

On obtient alors :

$$[CD69^{*i}]_{eq} = \frac{k^v_{i3}k_{f3}k_{onCD69}[CD69L]}{k_{i3}(k_{offCD69} + k_{f3})(k_{p3} + k_{d3})}[CD69]_{eq} \tag{D.22}$$

Equation (Mc12) et équation (Mc13)⇒

$$[CD69]_{eq} = \frac{(k^s_{m1} + k^s_{p1}[CD28^{*i}]_{eq})[T^{*i}]_{eq} + k_{p'1}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{k_{e1} + \frac{k_{f3}k_{onCD69}[CD69L]}{k_{offCD69}+k_{f3}}} \tag{D.23}$$

D.1.4 Concernant l'interleukine 2

Modèle "simplifié"

On considère le système des équations Ms12 à Ms15 :

$$\begin{cases} 0 &= k^s_{m2}[T^{*i}]_{eq} + k^s_{p2}[T^{*i}]_{eq}[CD28^{*i}]_{eq} + k_{p'2}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} \\ & \quad -k_{f4s}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq} - k_{f5}[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} - k_{e2}[IL2R_M]_{eq} \\ 0 &= -k_{f6s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq} + k^e_{f5}[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} - k_{e3}[IL2R_S]_{eq} \\ 0 &= k^e_{m3}[T^{*i}]_{eq} + k^e_{p3}[CD69^{*i}]_{eq} + k_{p'3}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} \\ & \quad -k^e_{f4s}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq} - k_{f6s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq} - k_{e4}[IL2]_{eq} \\ 0 &= k^v_{f4s}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq} - k^v_{f5}[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} \\ & \quad -(k^v_{p'1} + k^v_{p'2} + k^v_{p'3} + k_{d4})[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} \\ & \quad -k^v_1[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}(T_{max} - [T]_{eq}) - k^v_2[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}(S_{max} - [S]_{eq}) \end{cases}$$

d'où :

Equation (Ms15)⇒

$$[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} = \frac{k^v_{f4s}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq}}{k^v_{f5}[IL2R_M]_{eq} + K + k^v_1(T_{max} - [T]_{eq}) + k^v_2(S_{max} - [S]_{eq})} \tag{D.24}$$

avec $K = k^v_{p'1} + k^v_{p'2} + k^v_{p'3} + k_{d4}$

Equation (Ms14)⇒

$$[IL2]_{eq} = \frac{k^e_{m3}[T^{*i}]_{eq} + k^e_{p3}[CD69^{*i}]_{eq} + k_{p'3}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{k^e_{f4s}[IL2R_M]_{eq} + k_{f6s}[IL2R_S]_{eq} + k_{e4}} \tag{D.25}$$

Equation (Ms13)⇒

$$[IL2R_S]_{eq} = \frac{k^e_{f5}[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{k_{f6s}[IL2]_{eq} + k_{e3}} \tag{D.26}$$

Equation (Ms12)⇒

$$[IL2R_M]_{eq} = \frac{(k^s_{m2} + k^s_{p2}[CD28^{*i}]_{eq})[T^{*i}]_{eq} + k_{p'2}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{k_{f4s}[IL2]_{eq} + k_{f5}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} + k_{e2}} \tag{D.27}$$

Dans le modèle "simplifié", les variables concernant l'interleukine 2 sont les concentrations en interleukine 2 ($[IL2]$), en récepteur membranaire ($[IL2R_M]$) et soluble ($[IL2R_S]$) de l'interleukine 2, et en interleukine 2 captée et intériorisée ($[IL2 - IL2R^{*i}_M]$).

Modèle "complet"

Le modèle "complet" compte trois variables concernant l'interleukine 2 de plus que le modèle "simplifié" : les concentrations en complexes d'interleukine 2 captée par son

récepteur, soluble ($[IL2 - IL2R_S]$), membranaire ($[IL2 - IL2R_M]$), ce dernier complexe pouvant s'activer ($[IL2 - IL2R_M^*]$).

On considère le système des équations Mc16 à Mc22 :

$$\begin{cases}
0 = k_{m2}^s[T^{*i}]_{eq} + k_{p2}^s[T^{*i}]_{eq}[CD28^{*i}]_{eq} + k_{p'2}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} \\
\quad -k_{onIL2m}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq} + k_{offIL2m}[IL2 - IL2R_M]_{eq} \\
\quad -k_{f5}[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} - k_{e2}[IL2R_M]_{eq} \\
0 = -k_{onIL2s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq} + k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S]_{eq} \\
\quad +k_{f5}^e[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} - k_{e3}[IL2R_S]_{eq} \\
0 = k_{m3}^e[T^{*i}]_{eq} + k_{p3}^e[CD69^{*i}]_{eq} + k_{p'3}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} \\
\quad -k_{onIL2m}^e[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq} + k_{offIL2m}^e[IL2 - IL2R_M]_{eq} \\
\quad -k_{onIL2s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq} + k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S]_{eq} - k_{e4}[IL2]_{eq} \\
0 = k_{onIL2s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq} - k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S]_{eq} - k_{e5}[IL2 - IL2R_S]_{eq} \\
0 = -k_{f4}[IL2 - IL2R_M]_{eq} + k_{onIL2m}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq} - k_{offIL2m}[IL2 - IL2R_M]_{eq} \\
0 = k_{f4}^v[IL2 - IL2R_M]_{eq} - k_{i4}[IL2 - IL2R_M^*]_{eq} \\
0 = k_{i4}^v[IL2 - IL2R_M^*]_{eq} - k_{f5}^v[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} \\
\quad -(k_{p'1}^v + k_{p'2}^v + k_{p'3}^v + k_{d4})[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} - k_1^v[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}(T_{max} - [T]_{eq}) \\
\quad -k_2^v[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq}(S_{max} - [S]_{eq})
\end{cases}$$

d'où :

Equation (Mc22)⇒

$$[IL2 - IL2R_M^{*i}]_{eq} = \frac{k_{i4}^v[IL2 - IL2R_M^*]_{eq}}{k_{f5}^v[IL2R_M]_{eq} + K + k_1^v(T_{max} - [T]_{eq}) + k_2^v(S_{max} - [S]_{eq})}$$

avec $K = k_{p'1}^v + k_{p'2}^v + k_{p'3}^v + k_{d4}$

Equation (Mc21)⇒

$$[IL2 - IL2R_M^*]_{eq} = \frac{k_{f4}}{k_{i4}}[IL2 - IL2R_M]_{eq} \tag{D.28}$$

Equation (Mc20)⇒

$$[IL2 - IL2R_M]_{eq} = \frac{k_{onIL2m}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq}}{k_{f4} + k_{offIL2m}} \tag{D.29}$$

On obtient alors :

$$[IL2{-}IL2R_M^{*i}]_{eq} = \frac{k_{i4}^v k_{f4} k_{onIL2m}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq}}{k_{i4}(k_{f4} + k_{offIL2m})\left(k_{f5}^v[IL2R_M]_{eq} + K + k_1^v(T_{max} - [T]_{eq}) + k_2^v(S_{max} - [S]_{eq})\right)} \tag{D.30}$$

Equation (Mc19)⇒

$$[IL2 - IL2R_S]_{eq} = \frac{k_{onIL2s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq}}{k_{e5} + k_{offIL2s}} \tag{D.31}$$

Equation (Mc18)⇒

$$\begin{aligned}(k^e_{onIL2m}[IL2R_M]_{eq} + k_{onIL2s}[IL2R_S]_{eq} + k_{e4})\,[IL2]_{eq} \quad = \quad & k^e_{m3}[T^{*i}]_{eq} + k^e_{p3}[CD69^{*i}]_{eq} \\ & +k_{p'3}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} \\ & +k^e_{offIL2m}[IL2 - IL2R_M]_{eq} \\ & +k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S]_{eq}\end{aligned}$$

et équation (Mc19) et équation (Mc20)⇒

$$[IL2]_{eq} = \frac{k^e_{m3}[T^{*i}]_{eq} + k^e_{p3}[CD69^{*i}]_{eq} + k_{p'3}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{\frac{k_{f4}k^e_{onIL2m}}{k_{f4}+k^e_{offIL2m}}[IL2R_M]_{eq} + \frac{k_{e5}k_{onIL2s}}{k_{e5}+k_{offIL2s}}[IL2R_S]_{eq} + k_{e4}}$$

Equation (Mc17)⇒

$$[IL2R_S]_{eq} = \frac{k_{offIL2s}[IL2 - IL2R_S]_{eq} + k^e_{f5}[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{k_{onIL2s}[IL2]_{eq} + k_{e3}} \tag{D.32}$$

et équation (Mc19)⇒

$$[IL2]_{eq} = \frac{k^e_{f5}[IL2R_M]_{eq}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{\frac{k_{e5}k_{onIL2s}}{k_{e5}+k_{offIL2s}}[IL2R_S]_{eq} + k_{e3}} \tag{D.33}$$

Equation (Mc16)⇒

$$[IL2R_M]_{eq} = \frac{(k^s_{m2} + k^s_{p2}[CD28^{*i}]_{eq})[T^{*i}]_{eq} + k_{p'2}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} + k_{offIL2m}[IL2 - IL2R_M]_{eq}}{k_{onIL2m}[IL2]_{eq} + k_{f5}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} + k_{e2}}$$

et équation (Mc20)⇒

$$[IL2R_M]_{eq} = \frac{(k^s_{m2} + k^s_{p2}[CD28^{*i}]_{eq})[T^{*i}]_{eq} + k_{p'2}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq}}{\frac{k_{f4}k_{onIL2m}}{k_{f4}+k_{offIL2m}}[IL2]_{eq} + k_{f5}[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} + k_{e2}} \tag{D.34}$$

Du fait de la taille et de la non-linéarité des modèles, nous n'avons pas abouti à des formulations "simples" pour les états stationnaires de chacune des variables.

D.2 Implications sur les paramètres du modèle "simplifié"

Nous avons commencé à chercher les équilibres dans la section précédente. Nous avons des formules différentes suivant la complexité du modèle. Il peut être alors intéressant de voir ce que cela implique pour nos paramètres si nous voulons aboutir au même équilibre pour nos deux modèles.

D.2.1 Paramètre k_{f2s}

Le paramètre k_{f2s} est la constante de formation de CD28^{*i} :

$$CD28 \xrightarrow{k_{f2s}} CD28^{*i} \tag{7.37}$$

Dans le modèle "simplifié", on a

$$[CD28^{*i}]_{eq} = \frac{k^v_{f2s}}{(k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq} + k_{d2}}[CD28]_{eq} \tag{D.8}$$

et dans le modèle "complet", on a

$$[CD28^{*i}]_{eq} = \frac{k^v_{i2} k_{f2} k_{onCD28}[CD80]}{k_{i2}(k_{offCD28} + k_{f2})\left((k_{p1} + k_{p2})[T^{*i}]_{eq} + k_{d2}\right)}[CD28]_{eq} \tag{D.14}$$

De plus

$$\frac{k^v_{f2s}}{k_{f2s}} = \frac{k^v_{i2}}{k_{i2}}$$

ce qui correspond à un rapport surface sur volume (voir les précisions dans la description des paramètres, Annexe B).

On peut donc calculer k_{f2s} du premier modèle en fonction des paramètres du second :

$$\boxed{k_{f2s} = \frac{k_{f2} k_{onCD28}[CD80]}{k_{offCD28} + k_{f2}}} \tag{D.35}$$

D.2.2 Paramètre k_{f3s}

Le paramètre k_{f3s} est la constante de formation de CD69^{*i} :

$$CD69 \xrightarrow{k_{f3s}} CD69^{*i} \tag{7.38}$$

Dans le modèle "simplifié", on a

$$[CD69^{*i}]_{eq} = \frac{k^v_{f3s}}{k_{p3} + k_{d3}}[CD69]_{eq} \tag{D.17}$$

et dans le modèle "complet", on a

$$[CD69^{*i}]_{eq} = \frac{k^v_{i3} k_{f3} k_{onCD69}[CD69L]}{k_{i3}(k_{offCD69} + k_{f3})(k_{p3} + k_{d3})}[CD69]_{eq} \tag{D.22}$$

De plus

$$\frac{k^v_{f3s}}{k_{f3s}} = \frac{k^v_{i3}}{k_{i3}}$$

On peut donc calculer k_{f3s} du premier modèle en fonction des paramètres du second :

$$\boxed{k_{f3s} = \frac{k_{f3} k_{onCD69}[CD69L]}{k_{offCD69} + k_{f3}}} \tag{D.36}$$

D.2.3 Paramètre k_{f4s}

Le paramètre k_{f4s} est la constante de formation de IL2-IL2R$^{*i}_M$:

$$IL2 + IL2R_M \xrightarrow{k_{f4s}} IL2 - IL2R^{*i}_M \tag{7.39}$$

Dans le modèle "simplifié", on a

$$[IL2 - IL2R^{*i}_M]_{eq} = \frac{k^v_{f4s}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq}}{k^v_{f5}[IL2R_M]_{eq} + K + k^v_1(T_{max} - [T]_{eq}) + k^v_2(S_{max} - [S]_{eq})} \tag{D.24}$$

et dans le modèle "complet", on a

$$[IL2{-}IL2R^{*i}_M]_{eq} = \frac{k^v_{i4} k_{f4} k_{onIL2m}[IL2]_{eq}[IL2R_M]_{eq}}{k_{i4}(k_{f4} + k_{offIL2m})\left(k^v_{f5}[IL2R_M]_{eq} + K + k^v_1(T_{max} - [T]_{eq}) + k^v_2(S_{max} - [S]_{eq})\right)} \tag{D.30}$$

avec $K = k^v_{p'1} + k^v_{p'2} + k^v_{p'3} + k_{d4}$.

De plus

$$\frac{k^v_{f4s}}{k_{f4s}} = \frac{k^v_{i4}}{k_{i4}}$$

On peut donc calculer k_{f4s} du premier modèle en fonction des paramètres du second :

$$\boxed{k_{f4s} = \frac{k_{f4} k_{onIL2m}}{k_{offIL2m} + k_{f4}}} \tag{D.37}$$

D.2.4 Paramètre k_{f6s}

Le paramètre k_{f6s} est la constante de formation de IL2-IL2R$_S$:

$$IL2 + IL2R_S \xrightarrow{k_{f6s}} IL2 - IL2R_S \tag{7.40}$$

Si dans le modèle "simplifié", on prenait en compte le complexe IL2-IL2R$_S$, sa cinétique s'écrirait :

$$\frac{d[IL2 - IL2R_S]}{dt} = k_{f6s}[IL2][IL2R_S] - k_{e5}[IL2 - IL2R_S]$$

équation qui s'annule à l'équilibre : $k_{f6s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq} - k_{e5}[IL2 - IL2R_S]_{eq} = 0$

d'où, dans le modèle "simplifié", on aurait

$$[IL2 - IL2R_S]_{eq} = \frac{k_{f6s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq}}{k_{e5}} \tag{D.38}$$

et dans le modèle "complet", on a

$$[IL2 - IL2R_S]_{eq} = \frac{k_{onIL2s}[IL2]_{eq}[IL2R_S]_{eq}}{k_{e5} + k_{offIL2s}} \tag{D.31}$$

On peut donc calculer k_{f6s} du premier modèle en fonction des paramètres du second :

$$\boxed{k_{f6s} = \frac{k_{e5}k_{onIL2s}}{k_{offIL2s} + k_{e5}}} \tag{D.39}$$

Petite remarque : ces calculs obligent donc à utiliser les paramètres d'élimination k_e (au moins pour IL2-IL2R$_S$ (k_{e5}))

D.2.5 Un paramètre k_{f1s}...

De même, si on voulait simplifier la stabilisation de la liaison entre le TCR et le p-CMH en écrivant

$$TL \xrightarrow{k_{f1s}} TL^* \tag{D.40}$$

au lieu de

$$TL + CD4/8 \underset{k_{offCD4/8}}{\overset{k_{onCD4/8}}{\rightleftharpoons}} TL^* \tag{7.2}$$

on peut calculer k_{f1s} en fonction de $k_{onCD4/8}$, $k_{offCD4/8}$ et k_{a1} :

$$\boxed{k_{f1s} = \frac{k_{a1}k_{onCD4/8}[CD4/8]}{k_{offCD4/8} + k_{a1}}} \tag{D.41}$$

Annexe E

Analyse mathématique des modèles d'infection virale

Sommaire

E.1 Modèle S_{v1} 238

E.1.1 Les points stationnaires 238

E.1.2 Jacobienne du système 239

E.1.3 Capacité d'infection 239

E.2 Modèle S_{v2} 240

E.2.1 Les points stationnaires 240

E.2.2 Jacobienne du système 241

E.2.3 Capacité d'infection 241

E.3 Modèle S_{v3} 241

E.3.1 Les points stationnaires 242

E.3.2 Jacobienne du système 243

E.3.3 Capacité d'infection 243

Dans cette annexe, nous cherchons à explorer les modèles d'infection virale, S_{v1}, S_{v2} et S_{v3}.

Nous cherchons les points stationnaires, et leur stabilité, de ces trois modèles. Cette recherche peut amener la détermination de relations entre les paramètres des modèles, ou des éléments de comparaison entre les modèles.

Nous faisons ici l'hypothèse que le paramètre L_T (correspondant au nombre de lymphocytes T cytotoxiques, spécifiques du virus, présents sur le lieu de l'infection) est une constante.

E.1 Modèle S_{v1}

Nous commençons par le premier (et le plus simple) des trois modèles (§12.2.1, p. 160) :

$$\begin{cases} \dfrac{duCell}{dt} &= \alpha - \beta.uCell - \gamma.uCell.Vir \\ \dfrac{diCell}{dt} &= \gamma.uCell.Vir - \delta.iCell - \eta.iCell.L_T \\ \dfrac{dVir}{dt} &= -\gamma.uCell.Vir + \mu.\delta.iCell + \rho.\eta.iCell.L_T - \varepsilon.Vir \end{cases}$$

Ce modèle comporte trois variables : $uCell$, la quantité de cellules cibles saines, $iCell$, la quantité de cellules infectées, et Vir, la quantité de virus. La description des paramètres se trouve dans le tableau 12.1, p. 162.

E.1.1 Les points stationnaires

Les points stationnaires sont les points qui annulent les équations du modèle. Ici nous trouvons deux points.

Le premier point est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0)$. En absence de virus, il n'y a pas de cellules infectées, et les cellules saines restent en quantité constante $(\frac{\alpha}{\beta})$.

Le second point stationnaire est $(uCell_{e2}; iCell_{e2}; Vir_{e2})$ où :

$$\boxed{\begin{aligned} uCell_{e2} &= \frac{\varepsilon(\delta + \eta L_T)}{\gamma\Psi} \\ iCell_{e2} &= \frac{\alpha}{\delta + \eta L_T} - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma\Psi} \\ Vir_{e2} &= \frac{\alpha\Psi}{\varepsilon(\delta + \eta L_T)} - \frac{\beta}{\gamma} \end{aligned}} \tag{E.1}$$

avec $\Psi = \delta(\mu - 1) + \eta L_T(\rho - 1)$, qui doit être non nul et positif.

En absence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 0$)

$$\boxed{\begin{aligned} uCell_{e2}(L_T = 0) &= \frac{\varepsilon}{\gamma(\mu - 1)} \\ iCell_{e2}(L_T = 0) &= \frac{\alpha}{\delta} - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma\delta(\mu - 1)} \\ Vir_{e2}(L_T = 0) &= \frac{\alpha(\mu - 1)}{\varepsilon} - \frac{\beta}{\gamma} \end{aligned}} \tag{E.2}$$

Nous pouvons en déduire que μ, nombre de virus produits par cellule infectée, doit être supérieur à 1 :

$$uCell_{e2} \geq 0 \Leftrightarrow \mu > 1 \tag{E.3}$$

E.1.2 Jacobienne du système

Nous écrivons la matrice jacobienne du modèle afin d'étudier la stabilité des points stationnaires.

La matrice jacobienne de S_{v1} s'écrit :

$$J_1 = \begin{pmatrix} -\beta - \gamma Vir & 0 & -\gamma uCell \\ \gamma Vir & -\delta - \eta L_T & \gamma uCell \\ -\gamma Vir & \mu\delta + \rho\eta L_T & -\varepsilon - \gamma uCell \end{pmatrix} \tag{E.4}$$

Appliquée au premier point stationnaire, elle devient :

$$J_{1e1} = \begin{pmatrix} -\beta & 0 & -\gamma\dfrac{\alpha}{\beta} \\ 0 & -\delta - \eta L_T & \gamma\dfrac{\alpha}{\beta} \\ 0 & \mu\delta + \rho\eta L_T & -\varepsilon - \gamma\dfrac{\alpha}{\beta} \end{pmatrix} \tag{E.5}$$

L'obtention des valeurs propres est non triviale. Ce qui ne nous permet pas de conclure sur la stabilité du système autour des points stationnaires, ni de trouver un lien entre les paramètres et cette stabilité.

Néanmoins, l'écriture de la matrice jacobienne nous a servis dans l'application numérique (chapitre 13, p. 167).

E.1.3 Capacité d'infection

Dans les modèles proie/prédateur, et de proliférations virales comme présentés ici, il est possible de déterminer la capacité d'infection R_0 (*basic reproductive number*, May et al. [70]). Ce nombre se calcule comme le rapport entre le taux moyen auquel chaque individu infecté produit une nouvelle infection par unité de temps et le taux de sortie du stade infectieux (par mort ou guérison).

Pour des modèles comme ceux présentés ici, R_0 est également le rapport de la quantité de cellules saines avant et après infection ($\dfrac{uCell_0}{uCell_{e2}}$, Bonhoeffer et al. [47]).

D'où, pour le modèle S_{v1} :

$$\boxed{R_0 = \frac{\alpha\gamma\Psi}{\beta\varepsilon(\delta + \eta L_T)}} \tag{E.6}$$

En absence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 0$)

$$\boxed{R_0(L_T = 0) = \frac{\alpha\gamma(\mu - 1)}{\beta\varepsilon}} \tag{E.7}$$

Et $R_0 \geq 1 \Leftrightarrow \alpha\gamma(\mu - 1) \geq \varepsilon\beta$.

Le calcul de R_0 doit permettre de prédire le comportement de l'infection d'après les valeurs des paramètres (application numérique dans le chapitre 13, p. 167).

E.2 Modèle S_{v2}

Nous effectuons les mêmes calculs pour le modèle S_{v2} (voir §12.2.2, p. 163) :

$$\begin{cases} \dfrac{duCell}{dt} &= \alpha - \beta.uCell - \gamma.uCell.Vir \\ \dfrac{diCell_0}{dt} &= \gamma.uCell.Vir - \theta.iCell_0 \\ \dfrac{diCell}{dt} &= \theta.iCell_0 - \delta.iCell - \eta.iCell.L_T \\ \dfrac{dVir}{dt} &= -\gamma.uCell.Vir + \mu.\delta.iCell + \rho.\eta.iCell.L_T - \varepsilon.Vir \end{cases}$$

Ce modèle a quatre variables : $uCell$, $iCell$, Vir et $iCell_0$, la quantité de cellules infectées non détectables par las lymphocytes T cytotoxiques. La description des paramètres est disponible dans les tableaux 12.1, p. 162, et 12.2, p. 164.

E.2.1 Les points stationnaires

Le premier point stationnaire est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0; 0)$, où la quantité de cellules saines reste stable en absence de virus.

Le second point stationnaire est $(uCell_{e2}; iCell_{0e2}; iCell_{e2}; Vir_{e2})$ où :

$$\boxed{\begin{aligned} uCell_{e2} &= \frac{\varepsilon(\delta + \eta L_T)}{\gamma\Psi} \\ iCell_{0e2} &= \frac{\alpha}{\theta} - \frac{\varepsilon\beta(\delta + \eta L_T)}{\theta\gamma\Psi} \\ iCell_{e2} &= \frac{\alpha}{\delta + \eta L_T} - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma\Psi} \\ Vir_{e2} &= \frac{\alpha\Psi}{\varepsilon(\delta + \eta L_T)} - \frac{\beta}{\gamma} \end{aligned}} \tag{E.8}$$

avec $\Psi = \delta(\mu - 1) + \eta L_T(\rho - 1) > 0$.

Les variables $uCell$, $iCell$ et Vir ont le même second point stationnaire que dans le cas du modèle S_{v1}.

En absence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 0$)

$$\boxed{\begin{aligned} uCell_{e2}(L_T = 0) &= \frac{\varepsilon}{\gamma(\mu - 1)} \\ iCell_{0e2}(L_T = 0) &= \frac{\alpha}{\theta} - \frac{\varepsilon\beta}{\theta\gamma(\mu - 1)} \\ iCell_{e2}(L_T = 0) &= \frac{\alpha}{\delta} - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma\delta(\mu - 1)} \\ Vir_{e2}(L_T = 0) &= \frac{\alpha(\mu - 1)}{\varepsilon} - \frac{\beta}{\gamma} \end{aligned}} \tag{E.9}$$

E.2.2 Jacobienne du système

Elle s'écrit :

$$J_2 = \begin{pmatrix} -\beta - \gamma Vir & 0 & 0 & -\gamma uCell \\ \gamma Vir & -\theta & 0 & \gamma uCell \\ 0 & \theta & -\delta - \eta L_T & 0 \\ -\gamma Vir & 0 & \mu\delta + \rho\eta L_T & -\varepsilon - \gamma uCell \end{pmatrix} \tag{E.10}$$

E.2.3 Capacité d'infection

On détermine R_0, comme étant le rapport de la quantité de cellules saines avant et après infection ($\frac{uCell_0}{uCell_{e2}}$) :

$$\boxed{R_0 = \frac{\alpha\gamma\Psi}{\beta\varepsilon(\delta + \eta L_T)}} \tag{E.11}$$

C'est la même formule que pour le calcul du R_0 du système S_{v1}. Nous pouvons en conclure que les deux modèles, S_{v1} et S_{v2}, auront des comportements semblables.

E.3 Modèle S_{v3}

Le modèle S_{v3} prend en compte une variable supplémentaire, ce qui peut modifier peut-être son comportement par rapport aux modèles précédents (voir §12.2.3, p. 164) :

$$\begin{cases} \dfrac{duCell}{dt} &= \alpha - \beta.uCell - \gamma.uCell.Vir \\ \dfrac{diCell_0}{dt} &= \gamma.uCell.Vir - \theta.iCell_0 \\ \dfrac{diCell_1}{dt} &= \theta.iCell_0 - \eta.iCell_1.L_T - \omega.iCell_1 \\ \dfrac{diCell_2}{dt} &= \omega.iCell_1 - \delta.iCell_2 - \eta.iCell_2.L_T \\ \dfrac{dVir}{dt} &= -\gamma.uCell.Vir + \mu.\delta.iCell_2 + \rho.\eta.iCell_2.L_T - \varepsilon.Vir \end{cases}$$

La variable supplémentaire étant $iCell_1$, la quantité de cellules infectées pouvant être lysées par les lymphocytes T cytotoxiques mais dont la mort ne libère pas de nouveaux virus (le paramètre supplémentaire étant ω, voir TAB. 12.3, p. 165).

E.3.1 Les points stationnaires

Le premier point stationnaire est $(\frac{\alpha}{\beta}; 0; 0; 0; 0)$.

Le second point stationnaire est $(uCell_{e2}; iCell_{0e2}; iCell_{1e2}; iCell_{2e2}; Vir_{e2})$ où :

$$\boxed{\begin{aligned} uCell_{e2} &= \frac{\varepsilon}{\gamma(\frac{\Phi}{\Omega} - 1)} \\ iCell_{0e2} &= \frac{1}{\theta}\left(\alpha - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma(\frac{\Phi}{\Omega} - 1)}\right) \\ iCell_{1e2} &= \frac{\alpha}{\omega + \eta L_T} - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma(\frac{\Phi}{\delta + \eta L_T} - (\omega + \eta L_T))} \\ iCell_{2e2} &= \frac{\alpha\omega}{\Omega} - \frac{\varepsilon\beta\omega}{\gamma(\Phi - \Omega)} \\ Vir_{e2} &= \frac{\alpha}{\varepsilon}(\frac{\Phi}{\Omega} - 1) - \frac{\beta}{\gamma} \end{aligned}} \tag{E.12}$$

avec $\Phi = (\delta\mu + \rho\eta L_T)\omega$ et $\Omega = (\delta + \eta L_T)(\omega + \eta L_T)$, respectant $\Phi > \Omega$.

En absence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 0$)

$$\boxed{\begin{aligned} uCell_{e2}(L_T=0) &= \frac{\varepsilon}{\gamma(\mu-1)} \\ iCell_{0e2}(L_T=0) &= \frac{1}{\theta}\left(\alpha - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma(\mu-1)}\right) \\ iCell_{1e2}(L_T=0) &= \frac{\alpha}{\omega} - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma\omega(\mu-1)} \\ iCell_{2e2}(L_T=0) &= \frac{\alpha}{\delta} - \frac{\varepsilon\beta}{\gamma\delta(\mu-1)} \\ Vir_{e2}(L_T=0) &= \frac{\alpha}{\varepsilon}(\mu-1) - \frac{\beta}{\gamma} \end{aligned}} \tag{E.13}$$

Dans ce cas ($L_T = 0$), les variables $uCell$, $iCell_2$ et Vir auront le même second point stationnaire que les variables correspondantes des modèles S_{v1} et S_{v2} (la variable $iCell_2$ correspondant à la variable $iCell$).

Les trois modèles ont donc les mêmes points stationnaires, pour $L_T = 0$.

E.3.2 Jacobienne du système

Elle s'écrit :

$$J_3 = \begin{pmatrix} -\beta-\gamma Vir & 0 & 0 & 0 & -\gamma uCell \\ \gamma Vir & -\theta & 0 & 0 & \gamma uCell \\ 0 & \theta & -\omega-\eta L_T & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \omega & -\delta-\eta L_T & 0 \\ -\gamma Vir & 0 & 0 & \mu\delta+\rho\eta L_T & -\varepsilon-\gamma uCell \end{pmatrix} \tag{E.14}$$

E.3.3 Capacité d'infection

R_0 est déterminé comme le rapport de la quantité de cellules saines avant et après infection $(\frac{uCell_0}{uCell_{e2}})$:

$$\boxed{R_0 = \frac{\alpha\gamma(\frac{\Phi}{\Omega}-1)}{\beta\varepsilon}} \tag{E.15}$$

Cette formule est différente de celles obtenues précédemment pour les modèles S_{v1} et S_{v2}, ce qui laisse supposer un comportement différent de ce troisième modèle pour des paramètres identiques.

En absence de lymphocytes T cytotoxiques ($L_T = 0$)

Mais dans le cas de l'infection sans action des lymphocytes T, on a toujours, comme pour les deux modèles précédents :

$$\boxed{R_0(L_T = 0) = \frac{\alpha\gamma(\mu - 1)}{\beta\varepsilon}} \tag{E.16}$$

Le comportement du modèle S_{v3} diffèrera des deux autres par sa réponse à la réaction immunitaire.

Annexe F

Modaly_T, un programme pour la résolution numérique des modèles d'activation T

Ce travail de thèse a conduit à l'élaboration d'une interface humain/machine (présentée sur la figure F.1), accessible sous `Matlab` par la commande `Modaly_T`, afin de faciliter la résolution numérique du modèle d'activation lymphocytaire T.

Cette interface permet à l'utilisateur de choisir quelle variante du modèle d'activation T il souhaite étudier, et de renseigner les différents paramètres du modèle, comme :
- l'état initial des deux cellules en jeu (lymphocyte T et CPA),
- les constantes d'association (k_{on}) ou de dissociation entre les protéines (k_{off}),
- les vitesses d'intériorisation des protéines activées (k_i), ...

Plusieurs choix permettant de fixer une même valeur à tout un groupe de paramètres sont proposés (la dissociation du TCR avec le p-CMH $k_{a1} = k_{offTL}$, la dégradation des protéines membranaires $k_{e1} = k_{e2}$, la dégradation des protéines solubles $k_{e3} = k_{e4} = k_{e5}$, la dégradation des protéines intériorisées k_d, l'intériorisation des protéines activées k_i).
Les variantes du modèle d'activation T proposées sont le modèle complet avec 1 population de CD28 (21 EDO), le modèle complet avec 2 populations de CD28 (22 EDO - il s'agit du principal modèle détaillé dans ce travail), le modèle simplifié (15 EDO), le modèle complet faisant intervenir une protéine supplémentaire (27 EDO), et le modèle complet avec les concentrations surfaciques en p-CMH et CD4 (ou CD8) variables (24 EDO).

Il est possible de sauvegarder les variables (résultats numériques de la résolution du modèle choisi) dans un fichier (dont le choix du nom est laissé à la discrétion de l'utilisateur) au format `.mat` pour une récupération ultérieure sous `Matlab` (par l'utilisation de la fonction `load`), et au format `.txt` pour d'autres utilisations (par exemple sous `Excel`). Les variables ainsi stockées sont :
- le vecteur `Temps` qui contient tous les instants t_i (en secondes) pour lesquels il a été calculé l'état du lymphocyte T,
- la matrice `Y` qui contient les concentrations des différents états des protéines à chaque instant t_i, le nombre de colonnes (c'est-à-dire de concentrations) correspondant au

nombre d'équations de la variante du modèle choisie.

Le bouton `Calculer` permet de lancer la résolution numérique du système d'équations choisi. Cette résolution se fait à l'aide de la fonction `ode15s` du logiciel `Matlab`.
Cette fonction `ode15s` fait partie d'un groupe de fonctions qui résolvent, sur un intervalle de temps choisi par l'utilisateur, un système d'équations donné, à partir des conditions initiales. Nous avons choisi plus particulièrement cette fonction car elle est adaptée aux grands systèmes non-linéaires. De plus, nous avons imposé à cette fonction une taille maximum pour les intervalles de temps de la résolution (0,4 secondes au maximum entre chaque point de la résolution) afin d'éviter les problèmes liés aux erreurs de calcul et d'instabilité numérique.

Le résultat de cette simulation apparaît sous forme de différentes courbes représentant l'évolution au cours du temps des différentes concentrations. De plus, le maximum de la concentration en IL2-IL2R$_M^{*i}$ et le temps mis pour atteindre cette valeur sont affichés dans une fenêtre de l'interface.

D'autres boutons sont présents afin de fermer les courbes, ou de réinitialiser les valeurs des paramètres aux valeurs utilisées pour les applications numériques présentées dans ce travail.
Un dernier bouton permet de fermer le programme.

Cette interface cache plusieurs fonctions dont certaines contiennent les systèmes d'équations des variantes du modèle d'activation.

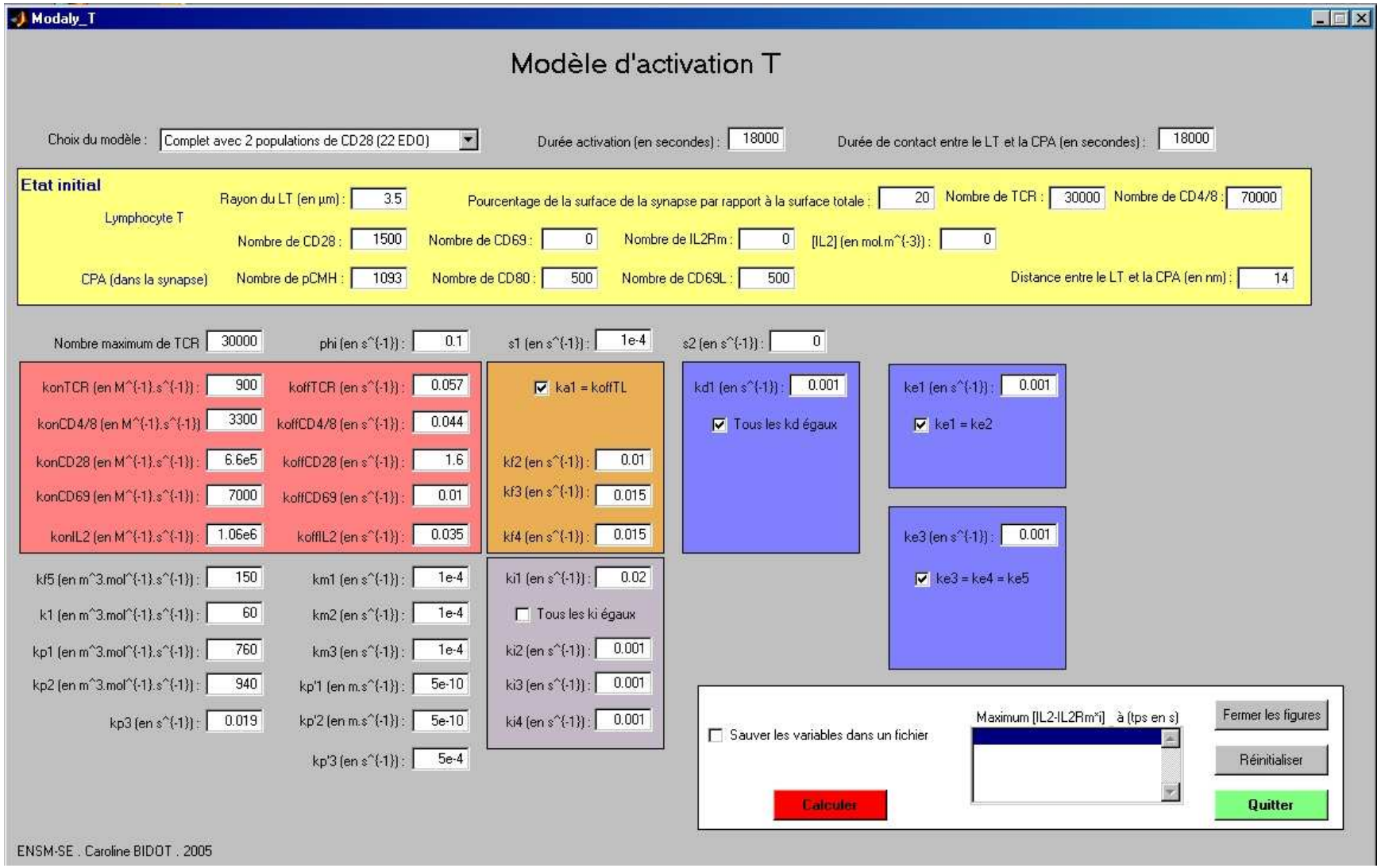


FIG. F.1 – Interface du programme Modaly_T

Bibliographie

[1] C.-S. Haudin. Modélisation de la création et du devenir de la diversité de la population T. Cinétique d'activation du lymphocyte T. Master's thesis, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, Septembre 2001. Stage de troisième année.

[2] I. Roitt, J. Brostoff, et D. Male. *Immunologie fondamentale et appliquée*. Medsi, 1985.

[3] N. Gualde. *Révision accélérée en IMMUNOLOGIE*. Maloine, 1989.

[4] B. Asquith, C. Debacq, D. C. Macallan, L. Willems, et C. R. M. Bangham. Lymphocyte kinetics : the interpretation of labelling data. *TRENDS in Immunology*, 23(12) :596–601, Décembre 2002.

[5] A. T. Vella, T. Mitchell, B. Groth, P. S. Linsley, J. M. Green, C. B. Thompson, J. W. Kappler, et P. Marrack. CD28 engagement and proinflammatory cytokines contribute to T cell expansion and long-term survival in vivo. *Journal of Immunology*, 158 :4714–4720, 1997.

[6] D. Sancho, A. G. Santis, J. L. Alonso-Lebrero, F. Viedma, R. Tejedor, et F. Sánchez-Madrid. Functional analysis of ligand-binding and signal trasduction domains of CD69 and CD23 C-type lectin leukocyte receptors. *Journal of Immunology*, 165 :3868–3875, 2000.

[7] S. Valitutti, S. Müller, M. Cella, E. Padovan, et A. Lanzavecchia. Serial triggering of many T-cell receptors by a few peptide-MHC complexes. *Nature*, 375 :148–151, Mai 1995.

[8] A. Grakoui, S. K. Bromley, C. Sumen, M. M. Davis, A. S. Shaw, P. M. Allen, et M. L. Dustin. The immunological synapse : a molecular machine controlling T cell activation. *Science*, 285 :221–227, Juillet 1999.

[9] D. J. Irvine, M. A. Purbhoo, M. Krogsgaard, et M. M. Davis. Direct observation of ligand recognition by T cells. *Nature*, 419 :845–849, Octobre 2002.

[10] A. V. Gett et P. D. Hodgkin. A cellular calculus for signal integration by T cells. *Nature Immunology*, 1(3) :239–244, Septembre 2000.

[11] A. Lanzavecchia et F. Sallusto. Dynamics of T lymphocyte responses : intermediates, effectors, and memory cells. *Science*, 290 :92–97, Octobre 2000.

[12] M. J. Miller, O. Safrina, I. Parker, et M. D. Cahalan. Imaging the single cell dynamics of $CD4^+$ T cell activation by dendritic cells in lymph nodes. *The Journal of Experimental Medicine*, 200(7) :847–856, Octobre 2004.

[13] A. V. Miletic, M. Swat, K. Fujikawa, et W. Swat. Cytoskeletal remodeling in lymphocyte activation. *Current Opinion in Immunology*, 15 :261–268, 2003.

[14] C. R. F. Monks, B. A. Freiberg, H. Kupfer, N. Sciaky, et A. Kupfer. Three-dimensional segregation of supramolecular activation cluster in T cells. *Nature*, 395 :82–86, Septembre 1998.

[15] S. A. Wetzel, T. W. McKeithan, et D. C. Parker. Live-cell dynamics and the role of costimulation in immunological synapse formation. *Journal of Immunology*, 169 : 6092–6101, 2002.

[16] J. Sousa et J. Carneiro. A mathematical analysis of TCR serial triggering and down-regulation. *European Journal of Immunology*, 30 :3219–3227, 2000.

[17] M. L. Dustin et J. A. Cooper. The immunological synapse and the actin cytoskeleton : molecular hardware for T cell signaling. *Nature Immunology*, 1(1) :23–29, Juillet 2000.

[18] M. M. Winslow, J. R. Neilson, et G. R. Crabtree. Calcium signalling in lymphocytes. *Current Opinion in Immunology*, 15 :299–307, 2003.

[19] D. Busch et E. Pamer. MHC class I/peptid stability : implications for immunodominance, in vitro proliferation, and diversity of responding CTL. *Journal of Immunology*, 160 :4441–4448, 1998.

[20] S. C. Meuer, O. Acuto, R. E. Hussey, J. C. Hodgon, K. A. Fitzgerald, S. F. Schlossman, et E. L. Reinherz. Evidence for the T3-associated 90K heterodimer as the T-cell antigen receptor. *Nature*, 303 :808–810, Juin 1983.

[21] C. Menné, T. M. Sørensen, M. Von Essen, N. Ødum, et C. Geisler. Endo- and exocytic rate constants for spontaneous and protein kinase C-activated T cell receptor cycling. *European Journal of Immunology*, 32(3) :616–626, Mars 2002.

[22] O. Acuto et F. Michel. CD28-mediated co-stimulation : a quantitative support for TCR signalling. *Nature Reviews. Immunology*, 3 :939–951, Décembre 2003.

[23] M. Fougereau. *L'immunologie*. Que sais-je ? Presses Universitaires de France, troisième edition, 1995.

[24] M. Moldovan, A. Yachou, K. Levesque, H. Wu, W. Hendrickson, E. Cohen, et R. Sekaly. CD4 dimers constitute the functional component required for T cell activation. *Journal of Immunology*, 169 :6261–6268, 2002.

[25] A. Viola, M. Salio, L. Tuosto, S. Linkert, O. Acuto, et A. Lanzavecchia. Quantitative contribution of CD4 and CD8 to T cell antigen receptor serial triggering. *The Journal of Experimental Medicine*, 186(10) :1775–1779, Novembre 1997.

[26] S. K. Bromley, A. Iaboni, S. J. Davis, A. Whitty, J. M. Green, A. S. Shaw, A. Weiss, et M. L. Dustin. The immunological synapse and CD28-CD80 interactions. *Nature Immunology*, 2(12) :1159–1166, Décembre 2001.

[27] A. S. Llera, F. Viedma, F. Sanchez-Madrid, et J. Tormo. Crystal structure of the C-type lectin-like domain from the human hematopoietic cell receptor CD69. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(10) :7312–7319, Mars 2001.

[28] D. Sancho, M. Gómez, et F. Sánchez-Madrid. CD69 is an immunoregulatory molecule induced following activation. *TRENDS in Immunology*, 26(3) :136–140, Mars 2005.

[29] A. Caruso, S. Licenziati, M. Corulli, A. D. Canaris, M. A. De Francesco, S. Fiorentini, L. Peroni, F. F., F. Dima, A. Balsari, et A. Turano. Flow cytometric analysis of activation markers on stimulated T cells and their correlation with cell proliferation. *Cytometry*, 27 :71–76, 1997.

[30] E. Arvå et B. Andersson. Kinetics of cytokine release and expression of lymphocyte cell-surface activation markers after in vitro stimulation of human peripheral blood mononuclear cells with *streptococcus pneumoniae*. *Scandinavian Journal of Immunology*, 49 :237–243, 1999.

[31] J. Thèze, P. M. Alzari, et J. Bertoglio. Interleukin 2 and its receptors : recent advances and new immunological functions. *Immunology Today*, 17(10) :481–486, Octobre 1996.

[32] P. A. Van der Merwe, D. L. Bodian, S. Daenke, P. Linsley, et S. J. Davis. CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. *The Journal of Experimental Medicine*, 185(3) :393–403, Février 1997.

[33] K. C. Howland, L. J. Ausubel, C. London, et A. K. Abbas. The roles of CD28 and CD40 ligand in T cell activation and tolerance. *Journal of Immunology*, 164 :4465–4470, 2000.

[34] A. Decoster, J.-C. Lemahieu, E. Dehecq, P. Gontier, et M. Duhamel. Cours de microbiologie à la faculté libre de médecine de Lille, 2005. URL `http ://anne.decoster.free.fr/d1viro/indexvir.html`.

[35] M. Girard et L. Hirth. *Virologie moléculaire*. Doin, 1989.

[36] V. Volterra. *Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie*. Gauthier-Villars, 1931.

[37] P. A. Morel. Mathematical modeling of immunological reactions. *Frontiers in Bioscience*, 3 :338–347, Mars 1998.

[38] I. A. Sidorov et A. A. Romanyukha. Mathematical modeling of T-cell proliferation. *Mathematical Biosciences*, 115 :187–232, 1993.

[39] E. K. Deenick, A. V. Gett, et P. D. Hodgkin. Stochastic model of T cell proliferation : a calculus revealing IL-2 regulation of precusor frequencies, cell cycle time, and survival. *Journal of Immunology*, 170 :4963–4972, 2003.

[40] L. R. Borisova et V. A. Kuznetsov. A mathematical model of T lymphocyte proliferation controlled by interleukin-2 internalization. *Membrane & Cell Biology*, 11(2) :259–267, 1997.

[41] L. R. Borisova, S. G. Andreev, et V. A. Kuznetsov. Kinetics of T cell proliferation : a mathematical model and data analysis. *Membrane & Cell Biology*, 12(1) :111–119, 1998.

[42] J. D. Rabinowitz, C. Beeson, D. S. Lyons, M. M. Davis, et H. M. McConnell. Kinetic discrimination in T-cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93 :1401–1405, Février 1996.

[43] M. A. Nowak, S. Bonhoeffer, A. M. Hill, R. Boehme, H. C. Thomas, et H. McDade. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93 :4398–4402, Avril 1996.

[44] M. A. Nowak, K. Tarczy-Hornoch, et J. M. Austyn. The optimal number of major histocompatibility complex molecules in an individual. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89 :10896–10899, Novembre 1992.

[45] M. A. Nowak et C. R. M. Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 272 :74–79, Avril 1996.

[46] A. V. M. Herz, S. Bonhoeffer, R. M. Anderson, R. M. May, et M. A. Nowak. Viral dynamics *in vivo* : Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93 : 7247–7251, Juillet 1996.

[47] S. Bonhoeffer, R. M. May, G. M. Shaw, et M. A. Nowak. Virus dynamics and drug therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94 :6971–6976, Juin 1997.

[48] D. Wodarz et M. A. Nowak. Specific therapy regimes could lead to long-term immunological control of HIV. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(25) :14464–14469, Décembre 1999.

[49] D. Wodarz et M. A. Nowak. Correlates of cytotoxic T-lymphocyte-mediated virus control : implications for immuno-suppressive infections and their treatment. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London series B, Biological sciences*, 355 :1059–1070, 2000.

[50] D. Wodarz, R. M. May, et M. A. Nowak. The role of antigen-independent persistence of memory cytotoxic T lymphocytes. *International Immunology*, 12(4) :467–477, 2000.

[51] D. Wodarz, S. E. Hall, K. Usuku, M. Osame, G. S. Ogg, A. J. McMichael, M. A. Nowak, et C. R. M. Bangham. Cytotoxic T-cell abundance and virus load in human immunodeficiency virus type 1 and human T-cell leukaemia virus type 1. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London series B, Biological sciences*, 268 :1215–1221, 2001.

[52] H. C. Tuckwell et F. Y. Wan. On the behaviour of solutions in viral dynamical models. *Bio Systems*, 73 :157–161, 2004.

[53] D. Wilson, P. Timms, et D. McElwain. A mathematical model for the investigation of the Th1 immune response to Chlamydia trachomatis. *Mathematical Biosciences*, 182 : 27–44, 2003.

[54] J. R. Faeder, W. S. Hlavacek, I. Reischl, M. L. Blinov, H. Metzger, A. Redondo, C. Wofsy, et B. Goldstein. Investigation of early events in FcϵRI-mediated signaling using a detailed mathematical model. *Journal of Immunology*, 170 :3769–3781, 2003.

[55] U. S. Bhalla et R. Iyengar. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science*, 283 :381–387, Janvier 1999.

[56] S. Qazi, A. Beltukov, et B. A. Trimmer. Simulation modeling of ligand receptor interactions at non-equilibrium conditions : processing of noisy inputs by ionotropic receptors. *Mathematical Biosciences*, 187 :93–110, 2004.

[57] S. Y. Qi, J. T. Groves, et A. K. Chakraborty. Synaptic pattern formation during cellular recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12) :6548–6553, Juin 2001.

[58] N. M. Ferguson, S. Mallett, H. Jackson, N. Roberts, et P. Ward. A population-dynamic model for evaluating the potential spread of drug-resistant influenza virus infections during community-based use of antivirals. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(4) :977–990, Avril 2003.

[59] N. Jumbe, A. Louie, R. Leary, W. Liu, M. R. Deziel, V. H. Tam, R. Bachhawat, C. Freeman, J. B. Kahn, K. Bush, M. N. Dudley, M. H. Miller, et G. L. Drusano. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(2) :275–285, Juillet 2003.

[60] K. Matsui, J. J. Boniface, A. Reay, Philip, H. Schild, B. Fazekas de St. Groth, et M. M. Davis. Low affinity interaction of peptide-MHC complexes with T cell receptors. *Science*, 254 :1788–1791, Décembre 1991.

[61] K. C. Garcia, C. A. Scott, A. Brunmark, F. R. Carbone, P. A. Peterson, I. A. Wilson, et L. Teyton. CD8 enhances formation of stable T-cell receptor/MHC class I molecule complexes. *Nature*, 384(6609) :577–581, Décembre 1996.

[62] X. Wei, B. J. Tromberg, et M. D. Cahalan. Mapping the sensitivity of T cells with an optical trap : polarity and minimal number of receptors for Ca^{2+} signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 :8471–8476, Juillet 1999.

[63] J. Dietrich, C. Menné, J. P. H. Lauritsen, M. Von Essen, A. B. Rasmussen, N. Ødum, et C. Geisler. Ligand-induced TCR down-regulation is not dependent on constitutive TCR cycling. *Journal of Immunology*, 168 :5434–5440, 2002.

[64] M. Krummel, W. Christoph, C. Sumen, et M. M. Davis. Thirty-six views of T-cell recognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London series B, Biological sciences*, 355 :1071–1076, 2000.

[65] M. Corr, A. Slanetz, L. Boyd, M. Jelonek, S. Khilko, B. al Ramadi, Y. Kim, S. Maher, A. Bothwell, et D. Margulies. T cell receptor-MHC class I peptide interactions : affinity, kinetics, and specificity. *Science*, 265(5174) :946–949, Août 1994.

[66] P. Holler, A. Lim, B. Cho, L. Rund, et K. DM. CD8(-) T cell transfectants that express a high affinity T cell receptor exhibit enhanced peptide-dependent activation. *The Journal of Experimental Medicine*, 194(8) :1043–1052, Octobre 2001.

[67] K. Matsui, J. J. Boniface, P. Steffner, A. Reay, Philip, et M. M. Davis. Kinetics of T-cell receptor binding to peptide$/I-E^k$ complexes : correlation of the dissociation rate with T-cell responsiveness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91 :12862–12866, Décembre 1994.

[68] Z. Wu, K. W. Johnson, Y. Choi, et T. L. Ciardelli. Ligand binding analysis of soluble interleukin-2 receptor complexes by surface plasmon resonance. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(27) :16045–16051, Juillet 1995.

[69] H. Liu, M. Rhodes, D. L. Wiest, et D. A. A. Vignali. On the dynamics of TCR :CD3 complex cell surface expression and downmodulation. *Immunity*, 13 :665–675, Novembre 2000.

[70] R. M. May, S. Gupta, et A. R. McLean. Infectious disease dynamics : what characterizes a successful invader ? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London series B, Biological sciences*, 356 :901–910, 2001.

[71] G. Li et H. Rabitz. A general analysis of approximate lumping in chemical kinetics. *Chemical Engineering Science*, 45(4) :977–1002, 1990.

[72] P. Duchêne et P. Rouchon. Kinetic scheme reduction via geometric singular pertubation techniques. *Chemical Engineering Science*, 51(20) :4661–4672, 1996.

[73] D. Dochain. State and parameter estimation in chemical and biochemical processes : a tutorial. *Journal of Process Control*, 13 :801–818, 2003.

[74] G. Maria. Relations between apparent and intrinsic kinetics of programmable drug release in human plasma. *Chemical Engineering Science*, 60 :1709–1723, 2005.

Liste des abréviations

Les principales abréviations utilisées sont données ici, avec leur définition et le numéro de la page de leur première apparition dans le texte.

aa : Acides Aminés - p. 31
ADN : Acide DésoxyriboNucléique - p. 26
Ag : Antigène - p. 8
ARN : Acide RiboNucléique - p. 26

CD : Classe de Différenciation ou Cluster Differentiation - p. 18
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité - p. 7
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène - p. 14

EBV : Virus Epstein-Barr - p. 100
EDO : Equations Différentielles Ordinaires - p. 50

HLA : Human Leucocyte Antigen - p. 7

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule - p. 21
IL : Interleukine - p. 19

kDa : kiloDalton - p. 31

LFA : Lymphocyte Function Antigen - p. 21

M : $mol.l^{-1}$ - p. 64

NK : Natural Killer - p. 8

p-CMH : complexe peptide/CMH - p. 21
PHA : PhytoHémAgglutinine - p. 110

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise - p. 35
SMAC : SupraMolecular Activation Clusters - p. 22
SPR : Surface Plasmon Resonance - p. 65

T_4 : Lymphocyte T auxiliaire ($CD4^+$) - p. 19
T_8 : Lymphocyte T cytotoxique ($CD8^+$) - p. 20
Tc : Lymphocyte T cytotoxique ($CD8^+$) - p. 14
TCR : T Cell Receptor - p. 10
Th : Lymphocyte T auxiliaire (h pour helper - $CD4^+$) - p. 14
TNF : Tumor Necrosis Factor - p. 9

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine - p. 35

Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne

Université Jean Monnet de Saint-Etienne

N° d'ordre : 406GP

Caroline BIDOT

Mathematical modeling of the specific T cell response to a viral infection

Process Engineering

Keywords : T Cell, Activation, Interleukin-2, Viral Infection, Modeling, Ordinary Differential Equations

Abstract :

T cell is one of the most important cells in specific immunity. In order to devise a tool for understanding and predicting some mechanisms of the immune system, a model for T cell response is proposed. The T lymphocyte activation by the recognition of a peptide carried by an antigen presenting cell is an essential step of this immune response. T cell activation was modelled by a system of ordinary differential equations of chemical kinetics type, representing the temporal evolution of the concentrations of different proteins of the lymphocyte (TCR/CD3, CD28, CD69, CD25, IL-2). In order to model a variable quantity of antigen in the organism, a model for virus proliferation was also written, similar to prey predator models. A system of ordinary differential equations thus obtains, involving a specific virus, its target cells (uninfected or infected),and cytotoxic T cell action. A coupling of these two models (T cell activation and virus proliferation) allows simulating the T cell specific response to a viral infection.

Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne

Université Jean Monnet de Saint-Etienne

N° d'ordre : 406GP

Caroline BIDOT

Modélisation mathématique de la réponse lymphocytaire T spécifique à une infection virale

Génie des Procédés

Mots clefs : Lymphocyte T, Activation, Interleukine 2, Infection virale, Modélisation, Equations Différentielles Ordinaires

Résumé :

Le lymphocyte T est une cellule clé de l'immunité spécifique. Dans le but de créer un outil de compréhension et de prédiction de certains mécanismes immunitaires, une modélisation de la réponse immunitaire du lymphocyte T est proposée. L'activation du lymphocyte par la reconnaissance d'un peptide apprêté par une cellule présentatrice d'antigène est une étape essentielle de cette réponse immunitaire. Cette activation a été modélisée par un système d'équations différentielles ordinaires, de type cinétique chimique, représentant l'évolution temporelle des concentrations de différentes protéines lymphocytaires (TCR/CD3, CD28, CD69, CD25, IL-2). Afin de considérer une quantité d'antigène variable dans l'organisme, un modèle de prolifération virale a aussi été écrit, basé sur des exemples de modèles proies/prédateurs, obtenant ainsi un système d'équations différentielles ordinaires mettant en jeu un virus donné, les cellules cibles du virus, saines ou infectées, et l'action des lymphocytes T cytotoxiques. Un couplage de ces deux modèles (activation lymphocytaire T et prolifération virale) permet une approche de simulation de la réponse lymphocytaire T spécifique à une infection virale.