



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTÉ DES SCIENCES – DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité: Mathématiques et Applications

Par :

Mme ABOURA Chahinez

Sur le thème

Étude mathématique de quelques problèmes décrivant une dynamique de population cellulaire

Soutenue publiquement le 27-04-2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

M. Abdellaoui Boumediène	Professeur	Université de Tlemcen	Président
M. Touaoula Med Tarik	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de thèse
M. Lakmèche Abdelkader	Professeur	Université de Sidi Bel Abbes	Examineur
M. Moussaoui Ali	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
M. Helal Mohamed	Maître de Conférences A	Université de Sidi Bel Abbes	Examineur
M. Miri Sofiane	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Examineur

*Laboratoire d'Analyse Non linéaire et Mathématiques Appliquées (LANLMA)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Laboratoire d'Analyse Non Linéaire et Mathématiques Appliquées
Département de Mathématiques
Faculté des Sciences
Université Abou Bekr Belkaid
BP 119 Tlemcen 13000

Email : abourachanez@yahoo.fr

*A la mémoire de mon cher père qui me manque terriblement et
qui aurait été très fier de moi.*

*A ma chère mère en témoignage de ma profonde gratitude et de
mon incontestable reconnaissance, pour tous les sacrifices qu'elle
me contente et tout l'amour dont elle m'entoure.*

A mon cher mari qui m'a toujours encouragée et soutenue.

A mes petits trésors Mourad, Wassim, et Issam.

A mes chers frères.

Remerciements

Je remercie en priorité **ALLAH LE TOUT PUISSANT** de m'avoir donné le courage, et la force de volonté d'achever ce travail.

Par ces quelques lignes, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin au bon déroulement de cette thèse, en espérant n'avoir oublié personne...

Tout d'abord, je tiens à remercier grandement mon directeur de thèse Monsieur M.T.Touaoula, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse, mais aussi pour sa disponibilité, ses précieux conseils et ses indications toujours fructueuses. J'ai beaucoup apprécié de travailler à ses côtés tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.

Je tiens aussi à remercier le Professeur B. Abdellaoui, pour l'honneur qu'il me fait en présidant le jury de cette thèse.

Je prie le Professeur A. Lakmèche, de trouver ici l'expression de toute ma gratitude, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury qui examinera cette thèse.

J'adresse au Professeur A. Moussaoui, l'expression de mes sincères remerciements et de mon entière gratitude, pour sa participation à ce jury.

Je remercie aussi le Professeur M. Helal, d'avoir accepté de participer au jury qui examinera ce manuscrit.

Un grand merci au Professeur S. Miri pour ses encouragements et ses relectures.

Cette étude n'aurait pas été possible sans la collaboration de M.Aribi qui a accepté de consacrer du temps à s'entretenir avec moi, ce qui m'a beaucoup aidée à assimiler des connaissances en Immunologie. Je lui en suis extrêmement reconnaissante.

Mes remerciements chaleureux à M.Messabihi, M.Mamchaoui et A.Attar pour leur aide précieuse à la réalisation de cette thèse, je salue leur gentillesse.

Enfin, j'adresse toute ma gratitude à Assia Benabdallah pour l'accueil et les conditions de travail privilégiées qui m'ont été offertes durant mon stage à son laboratoire.

Table des matières

Notations	2
1 Introduction	3
2 Modélisation mathématique des réponses du T_c contre l'infection virale	7
2.1 Dynamique du virus	7
2.2 Dynamique de l'infection virale	8
2.3 Modèle de la dynamique des T_c	10
2.4 Saturation de l'expansion du T_c	13
2.5 T_c précurseurs et effecteurs	14
3 Modélisation de l'immunité artificielle contre le carcinome mammaire	17
3.1 Vaccin immunopréventif du cancer mammaire	18
3.2 Modèle mathématique	19
3.3 Analyse asymptotique du modèle	20
3.3.1 Cas d'injection constante	20
3.3.2 Cas d'injection variée	27
3.4 Simulations numériques et discussion	31
4 Application de la vaccination par impulsion au modèle du virus VIH	41
4.1 Modèle mathématique	42
4.2 Système sans vaccination	43
4.3 Système avec vaccination	45
4.4 Simulation et discussion	51
5 Les effets de la vaccination par impulsion sur le carcinome mammaire	55
5.1 Le modèle	55
5.2 Analyse du modèle mathématique	57
5.2.1 Construction de la solution périodique	57
5.2.2 Stabilité globale de la solution périodique	60
5.3 Temps requis de vaccination	64

5.4 Simulation numérique	66
5.5 Discussion et perspectives	70
Bibliographie	73

Notations

Notation	Définition
SI	Système Immunitaire
$HER - 2/neu$	Souris transgéniques
Tc ou CTL	Lymphocytes T-cytotoxiques
Tc_p	Lymphocytes Tc précurseurs
Tc_e	Lymphocytes Tc effecteurs
Th	Lymphocytes T-aide (helper)
Ab	Anticorps
NK	Cellules tueuses naturelles
APC	Cellule Présentatrice d'Antigène
$IL - 12$	Interleukine 12
MHC	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
C	Cellules tumorales
C_{max}	Seuil de saturation des cellules cancéreuses
V	Cellules de vaccin
$In(t)$	Fonction d'inoculation des cellules du vaccin
p	Nombre de cellules réagissant au vaccin
T	Temps d'injection en terme de jours
T_{min}	Temps minimale
T_{av}	Nombre moyen des cellules Th -infectées
v	Population virale
τ	Période de vaccination
R_0	Taux de reproduction de base du virus
VIH	Virus de l'ImmunoDéficiência Humaine
$C^0([0, \infty[)$	Espace des fonctions continues sur $[0, \infty[$
$C^1([0, \infty[)$	Espace des fonctions dérivables sur $[0, \infty[$
H	Fonction de Heaviside
J	Matrice Jacobienne
ϕ	Matrice Fondamentale
Id	Matrice Identité
$\lambda_i, (i = 1, 2, \dots)$	valeurs propres
μ_2	Multiplicateur non-trivial impulsif de Floquet

Chapitre 1

Introduction

Pour survivre, l'organisme doit être capable de conserver sa propre intégrité. Celle-ci est perpétuellement compromise parce que des cellules vont perdre leurs capacités à remplir leur fonction physiologique due à la cancérisation mais aussi au vieillissement, et parce que l'organisme sera confronté à un environnement hostile : micro-organismes divers cherchant à l'envahir, substances nocives, etc...

Pour faire face à ces menaces, l'organisme dispose de moyens de défense "non-spécifiques" intervenant immédiatement, sans tenter d'identifier l'ennemi mais seulement à le détruire et à l'éliminer. Ce système de défense associe :

- ▷ Des agents physico-chimiques tels que l'acidité gastrique, la sueur, etc...
- ▷ Des molécules telles que l'interféron ou le système du complément.
- ▷ Des cellules telles que les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes.

Sur cet ensemble de base, s'est développé chez les organismes, en particulier les vertébrés, un système plus élaboré capable de produire une réponse beaucoup plus forte qui devra être focalisée avec une grande précision. Cette réaction sera spécifique à l'adversaire, et son efficacité sera encore accrue lors d'une rencontre ultérieure par la mémorisation du conflit permettant de provoquer une réponse plus intense et plus précoce. Ce système, qui représente l'immunité spécifique, repose sur un réseau de communications cellulaires. Il devra donc reconnaître et identifier comme étranger tout ce qui n'appartient pas à l'organisme sain, choisir de s'activer, d'éliminer l'antigène, et générer en parallèle les supports cellulaires de la mémoire immunologique.

Le système immunitaire est le plus complexe des appareils de notre organisme. Son rôle consiste à combattre les agents pathogènes qui pénètrent et se développent dans les cellules hôtes (par exemple : virus, bactéries,...). Le système immunitaire spécifique a trois branches majeures :

- ▷ Les lymphocytes *B* activés par un antigène secrètent les anticorps *Ab* qui neutralisent les particules virales libres.

- ▷ Les lymphocytes T-cytotoxiques qui détruisent les cellules porteuses d'antigènes.
- ▷ Les lymphocytes T-helper qui sont des régulateurs très importants qui aident les cellules *Tc* et *Ab* à optimiser leur efficacité.

Les recherches concernant les bases moléculaires élucident le fonctionnement des cellules immunitaires, c'est à dire comment identifient-elles un agent pathogène et comment stimulent-elles des réponses immunitaires pour protéger l'hôte ? De plus, pour mieux comprendre la réaction immunitaire des différents composants, il est important d'étudier les interactions complexes entre les nombreux composants du système immunitaire.

Lors d'un conflit immunologique, le système immunitaire se mettra en route par la mise en oeuvre des divers agents effecteurs de la réponse immunitaire dont les lymphocytes T-cytotoxiques *Tc* qui assureront la destruction des cellules cibles lesquelles présentent à leur surface un peptide reconnu étranger. Lors d'une infection virale par exemple, le virus ne peut se reproduire qu'en détournant à son profit la machinerie d'une cellule hôte. Celle-ci synthétise alors en masse les différents composants du virus qui s'assemblent en de nouveaux virus. Grâce à la reconnaissance de l'antigène, l'action du système immunitaire s'effectuera par la destruction des cellules infectées par le virus, ce qui, en interrompant son cycle, stoppe l'infection virale. Ceci n'exclut pas la mise en oeuvre des autres acteurs de la réponse immunitaire notamment les anticorps.

Comment de telles interactions entre les différentes espèces de cellules immunitaires et de populations de pathogènes peuvent-elles être comprises ?

Les expériences "in-vivo" décrivant la dynamique des cellules immunitaires et des agents pathogènes sont d'une importance capitale. Ces données montrent généralement la manière dont ces deux populations se développent au fil du temps. Cependant, une compréhension rigoureuse d'une telle dynamique exige l'utilisation de modèles mathématiques qui décrivent et prévoient le parcours temporel d'une infection et des réponses immunitaires. Au début des années 1990, ces modèles ont commencé à être utilisés afin de décrire la dynamique entre les infections virales et les réponses immunitaires.

Le cycle de vie du virus, comme le virus d'immunodéficience humaine VIH, peut être modélisé par des équations de base de la dynamique d'infection virale. Ces équations décrivent le développement des populations de cellules non-infectées, infectées, et des virus libres au fil du temps [45].

Dans la lignée des grands pionniers de la biologie moderne, les vaccins préventifs sont l'un des domaines les plus innovants de la recherche médicale, associant techniques de fabrication sophistiquées mais aussi normes de sécurité contraignantes. La plupart des vaccins induisent une immunité humorale, par la production d'anticorps. Cependant la protection contre certaines maladies infectieuses (VIH, paludisme, etc...) se fait par une réponse immunitaire cellulaire. L'idée est donc de développer des vaccins activateurs de l'immunité cellulaire. Le but recherché, par ce type de vaccin, n'est pas de développer une mémoire à long terme, mais de stimuler le

système immunitaire. Cette approche est étudiée en particulier dans des maladies où le système immunitaire est mis à rude épreuve comme dans :

▷ les cancers où une stimulation du système immunitaire par des antigènes spécifiques pourrait permettre une meilleure lutte contre des cellules cancéreuses .

▷ le Sida, du fait que le système immunitaire est fortement affecté dans cette maladie, sa stimulation permettrait de maintenir une charge virale faible, tout en diminuant les traitements.

De nombreux laboratoires travaillent à une meilleure compréhension de notre système immunitaire et à la recherche d'antigènes microbiens ou tumoraux. L'avancée de ces connaissances fondamentales est capitale pour le développement des vaccins de demain.

L'objectif de cette thèse est de présenter la modélisation mathématique de la concurrence entre les cellules du système immunitaire et les populations de pathogènes sous l'action d'un vaccin qui stimule les réactions immunitaires. L'application d'un tel vaccin a pour but de contrôler la croissance des populations de pathogènes (cellules tumorales et charge virale). La théorie des équations différentielles impulsives a été utilisée dans l'étude du comportement asymptotique des solutions.

Le deuxième chapitre présente quelques modèles mathématiques de base qui ont été utilisés pour étudier la dynamique des réponses des lymphocytes T-cytotoxiques aux infections virales, dans le but de contrôler le nombre de particules virales au fil du temps.

Dans le troisième chapitre, nous présentons un modèle à base d'EDO non-linéaire, explorant la concurrence "Système immunitaire-Cellules cancéreuses" sous l'effet du vaccin "*Triplex*". Ce modèle est un récent travail de C. Bianca et al. Les auteurs ont développé un modèle aussi simple que possible, avec un nombre limité de paramètres, dans le but de reproduire le comportement qualitatif observé avec les simulations du modèle multi-agents "*SimTriplex*".

Quant au chapitre 4, il est consacré à l'étude de la stabilité asymptotique de l'orbite périodique d'un modèle d'infection virale (VIH) sous l'effet de la vaccination par impulsion administrée à des intervalles réguliers.

Inspiré du modèle mathématique proposé par C. Bianca, le dernier chapitre a pour objectif d'étudier une stratégie alternative, explorant la compétition "Système immunitaire-Carcinome mammaire", sous l'effet de la vaccination par impulsion. Cette étude a pour but d'établir une relation entre la période de vaccination et la dose du vaccin permettant la destruction des cellules cancéreuses. Les résultats concernant le comportement asymptotique des solutions sont validés par des simulations numériques. A la fin de ce chapitre nous donnons d'éventuelles perspectives liés aux problèmes étudiés.

Chapitre 2

Modélisation mathématique des réponses du Tc contre l'infection virale

Les modèles mathématiques sont un outil essentiel qui complète l'observation expérimentale dans l'étude de la dynamique des " Tc " (ou CTL). La nature complexe et non-linéaire des interactions qui se produisent pendant les réactions immunitaires rendent la compréhension des résultats de l'infection difficile à argumenter. Les modèles mathématiques vont au-delà du raisonnement verbal ou graphique et fournissent un cadre solide qui capture un ensemble défini de suppositions puis conduit à des conclusions logiques et précises. Ce cadre peut être utilisé pour produire de nouveaux aperçus, créer des hypothèses et concevoir de nouvelles expériences.

Ce chapitre présente les modèles mathématiques de base qui ont été utilisés pour étudier la dynamique entre les infections virales et la réponse des lymphocytes T-cytotoxiques " Tc ".

2.1 Dynamique du virus

Les virus sont des organismes microscopiques ayant besoin de pénétrer à l'intérieur d'une cellule hôte pour se multiplier. Pendant les premiers jours de l'infection les virus se multiplient sans être freinés par le système immunitaire. Ils se trouvent donc en quantité importante dans le sang et c'est pour cela qu'au début de l'infection un individu est hautement contagieux.

Nos cellules renferment tout le matériel biologique pour qu'un virus puisse se reproduire et se maintenir dans l'organisme, ce qui entraîne des possibilités de mutations. Quand les virus rencontrent des cellules susceptibles, ils les infectent. Les cellules infectées produisent, à leur tour, de nouvelles particules de virus qui quittent la cellule et infectent d'autres cellules cibles susceptibles.

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

Afin de modéliser la reproduction des virus, on considère une équation logistique qui dépend de la densité. C'est une équation commune en écologie qui est utilisée pour modéliser la croissance des populations (Lotka 1956).

Le modèle est donné par l'équation différentielle ordinaire suivante :

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

La population virale " v " croît avec un taux " r " vers un seuil de saturation " w " appelé "capacité de charge", et se désintègre avec un taux " a ". Par conséquent ce modèle ne distingue pas entre cellules susceptibles, cellules infectées et virus libres. Il représente la population virale par une seule variable.

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

- ✓ Si $r < a$, le virus échoue à établir une infection. Ceci est décrit par $v^* = 0$.
- ✓ Si $r > a$, l'infection est établie avec succès. Ceci est décrit par

$$v^* = (r - a)\frac{w}{r}.$$

2.2 Dynamique de l'infection virale

Nous considérons, maintenant, un modèle plus détaillé distinguant entre cellules non-infectées susceptibles " x ", cellules infectées " y " et virus libres " v ". Le modèle suivant décrit la dynamique de base de l'interaction entre ces trois types de cellules.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv, \\ \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay, \\ \frac{dv}{dt} = ky - uv. \end{cases} \quad (2.2)$$

Les cellules susceptibles sont produites avec un taux λ et meurent avec un taux d . Lorsque les cellules susceptibles rencontrent les particules de virus libres, elles deviennent infectées avec un taux β , les cellules infectées meurent avec un taux a . Ce taux de mortalité est souvent plus grand que le taux de mortalité des cellules non-infectées, parce que les virus causent des lésions cellulaires et la mort cellulaire. Les cellules infectées produisent les nouvelles particules de virus avec un taux k , et les particules virales, qui ont été libérées par les cellules, se désintègrent avec un taux de mortalité u .

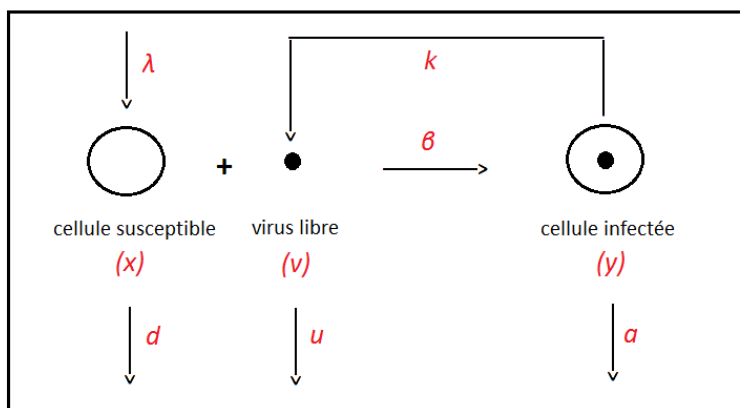


figure.2.1 : Description schématique de la dynamique de l'infection virale.

Les valeurs $t_x = \frac{1}{d}$, $t_y = \frac{1}{a}$, $t_v = \frac{1}{u}$ sont respectivement les durées de survie moyennes des cellules susceptibles, infectées et virions.

Le système (2.2) admet deux états d'équilibre stables qui dépendent du taux de reproduction de base R_0 . ce taux est le nombre moyen de cellules nouvellement infectées produites à partir d'une cellule infectée au tout début de l'infection. Il est égal à

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k}{d a u}.$$

- * Si $R_0 < 1$, une cellule infectée donnera naissance, en moyenne, à moins d'une cellule nouvellement infectée. Par suite la charge virale initialement inoculée disparaît et nous assistons à l'extinction de la population virale et des cellules infectées. Le système (2.2) se stabilisera à son état d'équilibre naturel (sans infection)

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

- * Si $R_0 > 1$, une cellule infectée donnera naissance, en moyenne, à plus d'une cellule nouvellement infectée. Nous assistons à une croissance de la population virale. L'infection se propagera, puis se stabilisera à un état d'équilibre (x^*, y^*, v^*) (la phase asymptotique) tel que

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

ou bien

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

- * Si $R_0 = 1$, alors une cellule infectée provoquera, en moyenne, une cellule nouvellement infectée. C'est un cas particulier et inutile.

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

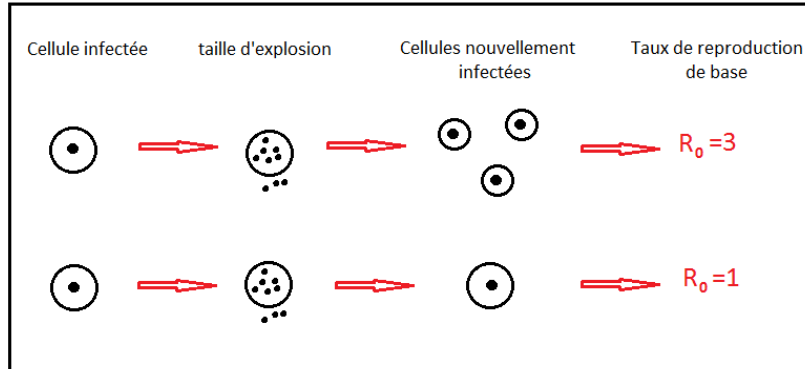


figure.2.2 : Le taux de reproduction de base du virus R_0 .

En supposant que la population des virus libres est dans un état quasi stable, i.e. $\frac{dv}{dt} = 0$, alors $v = \frac{hy}{u}$ et le modèle (2.2) pourra être simplifié comme suit

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta^*xy, \\ \frac{dy}{dt} = \beta^*xy - ay. \end{cases} \quad (2.3)$$

avec $\beta^* = \frac{\beta k}{u}$ et $R_0 = \frac{\beta^*k}{a}$.

2.3 Modèle de la dynamique des Tc

La dynamique des réponses des lymphocytes Tc aux infections virales est étudiée expérimentalement par le contrôle du nombre des Tc et des particules virales au fil du temps. Ceci exige des données détaillées. Pour les pathologies humaines, de telles données sont difficiles à obtenir. Cependant, une façon plus contrôlée et précise d'étudier cette dynamique "in vivo", est d'utiliser les modèles de souris. Les souris peuvent être infectées d'une façon contrôlée et les populations de cellules immunitaires ainsi que les virus peuvent être mesurés à des intervalles réguliers. De plus, les souris peuvent être modifiées génétiquement par la suppression de certaines parties fonctionnelles du système immunitaire. Dans le cadre de l'étude d'une infection chez des souris par le virus "chorio-méningite lymphocytaire", les résultats suivants ont été observés :

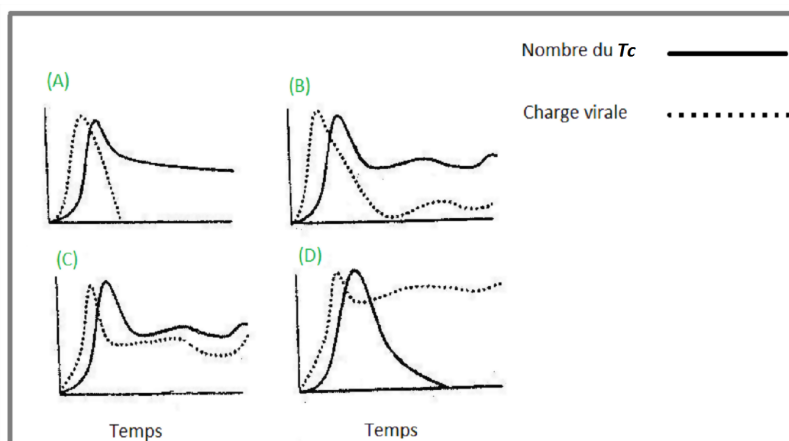


figure.2.3 : Représentation schématique de l'étude expérimentale d'une infection chez des souris [43].

- (A) Les Tc s'accroissent, éliminent les virus provenant de l'hôte et s'établissent autour d'un niveau de mémoire élevé.
- (B) Les Tc contrôlent à long terme l'infection. Ce résultat est semblable au premier cas de figure sauf que les Tc ne conduisent pas à l'extinction du virus qui persiste à des niveaux bas. Aucune pathologie n'est observée chez les souris.
- (C) Les Tc induisent une pathologie. Ceci arrive si les Tc n'arrivent pas à baisser le nombre des virus. A partir de là, les cellules infectées seront en grand nombre entraînant la réponse des Tc . Par conséquent, beaucoup de cellules vont être tuées et la souris succombe à l'infection.
- (D) Les Tc s'épuisent, bien que la réponse des Tc s'étende initialement. Elle finit par s'éteindre. Comme résultat, le virus persiste à des niveaux élevés.

Nous allons, maintenant, modéliser la dynamique des réponses des Tc d'une façon assez simple. Considérons une population unique de Tc qui combat l'infection, notée z . Ainsi l'expansion de cette population permet d'éliminer les cellules infectées. Par conséquent la population virale diminue. Ceci est très similaire à la dynamique proies-prédateurs en écologie. Les Tc sont les prédateurs qui se développent pour tuer leurs proies "virus". Considérons alors le modèle suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta^* xy, \\ \frac{dy}{dt} = \beta^* xy - ay - pyz, \\ \frac{dz}{dt} = cyz - bz. \end{cases} \quad (2.4)$$

Les Tc prolifèrent en réponse à la stimulation antigénique avec un taux c , et meurent en l'absence de stimulation antigénique avec un taux b . Les cellules infectées sont éliminées par les cellules Tc -effectrices avec un taux p . Les points d'équilibre vérifient le système suivant :

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

d'où

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

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

* Si $y^* = \frac{b}{c}$, nous obtenons $x^* = \frac{\lambda c}{dc + \beta^* b}$ et $z^* = \frac{c(\beta^* \lambda - ad) - a\beta^* b}{p(dc + \beta^* b)}$.

Donc z^* existe si $\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*} > \frac{b}{c}$.

En résumé, supposons que le taux de reproduction de base $R_0^* > 1$, c'est à dire que le virus peut établir une infection avec succès. Deux résultats sont obtenus :

- Si $\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*} < \frac{b}{c}$, la réponse des Tc n'arrive pas à s'établir puisqu'elle est trop faible pour pouvoir assurer l'expansion des cellules Tc . Ce résultat est décrit par l'équilibre suivant :

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

- Si $\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*} > \frac{b}{c}$, la réponse des Tc se développe et le système converge vers l'équilibre suivant :

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

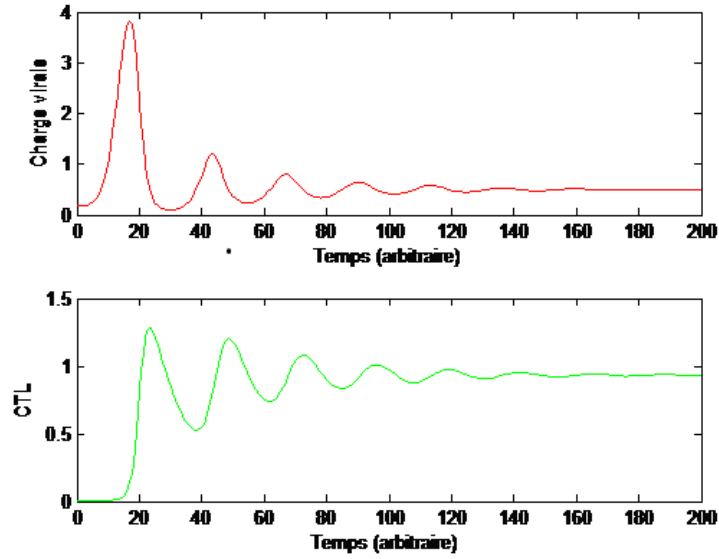


figure.2.4 : Simulation numérique du modèle (2.4) décrivant la dynamique des Tc . La croissance de la charge virale est suivie par l'expansion des Tc , ainsi l'activité des Tc réduit la charge virale. Les oscillations s'atténuent ramenant le système vers un équilibre. Si la charge virale se trouve au-dessous d'un certain seuil donné, nous pourrions parler de l'extinction du virus. Après l'expansion, la population des Tc reste à un niveau de mémoire élevé. Les paramètres utilisés dans cette simulation sont : $\lambda = 1$, $d = 0.1$, $\beta^* = 0.1$, $a = 0.2$, $p = 0.5$, $c = 0.2$, $b = 0.1$.

L'avantage principal de ce modèle réside dans la simplicité de son étude analytique. Cependant, il comporte quelques caractéristiques irréalistes. Supposons que les Tc aient perdu leur capacité de tuer et d'exercer n'importe quelle autre activité antivirale. Le modèle prévoit alors que le nombre des Tc augmenterait vers l'infini. De plus, le fait de considérer que le nombre de cellules Tc est régulé seulement par l'activité antivirale exercée par les Tc et qu'il n'y a aucune saturation dans l'expansion du Tc , est irréaliste. Pour cela, nous allons faire, dans ce qui suit, quelques modifications sur le modèle, visant à rendre le terme d'expansion du Tc plus réaliste.

2.4 Saturation de l'expansion du Tc

Nous allons modifier le modèle (2.4), en supposant que le taux de l'expansion du Tc sature lorsque le nombre de ses cellules devient relativement grand. Ceci est exprimé par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dz}{dt} = \frac{c y z}{\epsilon z + 1} - b z$$

" ϵ " exprime le niveau auquel l'expansion du Tc sature. Si la réponse du Tc devient établie, le système convergera vers l'équilibre suivant :

$$x^* = \frac{\beta^* b(\epsilon a - p) - pcd + \sqrt{[\beta^* b(\epsilon a - p) - pcd]^2 + 4\beta^{*2} b \epsilon \lambda c p}}{2\beta^{*2} b \epsilon},$$

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

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

Les propriétés de ce modèle sont similaires au modèle (2.4). Une augmentation du paramètre β^* mène à une augmentation de la charge virale. Ainsi, si le Tc n'a pas d'activité antivirale i.e. $p = 0$, alors le nombre de Tc n'augmente pas vers l'infini, mais seulement jusqu'à une valeur définie. Par conséquent, le terme de saturation élimine les caractéristiques biologiquement irréalistes du modèle simple (2.4). Toutefois, si la saturation se produit alors que le nombre de Tc est faible i.e. une grande valeur pour ϵ , il est possible d'utiliser une version plus simple de ce modèle, donnée par :

$$\frac{dz}{dt} = cy - bz$$

Dans ce modèle, le taux d'expansion du Tc est simplement proportionnel à la quantité d'antigène, mais pas au nombre de Tc . De plus, la réponse du Tc peut ne jamais s'éteindre. Au lieu de cela, si la réactivité c des cellules Tc est faible, les Tc persistent à des niveaux bas. Par conséquent, si $R_0 > 1$, il y a seulement un équilibre stable, donné par les expressions suivantes :

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

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

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

Pour décrire la dynamique du Tc , il y a d'autres variantes qui mènent à des caractéristiques plus réalistes par rapport au modèle (2.4). Tandis que ces modèles exposent vraiment des comportements plus réalistes, les termes de saturation sont arbitraires et ne sont pas basés sur un détail biologique spécifique. Ceci doit être gardé à l'esprit lorsqu'on veut interpréter les résultats de la modélisation.

2.5 Tc précurseurs et effecteurs

Dans les modèles précédents, nous n'avons pris en considération qu'une seule population de Tc , notée " z ". Mais en réalité cette population peut être divisée en deux sous-populations : les Tc précurseurs " Tc_p " et les Tc effecteurs " Tc_e ". Les Tc_p n'ont aucune activité antivirale

tandis que les Tc_e ont une activité antivirale. Les Tc naïfs (qui n'ont pas rencontré l'antigène auparavant), existent comme précurseurs. La population Tc_p s'étend lorsque l'antigène stimule les Tc . Ceci aboutit à la différenciation des Tc_e qui tuent les virus et les Tc_{memory} deviennent de nouveau des Tc_p sans activité antivirale. Afin d'atteindre l'activité antivirale, les Tc_{memory} doivent être stimulés de nouveau. Nous allons alors construire un modèle mathématique qui prend en considération cette subdivision du Tc . Notons par " w " la population du Tc_p et par " v " la population du Tc_e . Le modèle est donné par l'ensemble des équations différentielles suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta^* xy, \\ \frac{dy}{dt} = \beta^* xy - ay - pyz, \\ \frac{dw}{dt} = cyw(1-q) - bw, \\ \frac{dv}{dt} = cqyw - hv. \end{cases} \quad (2.5)$$

Lors d'un contact avec l'antigène, les Tc_p prolifèrent avec un taux $c(1-q)$ et se différencient en cellules effectrices avec un taux cq . Les paramètres b et h sont respectivement les taux de mortalité des Tc_p et Tc_e . Dans ce modèle, les cellules Tc_{memory} sont considérées avec la population " w " des Tc_p . Si la durée de vie des Tc_p est longue en l'absence d'antigène, i.e. la valeur de b est petite, alors la population des Tc_p persiste à des niveaux élevés pendant des périodes prolongées après une infection aiguë. D'autre part, nous supposons que la durée de vie des Tc_e est courte i.e. la valeur de h est relativement élevée, parce qu'une activité effectrice prolongée peut avoir des conséquences dommageables pour les cellules hôtes. Le processus d'expansion et de différenciation des Tc donne naissance au Tc_e et augmente éventuellement le nombre des Tc_{memory} .

Tc_{memory} au repos \rightarrow prolifération des $Tc \rightarrow$ naissance des Tc effecteurs $\rightarrow Tc_{memory}$ au repos.

Nous supposons que les Tc_e sont proportionnels au nombre de Tc_{memory} et à la quantité d'antigène. Supposons $R_0 > 1$, une réponse immunitaire peut être établie si $c(1-q)(\frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta^*}) > b$. Dans ce cas, le système converge vers l'équilibre suivant :

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

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

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

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

D'après ces expressions, la charge virale est réduite par une réactivité élevée et une longue durée de vie des Tc_{memory} . Par conséquent, ce modèle indique que le phénotype de mémoire des Tc est crucial pour le contrôle des virus.

Chapitre 3

Modélisation de l'immunité artificielle contre le carcinome mammaire

Le cancer est dû à une anomalie de fonctionnement des cellules qui se caractérise par une multiplication anarchique et anormalement élevée de cellules au sein d'un organe ou d'un tissu du corps humain. Il se développe d'abord dans un organe et forme une ou des tumeurs ; mais il arrive que les cellules cancéreuses atteignent d'autres parties du corps, ce sont les métastases. Il y a plus de 100 types différents de cancer. Les catégories principales de cancer incluent le carcinome, la leucémie, le lymphome, le myelome, les cancers de système nerveux central et le sarcome.

Les carcinomes sont les tumeurs qui commencent dans la peau ou couvrent des organes internes incluant des tissus épithéliaux. Beaucoup de mécanismes sont impliqués dans le processus de la carcinogenèse, y compris l'insensibilité de la tumeur aux signaux d'apoptose induits par les cellules antitumeur effectrices immunitaires [23], mais aussi la capacité d'échapper à la reconnaissance et à la destruction par les cellules T-cytotoxiques "Tc", principalement en raison de l'absence de l'expression des molécules de classe 1 à la surface des cellules tumorales. Ces dernières agissent comme des antigènes de tumeur d'habitude reconnus par les mécanismes de l'immunité humorale et la défense cellulaire [2], ce qui facilite la progression tumorale et la formation de métastases [22] ; [4] ; [25]. Le carcinome mammaire reste la cause principale de mort de cancer chez les femmes [28].

La suggestion du rôle du système immunitaire dans la surveillance contre le développement de cellules malignes date du début du 20ème siècle. Ainsi, le concept de l'immunosurveillance a été suggéré d'abord par Ehrlich (1909), ensuite par Burnet (1957) et Thomas (1982). En 1909, Paul Ehrlich a prédit que le système immunitaire réprime la croissance des carcinomes,

en introduisant ainsi un siècle de débat litigieux sur le contrôle immunologique de neoplasia [20]. En 1957, selon Burnet et Thomas, les lymphocytes agissent comme des sentinelles dans la reconnaissance et l'élimination des cellules transformées surgissant continuellement [19]. En 1970, F. Macfarlane Burnet [12] a décrit le concept d'immunosurveillance anti-tumorale comme mécanismes de défense impliqués dans la reconnaissance et l'élimination de tumeurs malignes croissantes [21]. Cependant, des expériences ultérieures menées sur des souris "athymic nude" réfute ce concept [19]. De plus, des tumeurs malveillantes peuvent survenir chez des patients immunocompétents [18]; [16]; [46], ce qui montre que les cellules tumorales peuvent échapper à l'immunité.

Dans l'interaction entre hôte et cellules de tumorales, trois phases essentielles ont été proposées : Élimination - Équilibre - Échappement [19]. Même au début de la tumorigenèse, des signaux proinflammatoire "de danger" sont produits. Le concept d'immunosurveillance intervient dans la première phase d'élimination, dans laquelle les cellules et les molécules de l'immunité innée et adaptative peuvent supprimer la tumeur qui se développe et protège l'hôte de la formation de tumeur. Dans la deuxième phase, un équilibre dynamique est installé entre le système immunitaire et la tumeur, si le processus d'élimination n'est pas réussi. Dans la troisième phase, la tumeur devient insensible au système immunitaire et aura une croissance non contrôlée [20].

3.1 Vaccin immunopréventif du cancer mammaire

Depuis plus d'un siècle, des études expérimentales et cliniques ont apporté la preuve de l'immunogénicité des tumeurs. En effet, la présence spontanée ou induite de cellules cancéreuses dans un organisme entraîne une réponse anti-tumorale.

Le système immunitaire reconnaît les cellules cancéreuses comme des éléments étrangers et déclenche une réponse complexe impliquant un ensemble de cellules et de protéines spécialisées. L'action coordonnée de ces différents éléments doit parvenir à la lyse des cellules tumorales.

Malgré sa sophistication, le système de défense peut être contourné. En effet, certaines cellules tumorales présentent peu de caractéristiques trahissant leur nature. Elles ne sont ni reconnues, ni attaquées par le système immunitaire. D'autres cellules cancéreuses peuvent également mettre en place des stratégies d'échappement en se multipliant très rapidement ou en inhibant directement le fonctionnement normal de l'immunité.

L'immunothérapie tire parti de nos défenses immunitaires en les stimulant pour qu'elles soient plus efficaces. On parle d'immunothérapie active. Si certains « acteurs » du système immunitaire sont directement utilisés, on parle d'immunothérapie passive.

La restitution et l'induction de l'immunité antitumorale sont les principales stratégies actuelles d'immunothérapie contre les cancers les plus communs. L'immunothérapie a déjà ma-

nifesté son efficacité sur des tumeurs expérimentales chez des souris [15]. La thérapie cellulaire de cancer par les cellules immunocompétentes est toujours sous l'évaluation clinique. Dans ces stratégies thérapeutiques, deux approches principales basées sur la stimulation *in-vivo* de l'immunité protectrice utilisant des APC, comme les cellules dendritiques, ou l'administration *in-vitro* des cellules effectrices immunitaires, sont visées dans la vaccination thérapeutique des patients cancéreux [3] ; [14] ; [17] ; [31].

D'autre part, il a été récemment rapporté que la carcinogenèse mammaire peut être empêchée chez des souris transgéniques HER-2/neu, en utilisant un vaccin qui combine trois différents stimulants, mentionné par le vaccin Triplex [34], [29]. Ce vaccin a été fait de cellules exprimant l'antigène HER-2/neu (p185neu) et de deux signaux adjuvants, interleukin 12 (IL-12) et allogénique MHC de classe I. En littérature, nous trouvons différents modèles mathématiques concernant la concurrence entre système immunitaire et cancer, entre autres [8], les auteurs ont développé un modèle à base d'ODE non-linéaire aussi simple que possible, avec un nombre limité de paramètres, permettant d'explorer cette concurrence induite par le vaccin Triplex, dans le but de reproduire le comportement qualitatif observé dans [36] ; [9].

3.2 Modèle mathématique

Dans leur récent travail, C.Bianca et al. [8], ont proposé le modèle suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dNK}{dt} = 0, \\ \frac{dV}{dt} = -\beta_1 V - \beta_2 NK.V + In(t), \\ \frac{dTh}{dt} = -\beta_3 Th + \alpha_1 V, \\ \frac{dAb}{dt} = -\beta_4 Ab + \alpha_2 Th, \\ \frac{dTc}{dt} = \alpha_4 Tc - \beta_8 Tc, \\ \frac{dC}{dt} = (\alpha_3 - \frac{C}{C_{max}})C - (\beta_5 NK + \beta_6 Tc + \beta_7 Ab) C, \end{array} \right. \quad (3.1)$$

avec les conditions initiales suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} NK(0) = NK \neq 0 \\ V(0) = Th(0) = Ab(0) = 0 \\ C(0) = C_0 \neq 0 \\ Tc(0) = Tc_0 \neq 0 \end{array} \right. \quad (3.2)$$

Ce modèle mathématique, qui est réalisé sur le même plan conceptuel que celui utilisé pour le modèle informatique multi-agents nommé "*SimTriplex*" [35], prend en compte à la fois les réponses humorale et cellulaire du système immunitaire contre les cellules cancéreuses en

incluant les entités suivantes : cellules de vaccin "V", cellules cancéreuses "C", cellules tueuses naturelles "NK", lymphocytes thymus cytotoxiques "Tc", lymphocytes aide de thymus "Th" et les anticorps "Ab". La fonction $In(t)$ représente le nombre de cellules du vaccin injecté aux temps préétablis. Les paramètres α_i , pour $i \in \{1, 2, 3\}$, représentent les taux de prolifération due à la naissance naturelle et aux interactions et les paramètres β_i , pour $i \in \{1, 2, \dots, 8\}$, représentent les taux de destruction due à la mort naturelle et à la concurrence. Les cellules cancéreuses C éludent l'apoptose et prolifèrent mais leur nombre augmente vers un seuil de saturation donné. Ce phénomène est modelé par la croissance logistique $(\alpha_3 - \frac{C}{C_{max}})C$.

3.3 Analyse asymptotique du modèle

Le but de cette section est d'analyser le rôle des paramètres dans la dynamique de compétition et d'explorer les phénomènes décrits par le modèle pour identifier un protocole de vaccin optimal. Nous allons d'abord analyser le cas d'injection constante ensuite le cas d'injection variée.

3.3.1 Cas d'injection constante

Analysons la dynamique de compétition entre les cellules du vaccin et les cellules cancéreuses, en considérant le cas où le vaccin est injecté continuellement et avec une intensité constante $k > 0$. L'analyse qualitative des solutions du modèle (3.1) est obtenue en donnant les solutions exactes des fonctions V , Tc , Th , Ab et en analysant le comportement asymptotique de la fonction C .

- *La fonction des cellules Tc*

Soit la fonction différentiable $Tc \in C^1([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire suivante :

$$\frac{dTc}{dt} = \alpha_4 Tc - \beta_8 Tc, \quad (3.3)$$

avec la condition initiale $Tc(0) = T_0$.

En posant $\alpha = \alpha_4 - \beta_8$, la solution non-triviale de l'équation (3.3) est

$$Tc(t) = Tc(0) e^{\alpha t} = T_0 e^{\alpha t}.$$

Le comportement asymptotique des Tc dépend du signe du paramètre α ,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Tc(t) = \begin{cases} \infty & \text{si } \alpha > 0 \\ T_0 & \text{si } \alpha = 0 \\ 0 & \text{si } \alpha < 0. \end{cases}$$

- *La fonction des cellules du vaccin V*

Soit la fonction différentiable $V \in C^1([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire suivante :

$$\frac{dV}{dt} = -\beta_1 V - \beta_2 NK.V + In(t), \quad (3.4)$$

avec la condition initiale $V(0) = 0$.

En posant $\beta = \beta_1 + \beta_2 NK$, la forme intégrale de l'équation (3.4) est

$$V(t) = e^{-\beta t} [V(0) + \int_0^t e^{\beta \tau} In(\tau) d\tau].$$

Puisque $In(t) = k > 0$, nous avons

$$V(t) = \frac{k}{\beta} (1 - e^{-\beta t}),$$

donc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = \frac{k}{\beta}. \quad (3.5)$$

En conséquence, l'ampleur k du vaccin et le taux de mortalité (destruction et mort naturelle) β des cellules V due aux interactions avec les cellules NK , modifient le plateau atteint par les cellules V .

- *La fonction des cellules Th*

Soit la fonction différentiable $Th \in C^1([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire linéaire suivante :

$$\frac{dTh}{dt} = -\beta_3 Th + \alpha_1 V, \quad (3.6)$$

avec la condition initiale $Th(0) = 0$.

La solution intégrale de l'équation (3.6), a la forme suivante :

$$Th(t) = e^{-\beta_3 t} [Th(0) + \alpha_1 \int_0^t e^{\beta_3 \tau} V(\tau) d\tau].$$

Donc, d'après (3.5), la solution de l'équation (3.6) est la fonction suivante :

$$Th(t) = A[\beta_3(1 + e^{-\beta_3 t}) - \beta(1 - e^{-\beta t})], \quad (3.7)$$

où

$$A = \frac{k\alpha_1}{\beta\beta_3(\beta_3 - \beta)}.$$

Le comportement asymptotique de la fonction Th dépend des paramètres suivants :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Th(t) = \frac{k\alpha_1}{\beta\beta_3}.$$

• *La fonction des cellules Ab*

Soit la fonction différentiable $Ab \in C^1([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire linéaire suivante :

$$\frac{dAb}{dt} = -\beta_4 Ab + \alpha_2 Th, \quad (3.8)$$

avec la condition initiale $Ab(0) = 0$.

La solution intégrale de l'équation (3.8), a la forme suivante :

$$Ab(t) = e^{-\beta_4 t} [Ab(0) + \alpha_2 \int_0^t e^{\beta_4 \tau} Th(\tau) d\tau],$$

et d'après (3.7), la solution de l'équation (3.8) est la fonction suivante :

$$Ab(t) = A\alpha_2 \left[\frac{\beta_3 - \beta}{\beta_4} (1 - e^{-\beta_4 t}) - \frac{\beta_3 + \beta}{\beta_4 - \beta} (e^{-\beta_4 t} - e^{-\beta t}) \right].$$

Le comportement asymptotique de la fonction Ab dépend des paramètres suivants :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Ab(t) = \frac{k\alpha_1\alpha_2}{\beta\beta_3\beta_4}.$$

• *La fonction des cellules C*

Soit la fonction différentiable $C \in C^1([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire non-linéaire suivante :

$$\frac{dC}{dt} = (\alpha_3 - \beta_5 NK - \beta_6 T_0 e^{\alpha t} - \beta_7 Ab) C - \frac{C^2}{C_{max}}, \quad (3.9)$$

avec la condition initiale $C(0) = C_0$.

Posons $C(t) = \frac{1}{z(t)}$, $C_1 = \frac{1}{C_{max}}$ et $\gamma = \alpha_3 - \beta_5 NK$. Il est facile de montrer que la fonction $z(t)$ est solution de l'équation différentielle ordinaire linéaire suivante :

$$z' = -(\gamma - \beta_6 T_0 e^{\alpha t} - \beta_7 Ab) z + C_1. \quad (3.10)$$

Analysons, maintenant, le comportement asymptotique de la solution $C(t)$

▷ *cas 1* : $\gamma \neq 0$, $\beta_6 = \beta_7 = 0$

Nous considérons la compétition entre les cellules cancéreuses et les cellules tueuses NK seulement. Ainsi l'équation d'évolution (3.10) devient

$$z' = -\gamma z + C_1,$$

dont la solution est

$$z(t) = e^{-\gamma t} [z(0) + \int_0^t C_1 e^{\gamma \tau} d\tau] = e^{-\gamma t} (z(0) - \frac{C_1}{\gamma}) + \frac{C_1}{\gamma}.$$

Par conséquent

$$C(t) = \frac{1}{e^{-\gamma t} \left(\frac{1}{C_0} - \frac{C_1}{\gamma} \right) + \frac{C_1}{\gamma}}.$$

D'un point de vue qualitatif, si $0 < C_0 < \frac{\gamma}{C_1}$ alors $C(t)$ s'accroît dans le temps vers γC_{max} , sinon elle décroît vers 0. De plus

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \begin{cases} \gamma C_{max} & \text{si } \gamma > 0 \\ 0 & \text{si } \gamma < 0 \end{cases}$$

Signification biologique : Comme prévu, lorsque le taux de prolifération α_3 des cellules cancéreuses est plus grand que leur taux de destruction β_5 due aux interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules tueuses NK , le nombre des cellules cancéreuses augmente vers son plateau et vice-versa les cellules cancéreuses sont totalement détruites par les cellules tueuses naturelles NK .

▷ cas 2 : $\gamma \neq 0$, $\beta_6 \neq 0$, $\beta_7 = 0$

Nous considérons l'action des cellules NK et Tc . Ainsi l'équation d'évolution (3.10) devient

$$z' = -(\gamma - \beta_6 T_0 e^{\alpha t}) z + C_1,$$

dont la forme intégrale de la solution est

$$z(t) = e^{-\int_0^t (\gamma - \beta_6 T_0 e^{\alpha \tau}) d\tau} [z(0) + C_1 \int_0^t e^{\int_0^t (\gamma - \beta_6 T_0 e^{\alpha y}) dy} d\tau], \quad (3.11)$$

$$= e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha} (e^{\alpha t} - 1)} [z(0) + C_1 \int_0^t e^{\gamma \tau} e^{-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha} (e^{\alpha \tau} - 1)} d\tau] \quad (3.12)$$

Théorème 3.1. Si $\gamma \neq 0$, $\beta_6 \neq 0$, et $\beta_7 = 0$, le nombre de cellules cancéreuses satisfait les conditions suivantes :

Si ($\alpha < 0$ et $\gamma < 0$) ou ($\alpha > 0$ et $\gamma \in \mathbb{R}$), alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = 0. \quad (3.13)$$

Si ($\alpha < 0$ et $\gamma > 0$), alors

$$\frac{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}}}{\frac{1}{C_0} + \frac{1}{\gamma C_{max}}} \leq \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \gamma C_{max}. \quad (3.14)$$

Preuve. Afin d'étudier le comportement de la solution $z(t)$ de l'équation (3.12), quand t tend vers l'infini, nous observons que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t e^{\gamma\tau} e^{-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha\tau}-1)} d\tau = \begin{cases} l \in \mathbb{R} \setminus \{0\} & \text{si } \alpha < 0 \text{ et } \gamma < 0 \\ \infty & \text{si } \alpha < 0 \text{ et } \gamma > 0 \\ l \in \mathbb{R} \setminus \{0\} & \text{si } \alpha > 0 \text{ et } \gamma \in \mathbb{R} \end{cases}$$

et

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t}-1)} = \begin{cases} \infty & \text{si } \alpha < 0 \text{ et } \gamma < 0 \\ 0 & \text{si } \alpha < 0 \text{ et } \gamma > 0 \\ \infty & \text{si } \alpha > 0 \text{ et } \gamma \in \mathbb{R}. \end{cases}$$

Par conséquent, si $(\alpha < 0 \text{ et } \gamma < 0)$ ou $(\alpha > 0 \text{ et } \gamma \in \mathbb{R})$, alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \infty, \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = 0.$$

Le cas $\alpha < 0$ et $\gamma > 0$ doit être étudié séparément. Puisque

$$-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha} e^{\alpha t} + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha} > \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}$$

alors

$$e^{-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha} e^{\alpha t} + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}} > e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}}$$

ce qui donne

$$\begin{aligned} z(t) &= e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t}-1)} [z(0) + C_1 \int_0^t e^{\gamma\tau} e^{-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha\tau}-1)} d\tau] \\ &> C_1 e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t}-1)} \int_0^t e^{\gamma\tau} e^{-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha\tau}-1)} d\tau \\ &> C_1 e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t}-1)} \int_0^t e^{\gamma\tau} e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}} d\tau \\ &> C_1 e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha} e^{\alpha t}} e^{-\gamma t} \left(\frac{e^{\gamma t} - 1}{\gamma} \right) \\ &= C_1 e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha} e^{\alpha t}} \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} \right). \end{aligned}$$

Par conséquent

$$C(t) = \frac{1}{z(t)} < \frac{1}{C_1 e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha} e^{\alpha t}} \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} \right)},$$

et

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{C_1 e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha} e^{\alpha t}} \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} \right)} = \frac{\gamma}{C_1} = \gamma C_{max}.$$

Par ailleurs

$$\begin{aligned}
z(t) &= e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} [z(0) + C_1 \int_0^t e^{\gamma \tau} e^{-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha \tau} - 1)} d\tau] \\
&= e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} z(0) + C_1 e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} \int_0^t e^{\gamma \tau} e^{-\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha \tau} - 1)} d\tau \\
&< e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} z(0) + C_1 e^{-\gamma t + \frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} \int_0^t e^{\gamma \tau} d\tau \\
&< e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} z(0) + C_1 e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} \right) \\
&< e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} \left[z(0) + C_1 \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} \right) \right],
\end{aligned}$$

et

$$C(t) > \frac{1}{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} \left[\frac{1}{C_0} + C_1 \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} \right) \right]}.$$

Par conséquent, nous avons

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \geq \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}(e^{\alpha t} - 1)} \left[\frac{1}{C_0} + C_1 \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} \right) \right]} = \frac{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}}}{\frac{1}{C_0} + \frac{C_1}{\gamma}} < \gamma C_{max}.$$

Ainsi le nombre de cellules cancéreuses $C(t)$ est délimité par une borne supérieure et une borne inférieure

$$\frac{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}}}{\frac{1}{C_0} + \frac{1}{\gamma C_{max}}} \leq \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \gamma C_{max}.$$

■

Signification biologique : L'action des cellules NK prime sur l'action des cellules Tc lorsque le taux de mortalité des Tc est plus grand que leur taux de natalité et que le taux de prolifération des cellules C est plus petit que le taux de leur destruction par les cellules NK . Lorsque le taux de natalité des cellules Tc est plus grand que leur taux de mortalité, l'action des NK peut être négligée. Enfin quand le taux de mortalité des cellules Tc est plus grand que leur taux de natalité et le taux de prolifération des cellules C est plus grand que leur taux de destruction par les cellules NK , la concurrence survient entre les cellules du système immunitaire et les cellules cancéreuses, aboutissant à un épuisement partiel des cellules C , d'où la nécessité de la vaccination.

Remarque 3.1. Si $\gamma = \alpha = p$, nous avons

$$\int_0^t e^{pt} e^{-\frac{\beta_6 T_0}{p}(e^{pt} - 1)} dt = -\frac{1}{\beta_6 T_0} \left(e^{-\frac{\beta_6 T_0}{p}(e^{pt} - 1)} - 1 \right).$$

Donc la solution C de l'équation différentielle (3.8) est :

$$C(t) = \frac{1}{e^{-pt + \frac{\beta_6 T_0}{p}(e^{pt} - 1)} \left[\frac{1}{C_0} + \frac{C_1}{\beta_6 T_0} \right] - \frac{C_1}{\beta_6 T_0} e^{-pt}}$$

qui tend vers 0, $\forall p \in \mathbb{R}$, quand t tend vers l'infini.

▷ cas 3 : $\gamma \neq 0$, $\beta_6 \neq 0$, $\beta_7 \neq 0$

Nous considérons l'action des cellules NK , Tc et Ab . Ainsi l'équation d'évolution des cellules C devient

$$z' = -(\gamma - \beta_6 T_0 e^{\alpha t} - \beta_7 Ab) z + C_1. \quad (3.15)$$

Posons

$$B = \frac{A\alpha_2\beta_7(\beta_3 - \beta)}{\beta_4} = \frac{k\alpha_1\alpha_2\beta_7}{\beta\beta_3\beta_4},$$

$$D = \frac{A\alpha_2\beta_7(\beta_3 + \beta)}{\beta_4 - \beta} = \frac{k\alpha_1\alpha_2\beta_7(\beta_3 + \beta)}{\beta\beta_3(\beta_3 - \beta)(\beta_4 - \beta)},$$

et

$$F(t) = \int_0^t (\gamma - \beta_6 T_0 e^{\alpha\tau} - B(1 - e^{-\beta_4\tau}) + D(e^{-\beta_4\tau} - e^{-\beta\tau})) d\tau,$$

donc

$$F(t) = (\gamma - B)t - \beta_6 T_0 \left(\frac{e^{\alpha t} - 1}{\alpha} \right) - (B + D) \left(\frac{e^{-\beta_4 t} - 1}{\beta_4} \right) + D \left(\frac{e^{-\beta t} - 1}{\beta} \right)$$

La solution intégrale de l'équation (3.15) est

$$z(t) = e^{-F(t)} [z(0) + C_1 \int_0^t e^{F(\tau)} d\tau].$$

Théorème 3.2. Si $\gamma \neq 0$, $\beta_6 \neq 0$, et $\beta_7 \neq 0$, le nombre de cellules cancéreuses satisfait les conditions suivantes :

Si $(\alpha < 0$ et $(\gamma - B) < 0)$ ou $(\alpha > 0$ et $(\gamma - B) \in \mathbb{R})$, alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = 0. \quad (3.16)$$

Si $(\alpha < 0$ et $(\gamma - B) > 0)$, alors

* quand $B > 0$ et $D > 0$, nous avons

$$\frac{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}} e^{\frac{B+D}{\beta_4}} e^{-\frac{D}{\beta}}}{\frac{1}{C_0} + \left(\frac{C_1 e^{-\frac{D}{\beta_4}}}{\gamma - B} \right)} \leq \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \frac{\gamma C_{max}}{e^{-\frac{B+D}{\beta_4}}}. \quad (3.17)$$

* quand $B < 0$ et $D < 0$, nous avons

$$\frac{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}} e^{\frac{B+D}{\beta_4}} e^{-\frac{D}{\beta}}}{\frac{1}{C_0} + \left(\frac{C_1 e^{-\frac{D}{\beta_4}}}{\gamma - B} \right)} \leq \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \frac{\gamma C_{max}}{e^{\frac{D}{\beta}}}. \quad (3.18)$$

* quand $B > 0$ et $D < 0$, nous avons

$$\frac{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}} e^{\frac{B+D}{\beta_4}} e^{-\frac{D}{\beta}}}{\frac{1}{C_0} + \left(\frac{C_1 e^{-\frac{D}{\beta} + \frac{B}{\beta_4}}}{\gamma - B} \right)} \leq \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \frac{\gamma C_{max}}{e^{\frac{D}{\beta} - \frac{B}{\beta_4}}}. \quad (3.19)$$

* quand $B < 0$ et $D > 0$, nous avons

$$\frac{e^{\frac{\beta_6 T_0}{\alpha}} e^{\frac{B+D}{\beta_4}} e^{-\frac{D}{\beta}}}{\frac{1}{C_0} + \left(\frac{C_1 e^{\frac{D}{\beta_4}}}{\gamma - B} \right)} \leq \lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \frac{\gamma C_{max}}{e^{-\frac{D}{\beta_4}}}. \quad (3.20)$$

La démonstration de ce théorème est donnée en détail dans l'article [8].

Signification biologique : l'action des anticorps Ab modifie la dynamique de compétition et augmente la complexité du scénario biologique. En particulier, la relation entre β_6 (le taux de destruction des cellules Tc), β_4 (le taux de mortalité naturelle des cellules Ab) et β (le taux de mortalité des cellules V), influence la borne inférieure du nombre de cellules cancéreuses à l'infini et leur épuisement partiel ou total.

3.3.2 Cas d'injection variée

La section précédente a traité le cas de l'injection constante du vaccin. Dans cette section, nous supposons que l'inoculation n'est pas toujours continue c'est à dire qu'il y a des intervalles temporels où l'inoculation ne se fait pas; de plus le nombre des cellules du vaccin inoculées n'est pas toujours le même aux temps fixés. Nous donnerons la solution exacte de V , Th et Ab . Le comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses n'est pas directement étudié à partir des équations parce qu'il est très difficile d'obtenir des résultats. Pour cette raison des simulations numériques sur le comportement de la fonction C ont été exécutées.

- La fonction des cellules du vaccin V .

Soit $In(t) = \sum_{i=0}^k k_i \chi_{[t_i, t_{i+1}]}$, $t_0 = 0$, la fonction d'inoculation des cellules du vaccin, où

$$\chi_{[t_i, t_{i+1}]} = \begin{cases} 1 & \text{si } t \in [t_i, t_{i+1}] \\ 0 & \text{si } t \notin [t_i, t_{i+1}] \end{cases}$$

est la fonction caractéristique sur l'intervalle $T_i = [t_i, t_{i+1}]$. Nous avons $(k + 1)$ intervalles de temps $T_i = [t_i, t_{i+1}]$, pour $i \in \{0, 1, \dots, k\}$, durant lesquels un certain nombre de cellules du vaccin k_i sont inoculées (quelques k_i peuvent être nuls).

Soit la fonction différentiable $V \in C^0([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire linéaire suivante :

$$\frac{dV}{dt} = -\beta_1 V - \beta_2 NK.V + \sum_{i=0}^k k_i \chi_{[t_i, t_{i+1}]} \quad (3.21)$$

avec la condition initiale $V(0) = 0$.

Posons $\beta = \beta_1 + \beta_2 NK$, la forme intégrale de l'équation (3.21) est

$$V(t) = e^{-\beta t} [V(0) + \int_0^t e^{\beta \tau} \sum_{i=0}^k k_i \chi_{[t_i, t_{i+1}]} d\tau].$$

Cette équation peut être écrite comme suit :

$$V(t) = e^{-\beta t} \sum_{i=0}^k k_i \int_0^t e^{\beta \tau} \chi_{[t_i, t_{i+1}]} d\tau.$$

Posons $F_i(t) = F_{[t_i, t_{i+1}]}(t)$ la fonction intégrale suivante :

$$F_i(t) = k_i \int_0^t e^{\beta \tau} \chi_{[t_i, t_{i+1}]} d\tau.$$

Proposition 3.1. La fonction $F_i(t)$ est égale à

$$F_i(t) = \frac{k_i}{\beta} [(e^{\beta t} - e^{\beta t_i}) \chi_{[t_i, t_{i+1}]} + (e^{\beta t_{i+1}} - e^{\beta t_i}) H(t - t_{i+1})]$$

où $H(t - t_{i+1})$ est la fonction de Heaviside suivante

$$H(t - t_{i+1}) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < t_{i+1} \\ 1 & \text{si } t > t_{i+1}. \end{cases}$$

Démonstration. Si $t \leq t_i$ alors il est évident que

$$\int_0^t e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau = 0.$$

Si $t_i \leq t \leq t_{i+1}$ alors

$$\begin{aligned} \int_0^t e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau &= \int_0^{t_i} e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau + \int_{t_i}^t e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau \\ &= \int_0^{t_i} 0 d\tau + \int_{t_i}^t e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau \\ &= \frac{e^{\beta t} - e^{\beta t_i}}{\beta}. \end{aligned}$$

Si $t \geq t_{i+1}$ alors

$$\begin{aligned} \int_0^t e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau &= \int_0^{t_i} e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau + \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau + \int_{t_{i+1}}^t e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau \\ &= \int_0^{t_i} 0 d\tau + \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{\beta \tau} \chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} d\tau + \int_{t_{i+1}}^t 0 d\tau \\ &= \frac{e^{\beta t_{i+1}} - e^{\beta t_i}}{\beta}. \end{aligned}$$

□

Théorème 3.3. La fonction V solution de l'équation différentielle (3.21) est la fonction continue

$$V(t) = \left(\sum_{i=0}^k F_i(t) \right) e^{-\beta t}.$$

De plus $V(t_i) = 0$ et $V(t_{i+1}) = 1 - e^{\beta(t_i - t_{i+1})}$.

• *La fonction des cellules Th .*

Soit la fonction différentiable $Th \in C^0([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire linéaire suivante :

$$\frac{dTh}{dt} = -\beta_3 Th + \alpha_1 V, \quad (3.22)$$

avec la condition initiale $Th(0) = 0$.

La solution intégrale de l'équation (3.22) a la forme suivante :

$$Th(t) = \alpha_1 e^{-\beta_3 t} \int_0^t e^{\beta_3 \tau} V(\tau) d\tau.$$

Définissons les fonctions suivantes :

$$\begin{aligned} A_i &= A(t_i) = e^{\beta t_i} \\ L_i(t) &= \frac{e^{\beta_3 t}}{\beta_3} - A_i \frac{e^{(\beta_3 - \beta)t}}{\beta_3 - \beta} \\ M(t) &= \frac{e^{(\beta_3 - \beta)t}}{\beta_3 - \beta}. \end{aligned}$$

Théorème 3.4. La fonction Th solution de l'équation différentielle (3.22) est la fonction continue

$$Th(t) = \frac{\alpha_1}{\beta} \left(\sum_{i=0}^k k_i \widehat{H}_i(t) \right) e^{-\beta_3 t},$$

où

$$\widehat{H}_i(t) = [L_i(t) - L_i(t_i)] \chi_{[t_i, t_{i+1}]} + [L_i(t_{i+1}) - L_i(t_i) + (A_{i+1} - A_i)(M(t) - M_{i+1})] H(t - t_{i+1}).$$

Preuve. Définissons la fonction intégrale suivante :

$$H(t) = \int_0^t e^{\beta_3 \tau} V(\tau) d\tau = \sum_{i=0}^k \int_0^t e^{(\beta_3 - \beta)\tau} F_i(\tau) d\tau.$$

La fonction intégrale

$$H_i(t) = \int_0^t e^{(\beta_3 - \beta)\tau} F_i(\tau) d\tau,$$

est égale à

$$H_i(t) = \frac{k_i}{\beta} \int_0^t e^{(\beta_3 - \beta)\tau} [(e^{\beta\tau} - A_i)\chi_{[\tau_i, \tau_{i+1}]} + (A_{i+1} - A_i)H(\tau - \tau_{i+1})] d\tau.$$

Si $t \leq \tau_i$ la fonction $H_i(t)$ est égale à zéro.

Si $\tau_i \leq t \leq \tau_{i+1}$ alors

$$\begin{aligned} H_i(t) &= \frac{k_i}{\beta} \int_{\tau_i}^t (e^{\beta\tau} - A_i) e^{(\beta_3 - \beta)\tau} d\tau \\ &= \frac{k_i}{\beta} \int_{\tau_i}^t [e^{\beta_3\tau} - A_i e^{(\beta_3 - \beta)\tau}] d\tau \\ &= \frac{k_i}{\beta} \left[\frac{e^{\beta_3\tau}}{\beta_3} - A_i \frac{e^{(\beta_3 - \beta)\tau}}{\beta_3 - \beta} \right]_{\tau_i}^t \\ &= \frac{k_i}{\beta} [L_i(t) - L_i(\tau_i)]. \end{aligned}$$

Si $t > \tau_{i+1}$ alors

$$H_i(t) = \frac{k_i}{\beta} [L_i(\tau_{i+1}) - L_i(\tau_i) + (A_{i+1} - A_i) \int_{\tau_{i+1}}^t e^{(\beta_3 - \beta)\tau} d\tau],$$

qui est égal à

$$H_i(t) = \frac{k_i}{\beta} [L_i(\tau_{i+1}) - L_i(\tau_i) + (A_{i+1} - A_i)(M(t) - M_{i+1})].$$

■

- *La fonction des cellules Ab*

Soit la fonction différentiable $Ab \in C^0([0, \infty[)$ solution de l'équation différentielle ordinaire linéaire suivante :

$$\frac{dAb}{dt} = -\beta_4 Ab + \alpha_2 Th, \quad (3.23)$$

avec la condition initiale $Ab(0) = 0$.

La solution intégrale de l'équation (3.23) a la forme suivante :

$$Ab(t) = \alpha_2 e^{-\beta_4 t} \int_0^t e^{\beta_4 \tau} Th(\tau) d\tau.$$

Considérons maintenant, la fonction intégrale

$$I(t) = \int_0^t e^{\beta_4 \tau} Th(\tau) d\tau = \frac{1}{\beta} \sum_{i=0}^k k_i \int_0^t e^{(\beta_4 - \beta_3)\tau} \widehat{H}_i(\tau) d\tau.$$

Définissons les fonctions suivantes :

$$X_i(t) = \frac{e^{\beta_4 t}}{\beta_3 \beta_4} - \frac{A_i e^{(\beta_4 - \beta)t}}{(\beta_4 - \beta)(\beta_3 - \beta)} - L_i \frac{e^{(\beta_4 - \beta_3)t}}{\beta_4 - \beta_3}$$

$$Y_i(t) = \left[\frac{L_i(t_{i+1}) - L_i(t_i) - M_{i+1}(A_{i+1} - A_i)}{\beta_4 - \beta_3} \right] e^{(\beta_4 - \beta_3)t} + \frac{(A_{i+1} - A_i)}{(\beta_3 - \beta)(\beta_4 - \beta)} e^{(\beta_4 - \beta)t}.$$

Théorème 3.5. La fonction Ab solution de l'équation différentielle (3.23) est la fonction continue

$$Ab(t) = \frac{\alpha_2}{\beta} \left(\sum_{i=0}^k k_i l_i(t) \right) e^{-\beta_4 t},$$

où

$$l_i(t) = [X_i(t) - X_i(t_i)] \chi_{[t_i, t_{i+1}]} + [X_i(t_{i+1}) - X_i(t_i) + Y_i(t) - Y_i(t_{i+1})] H(t - t_{i+1}).$$

Preuve. La fonction intégrale

$$I_i(t) = \int_0^t e^{(\beta_4 - \beta_3)\tau} \widehat{H}_i(\tau) d\tau,$$

est égale à zéro pour $t \leq t_i$.

Pour $t_i \leq t \leq t_{i+1}$

$$I_i(t) = \int_{t_i}^t e^{(\beta_4 - \beta_3)\tau} [L_i(\tau) - L(t_i)] d\tau = X_i(t) - X_i(t_i).$$

Pour $t \geq t_{i+1}$

$$I_i(t) = X_i(t_{i+1}) - X_i(t_i) + [L_i(t_{i+1}) - L_i(t_i) - M_{i+1}(A_{i+1} - A_i)] \int_{t_{i+1}}^t e^{(\beta_4 - \beta_3)\tau} d\tau$$

$$+ \frac{(A_{i+1} - A_i)}{(\beta_3 - \beta)} \int_{t_{i+1}}^t e^{(\beta_4 - \beta)\tau} d\tau = X_i(t_{i+1}) - X_i(t_i) + Y_i(t) - Y_i(t_{i+1})$$

■

3.4 Simulations numériques et discussion

Dans cette section nous allons effectuer des simulations numériques pour le modèle (3.1), décrivant les comportements des solutions en variant l'ampleur des paramètres et le type d'injection. Les simulations sont traitées pour montrer les phénomènes typiques de la compétition "Système immunitaire-Carcinome mammaire". Bien que le modèle soit simple, il mène aux prédictions qui sont en général en accord avec les observations biologiques et les espérances intuitives. Les simulations sont exécutées avec les paramètres et les conditions initiales récapitulés dans *Table.1*. La longueur de temps des simulations est fixée à 400 jours selon les

simulations "SimTriplex".

β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	β_6
$\ln(2)/9$	10^{-7}	$\ln(2)/15$	$\ln(2)/21$	5.10^{-7}	5.10^{-6}
β_7	β_8	α_1	α_2	α_3	α_4
5.10^{-5}	$\ln(2)/21$	0.05	2	0.06695	0.03
C_{max}	I_n	NK	T_0	C_0	$t(jours)$
149365.10^3	1.8	1176	400	1000	400

Table.1 : Valeurs des paramètres et des conditions initiales utilisées dans la simulation numérique.

• **Cas d'injection constante.** Les simulations devraient visualiser comment les valeurs croissantes du paramètre libre modifient l'évolution globale du système, en particulier, l'évolution des cellules cancéreuses. Les résultats de ces simulations montrent les comportements annoncés par l'analyse asymptotique établie dans la section précédente.

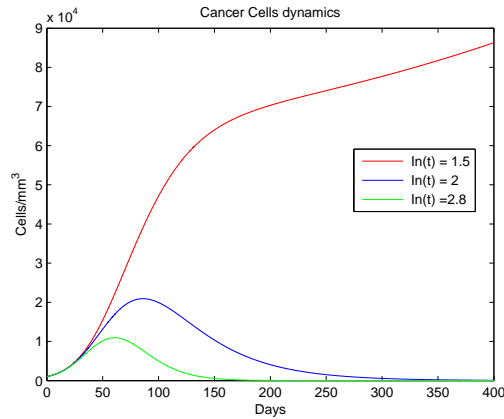


figure.3.1 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses dans le cas où l'injection du vaccin est constante. Ceci montre comment la dose du vaccin modifie la dynamique de compétition globale.

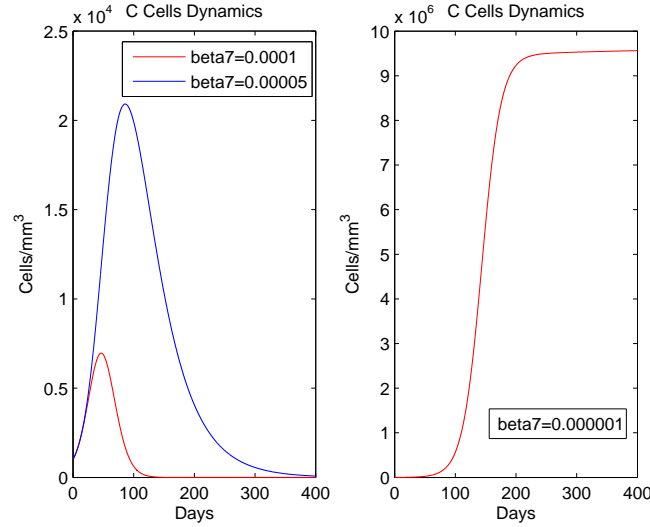


figure.3.2 : Évolution temporelle du nombre de cellules cancéreuses C par mm^3 lorsque l'ampleur du paramètre β_7 augmente : le nombre de cellules C par mm^3 augmente de façon monotone avant d'atteindre un plateau ($\beta_7 = 0.000001$), à savoir l'action du vaccin n'a pas suscité suffisamment le système immunitaire qui ne peut arrêter la prolifération des cellules C (le panneau de droite). Le nombre de cellules C augmente d'une façon monotone jusqu'à atteindre un temps critique t_c , ensuite, à cause de la compétition avec le système immunitaire, il diminue d'une façon monotone vers une valeur asymptotique supérieure à zéro ($\beta_7 = 0.00005$, la ligne bleue) ou vers zéro ($\beta_7 = 0.0001$, la ligne rouge).

• **Cas d'injection variée.** Les simulations sont exécutées en tenant compte de la fonction d'injection suivante :

$$In(t) = k_1\chi_{[0,150]}(t) + k_2\chi_{]150,250]}(t) + k_3\chi_{]250,400]}(t) = \begin{cases} k_1 & \text{si } t \in [0, 150] \\ k_2 & \text{si } t \in]150, 250[\\ k_3 & \text{si } t \in [250, 400] \end{cases} \quad (3.24)$$

Selon ce protocole de vaccination, la première inoculation de cellules du vaccin dure 150 jours avec un taux k_1 , suivie d'une autre injection avec un taux k_2 pendant les 100 jours suivant, et enfin survient une inoculation avec un taux k_3 jusqu'à la fin de l'expérience.

▷ Cas 1 : Considérons dans (3.24) que $k_1 = k_3 = k \in \{0.3, 2.3, 3\}$ et $k_2 = 0$, sachant qu'il y a un intervalle de temps de repos. Appelons $In_1(t)$ cette fonction d'injection. L'évolution temporelle des cellules cancéreuses, pour les différentes valeurs de k , arrive avec le même comportement qualitatif : pendant la première zone d'injection, le nombre de cellules cancéreuses augmente dans le temps et atteint un plateau dont la valeur dépend des valeurs de k . Quand l'inoculation est arrêtée, le nombre de cellules cancéreuses augmente de nouveau et commence à diminuer après la troisième inoculation. Du point de vue biologique, ce protocole aboutit à

l'épuisement des cellules cancéreuses si l'inoculation k est très élevée.

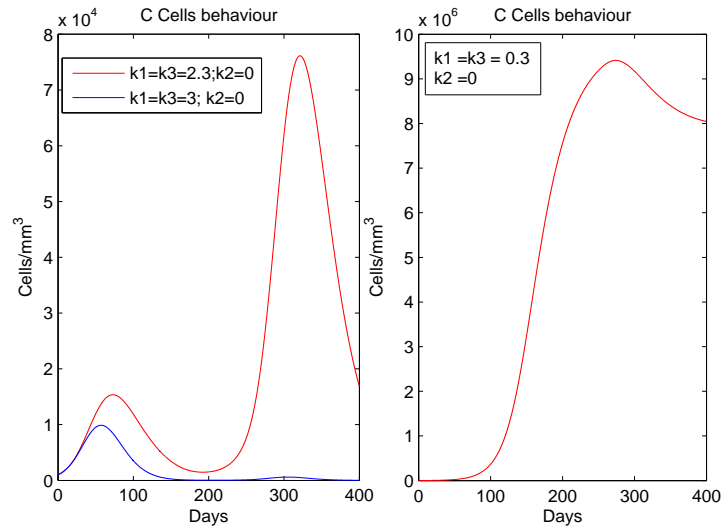


figure.3.3 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses lorsque la fonction d'inoculation est $In_1(t)$ et $k = 0.3$ (panneau de droite), $k = 2.3$ (panneau gauche, ligne rouge), et $k = 3$ (panneau gauche, ligne bleue).

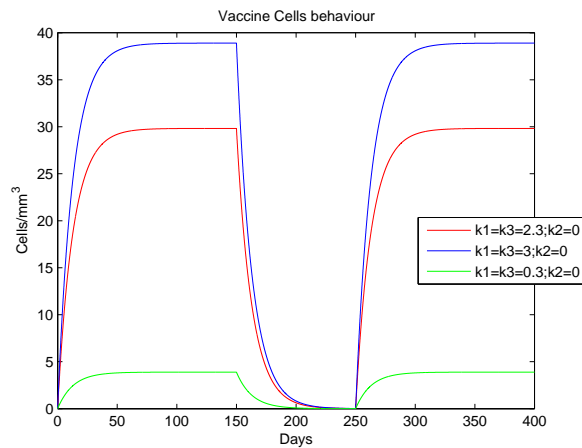


figure.3.4 : Évolution temporelle du nombre des cellules du vaccin lorsque la fonction d'inoculation est $In_1(t)$ et $k = 0.3$ (ligne verte), $k = 2.3$ (ligne rouge), et $k = 3$ (ligne bleue).

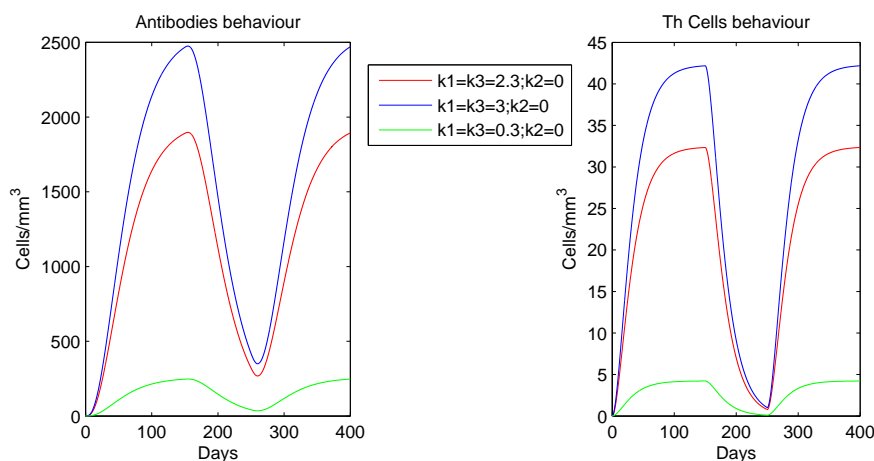


figure.3.5 : Évolution temporelle du nombre des Anticorps (panneau gauche) et Évolution temporelle du nombre des Th (panneau de droite), lorsque la fonction d'inoculation est $In_1(t)$ et $k = 0.3$ (ligne verte), $k = 2.3$ (ligne rouge), et $k = 3$ (ligne bleue).

▷ Cas 2 : Considérons dans (3.24) que $k_1 = k_3 = 3$ et $k_2 \in \{0.3, 2\}$, avec $k_1 > k_2$ et appelons $In_2(t)$ la fonction d'inoculation. Dans le deuxième intervalle de temps, l'injection se fait avec un taux k_2 inférieur aux autres intervalles d'injection. Nous choisissons k_1 le taux le plus élevé utilisé dans le Cas1, cas où l'épuisement des cellules cancéreuses a été obtenu. Les cellules cancéreuses peuvent proliférer de nouveau pendant le deuxième temps d'injection. Néanmoins, ce protocole épuise complètement la possibilité du début du carcinome mammaire pour des valeurs basses d'inoculation k_2 . De plus le système immunitaire n'est pas tellement stimulé (voir figure.3.7), et donc la maladie d'auto-immunité peut être empêchée.

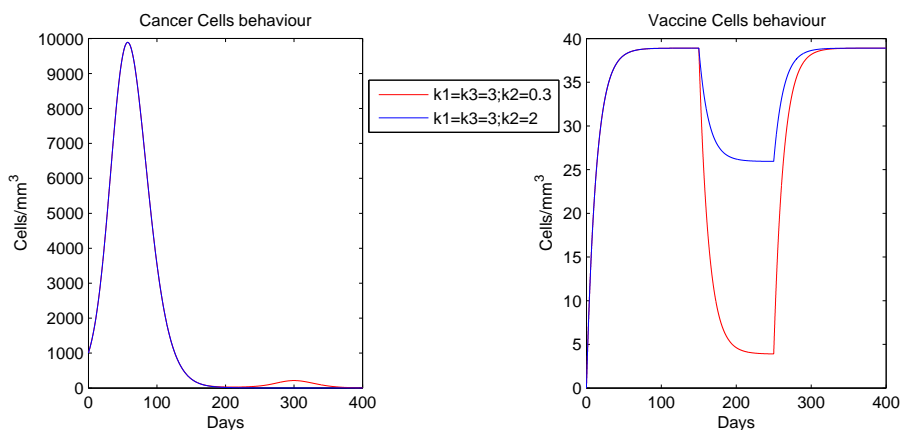


figure.3.6 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses (panneau gauche) et évolution temporelle du nombre des cellules du vaccin (panneau de droite), lorsque la fonction d'inoculation est $In_2(t)$ et $k_2 = 0.3$ (ligne rouge), et $k_2 = 2$ (ligne bleue).

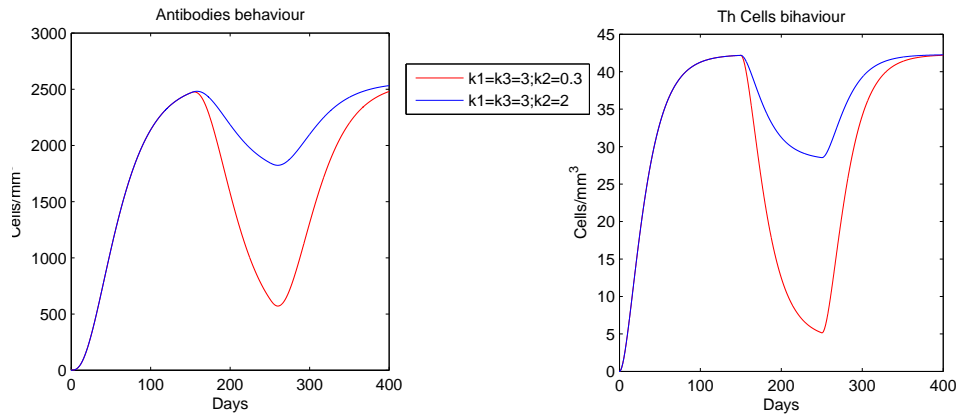


figure.3.7 : Évolution temporelle du nombre des Anticorps (panneau gauche) et Évolution temporelle du nombre des Th (panneau de droite), lorsque la fonction d'inoculation est $In_2(t)$, $k_2 = 0.3$ (ligne rouge) et $k_2 = 2$ (ligne bleue).

Le cas symétrique est $k_1 < k_2$, à savoir $k_1 = k_3 \in \{0.1, 1, 2\}$ et $k_2 = 3$. Dans le deuxième intervalle de temps, l'injection se fait avec un taux k_2 supérieur aux autres intervalles d'injection. Ce protocole aboutit à l'épuisement des cellules cancéreuses lorsque $k_1 \geq 1$. De plus les stimulations du système immunitaire sont moins fortes que dans le cas précédent (voir figure.3.9).

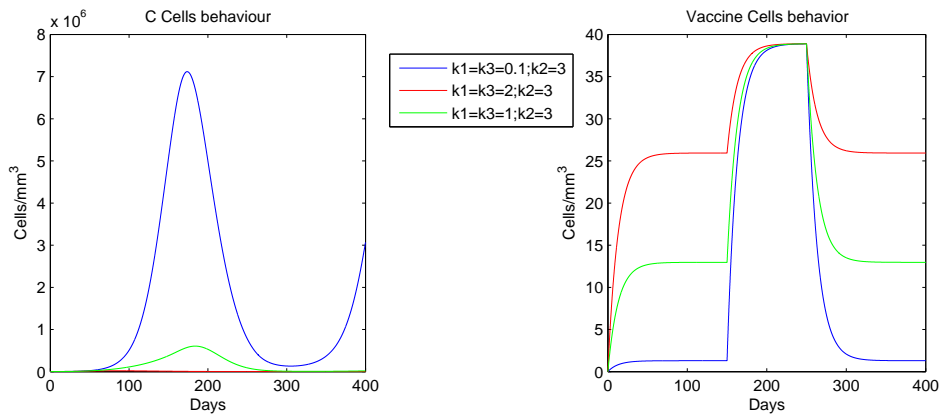


figure.3.8 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses (panneau gauche) et évolution temporelle du nombre des cellules du vaccin (panneau de droite), lorsque $k_2 = 3$ et $k_1 = 0.1$ (ligne bleue), $k_1 = 1$ (ligne verte) et $k_1 = 2$ (ligne rouge).

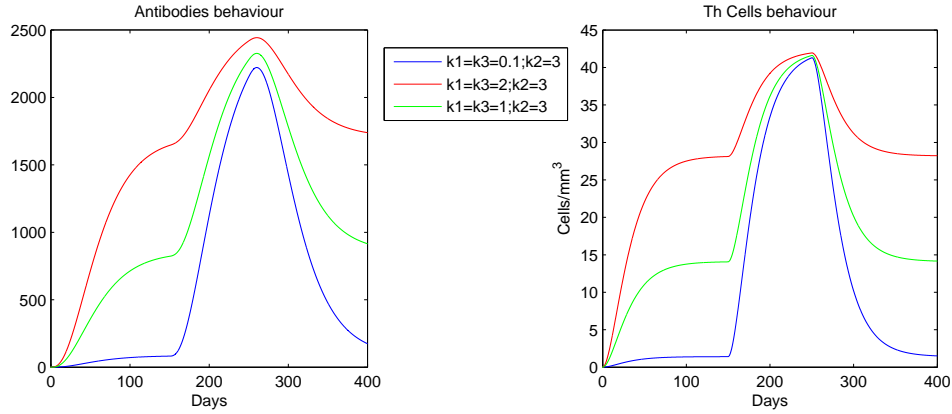


figure.3.9 : Évolution temporelle du nombre des Anticorps (panneau gauche) et Évolution temporelle du nombre des Th (panneau de droite), lorsque $k_2 = 3$ et $k_1 = 0.1$ (ligne bleue), $k_1 = 1$ (ligne verte) et $k_1 = 2$ (ligne rouge).

▷ Cas 3 : Considérons dans (3.24) que $k_1 = 3$, $k_2 = 0$ et $k_3 \in \{0.5, 1, 1.5\}$, avec $k_1 > k_3$ et appelons $In_3(t)$ la fonction d'inoculation. Dans le deuxième intervalle de temps, il n'y a pas d'injection de vaccin, dans le troisième intervalle de temps il y a une injection avec un taux k_3 inférieur à celui de l'injection du premier intervalle. Nous choisissons k_1 le taux le plus élevé, utilisé dans le Cas1, où l'épuisement des cellules cancéreuses a été obtenu, comme indiqué dans la figure.3.10. Un taux $k_3 \geq 3$ est nécessaire pour avoir un épuisement total de cellules cancéreuses. Ce protocole est meilleur par rapport au premier parce que le système immunitaire n'est pas tellement stimulé. Voir figure.3.11 et figure.3.12.

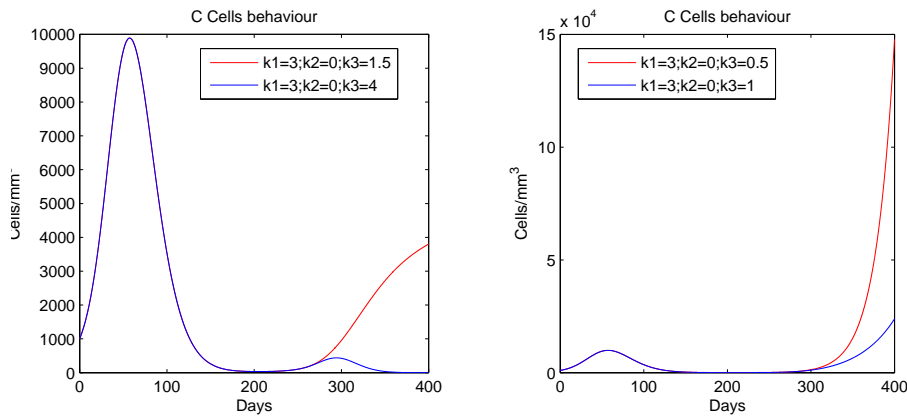


figure.3.10 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses lorsque la fonction d'inoculation est $In_3(t)$ avec $k_1 = 3$, $k_2 = 0$ et $k_3 = 0.5$ (panneau de droite, ligne rouge), $k_3 = 1$ (panneau de droite, ligne bleue), $k_3 = 1.5$ (panneau gauche, ligne rouge) et $k_3 = 4$ (panneau gauche, ligne bleue).

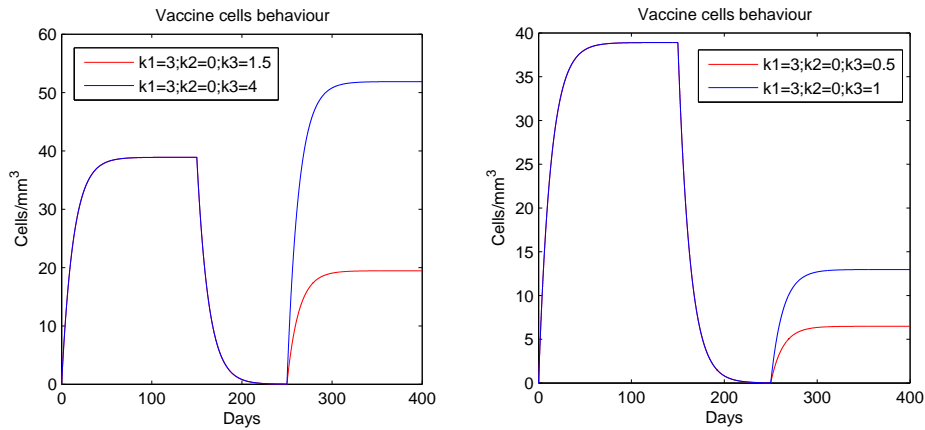


figure.3.11 : Évolution temporelle du nombre des cellules du vaccin lorsque la fonction d'inoculation est $In_3(t)$ avec $k_1 = 3, k_2 = 0$ et $k_3 \in \{0.5, 1, 1.5, 4\}$

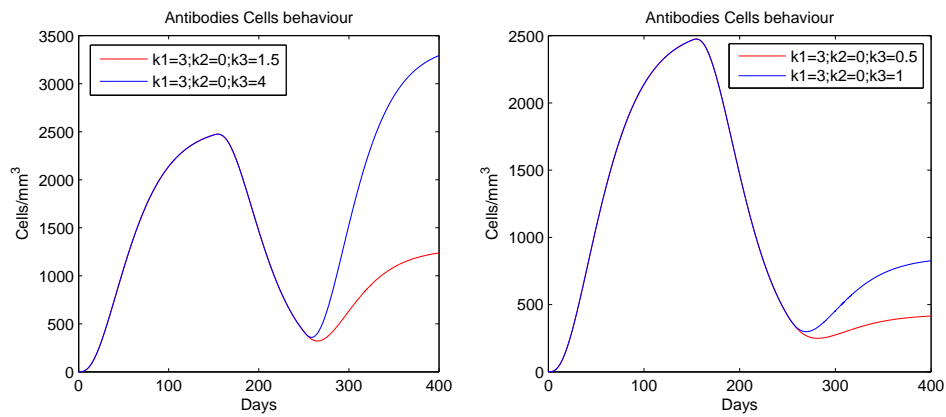


figure.3.12 : Évolution temporelle du nombre des anticorps Ab lorsque la fonction d'inoculation est $In_3(t)$ avec $k_1 = 3, k_2 = 0, k_3 \in \{0.5, 1, 1.5, 4\}$

Le cas symétrique est $k_1 < k_3$. La figure.3.13 (panneau de droite) montre l'évolution temporelle du nombre de cellules cancéreuses quand $k_3 = 3$ et $k_1 \in \{0.5, 1\}$. Ce protocole aboutit toujours à l'épuisement de cellules cancéreuses, mais exige une haute stimulation du système immunitaire dans la dernière phase de l'expérience ; voir figure.3.14.

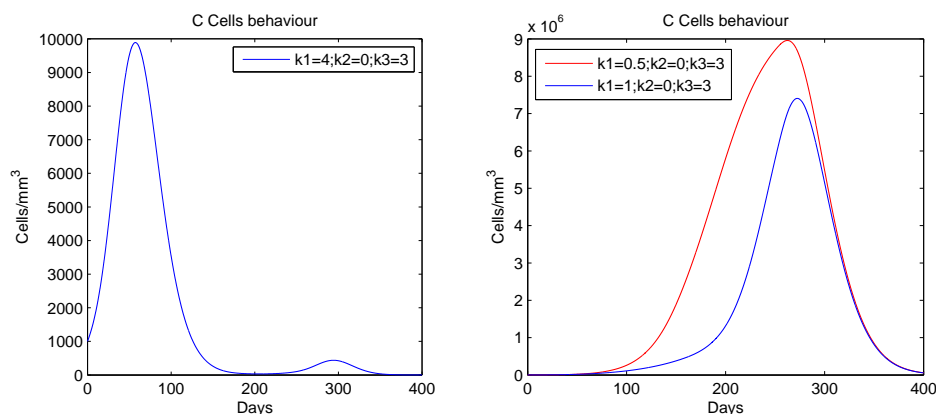


figure.3.13 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses lorsque $k_1 \in \{0.5, 1\}$, $k_2 = 0$, $k_3 = 3$ (panneau de droite), et $k_1 = 4$, $k_2 = 0$, $k_3 = 3$ (panneau gauche).

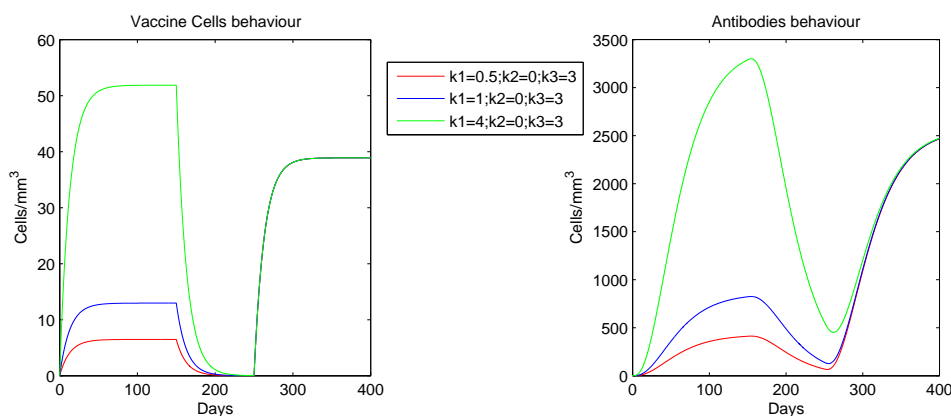


figure.3.14 : Évolution temporelle du nombre des anticorps (panneau de droite) et Évolution temporelle du nombre des cellules du vaccin (panneau gauche), lorsque $k_2 = 0$, $k_3 = 3$ et $k_1 = 0.5$ (ligne rouge), $k_1 = 1$ (ligne bleue) et $k_1 = 4$ (ligne verte).

Il faut souligner que le choix du meilleur protocole de vaccination dépend de la qualité du système immunitaire du patient.

Remarque 3.2. Le système immunitaire humain et sa compétition avec la tumeur sont extrêmement complexes, impliquant des centaines de types cellulaires distincts ainsi que des molécules. Les modèles qui essaient d'inclure une grande proportion de cette complexité sont les modèles à base d'agents. Un modèle multi-agents des réponses du système immunitaire, nommé *SimTriplex*, a été développé pour essayer de trouver un protocole de vaccination minimal assurant la protection contre le cancer. *SimTriplex* représente une bonne approximation du scénario biologique et peut être utilisé sans restrictions.

La comparaison des comportements qualitatifs et quantitatifs des cellules cancéreuses décrites par *SimTriplex* avec ceux obtenus numériquement par le modèle mathématique (3.1), a

été faite en considérant trois différents protocoles de vaccination : "Untreated protocol" (aucune vaccination), le "Early protocol" (composé par deux vaccinations hebdomadaires suivies de deux semaines de repos ; ce cycle est répété pendant les trois premiers mois) et le "Chronic protocol" (le même cycle de vaccination du "early protocol" mais répété pour toute la durée de l'expérience). Le protocole chronique a pu stabiliser la compétition entre système immunitaire et cancer, ainsi le nombre de cellules cancéreuses a pu être ramené vers des niveaux bas, loin du risque de la formation du carcinome in-situ [8].

Il faut souligner qu'il y a très peu de résultats expérimentaux ou cliniques comparés avec les prédictions des modèles mathématiques et informatiques.

Chapitre 4

Application de la vaccination par impulsion au modèle du virus

VIH

Le VIH, ou virus de l'immunodéficience humaine, est un virus qui peut causer une maladie appelée SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). L'infection au VIH atteint le système immunitaire. Si elle n'est pas traitée, des infections anodines, comme une grippe ou une bronchite, peuvent s'aggraver, devenir très difficiles à traiter ou même entraîner le décès. De plus, le risque de cancer est aussi accru.

Ce qui distingue le VIH des autres virus, c'est qu'il atteint le système immunitaire en prenant le contrôle des cellules Th , qui ont pour rôle de coordonner la réponse immunitaire lorsqu'un virus se présente. Lorsque le VIH utilise les cellules Th pour se propager, il les endommage et les détruit. Ce faisant, le VIH mine de l'intérieur le système immunitaire.

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

Ici, nous allons modéliser la situation où les Tc peuvent effectivement contrôler l'infection virale par la réduction du nombre de cellules infectées, en administrant le vaccin (présentant des épitopes viraux corrects) à des intervalles réguliers. Supposons un modèle d'équations différentielles impulsives impliquant des cellules $CD4^+T_{helper}$ infectées et des cellules Tc , sous l'effet de la vaccination par impulsions administrée à des intervalles réguliers, qui active les Tc .

L'utilisation d'équations différentielles impulsives a été récemment proposée pour modéliser

la dynamique des concentrations de médicaments pendant la thérapie antirétrovirale [12], [13].

4.1 Modèle mathématique

Soit Th la densité de la population des cellules $CD4^+T_{helper}$ infectées et soit Tc la densité des lymphocytes T-cytotoxiques dans le corps. Dans un but de simplification, considérons que les cellules Th infectées sont produites avec un taux constant " π ". Cette considération est raisonnable lorsque la quantité de virus libre est constante, comme dans la période cliniquement asymptomatique de l'infection; elle devient moins raisonnable dans les premiers et derniers stades de l'infection. Les cellules Th infectées meurent avec un taux de mortalité " β_1 " et elles sont détruites par les Tc avec un taux " p ", proportionnel à la densité de chacune des populations [44].

Les Tc prolifèrent avec un taux " α " proportionnel à la densité de la population Tc et aux cellules infectées Th , et meurent avec un taux de mortalité " β_2 ".

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

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

Ainsi, le modèle s'écrit comme suit [39] :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dTh}{dt}(t) = \pi - \beta_1 Th(t) - pTc(t) Th(t) & t \neq t_k, \\ \frac{dTc}{dt}(t) = \alpha Tc(t) Th(t) - \beta_2 Tc(t) & t \neq t_k, \\ \Delta Tc = \widetilde{Tc} & t = t_k. \end{array} \right. \quad (4.1)$$

où t_k ($k = 1, 2, \dots$) sont les temps des vaccinations et \widetilde{Tc} représente la dose du vaccin qui va permettre de stimuler un certain nombre de Tc .

L'effet impulsif est défini par

$$\Delta Tc = Tc(t_k^+) - Tc(t_k^-) = \widetilde{Tc},$$

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

4.2 Système sans vaccination

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

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

$$(Th_0, Tc_0) = \left(\frac{\pi}{\beta_1}, 0\right), \text{ l'équilibre trivial}$$

$$(Th^*, Tc^*) = \left(\frac{\beta_2}{\alpha}, \frac{\alpha\pi - \beta_2\beta_1}{p\beta_2}\right), \text{ l'équilibre non-trivial.}$$

De plus, les isoclines verticales et horizontales du modèle non-impulsif sont données par :
 $Tc = 0$, $Th = \frac{\beta_2}{\alpha}$ et $Th = \frac{\pi}{\beta_1 + pTc}$.

Lemme 4.1. L'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable si et seulement si l'équilibre non-trivial n'est pas dans le plan positif. L'équilibre non-trivial du modèle non-impulsif est globalement asymptotiquement stable s'il se trouve dans le plan positif.

Démonstration. Tout d'abord, notons que l'équilibre non-trivial est positif seulement si

$$\alpha\pi - \beta_2\beta_1 > 0.$$

Posons $F(Th, Tc) = \pi - \beta_1Th - pTcTh$ et $G(Th, Tc) = \alpha TcTh - \beta_2Tc$

La matrice Jacobienne associée au système non-impulsif est

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial Th} & \frac{\partial F}{\partial Tc} \\ \frac{\partial G}{\partial Th} & \frac{\partial G}{\partial Tc} \end{pmatrix}$$

$$J = \begin{pmatrix} -\beta_1 - pTc & -pTh \\ \alpha Tc & \alpha Th - \beta_2 \end{pmatrix}$$

Au voisinage de l'équilibre trivial $(Th_0, Tc_0) = \left(\frac{\pi}{\beta_1}, 0\right)$, nous avons

$$J|_{(Th_0, Tc_0)} = \begin{pmatrix} -\beta_1 & -\frac{p\pi}{\beta_1} \\ 0 & \frac{\alpha\pi}{\beta_1} - \beta_2 \end{pmatrix}.$$

Les deux valeurs propres associées à la matrice jacobienne J , sont données par

$$\lambda_1 = -\beta_1 < 0$$

et

$$\lambda_2 = \frac{\alpha\pi}{\beta_1} - \beta_2.$$

Alors l'équilibre trivial $(\frac{\pi}{\beta_1}, 0)$ est instable si et seulement si

$$\alpha\pi - \beta_2\beta_1 > 0,$$

ce qui confirme l'existence de l'équilibre non-trivial $(\frac{\beta_2}{\alpha}, \frac{\alpha\pi - \beta_2\beta_1}{p\beta_2})$.

Concernant la stabilité de l'équilibre non-trivial (Th^*, Tc^*) , par le même raisonnement, nous avons :

$$J |_{(Th^*, Tc^*)} = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha\pi}{\beta_2} & -\frac{p\beta_2}{\alpha} \\ \frac{\alpha}{\beta_2 p}(\alpha\pi - \beta_2\beta_1) & 0 \end{pmatrix}.$$

$$\det J |_{(Th^*, Tc^*)} = \alpha\pi - \beta_2\beta_1 > 0,$$

$$\text{tr } J |_{(Th^*, Tc^*)} = -\frac{\alpha\pi}{\beta_2} < 0.$$

Cette matrice a une trace négative et un déterminant positif, par conséquent les valeurs propres sont strictement négatives et donc le point d'équilibre (Th^*, Tc^*) est localement stable s'il est dans le plan positif.

Afin de démontrer que le point d'équilibre (Th^*, Tc^*) est globalement stable, nous allons appliquer le critère négatif de Dulac. A cet effet définissons la fonction $B(Th, Tc)$ comme suit :

$$B(Th, Tc) = \frac{1}{Th Tc}.$$

Alors,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial Th}(BF) + \frac{\partial}{\partial Tc}(BG) &= \frac{\partial}{\partial Th} \left[\frac{\pi - \beta_1 Th - \alpha Tc Th}{Tc Th} \right] + \frac{\partial}{\partial Tc} \left[\frac{\alpha Tc Th - \beta_2 Tc}{Tc Th} \right], \\ &= -\frac{\pi}{Tc Th^2} < 0. \end{aligned}$$

Puisque cette valeur n'est pas identiquement nulle et ne change pas de signe dans le plan positif, il résulte du critère de Dulac qu'il n'y a aucune orbite périodique dans le plan positif. Par conséquent, le point d'équilibre (Th^*, Tc^*) est globalement asymptotiquement stable. \square

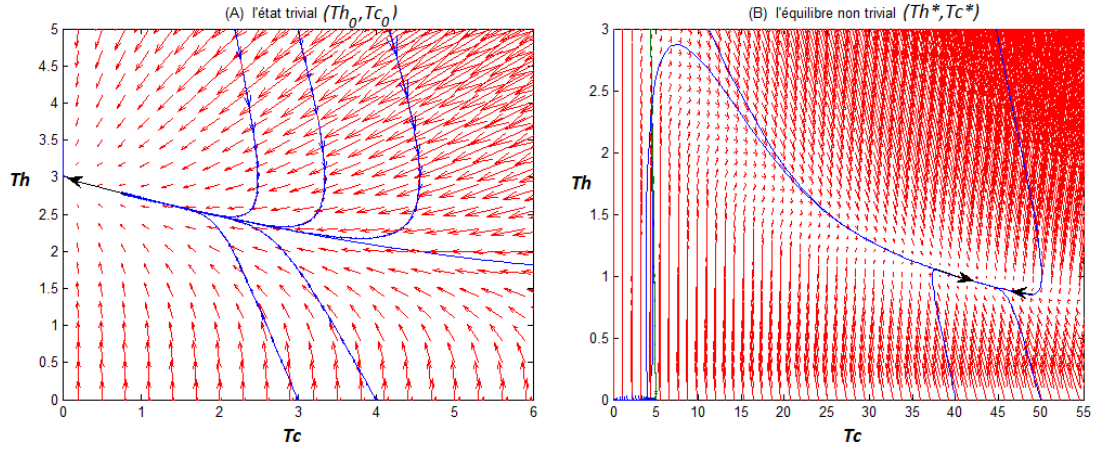


figure.5.1 : Portraits de phase du système non impulsif, illustrant la stabilité de l'équilibre dans le plan positif. (A) Lorsque le point d'équilibre non-trivial n'est pas dans le plan positif, le point d'équilibre trivial est stable. (B) Quand le point d'équilibre non-trivial est dans le plan positif, l'équilibre trivial est instable et le non-trivial est stable.

4.3 Système avec vaccination

Nous nous intéressons, maintenant, à l'étude du modèle impulsif (4.1). On définit " τ " comme étant la période de vaccination, supposée constante. L'administration du vaccin se fait aux temps t_k ($k = 1, 2, \dots, n$), d'où $\tau \equiv t_{k+1} - t_k$.

Alors nous pouvons définir

$$T_{int} = e^{\int_0^\tau (\alpha Th(u) - \beta_2) du}$$

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

Théorème 4.1. Le modèle (4.1) a une orbite périodique impulsive positive avec une impulsion par période. Dans la période impulsive, les extrémités de cette orbite périodique satisfont :

$$Tc(t_k^-) = \frac{\widetilde{Tc} T_{int}}{1 - T_{int}},$$

$$Tc(t_k^+) = \frac{\widetilde{Tc}}{1 - T_{int}}.$$

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

Démonstration. Intégrons la deuxième équation du système (4.1)

$$\int_0^t \frac{dTc}{Tc} = \int_0^t (\alpha Th(u) - \beta_2) du,$$

ainsi

$$Tc(t) = Tc(0) e^{\int_0^t (\alpha Th(u) - \beta_2) du}.$$

Il s'ensuit que

$$Tc(\tau^-) = Tc(0) T_{int}, \tag{4.2}$$

et

$$Tc(\tau^+) = Tc(0) T_{int} + \widetilde{Tc}. \tag{4.3}$$

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

$$Tc(t) = \frac{\widetilde{Tc} e^{\int_0^t (\alpha Th(u) - \beta_2) du}}{1 - T_{int}}. \tag{4.4}$$

Par conséquent,

$$Tc(\tau^-) = \frac{\widetilde{Tc} T_{int}}{1 - T_{int}},$$

et

$$\begin{aligned} Tc(\tau^+) &= \frac{\widetilde{Tc} T_{int}}{1 - T_{int}} + \widetilde{Tc} \\ &= Tc(0). \end{aligned}$$

Il s'ensuit que (4.4) définit une orbite périodique impulsive sur $0 < t < \tau$, avec une impulsion par cycle. Les extrémités de cette orbite sont

$$\frac{\widetilde{Tc}}{1 - T_{int}} \quad \text{et} \quad \frac{\widetilde{Tc} T_{int}}{1 - T_{int}}.$$

Maintenant, nous allons démontrer que $T_{int} < 1$.

Supposons que $T_{int} \geq 1$, d'où $\int_0^t (\alpha Th(u) - \beta_2) du \geq 0$.

D'après (4.2) et (4.3), nous avons

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

et

$$Tc(\tau^+) = Tc(\tau^-) + \widetilde{Tc},$$

alors

$$Tc(0) = Tc(\tau^-) + \widetilde{Tc}.$$

Ainsi

$$Tc(0) \geq Tc(0) + \widetilde{Tc},$$

ce qui veut dire que \widetilde{Tc} doit être inférieure ou égale à 0, ce qui est absurde car $\widetilde{Tc} > 0$. Par conséquent, nous concluons que l'orbite est positive.

Pour établir la stabilité asymptotique orbitale de l'orbite périodique et de la phase asymptotique, appliquons la théorie impulsive de Floquet [6] au système (4.1). Calculons le multiplicateur non-trivial impulsif de Floquet [6].

Soit ψ la fonction implicite (différentiable) définie par :

$$\left\{ \psi(Th(t), Tc(t)) = 0 : t = t_k \right\}$$

Définissons le système (4.1) sous la forme suivante :

$$\begin{cases} P(Th, Tc) = \pi - \beta_1 Th - p Tc Th \\ Q(Th, Tc) = \alpha Tc Th - \beta_2 Tc \\ \Delta Th = a(Th, Tc) = 0 \\ \Delta Tc = b(Th, Tc) = \widetilde{Tc} \end{cases}$$

Soit $(\xi(t), \eta(t))$ l'orbite périodique impulsive, alors

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

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

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

Par conséquent, le multiplicateur non-trivial de Floquet [39] est

$$\mu_2 = \Delta_1 \exp\left[\int_0^\tau \left(\frac{\partial P}{\partial Th}(\xi(t), \eta(t)) + \frac{\partial Q}{\partial Tc}(\xi(t), \eta(t))\right) dt\right], \quad (4.5)$$

où

$$\Delta_1 = \frac{P_+ \left(\frac{\partial b}{\partial Tc} \frac{\partial \phi}{\partial Th} - \frac{\partial b}{\partial Th} \frac{\partial \phi}{\partial Tc}\right) + Q_+ \left(\frac{\partial a}{\partial Th} \frac{\partial \phi}{\partial Tc} - \frac{\partial a}{\partial Tc} \frac{\partial \phi}{\partial Th} + \frac{\partial \phi}{\partial Tc}\right)}{P \frac{\partial \phi}{\partial Th} + Q \frac{\partial \phi}{\partial Tc}}; \quad (4.6)$$

$P, Q, \frac{\partial b}{\partial Tc}, \frac{\partial b}{\partial Th}, \frac{\partial a}{\partial Tc}, \frac{\partial a}{\partial Th}, \frac{\partial \phi}{\partial Th}$ et $\frac{\partial \phi}{\partial Tc}$ sont calculés au point $(\xi(t_k^-), \eta(t_k^-))$, et $P_+ = P(\xi(t_k^+), \eta(t_k^+))$, $Q_+ = Q(\xi(t_k^+), \eta(t_k^+))$.

Ainsi, nous avons

$$\begin{aligned} P_+ &= \pi - \beta_1 \xi(t_k^-) - p \eta(t_k^+) \xi(t_k^-), \\ P &= \pi - \beta_1 \xi(t_k^-) - p \eta(t_k^-) \xi(t_k^-), \\ Q_+ &= \alpha \eta(t_k^+) \xi(t_k^-) - \beta_2 \eta(t_k^+), \\ Q &= \alpha \eta(t_k^-) \xi(t_k^-) - \beta_2 \eta(t_k^-). \end{aligned}$$

Puisque $\frac{\partial b}{\partial T_c} = \frac{\partial b}{\partial T_h} = \frac{\partial a}{\partial T_h} = \frac{\partial a}{\partial T_c} = 0$, nous obtenons

$$\Delta_1 = \frac{P_+ \frac{\partial \phi}{\partial T_h} + Q_+ \frac{\partial \phi}{\partial T_c}}{P \frac{\partial \phi}{\partial T_h} + Q \frac{\partial \phi}{\partial T_c}}.$$

De plus

$$\begin{aligned} Q_+ T_{int} &= \alpha \eta(t_k^+) \xi(t_k^+) T_{int} - \beta_2 \eta(t_k^+) T_{int} \\ &= \alpha \eta(t_k^-) \xi(t_k^+) - \beta_2 \eta(t_k^-) \end{aligned}$$

Vu que $\xi(t_k^+) = \xi(t_k^-)$, nous avons

$$Q_+ T_{int} = Q. \quad (4.7)$$

D'autre part, nous avons

$$P_+ T_{int} = (\pi - \beta_1 \xi(t_k^-)) T_{int} - p \eta(t_k^+) \xi(t_k^-) T_{int}, \quad (4.8)$$

$$= (\pi - \beta_1 \xi(t_k^-)) T_{int} - p \eta(t_k^-) \xi(t_k^-). \quad (4.9)$$

Puisque $\eta(t_k^-) = \eta(t_k^+) T_{int}$, et comme $\frac{dT_h}{dt}(t_k^-) > 0$ alors

$$\pi - \beta_1 \xi(t_k^-) > p \eta(t_k^-) \xi(t_k^-) > 0. \quad (4.10)$$

Donc

$$P_+ T_{int} < P. \quad (4.11)$$

Puisque $T_{int} < 1$, et d'après (4.8) et (4.11) :

$$\Delta_1 = \frac{P_+ \frac{\partial \phi}{\partial T_h} + Q_+ \frac{\partial \phi}{\partial T_c}}{P \frac{\partial \phi}{\partial T_h} + Q \frac{\partial \phi}{\partial T_c}},$$

$$\Delta_1 < \frac{1}{T_{int}}.$$

Nous avons donc

$$\begin{aligned} \mu_2 &< \frac{1}{T_{int}} \exp\left(\int_0^\tau \left(\frac{\partial P}{\partial T_h}(\xi(t), \eta(t)) + \frac{\partial Q}{\partial T_c}(\xi(t), \eta(t))\right) dt\right), \\ &< \frac{1}{T_{int}} \exp\left(\int_0^\tau (-\beta_1 - p\eta(t)) du\right) \exp\left(\int_0^\tau (\alpha \xi(t) - \beta_2) du\right), \\ &< \exp\left(\int_0^\tau (-\beta_1 - p\eta(t)) du\right). \end{aligned}$$

Puisque $\exp(-\int_0^\tau (\beta_1 + p\eta(t))du) < 1$ alors

$$\mu_2 < 1.$$

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

Théorème 4.2. Définissons le nombre moyen des cellules Th -infectées pendant un cycle de l'orbite périodique impulsive par

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

Alors, sur l'orbite périodique impulsive donnée dans le théorème précédent, nous avons

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} T_{av} = \lim_{\widetilde{Tc} \rightarrow +\infty} T_{av} = 0. \quad (4.12)$$

Démonstration. Nous savons que $Th(t_k^-) = Th(t_k^+) = Th(t_k)$. Il s'ensuit que, pour tout k ,

$$\begin{aligned} \frac{dTh}{dt}(t_k^-) &= \pi - \beta_1 Th(t_k) - p Tc(t_k^-) Th(t_k), \\ &= \pi - \beta_1 Th(t_k) - p(Tc(t_k^+) - \widetilde{Tc}) Th(t_k), \\ &= \pi - \beta_1 Th(t_k) - p Tc(t_k^+) Th(t_k^+) + p \widetilde{Tc} Th(t_k), \end{aligned}$$

et

$$\frac{dTh}{dt}(t_k^+) = \pi - \beta_1 Th(t_k) - p Tc(t_k^+) Th(t_k).$$

D'où

$$\frac{dTh}{dt}(t_k^-) = \frac{dTh}{dt}(t_k^+) + p \widetilde{Tc} Th(t_k).$$

Ainsi

$$\frac{dTh}{dt}(t_k^+) < \frac{dTh}{dt}(t_k^-). \quad (4.13)$$

En outre, dans la plan positif $\frac{dTh}{dt} = 0$ seulement si $Th = \frac{\pi}{\beta_1 + p Tc}$ (isoclines). Ainsi, puisque $\frac{dTc}{dt} < 0$ dans chaque cycle, il s'ensuit que Th admet au plus un point d'inflexion par cycle et d'après (4.13) ce point d'inflexion doit être un minimum et $\frac{dTh}{dt}(t_k^-) > 0$.

Ensuite, notons que

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} Tc(\tau^+) = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\widetilde{Tc}}{1 - e^{\int_0^\tau (\alpha Th(u) - \beta_2) du}} = +\infty,$$

et

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} Tc(\tau^-) = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\widetilde{Tc} e^{\int_0^\tau (\alpha Th(u) - \beta_2) du}}{1 - e^{\int_0^\tau (\alpha Th(u) - \beta_2) du}} = +\infty.$$

Nous avons

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

Supposons que

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} Th(\tau) \neq 0,$$

alors

$$\begin{aligned} \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{dTh}{dt}(\tau) &= \lim_{\tau \rightarrow 0} (\pi - \beta_1 Th(\tau) - p Tc(\tau) Th(\tau)), \\ &= -\infty. \end{aligned}$$

Il s'agit d'une contradiction car $\frac{dTh}{dt}(\tau) > 0$ pour $\tau > 0$. Il s'ensuit que

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} Th(\tau) = 0,$$

alors

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} T_{av} = 0.$$

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

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

Ainsi

$$\begin{aligned} \lim_{\widetilde{Tc} \rightarrow +\infty} \frac{dTh}{dt} &= \lim_{\widetilde{Tc} \rightarrow +\infty} (\pi - \beta_1 Th - p Tc Th), \\ &= -\infty. \end{aligned}$$

d'où

$$\lim_{\widetilde{Tc} \rightarrow +\infty} Th = 0.$$

Par conséquent

$$\lim_{\tilde{T}_c \rightarrow +\infty} T_{av} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \lim_{\tilde{T}_c \rightarrow +\infty} Th(u) du,$$

$$\lim_{\tilde{T}_c \rightarrow +\infty} T_{av} = 0.$$

□

4.4 Simulation et discussion

Après avoir étudié le modèle mathématique décrivant un protocole de vaccination qui stimule régulièrement les lymphocytes T-cytotoxiques, où la dose du vaccin ainsi que les intervalles de vaccinations sont constants, nous avons illustré les résultats de cette étude par quelques simulations numériques utilisant des valeurs récupérées de la littérature [39], (voir *Table.3*).

Paramètre	Définition	Valeur	unité
π	Taux de production des <i>Th</i> infectées	1.5	<i>cellules</i> j^{-1} μL^{-1}
β_1	Taux de mortalité des <i>Th</i> infectées	0.5	j^{-1}
p	Taux des <i>Th</i> infectées détruites par les <i>Tc</i>	0.05	μL <i>cellules</i> $^{-1}$ j^{-1}
α	Taux de prolifération des <i>Tc</i>	0.067	μL <i>cellules</i> $^{-1}$ j^{-1}
β_2	Taux de mortalité des <i>Tc</i>	0.2	j^{-1}
Th_0	Valeur initiale de la concentration des <i>Th</i>	2.8	<i>cellules</i> / μL
TC_0	Valeur initiale de la concentration des <i>Tc</i>	1.7	<i>cellules</i> / μL

Table.3 : Valeurs des paramètres utilisées dans la simulation numérique du modèle (4.1)

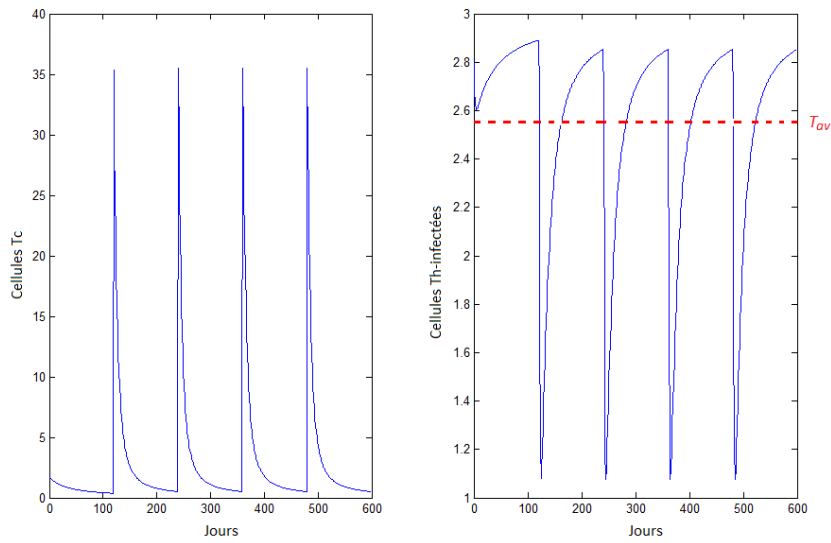


figure.5.2 : Stimulation du système immunitaire par le vaccin chaque 120 jours. Une stimulation des T_c par 35 cellules/ μL tous les 120 jours donne une concentration moyenne de 2.55 cellules/ μL de cellules Th -infectées.

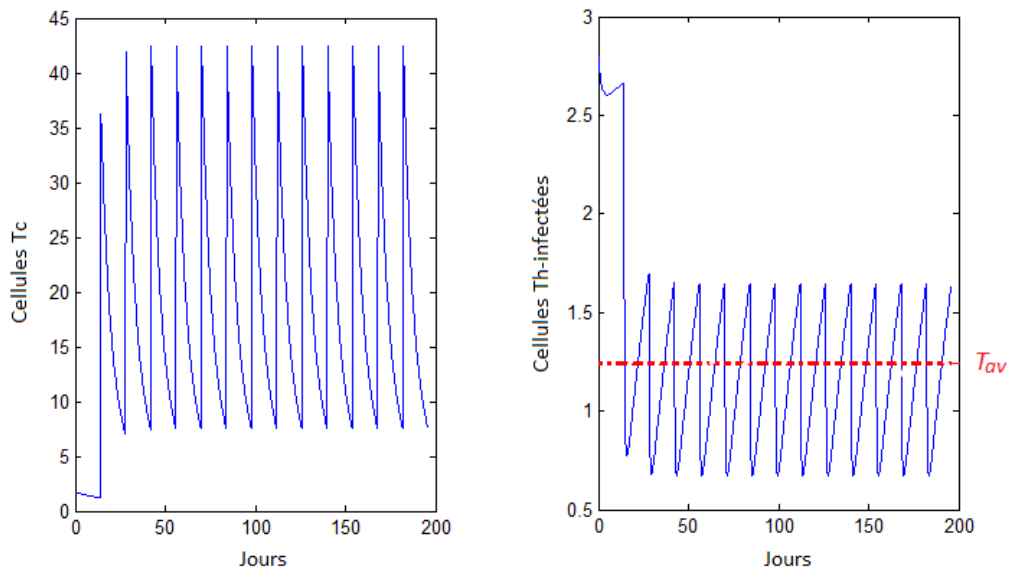


figure.5.3 : Stimulation du système immunitaire par le vaccin chaque 14 jours. Une stimulation des T_c par 35 cellules/ μL tous les 14 jours donne une concentration moyenne de 1.26 cellules/ μL de cellules Th -infectées.

Notons que *figure.5.3* illustre bien la convergence de l'orbite périodique impulsive par le fait que la concentration des cellules *Th*-infectées a pu être maintenue à un niveau bas avec une vaccination suffisamment fréquente. Cependant, il convient de noter qu'il s'agit d'un intervalle de vaccination extrêmement court, ce qui n'est pas très réaliste.

Pour explorer la sensibilité des résultats aux variations des paramètres, nous avons fait varier chaque paramètre individuellement en gardant les autres paramètres à leurs valeurs moyennes.

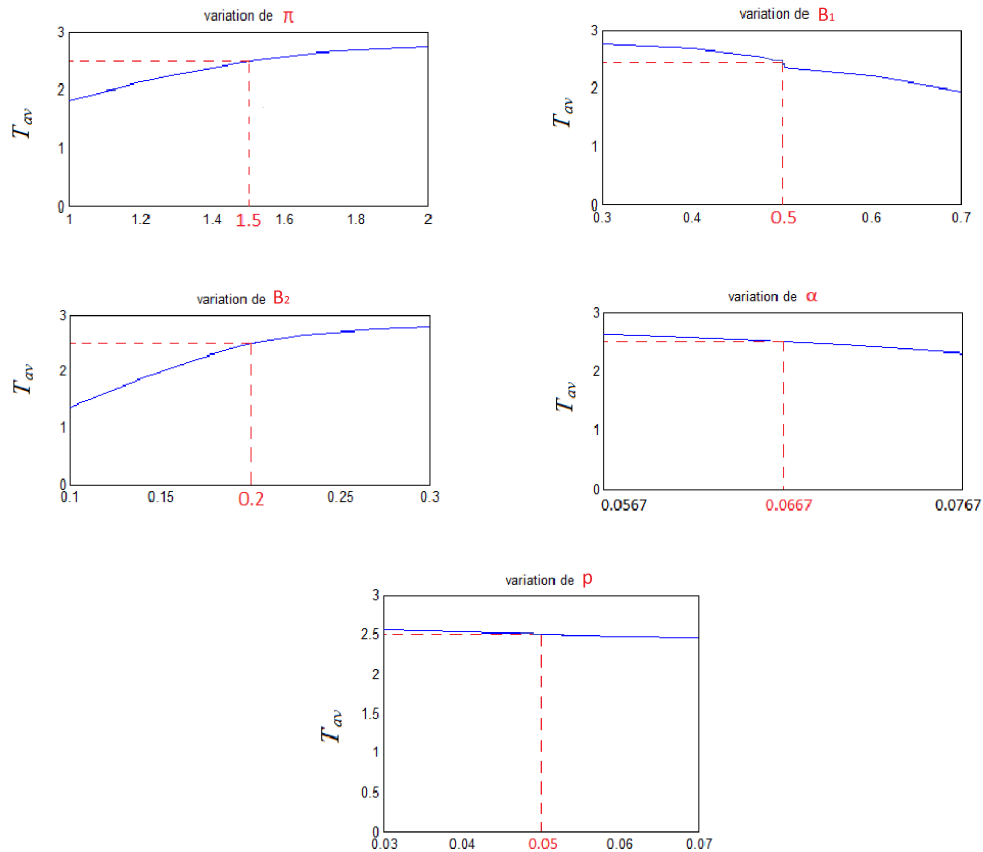


figure.5.4 : Sensibilité de la variation des paramètres. Les valeurs moyennes mentionnées dans les axes des paramètres sont données dans Table.3. Si la valeur de β_1 , p ou α augmente, alors le nombre moyen de cellules *Th*-infectées est réduit légèrement, par contre de petites variations sur π ou β_2 mènent à des effets considérables sur les résultats.

Nous avons supposé que l'effet de la vaccination est instantané, alors qu'en réalité la stimulation cellulaire des lymphocytes T-cytotoxiques *Tc* prend du temps (environ 10 jours) et donc le changement dans la concentration du *Tc* n'est pas immédiat, ce qui mène éventuellement à introduire le retard.

Chapitre 5

Les effets de la vaccination par impulsion sur le carcinome mammaire

Inspiré du modèle mathématique proposé dans [8], nous proposons dans ce chapitre l'étude d'une stratégie alternative, explorant la compétition entre le système immunitaire et les cellules du carcinome mammaire sous l'effet de la vaccination par impulsion du vaccin Triplex, dans le but d'obtenir une relation entre la période de vaccination et la dose du vaccin permettant la destruction des cellules cancéreuses [1].

Notre modèle décrit à la fois les réponses humorale et cellulaire du système immunitaire contre les cellules cancéreuses.

La théorie des équations différentielles impulsives [14], [15], [16] nous aide dans notre étude sur la vaccination par pulsation.

5.1 Le modèle

Notre modèle considère que le vaccin Triplex est administré par impulsion à des temps fixés. Le modèle prend en compte des suppositions immunologiques simplifiées, basées sur ce qui suit :

Les populations cellulaires impliquées dans le modèle sont : les cellules T-helper "*Th*", les anticorps "*Ab*", les cellules T-cytotoxiques "*Tc*" et les cellules cancéreuses "*C*".

Vu que les cellules cancéreuses "*C*" éludent l'apoptose et prolifèrent avec un taux α_1 , leur nombre croît vers un seuil de saturation donné C_{max} . Les cellules cancéreuses *C* sont éliminées par des cellules T-cytotoxiques *Tc* avec un taux β_4 et par des anticorps *Ab* avec un taux β_5 via le mécanisme "ADCC" (antibody-dependent cellular cytotoxicity). Le taux β_6 est utilisé pour

prendre en compte la mortalité des cellules C provoquée par d'autres cellules immunitaires.

Les anticorps Ab sont les molécules effectrices principales de l'immunité humorale. La croissance du nombre de cellules B sécrétant Ab est améliorée par les cellules Th activées à travers le paramètre α_2 et est soumise à la dégradation naturelle avec un taux de mortalité β_2 . Les cellules Th meurent avec un taux de mortalité β_1 .

Les cellules Cytotoxiques Tc dépendent principalement du vaccin Triplex [29]. Ce vaccin est réalisé avec des antigènes allogenic MHC-I pour favoriser la reconnaissance d'ordre antigénique par les cellules Tc . Le paramètre α_3 représente la duplication des cellules Tc , sachant que cette duplication est indirectement stimulée par les cellules Th . Les cellules Tc meurent avec un taux noté β_3 .

Nous supposons que les cellules Th et Tc sont stimulées par le vaccin aux temps fixés nT . p est un nombre défini de cellules Th et Tc réagissant au vaccin.

Dans notre étude, nous supposons que l'effet du vaccin est instantané, aboutissant à un système d'équations différentielles impulsives, dont les solutions sont continues pour $t \neq nT$ et subissent un changement instantané quand $t = nT$.

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

Ainsi, le problème principal considéré est l'étude du comportement asymptotique de la solution du modèle suivant :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dTh}{dt}(t) = -\beta_1 Th(t), & t \neq nT \\ Th(nT) = Th(nT^-) + p, & \\ \frac{dAb}{dt}(t) = -\beta_2 Ab(t) + \alpha_2 Th(t), & \\ \frac{dTc}{dt}(t) = -\beta_3 Tc(t) + \alpha_3 Th(t), & t \neq nT \\ Tc(nT) = Tc(nT^-) + p, & \\ \frac{dC}{dt}(t) = (\alpha_1 - \frac{C(t)}{C_{max}})C(t) - (\beta_4 Tc(t) + \beta_5 Ab(t) + \beta_6) C(t), & \end{array} \right. \quad (5.1)$$

avec les conditions initiales suivantes (après mutations génétiques) :

$$\left\{ \begin{array}{l} Th(0) = Ab(0) = 0 \\ C(0) = C_0 \neq 0 \\ Tc(0) = Tc_0 \end{array} \right. \quad (5.2)$$

où nT ($n = 1, 2, \dots$) sont les instants de vaccination.

Les paramètres α_i , pour $i \in \{1, 2, 3\}$, représentent les taux de prolifération due à la naissance

naturelle et aux interactions, et les paramètres β_i , pour $i \in \{1, 2, \dots, 6\}$, représentent les taux de destruction due à la mort naturelle et à la concurrence.

5.2 Analyse du modèle mathématique

Dans cette section, nous décrivons la dynamique de compétition entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses en considérant le cas de la vaccination par impulsion à des intervalles réguliers, dans le but d'étudier le comportement asymptotique des solutions du problème (5.1)-(5.2).

5.2.1 Construction de la solution périodique

Au moment T , nous injectons une quantité de vaccin. Nous cherchons d'abord la solution périodique, des cellules Th , du système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dTh}{dt}(t) = -\beta_1 Th(t) & (n-1)T \leq t < nT, \\ Th(nT) = Th(nT^-) + p. \end{cases}$$

La solution du système précédent est

$$Th(t) = Th((n-1)T) e^{-\beta_1(t-(n-1)T)},$$

ainsi

$$Th(t) = \begin{cases} Th((n-1)T) e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} & \text{si } (n-1)T \leq t < nT, \\ Th((n-1)T) e^{-\beta_1 T} + p & \text{si } t = nT. \end{cases}$$

Posons $Th_n = Th(nT)$, par conséquent

$$Th_n = F(Th_{n-1}) \tag{5.3}$$

avec F définie par

$$F(x) = x e^{-\beta_1 T} + p, \tag{5.4}$$

Il n'est pas difficile de montrer que la suite Th_n est convergente et qu'elle tend vers Th^* . Ainsi, en passant à la limite dans l'équation (5.3) quand n tend vers l'infini, nous obtenons :

$$Th^* = \frac{p}{1 - e^{-\beta_1 T}}. \tag{5.5}$$

Par conséquent la solution périodique est

$$\overline{Th}(t) = \begin{cases} Th^* e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} & \text{si } (n-1)T \leq t < nT, \\ Th^* & \text{si } t = nT. \end{cases} \quad (5.6)$$

satisfait Ensuite, nous cherchons la solution périodique de l'équation d'évolution du nombre de cellules Ab , à savoir

$$\begin{cases} \frac{dAb}{dt}(t) = -\beta_2 Ab(t) + \alpha_2 \overline{Th}(t) & \text{si } (n-1)T \leq t < nT \\ Ab(nT) = Ab(nT^-). \end{cases}$$

D'après (5.6), nous avons

$$\frac{dAb}{dt}(t) = -\beta_2 Ab(t) + \alpha_2 Th^* e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} \quad \text{si } (n-1)T \leq t < nT. \quad (5.7)$$

Supposons que $\beta_1 \neq \beta_2$, en intégrant l'équation (5.7) entre $(n-1)T$ et t , nous obtenons

$$\begin{cases} Ab(t) = Ab((n-1)T)e^{-\beta_2(t-(n-1)T)} + \frac{\alpha_2 Th^*}{\beta_2 - \beta_1} e^{\beta_1(n-1)T} (e^{-\beta_1 t} - e^{(\beta_2 - \beta_1)(n-1)T} \cdot e^{-\beta_2 t}) & (n-1)T \leq t < nT \\ Ab(nT) = Ab((n-1)T)e^{-\beta_2 T} + \frac{\alpha_2 Th^*}{\beta_2 - \beta_1} (e^{-\beta_1 T} - e^{-\beta_2 T}). \end{cases}$$

Posons

$$M = \frac{\alpha_2 Th^*}{\beta_2 - \beta_1} (e^{-\beta_1 T} - e^{-\beta_2 T})$$

et $Ab_n = Ab(nT)$, comme auparavant, nous avons

$$Ab_n = f(Ab_{n-1}) \quad (5.8)$$

avec f définie par

$$f(x) = x e^{-\beta_2 T} + M.$$

En faisant tendre n vers l'infini dans l'équation (5.8), nous obtenons

$$Ab^* = \frac{\alpha_2 p (e^{-\beta_1 T} - e^{-\beta_2 T})}{(\beta_2 - \beta_1) (1 - e^{-\beta_1 T}) (1 - e^{-\beta_2 T})}. \quad (5.9)$$

Donc la solution périodique associée est donnée par

$$\overline{Ab}(t) = \begin{cases} (Ab^* - \frac{\alpha_2 Th^*}{\beta_2 - \beta_1}) e^{-\beta_2(t-(n-1)T)} + \frac{\alpha_2 Th^*}{\beta_2 - \beta_1} e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} & (n-1)T \leq t < nT \\ Ab^* & t = nT \end{cases} \quad (5.10)$$

Dans le cas $\beta_1 = \beta_2$, un calcul simple donne la solution périodique suivante :

$$\overline{Ab}(t) = \begin{cases} (Ab^* + \alpha_2 Th^* \cdot (t - (n-1)T)) e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} & (n-1)T \leq t < nT \\ Ab^* = \frac{\alpha_2 p T e^{-\beta_1 T}}{(1-e^{-\beta_1 T})^2} & t = nT \end{cases}$$

Enfin, nous étudions l'équation d'évolution du nombre de cellules Tc , à savoir

$$\begin{cases} \frac{dTc}{dt}(t) = -\beta_3 Tc(t) + \alpha_3 \overline{Th}(t) & (n-1)T \leq t < nT \\ Tc(nT) = Tc(nT^-) + p. \end{cases}$$

Selon (5.6), nous avons

$$\frac{dTc}{dt}(t) = -\beta_3 Tc(t) + \alpha_3 Th^* e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} \quad (n-1)T \leq t < nT$$

Nous supposons d'abord que $\beta_1 \neq \beta_3$, en intégrant entre $(n-1)T$ et t , nous obtenons

$$\begin{cases} Tc(t) = Tc((n-1)T) e^{-\beta_3(t-(n-1)T)} + \frac{\alpha_3 Th^*}{\beta_3 - \beta_1} e^{\beta_1(n-1)T} (e^{-\beta_1 t} - e^{(\beta_3 - \beta_1)(n-1)T}) \cdot e^{-\beta_3 t} \\ (n-1)T \leq t < nT \\ Tc(nT) = Tc((n-1)T) e^{-\beta_3 T} + \frac{\alpha_3 Th^*}{\beta_3 - \beta_1} (e^{-\beta_1 T} - e^{-\beta_3 T}) + p. \end{cases}$$

Posons

$$K = \frac{\alpha_3 Th^*}{\beta_3 - \beta_1} (e^{-\beta_1 T} - e^{-\beta_3 T}) + p$$

et $Tc_n = Tc(nT)$, par conséquent

$$Tc_n = h(Tc_{n-1}) \tag{5.11}$$

avec h définie par

$$h(x) = x e^{-\beta_3 T} + K.$$

La suite TC_n est convergente et tend vers Tc^* lorsque n tend vers l'infini. Donc

$$Tc^* = \frac{(\alpha_3 + \beta_1 - \beta_3) p e^{-\beta_1 T} - \alpha_3 p e^{-\beta_3 T} + p(\beta_3 - \beta_1)}{(\beta_3 - \beta_1) (1 - e^{-\beta_1 T}) (1 - e^{-\beta_3 T})}. \tag{5.12}$$

Par conséquent la solution périodique associée est

$$\overline{Tc}(t) = \begin{cases} (Tc^* - \frac{\alpha_3 Th^*}{\beta_3 - \beta_1}) e^{-\beta_3(t-(n-1)T)} + \frac{\alpha_3 Th^*}{\beta_3 - \beta_1} e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} & (n-1)T \leq t < nT \\ Tc^* & t = nT \end{cases} \quad (5.13)$$

Dans le cas $\beta_1 = \beta_3$, nous obtenons

$$\overline{Tc}(t) = \begin{cases} (Tc^* + \alpha_3 Th^* \cdot (t - (n-1)T)) e^{-\beta_1(t-(n-1)T)} + p & (n-1)T \leq t < nT \\ Tc^* = \frac{\alpha_3 p T e^{-\beta_1 T} + p}{(1 - e^{-\beta_1 T})^2} & t = nT \end{cases}$$

5.2.2 Stabilité globale de la solution périodique

Dans ce qui suit, nous supposons que $\beta_1 \neq \beta_2$ et $\beta_1 \neq \beta_3$. En linéarisant le système (5.1) au point $(\overline{Th}, \overline{Ab}, \overline{Tc}, 0)$, nous obtenons

$$\begin{cases} \frac{dTh}{dt} = -\beta_1 Th, \\ \frac{dAb}{dt} = -\beta_2 Ab + \alpha_2 Th, \\ \frac{dTc}{dt} = -\beta_3 Tc + \alpha_3 Th, \\ \frac{dC}{dt} = (\alpha_1 - \beta_5 \overline{Ab} - \beta_4 \overline{Tc} - \beta_6) C. \end{cases}$$

Le théorème suivant étudie la stabilité locale.

Théorème 5.1. l'équilibre $(\overline{Th}, \overline{Ab}, \overline{Tc}, 0)$ est localement asymptotiquement stable si

$$\frac{p}{T} > \frac{\beta_1(\alpha_1 - \beta_6)}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_2} + \frac{(\beta_1 + \alpha_3)\beta_4}{\beta_3}} := K^*. \quad (5.14)$$

Démonstration. Selon le théorème de Floquet [24], la stabilité locale des solutions périodiques est déterminée par les valeurs propres associées à la matrice fondamentale $\phi(T)$

$$\phi(T) = \begin{pmatrix} Ab_1 & Ab_2 & Ab_3 & Ab_4 \\ Th_1 & Th_2 & Th_3 & Th_4 \\ Tc_1 & Tc_2 & Tc_3 & Tc_4 \\ C_1 & C_2 & C_3 & C_4 \end{pmatrix}$$

avec

$$\phi(0) = Id_4.$$

Pour la condition initiale suivante :

$$\begin{cases} Ab_1(0) = 1, \\ Th_1(0) = 0, \\ Tc_1(0) = 0, \\ C_1(0) = 0. \end{cases}$$

nous obtenons

$$\begin{cases} Ab_1(t) = e^{-\beta_2 t}, \\ Th_1(t) = 0, \\ Tc_1(t) = 0, \\ C_1(t) = 0. \end{cases}$$

Après un calcul direct, nous obtenons la matrice fondamentale du problème (5.1) suivante

$$\phi(T) = \begin{pmatrix} e^{-\beta_2 T} & Ab_2 & Ab_3 & Ab_4 \\ 0 & e^{-\beta_1 T} & 0 & 0 \\ 0 & Tc_2 & e^{-\beta_3 T} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{\int_0^T H(\sigma) d\sigma} \end{pmatrix}$$

où

$$H(\sigma) = \alpha_1 - \beta_5 \overline{Ab}(\sigma) - \beta_4 \overline{Tc}(\sigma) - \beta_6. \quad (5.15)$$

Les valeurs propres associées sont

$$\begin{cases} \lambda_1 = e^{-\beta_2 T} < 1 \\ \lambda_2 = e^{-\beta_1 T} < 1 \\ \lambda_3 = e^{-\beta_3 T} < 1 \\ \lambda_4 = e^{\int_0^T H(\sigma) d\sigma} \end{cases}$$

Pour affirmer la stabilité locale de la solution périodique, il suffit que $\lambda_4 < 1$.

Supposons au contraire que nous avons $\lambda_4 \geq 1$, ainsi

$$\int_0^T (\alpha_1 - \beta_5 \overline{Ab}(\sigma) - \beta_4 \overline{Tc}(\sigma) - \beta_6) d\sigma \geq 0. \quad (5.16)$$

D'une part, selon (5.5), (5.9) et (5.10), nous avons

$$\int_0^T \overline{Ab}(\sigma) d\sigma = \frac{\alpha_2 p}{\beta_1 \beta_2}, \quad (5.17)$$

d'autre part, de (5.5), (5.12) et (5.13), nous obtenons

$$\int_0^T \overline{Tc}(\sigma) d\sigma = \frac{p(\beta_1(\beta_3 - \beta_1 - \alpha_3) + \alpha_3 \beta_3)}{\beta_1 \beta_3 (\beta_3 - \beta_1)}. \quad (5.18)$$

En combinant (5.16), (5.17) et (5.18), nous obtenons

$$\begin{aligned} \frac{p}{T} &\leq \frac{\alpha_1 - \beta_6}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_1 \beta_2} + \frac{\beta_4 \beta_1 (\beta_3 - \beta_1 - \alpha_3) + \beta_4 \beta_3 \alpha_3}{\beta_1 \beta_3 (\beta_3 - \beta_1)}}, \\ &= \frac{\alpha_1 - \beta_6}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_1 \beta_2} + \frac{\beta_4 (\beta_1 + \alpha_3) (\beta_3 - \beta_1)}{\beta_1 \beta_3 (\beta_3 - \beta_1)}}, \\ &= \frac{\beta_1 (\alpha_1 - \beta_6)}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_2} + \frac{\beta_4 (\beta_1 + \alpha_3)}{\beta_3}}. \end{aligned}$$

Ce qui est en contradiction avec (5.14). □

Remarque 5.1. Observons que si $\alpha_1 \leq \beta_6$ alors $K^* \leq 0$, et dans ce cas, il est inutile de stimuler le système immunitaire. Le nombre de cellules cancéreuses tendra vers zéro sans aucune vaccination, c.à.d $p = 0$, voir (Figure 5). Ce résultat est biologiquement trivial parce qu'il signifie que le taux de décroissance des cellules cancéreuses (mortalité) est plus grand que leur taux de croissance (duplication).

Le théorème suivant affirme la stabilité globale de la solution périodique.

Théorème 5.2. L'équilibre $(\overline{Th}, \overline{Ab}, \overline{Tc}, 0)$ est globalement asymptotiquement stable si

$$\frac{p}{T} > \frac{\beta_1 (\alpha_1 - \beta_6)}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_2} + \frac{(\beta_1 + \alpha_3) \beta_4}{\beta_3}}. \quad (5.19)$$

Démonstration. Tout d'abord, il existe un nombre ξ positif suffisamment petit, tel que

$$\frac{p}{T} > \frac{\beta_1 (\alpha_1 - \beta_6 + \xi)}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_2} + \frac{(\beta_1 + \alpha_3) \beta_4}{\beta_3}} \quad (5.20)$$

selon le Théorème 5.1. Il suffit de montrer que $(\overline{Th}, \overline{Ab}, \overline{Tc}, 0)$ est globalement attractif.

Pour tout $\varepsilon > 0$, et t assez grand, nous avons

$$|Th(t) - \overline{Th}(t)| \leq \varepsilon, \quad |Ab(t) - \overline{Ab}(t)| \leq \varepsilon, \quad \text{and} \quad |Tc(t) - \overline{Tc}(t)| \leq \varepsilon.$$

l'équation d'évolution du nombre de cellules C satisfait

$$C'(t) = \left(\alpha_1 - \frac{C(t)}{C_{max}}\right)C(t) - (\beta_6 + \beta_5 Ab(t) + \beta_4 Tc(t))C(t),$$

alors, pour t assez grand, nous avons

$$C'(t) \leq (\alpha_1 - \beta_6 - \beta_5 \overline{Ab}(t) - \varepsilon) - \beta_4 (\overline{Tc}(t) - \varepsilon) C(t).$$

En posant $\xi = \beta_4 \varepsilon + \beta_5 \varepsilon$, nous obtenons

$$C'(t) \leq (\alpha_1 - \beta_6 + \xi - \beta_5 \overline{Ab}(t) - \beta_4 \overline{Tc}(t)) C(t)$$

et, sachant que $(\alpha_1 - \beta_6 + \xi - \beta_5 \overline{Ab}(t) - \beta_4 \overline{Tc}(t))$ est une fonction périodique, nous avons

$$\ln(C(nT)) - \ln(C((n-1)T)) \leq \int_0^T (\alpha_1 - \beta_6 + \xi - \beta_5 \overline{Ab}(\sigma) - \beta_4 \overline{Tc}(\sigma)) d\sigma.$$

Ainsi

$$C(nT) \leq C((n-1)T) e^{\int_0^T (\alpha_1 - \beta_6 + \xi - \beta_5 \overline{Ab}(\sigma) - \beta_4 \overline{Tc}(\sigma)) d\sigma}.$$

En notant $\theta = e^{\int_0^T (\alpha_1 - \beta_6 + \xi - \beta_5 \overline{Ab}(\sigma) - \beta_4 \overline{Tc}(\sigma)) d\sigma}$, nous avons

$$0 \leq C(nT) \leq \theta C((n-1)T).$$

Ainsi

$$0 \leq C(nT) \leq \theta^n C_0.$$

Pour montrer que $C(nT)$ tend vers 0 quand n va vers l'infini, il suffit de montrer que $\theta < 1$.

En effet, en utilisant (5.17) et (5.18), nous obtenons

$$\int_0^T (\alpha_1 - \beta_6 + \xi - \beta_5 \overline{Ab}(\sigma) - \beta_4 \overline{Tc}(\sigma)) d\sigma = \alpha_1 T - \beta_6 T + \xi T - \beta_5 \frac{\alpha_2 p}{\beta_1 \beta_2} - \beta_4 p \frac{\beta_1 (\beta_3 - \beta_1 - \alpha_3) + \alpha_3 \beta_3}{\beta_1 \beta_3 (\beta_3 - \beta_1)}.$$

Ainsi, si nous supposons que $\theta \geq 1$, alors

$$\alpha_1 T - \beta_6 T + \xi T - \beta_5 \frac{\alpha_2 p}{\beta_1 \beta_2} - \beta_4 p \frac{\beta_1 (\beta_3 - \beta_1 - \alpha_3) + \alpha_3 \beta_3}{\beta_1 \beta_3 (\beta_3 - \beta_1)} \geq 0,$$

ainsi

$$\begin{aligned} \frac{p}{T} &\leq \frac{\alpha_1 - \beta_6 + \xi}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_1 \beta_2} + \frac{\beta_4 \beta_1 (\beta_3 - \beta_1 - \alpha_3) + \beta_4 \beta_3 \alpha_3}{\beta_1 \beta_3 (\beta_3 - \beta_1)}}, \\ &= \frac{\beta_1 (\alpha_1 - \beta_6 + \xi)}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_2} + \frac{(\beta_1 + \alpha_3) \beta_4}{\beta_3}}. \end{aligned}$$

Ceci est une contradiction avec (5.20).

Par conséquent, la solution périodique est globalement attractive. Maintenant en utilisant le Théorème 5.1, la stabilité globale de la solution périodique est prouvée. \square

Remarque 5.2. Nous distinguons les trois cas suivants :

- *Cas 1* : $\beta_1 = \beta_2$

Après calcul nous trouvons,

$$\int_0^T \overline{Ab}(\sigma) d\sigma = \frac{\alpha_2 p}{\beta_1^2},$$

d'où

$$\frac{p}{T} > \frac{\beta_1 (\alpha_1 - \beta_6)}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_1} + \frac{\beta_4 (\beta_1 + \alpha_3)}{\beta_3}}.$$

- *Cas 2* : $\beta_1 = \beta_3$

En employant les mêmes arguments, nous obtenons

$$\int_0^T \overline{Tc}(\sigma) d\sigma = \frac{p(\beta_1 + \alpha_3)}{\beta_1^2},$$

ainsi

$$\frac{p}{T} > \frac{\beta_1 (\alpha_1 - \beta_6)}{\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_2} + \frac{\beta_4 (\beta_1 + \alpha_3)}{\beta_1}}.$$

- *Cas 3* : Si $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3$, (5.19) devient

$$\frac{p}{T} > \frac{(\alpha_1 - \beta_6) \beta_1^2}{\beta_5 \alpha_2 + \beta_4 (\alpha_3 + \beta_1)}.$$

5.3 Temps requis de vaccination

Dans ce qui suit et sans perdre de généralité, nous supposons que $\beta_1 \neq \beta_2$ and $\beta_1 \neq \beta_3$.

De la section précédente, nous savons que (5.19) est une condition nécessaire pour l'éradication des cellules cancéreuses. Il s'ensuit que le nombre de cellules cancéreuses peut être maintenu à un niveau aussi bas que l'on souhaite, par un choix approprié de la dose du vaccin et de la période T .

Nous allons maintenant déterminer la relation entre la dose du vaccin et le temps requis T_{min} à la suppression des cellules cancéreuses. Plus précisément, soit η une précision donnée, le temps T_{min} est tel que :

$$C(T_{min}) \leq \eta. \quad (5.21)$$

Pour des significations biologiques, nous supposons que $C_0 > \eta$. Alors T_{min} est déterminé par le théorème suivant :

Théorème 5.1. En tenant compte de l'équation (5.19), le temps T_{min} requis à l'éradication des cellules cancéreuses est donné par

$$T_{min} > \frac{\ln(\frac{C_0}{\eta})}{\frac{p}{T} (\frac{\beta_5 \alpha_2}{\beta_1 \beta_2} + \frac{\beta_4 (\beta_1 + \alpha_3)}{\beta_1 \beta_3}) + \beta_6 - \alpha_1}. \quad (5.22)$$

Démonstration. Tout d'abord, nous supposons que pour tout $\varepsilon > 0$, $|Th(t) - \overline{Th}(t)| \leq \varepsilon$, $|Ab(t) - \overline{Ab}(t)| \leq \varepsilon$, et $|Tc(t) - \overline{Tc}(t)| \leq \varepsilon$, pour tout $t > 0$. Reprenons l'équation d'évolution du nombre de cellules C

$$C'(t) = (\alpha_1 - \frac{C(t)}{C_{max}})C(t) - H(t)C(t), \quad (5.23)$$

avec

$$H(t) = \beta_5 Ab(t) + \beta_4 Tc(t) + \beta_6, \quad (5.24)$$

ainsi

$$C'(t) \leq \alpha_1 C(t) - H(t)C(t).$$

Par un calcul direct, nous avons

$$C(T_{min}) \leq C_0 e^{\alpha_1 T_{min}} \cdot e^{-\int_0^{T_{min}} H(\sigma) d\sigma}.$$

(5.21) est satisfaite si

$$C_0 e^{\alpha_1 T_{min} - \int_0^{T_{min}} H(\sigma) d\sigma} \leq \eta,$$

ainsi

$$\alpha_1 T_{min} - \int_0^{T_{min}} H(\sigma) d\sigma \leq \ln(\frac{\eta}{C_0}).$$

Compte tenu de (5.24),

$$0 < \ln(\frac{C_0}{\eta}) \leq (\beta_6 - \alpha_1)T_{min} + \beta_5 \int_0^{T_{min}} Ab(\sigma) d\sigma + \beta_4 \int_0^{T_{min}} Tc(\sigma) d\sigma.$$

Maintenant pour tout $\varepsilon > 0$, nous avons

$$0 < \ln(\frac{C_0}{\eta}) \leq (\beta_6 - \alpha_1)T_{min} + \beta_5 \int_0^{T_{min}} (\overline{Ab}(\sigma) + \varepsilon) d\sigma + \beta_4 \int_0^{T_{min}} (\overline{Tc}(\sigma) + \varepsilon) d\sigma,$$

en posant $\xi = (\beta_4 + \beta_5)\varepsilon$, nous obtenons :

$$0 < \ln\left(\frac{C_0}{\eta}\right) \leq (\beta_6 - \alpha_1 + \xi)T_{min} + \beta_5 \int_0^{T_{min}} \overline{Ab}(\sigma)d\sigma + \beta_4 \int_0^{T_{min}} \overline{Tc}(\sigma)d\sigma. \quad (5.25)$$

De plus,

$$\int_0^{T_{min}} \overline{Ab}(\sigma)d\sigma \simeq \sum_{n=1}^m \int_{(n-1)T}^{nT} \overline{Ab}(\sigma)d\sigma \quad \text{tel que } m = \left[\frac{T_{min}}{T}\right].$$

En utilisant (5.10) et la périodicité de \overline{Ab} , nous pouvons écrire

$$\int_0^{T_{min}} \overline{Ab}(\sigma)d\sigma \simeq \frac{T_{min}\alpha_2 p}{T\beta_1\beta_2}.$$

Par ailleurs

$$\int_0^{T_{min}} \overline{Tc}(\sigma)d\sigma \simeq \sum_{n=1}^m \int_{(n-1)T}^{nT} \overline{Tc}(\sigma)d\sigma.$$

Selon (5.13) et la périodicité de \overline{Tc} , nous avons

$$\int_0^{T_{min}} \overline{Tc}(\sigma)d\sigma \simeq p \frac{T_{min}}{T} \frac{\beta_1(\alpha_3 + \beta_1 - \beta_3) - \alpha_3\beta_3}{\beta_1\beta_3(\beta_1 - \beta_3)}$$

et (5.25) devient

$$0 < \ln\left(\frac{C_0}{\eta}\right) \leq T_{min} \left(\frac{p}{T} \left(\frac{\beta_5\alpha_2}{\beta_1\beta_2} + \frac{\beta_4\beta_1(\beta_3 - \beta_1 - \alpha_3) + \alpha_3\beta_3\beta_4}{\beta_1\beta_3(\beta_3 - \beta_1)} \right) + \beta_6 - \alpha_1 + \xi \right).$$

Grâce à (5.20), nous pouvons affirmer que,

$$\frac{p}{T} \left(\frac{\beta_5\alpha_2}{\beta_1\beta_2} + \frac{\beta_4\beta_1(\beta_3 - \beta_1 - \alpha_3) + \alpha_3\beta_3\beta_4}{\beta_1\beta_3(\beta_3 - \beta_1)} \right) + \beta_6 - \alpha_1 + \xi > 0.$$

Par conséquent, nous avons

$$T_{min} > \frac{\ln\left(\frac{C_0}{\eta}\right)}{\frac{p}{T} \left(\frac{\beta_5\alpha_2}{\beta_1\beta_2} + \frac{\beta_4(\beta_1 + \alpha_3)}{\beta_1\beta_3} \right) + \beta_6 - \alpha_1}.$$

□

5.4 Simulation numérique

Nous présentons maintenant, quelques exemples qui illustrent le résultat obtenu, à savoir l'épuisement total des cellules C induit par la compétition entre les cellules du système immunitaire et les cellules cancéreuses. Les valeurs des paramètres utilisées ont été récupérées de la littérature [8], [10] (voir *Table.2*).

Paramètre	Définition	Valeur
α_1	Taux de duplication de C	0.0226
α_2	Taux des molécules Ab libérées due aux cellules Th	3
α_3	Taux de duplication des cellules Tc due aux cellules Th	5
β_1	Taux de mortalité naturelle des cellules Th	15
β_2	Taux de dégradation naturelle des cellules Ab	7
β_3	Taux de mortalité naturelle des cellules Tc	21
β_4	Taux de destruction de C par les cellules Tc	0.00004
β_5	Taux de destruction de C par les cellules Ab	0.00004
β_6	Taux de mortalité de C provoquée par d'autres entités du SI	0.0000001176
C_{max}	Seuil de saturation de la croissance de C	10^7
C_0	Condition initiale de C	1000
Th_0	Condition initiale de Th	0
Tc_0	Condition initiale de Tc	400
Ab_0	Condition initiale de Ab	0

Table.2 : Valeurs des paramètres utilisées dans la simulation numérique du modèle étudié

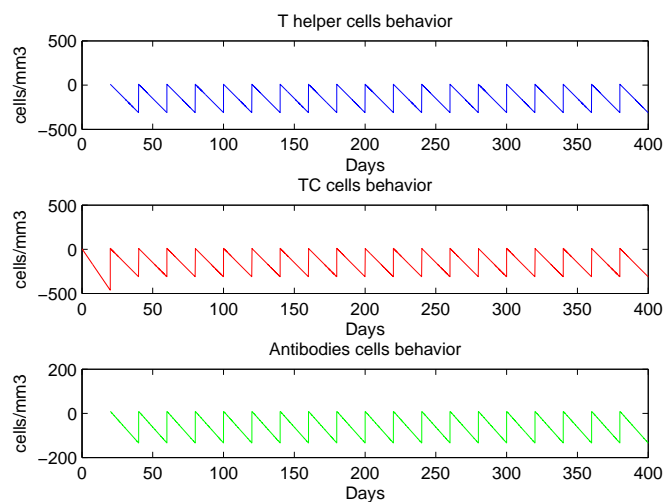


figure.4.1 : Évolution au cours du temps du nombre des cellules Th, Tc et Ab, lorsque $T=20$ jours et $p=200000$ cellules. L'injection du vaccin se fait par pulsation par période de T jours ; la dose du vaccin est notée par p . Les simulations sont exécutées avec les paramètres récapitulés dans Table.2. Le temps prévu pour les simulations est fixé à 400 jours. Les graphes sont présentés avec une échelle logarithmique pour améliorer la lisibilité.

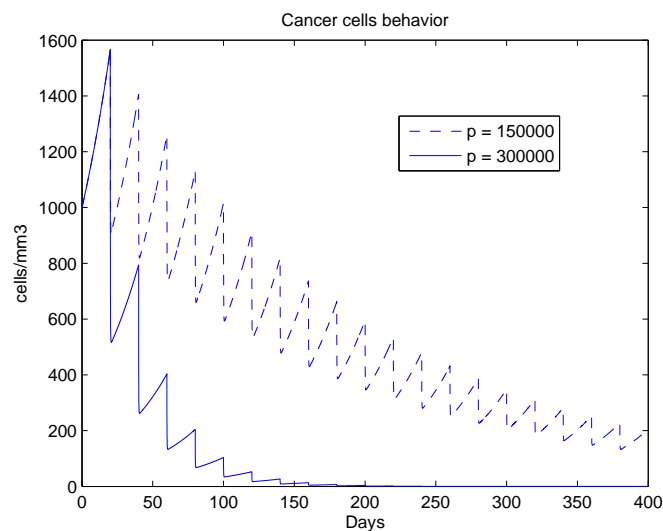


figure.4.2 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses lorsque $T=20$ jours et $p=300000$ cellules (ligne continue), $p=150000$ cellules (ligne brisée).

En choisissant une dose p satisfaisant l'équation (5.19), par exemple $p = 300000$ cellules, on aboutit à l'épuisement des cellules cancéreuses aux alentours de 200 jours, tandis que pour $p = 150000$ cellules l'épuisement des cellules cancéreuses se fera aux alentours de 800 jours.

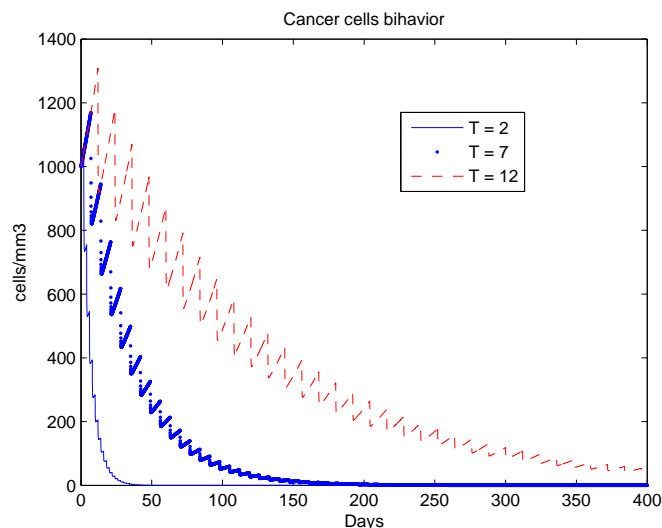


figure.4.3 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses lorsque $p = 100000$ cellules et $T = 2$ jours (ligne continue), $T = 7$ jours (ligne pointillée) et $T = 12$ jours (ligne brisée). En fixant la dose p à 100000 cellules et en choisissant des temps d'injection satisfaisant l'équation (5.19), on remarque que si l'inoculation se fait tous les 2 jours, l'élimination des cellules cancéreuses se fera aux environs du 35ème jour. Si par contre, on vaccine tous les 7 jours, il nous faudra continuer jusqu'à 200 jours pour arriver à cette élimination. Enfin pour

une vaccination chaque 12 jours l'élimination dépassera largement les 400 jours. Ce qui nous conduit à conclure que l'on peut réduire le nombre de vaccination tout en éliminant les cellules cancéreuses dans un délai de temps raisonnable.

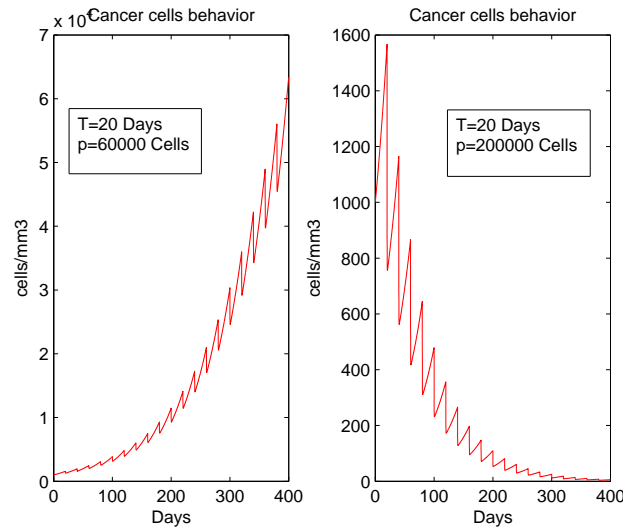


figure.4.4 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses lorsque $T = 20$ jours et $p = 60000$ cellules (panneau gauche), $p = 200000$ cellules (panneau droit). En choisissant une dose p satisfaisant l'équation (5.19), le choix de $p = 200000$ cellules mène à l'épuisement des cellules cancéreuses pour $T = 20$ jours. Pour cette même période avec une dose de vaccin inférieure à 122741 cellules (par exemple $p = 60000$ cellules), l'épuisement des cellules cancéreuses n'a pas été induit, cela veut dire que l'action du vaccin n'a pas stimulé le système immunitaire d'une façon suffisante pour arrêter la prolifération des cellules cancéreuses.

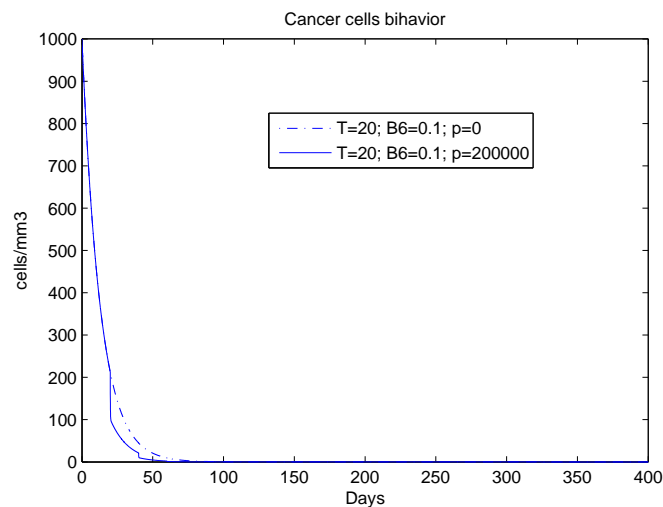


figure.4.5 : Comportement asymptotique du nombre de cellules cancéreuses quand $T=20$ jours et $\beta_6 = 0.1$, lorsque $p = 200000$ cellules (ligne continue) et $p = 0$ cellules (ligne brisée). Sachant que $\alpha_1 = 0.0226$, le terme $(\alpha_1 - \beta_6)$ sera négatif, d'où $K^* < 0$. Ceci voudra dire que l'élimination des cellules cancéreuses se fera sans la stimulation du système immunitaire par le vaccin, d'où la non nécessité des injections. Cependant, en utilisant la formule (5.19), le choix d'une dose d'injection positive p sur la période de vaccination T mène à l'éradication des cellules cancéreuses plus rapidement.

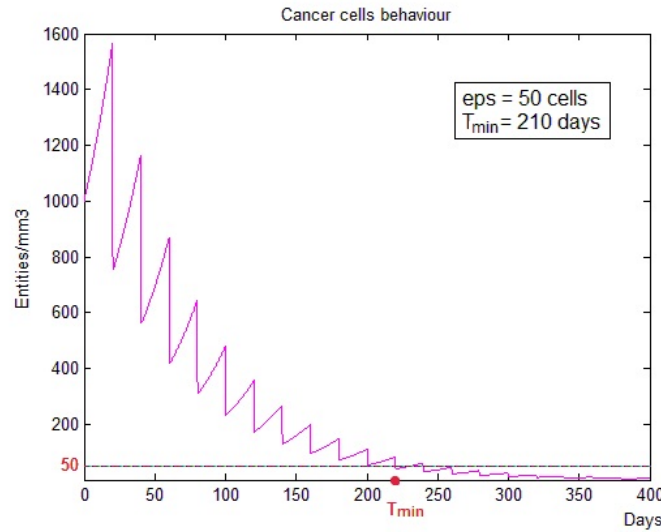


figure.4.6 : Temps nécessaire pour éradiquer les cellules cancéreuses lorsque $T = 20$ jours et $p = 200000$ cellules. En considérant $\zeta = 50$ cells/mm³, on remarque que la durée de vaccination minimale qui permet d'atteindre cette précision est 210 jours

Les résultats des simulations (figure.4.1 - figure.4.5), montrent le comportement des cellules cancéreuses annoncé par l'analyse asymptotique faite dans la section 5.2 (Théorème 5.2).

L'expression (5.22) nous a permis de déterminer la durée minimale de vaccination nécessaire à la suppression des cellules cancéreuses avec une précision ζ donnée au départ (figure.4.6).

Cette précision correspond au nombre de cellules C par mm³, aussi petit que l'on souhaite, et qui exprime l'épuisement des cellules cancéreuses. Par conséquent, l'éradication des cellules cancéreuses ne serait probablement pas complète, étant donné la production continue des cellules cancéreuses "New-born" en raison de la nature transgénique des souris HER-2/neu.

5.5 Discussion et perspectives

L'immunoprévention est basée sur des approches immunologiques mettant en oeuvre des stratégies préventives basées sur la stimulation de l'immunité qui empêche le cancer, plutôt que

de le guérir, s'il s'installe. Les traitements immunopréventifs, entre autres le vaccin cellulaire TRIPLEX [29], peuvent éviter le développement du cancer du sein chez des patients à haut risque. Ce genre de vaccin exige une administration répétée afin de maintenir la réponse du système immunitaire contre des cellules cancéreuses "New-born"; cependant l'administration non contrôlée du vaccin peut provoquer des effets indésirables comme l'auto-immunité pour cela l'optimisation du protocole de vaccination constitue un problème fondamental qui reste ouvert.

Puisque HER-2 est sur-exprimé à la surface cellulaire des cellules tumorales, les cellules T-spécifique-HER-2/neu peuvent être utilisées comme une bonne cible pour l'immunothérapie anti-cancéreuse [37]. Par conséquent, la prévention presque complète de la carcinogenèse mammaire a été réalisée sur des souris HER-2/neu transgéniques via un vaccin cellulaire nommé TRIPLEX conformément à un calendrier d'administration chronique [35]. L'administration d'un tel vaccin stimule les cellules du système immunitaire qui vont proliférer et éliminer les cellules cancéreuses; après l'extermination des cellules cancéreuses, les cellules du système immunitaire retournent vers des niveaux normaux.

Des enquêtes récentes [10], [32], en outre des tests *in vivo* montrent que le vaccin TRIPLEX perd son efficacité contre des cibles tumorales assez grandes. On suppose que "*solid tumor*" est formée quand le nombre de cellules cancéreuses devient supérieure à 10^5 . Au-delà de ce seuil, on peut considérer la formation du cancer *in situ* comme inévitable. Ce seuil représente un point de non-retour entre la survie et la mort. Ainsi, le vaccin TRIPLEX s'avère être efficace lorsqu'il est administré assez tôt, pour éviter la formation du carcinome *in situ*; par contre, il reste inefficace contre des tumeurs locales déjà établies.

La compétition entre le système immunitaire et la tumeur est extrêmement complexe, impliquant des centaines de types cellulaires distincts ainsi que des molécules. Les modèles qui incluent une grande proportion de cette complexité se trouvent devant la difficulté d'avoir beaucoup de paramètres dont les valeurs ne peuvent pas être estimées d'une façon fiable à partir des données existantes.

Nous avons considéré dans notre modèle les entités reconnues comme étant fondamentales dans le processus biologique de la réaction immunitaire; ainsi, les réponses humorales et cellulaires du système immunitaire ont été prises en compte avec leurs entités principales. Ceci dit, nous avons supposé que le vaccin active les cellules du système immunitaire avec des taux donnés.

Le modèle proposé considère quatre populations cellulaires impliquant neuf paramètres (table1). Nos simulations numériques ont été exécutées avec une condition initiale sur le nombre de cellules cancéreuses égale à 10^3 , c'est à dire avant la formation du cancer *in situ*, et l'administration du vaccin s'est faite par pulsation, ce qui a abouti à l'extermination des cellules cancéreuses dans un laps de temps qu'on a pu déterminer.

Comparé à la complexité du système biologique réel, le modèle que nous avons présenté

reste une simplification et peut être éventuellement étendu. La division cellulaire, aussi bien que la différenciation et la maturation cellulaire prennent un temps fini pour se réaliser, donc ce ne sont pas des processus instantanés. Dans certain cas, les durées des processus cellulaires peuvent être ignorées, mais, en principe elles devraient être incluses dans le modèle pour que ce soit compatible avec la cinétique de croissance cellulaire. Ainsi en évitant la modélisation explicite des retards, on obtient un modèle mathématique moins complexe, dont on peut trouver une solution analytique ainsi que des conditions de stabilité.

Bibliographie

- [1] C. Aboura, T.M. Touaoula, M. Aribi, The pulse vaccination effects in mammary carcinoma, *International Journal of Biomathematics*, **Vol.10, No.3** (2017) 1750036. DOI : 10.1142/S179352451750036X
- [2] E. Angevin, F. André, L. Zitvogel, Antitumor cellular immunotherapy : the breakthrough of dendritic cells, *Bull Cancer*, **87(1)** (2000) 107-115.
- [3] S. Anguille, EL. Smits, E. Lion, VF. van Tendeloo, ZN. Berneman, Clinical use of dendritic cells for cancer therapy, *Lancet Oncol*, **15(7)** (2014) 257-67.
- [4] AI. Baba, C. Câtoi, *Comparative Oncology* (Bucharest : The Publishing House of the Romanian Academy, 2007).
- [5] D.D.Bainov, P.S.Simeonov, Impulsive Differential Equations : Asymptotic Properties of the Solutions, *World Scientific, Singapore* (1995).
- [6] D.D.Bainov, P.S.Simeonov, Impulsive Differential Equations : Periodic Solutions and Applications, *Longman Scientific and Technical, Burnt Mill* (1993).
- [7] D.D.Bainov, P.S.Simeonov, Systems with Impulsive effects, *Ellis Horwood Ltd, Chichester* (1989) 945-948.
- [8] C. Bianca, M. Pennisi, The triplex vaccine effects in mammary carcinoma : A nonlinear model in tune with SimTriplex, *Nonlinear analysis Real World appl.*, **13** (2012) 1913-1940.
- [9] C.Bianca, M.Pennisi, S.Motta, M.A.Ragusa, Immune system network and cancer vaccine, *AIP Conference Proceedings* **1389** (2011) 945-948.
- [10] C. Bianca, F. Chiacchio, F. Pappalardo, M. Pennisi, Mathematical modeling of the immune system recognition to mammary carcinoma antigen, *BMC Bioinformatics*, **13(Suppl 17) :S21** (2012) 1-15.
- [11] C. Brander, B.D. Walker, T lymphocyte responses in HIV-1 infection : implications for vaccine development, *Curr. Opin. Immunol.*, **11** (1999)451.
- [12] FM. Burnet, The concept of immunological surveillance *ProgExp Tumor Res*, **13** (1970) 1-27.
- [13] D.R. Burton, J.P. Moore, Why do we not have an HIV vaccin and how can we make one?, *Nat. Med.*, **4** (1998)495.

- [14] MO. Butler, P. Friedlander, MI. Milstein, MM. Mooney, G. Metzler, AP. Murray, M. Tanaka, A. Berezovskaya, O. Imataki, L. Drury, L. Brennan, M. Flavin, D. Neuberger, K. Stevenson, D. Lawrence, FS. Hodi, EF. Velazquez, MT. Jaklitsch, SE. Russell, M. Mihm, LM. Nadler, N. Hirano, Establishment of antitumor memory in humans using in vitro-educated CD8+ T cells, *SciTransl Med*, **3(80)** (2011) 1-18.
- [15] V. Catros-Quemener, F. Bouet, N. Genetet, Antitumor immunity and cellular cancer therapies, *Med Sci (Paris)*, **19(1)** (2003) 43-53.
- [16] E. Cesarman, Gammaherpesvirus and lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients, *Cancer Lett*, **305(2)** (2011) 163-174.
- [17] A. Draube, N. Klein-González, S. Mattheus, C. Brilliant, M. Hellmich, A. Engert, M. von Bergwelt-Baildon, Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer : a systematic review and meta-analysis, *PLoS One*, **6(4)** (2011) e18801.
- [18] K. Dunleavy, M. Roschewski, WH. Wilson, Lymphomatoidgranulomatosis and other Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative processes, *CurrHematolMalig Rep*, **7(3)** (2012) 208-15.
- [19] GP. Dunn, AT. Bruce, H. Ikeda, LJ. Old, RD. Schreiber, Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape, *Nat Immunol*, **3(11)** (2002) 991-998.
- [20] GP. Dunn, LJ. Old, RD. Schreiber, The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting, *Immunity*, **21(2)** (2004) 137-148.
- [21] J. Galon, HK. Angell, D. Bedognetti, FM. Marincola, The continuum of cancer immunosurveillance : prognostic, predictive, and mechanistic signatures, *Immunity*, **25 ;39(1)** (2013) 11-26.
- [22] D. Hanahan, RA. Weinberg, Hallmarks of cancer : the next generation, *Cell*, **4 ;144(5)** (2011) 646-674.
- [23] A. Houston, FD. Waldron-Lynch, MW. Bennett, D. Roche, GC. O'Sullivan, F. Shanahan, J. O'Connell, Fas ligand expressed in colon cancer is not associated with increased apoptosis of tumor cells in vivo, *Int J Cancer*, **1 ;107(2)** (2003) 209-214.
- [24] G. Iooss, D. Joseph. *Elementary stability and Bifurcation Theory*, (Springer, New York, 1980).
- [25] Jr. CA. Janeway, P. Travers, M. Walport, MJ. Shlomchik, Immunobiology : *The Immune System in Health and Disease*, 5th edition, (New York : Garland Science, 2001).
- [26] V.A.A. Jansen, H. Korthals Altes, G.A.Funk, D. Wodarz, Cntrasting B-cell and T-cell based protective vaccines, *J.Theor. Biol.*, **234** (2005)39.
- [27] V. Lakshmikantham, D.D. Bainov, P.S. Simeonov, Theory of Impulsive Differential Equations, *World Scientific, Singapore* (1989).
- [28] PJ. Lamy, G. Romieu, P. Rouanet, W. Jacot, Molecular classification of breast cancers : Clinical utility, *Med Nucl*, **34(1)** (2010) 32-33.

- [29] PL. Lollini, S. Motta, F. Pappalardo, Discovery of cancer vaccination protocols with a genetic algorithm driving an agent based simulator, *BMC Bioinformatics*, **7** :352 (2006), 1-9.
- [30] M. Martini, MG. Testi, M. Pasetto, MC. Picchio, G. Innamorati, M. Mazzocco, S. Ugel, S. Cingarlini, V. Bronte, P. Zanovello, M. Krampera, F. Mosna, T. Cestari, AP. Riviera, N. Brutti, O. Barbieri, L. Matera, G. Tridente, M. Colombatti, S. Sartoris, IFN-gamma-mediated upmodulation of MHC class I expression activates tumor-specific immune response in a mouse model of prostate cancer, *Vaccine*, **28** (20) (2010) 3548-3557.
- [31] JL. Meadors, Y. Cui, QR. Chen, YK. Song, J. Khan, G. Merlino, M. Tsokos, RJ. Orentas, CL. Mackall, Murine rhabdomyosarcoma is immunogenic and responsive to T-cell-based immunotherapy, *Pediatr Blood Cancer*, **57**(6) (2011) 1-10.
- [32] P. Nanni, A. Nicoletti, S. Croci, A. Murgo, A. Antognoli, L. Landuzzi, M. Fabbi, S. Ferrini, P. Musiani, M. Iezzi, C. De Giovanni, PL. Lollini, Antimetastatic activity of a preventive cancer vaccine, *Cancer Res*, **67**(22) (2007), 11037-11044.
- [33] G.S. Ogg, X. Jin, S. Bonhoeffer, P.R. Dunbar, M.A. Nowak, S. Monard, J.P. Segal, Y. Cao, S.L. Rowland-Jones, V. Cerundolo, A. Hurley, M. Markowitz, D.D. Ho, D.F. Nixon, A.J. McMichael, Quantitation of HIV-1 specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA, *Science* **279** (1998) 2103.
- [34] A. Palladini, G. Nicoletti, F. Pappalardo, A. Murgo, V. Grosso, V. Stivani, M. L. Ianzano, A. Antognoli, S. Croci, L. Landuzzi, C. De Giovanni, P. Nanni, S. Motta, and P-L. Lollini, In silico Modeling and In vivo Efficacy of Cancer-Preventive Vaccinations, *Cancer Research*, **7**, (20) (2010) 7755-7763.
- [35] F. Pappalardo, P. L. Lollini, F. Castiglione, S. Motta, Modelling and simulation of cancer immunoprevention vaccine, *Bioinformatics* **21** (2005) 2891-2897.
- [36] M. Pennisi, C. Bianca, F. Pappalardo, S. Motta, Modeling artificial immunity against mammary carcinoma, *Proc. 10th int. Conf. on Math. Meth. in Sci. and Eng., CMMSE 2010*, ISBN :978-84-613-5510-5 (2010) 753-756.
- [37] GE. Peoples, PS. Goedegebuure, R. Smith, DC. Linehan, I. Yoshino, TJ. Eberlein, Breast and ovarian cancer-specific cytotoxic T lymphocytes recognize the same HER2/neu-derived peptide, *Proc Natl Acad Sci USA*, **92** (1995), 432-436.
- [38] M. Reuschenbach, M. von Knebel Doeberitz, N. Wentzensen, A systematic review of humoral immune responses against tumor antigens, *Cancer Immunol Immunother*, **10** (2009), 1535-1544.
- [39] R.J. Smith, E.J. Schwartz. Predicting the potential impact of a cytotoxic T-lymphocyte HIV vaccine : How often should you vaccinate and how strong should the vaccine be?, *Mathematical Biosciences*, **212** (2008) 180-187.

-
- [40] R.J.Smith, L.M. Wahl, Distinct effects of protease and reverse transcriptase inhibition in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects, *Bull. Math. Biol.* **66(5)** (2004) 1259.
- [41] R.J.Smith, L.M. Wahl, Drug resistance in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects, *Bull. Math. Biol.* **67(4)** (2005) 783.
- [42] A.R.M. Townsend, J. Rothbard, F.M. Gotch, G. Bahadur, D. Wraith, A.J. McMichael, The epitopes of influenza nucleoprotein recognized by cytotoxic T lymphocytes can be defined with short synthetic peptides, *Cell* **44** (1986) 959.
- [43] Dominik Wodarz, Killer Cell Dynamics. Mathematical and computational approaches to immunology, *Mathematics Subject Classification.* (2000) 37N25, 46N60, 62P10, 92-xx, 92Bxx, 92B05.
- [44] D.Wodarz, M.A. Nowak, Immune responses and viral phenotype : do replication rate and cytopathogenicity influence virus load?, *Journal of Theoretical Medicine.* **2,113-127** (2000b).
- [45] D.Wodarz, M.A. Nowak, Correlates of cytotoxic T-lymphocyte-mediated virus control : implications for immuno-suppressive infections and their treatment, *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* **335** (2000)1059.
- [46] D. Xing, S. Orsulic, A mouse model for the molecular characterization of brca1-associated ovarian carcinoma, *Cancer Res*, **15 ;66(18)**, (2006) 8949-8953.
- [47] O.O. Yang, S.A. Kalams, M. Rosenzweig, A. Trocha, N. Jones, M. Koziel, B.S. Walker, R.P. Johnson, Efficient lysis of human immunodeficiency virus type 1-infected cells by cytotoxic T lymphocytes, *J. Virol.* **70(9)** (1996) 5799.

Résumé

L'objectif de cette thèse est de présenter la modélisation mathématique de la dynamique des réponses du système immunitaire. Deux cas de concurrences ont été étudiés : Infection virale (VIH) et carcinome mammaire, sous l'action d'un vaccin administré par impulsion.

Des résultats sur le comportement asymptotique des solutions de nos équations différentielles impulsives sont établis et validés par des simulations numériques. Enfin, une relation entre la dose du vaccin et l'instant d'injection est déterminée, permettant le contrôle de la prolifération des cellules tumorales dans le cas du carcinome mammaire, et le maintien de la concentration des cellules infectées, par le VIH, à un niveau bas.

Mots Clés : Carcinome mammaire, VIH, Réponses immunitaires, Concurrence, Équations différentielles impulsives, Solution périodique, Stabilité globale.

Abstract:

This thesis deals with mathematical model of the immune responses dynamics. Two cases of competitions were studied: HIV Infection and mammary carcinoma, under the action of pulse vaccination.

The asymptotic analysis of solutions to impulsive differential equation are established and validated by numerical simulations. Finally, we determine the relationship between the strength of the vaccine and the time required to eradicate cancer cells of the mammary carcinoma, and to maintain HIV-infected cells concentration at a low levels.

Key words : Mammary carcinoma, HIV, Immune responses, Competition, Impulsive differential equations, periodic solution, Global stability.

المخلص

في هذه الأطروحة، نهتم بدراسة نموذج حسابي لاستجابات الجهاز المناعي. قمنا بدراسة فئتين من المنافسات: الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية وعلاج أورام الثدي في إطار التطعيم النبضي.

إعطاء نتائج نظرية ومحاكاة رقمية بالنسبة لسلوكات حلول المعادلات التفاضلية النبضية. وأخيرا التحصل على علاقة بين شدة التطعيم والوقت المتطلب للقضاء على الخلايا السرطانية لأورام الثدي، والحفاظ على نسبة الخلايا المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية عند مستويات منخفضة.

الكلمات المفتاحية:

أورام الثدي، فيروس نقص المناعة البشرية، المنافسة، الإستجابة المناعية، المعادلات التفاضلية النبضية، الحل الدوري، الاستقرار الشامل.