

Modélisation de la multiplication du virus HIV

François Dubois¹, Hervé Le Meur², Claude Reiss³

1 Conservatoire National des Arts et Métiers 292 rue Saint-Martin F-75141 Paris Cedex 03 et Université Paris Sud 91405 Orsay

2 Université Paris Sud et CNRS 91 405 Orsay Cedex

3 Vigilent Technologies, les Grands Pains, 38160 Chevières

Description biologique (pour un mathématicien !)

Après infection d'un patient par des virus HIV (notés V), les virus utilisent des cellules du système immunitaire, les lymphocytes (notés T) qu'ils infectent pour se reproduire. Un virus peut utiliser n'importe quel T pour se reproduire.

Les virus ont un taux de mutation tellement grand que beaucoup de leurs descendants ne sont même plus infectieux. Cependant, ils sont vus par le système immunitaire (effet de leurre).

Avec un temps de retard, le système immunitaire détecte les virus d'antigénicité notée i (leur caractérisation biologique). Il peut alors produire des lymphocytes faits pour tuer les virus de cette antigénicité. En effet, seuls ces $T(i)$ peuvent tuer les virus de l'antigénicité i , alors que les virus $V(j)$ peuvent infecter n'importe quel lymphocyte (dissymétrie).

Hélas, entre l'apparition de $V(i)$ et la production de $T(i)$, il se passe beaucoup de temps et des mutants $V(k \neq i)$ ont été engendrés par des $V(i)$. D'où le caractère crucial de l'antigénicité.

C'est donc un système prédateur (T) - proie (V) où la "proie" ($V(k)$) est aussi prédatrice de n'importe quel "prédateur" ($T(i)$), mais où les "prédateurs" ne peuvent détruire que les "proies" pour lesquels ils ont été faits.

Les champs :

$T_i(t)$: population des lymphocytes sains d'antigénicité i au temps t ; $U_i(t)$: population des lymphocytes infectés d'antigénicité i au temps t ; $V_i(t)$: population des virus infectieux d'antigénicité i au temps t ; $W_i(t)$: population des virus non infectieux d'antigénicité i au temps t .

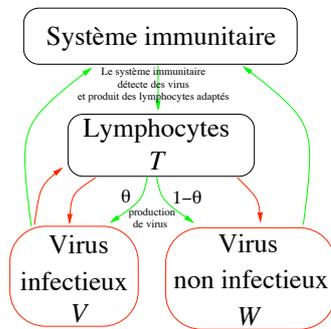
Modèle de A. Perelson *et al.* [2]

Avantages et inconvénients :

- + distinction entre les virus infectieux et les virus non infectieux;
- pas de prise en compte de l'antigénicité;
- pas de prise en compte de la dissymétrie des attaques entre virus et lymphocytes;
- pas de prise en compte du système immunitaire.

On peut prouver que ce modèle réduit est localement stable [1] ou la direction instable renvoie vers un point fixe stable. En particulier, la mort n'est pas envisageable. Alors qu'elle est la règle.

Que se passe-t-il ?



Les flèches rouges traduisent une attaque et les flèches vertes une production.

Modèle de S. Snedecor [3]

Avantages et inconvénients :

- + prise en compte de différents tissus;
- + prise en compte de la résistance au traitement;
- pas de prise en compte de l'antigénicité;
- l'infectiosité n'est pas prise en compte;
- les virus infectants ne sont pas comptés;
- pas de prise en compte du système immunitaire.

Comme pour le modèle de Perelson, on peut montrer que l'instabilité ramène l'état du système vers un point fixe du système (cf. [1]). Cela pourrait traduire la séropositivité, mais ce modèle ne permet pas l'infection généralisée (mort : $V \rightarrow +\infty$).

Les équations

$$\frac{d T_i(t)}{d t} =$$

La variation des lymphocytes se décompose en :

$$C_i(V_i + W_i)T_i$$

production de T_i : Le système immunitaire produit d'autant plus de lymphocytes d'antigénicité i qu'il y a de virus de cette antigénicité et qu'il y a déjà de tels lymphocytes (qui se divisent). Le retard est traduit par la constante de temps $1/C_i$.

$$-\frac{T_i(t)}{\tau} J\left(\frac{V}{T}\right)$$

attaque des T_i : Les virus peuvent attaquer les lymphocytes sains indistinctement de l'antigénicité, et n'infecter qu'un seul lymphocyte sain à la fois. Si l'on note le nombre total de virus $V(t) = \sum_i V_i(t)$, et le nombre total de lymphocytes $T(t) = \sum_i T_i(t)$, le taux d'infection à chaque pas de temps est V/T . Si ce taux est inférieur à un, il s'applique à chaque population T_i , ce qui donne $T_i V/T$ avec une constante de temps τ . Si ce taux est supérieur à un, il doit être plafonné à un. C'est ce que traduit la fonction $J(x)$ qui vaut x si $x < 1$ et 1 si $x \geq 1$.

$$-\beta_i T_i(t) + \gamma_i$$

Etat d'équilibre des lymphocytes : Il existe un taux de mort (β_i) mesurable facilement et une valeur d'équilibre (γ_i/β_i).

$$\frac{d U_i(t)}{d t} =$$

La variation des lymphocytes infectés se décompose en :

$$+\frac{T_i(t)}{\tau} J\left(\frac{V}{T}\right)$$

attaque des T_i : le terme ici est l'opposé du terme juste au-dessus.

$$-\alpha_i U_i(t)$$

Mort naturelle des lymphocytes infectés

$$\frac{d V_i(t)}{d t} =$$

La variation des virus infectieux se décompose en :

$$a\theta U \frac{\sum_k S_{ki} V_k}{\sum_k V_k}$$

Terme source. Ce sont les lymphocytes infectés qui donnent naissance aux virus (V_i comme W_i). Ce terme doit donc être proportionnel à la somme des lymphocytes infectés $U = \sum_j U_j$ avec un coefficient de taux de production a . Parmi ces virus produits, la proportion $\theta \sim 1/10$ est infectieuse.

Le numérateur de la fraction désigne le nombre total de virus d'antigénicité i . C'est la collection de ceux qui ont muté de l'antigénicité k vers l'antigénicité i (avec la probabilité S_{ki}). Le dénominateur désigne le nombre total de virus existant.

$$-\xi_i V_i(t) T_i(t)$$

Mort des virus infectieux : les virus meurent d'autant plus qu'il y a de lymphocytes de la même antigénicité. Comme un lymphocyte peut tuer plusieurs virus, il n'y a pas besoin de fonction de seuil.

$$\frac{d W_i(t)}{d t} =$$

La variation des virus non infectieux se décompose en :

$$a(1 - \theta) U \frac{\sum_k S_{ki} V_k}{\sum_k V_k}$$

Terme source. Le terme est le même que pour V_i sauf que la fraction $1 - \theta$ de la production de virus non infectieux apparaît ici.

$$-\xi_i W_i(t) T_i(t)$$

Mort naturelle des lymphocytes infectés : le même terme que pour les virus infectieux se justifie. La constante est nécessairement la même car le système immunitaire ne sait pas faire la différence entre les virus infectieux et les non infectieux.

Références

[1] F. Dubois, H. Le Meur et C. Reiss Modelling of HIV multiplication with the immune system and antigenicity To be submitted.

[2] A.S. Perelson, Modelling viral and immune system dynamics. Nature Rev. Immunol. 2, 28-36 (2002).

[3] S.J. Snedecor Comparison of three kinetic models of HIV-1 implications for optimization of treatment J. Theor. Biol. (2003) 221, pp. 519-541