

Ecrit par Romain JOLY

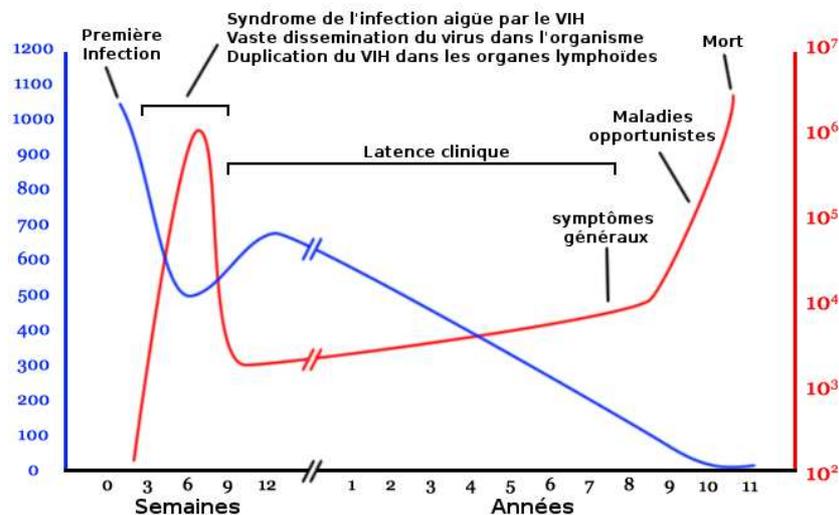
Mutations et lutte contre le VIH

1 Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a déjà causé la mort de plus de 25 millions de personnes dans le monde. Il s'agit d'un rétrovirus provoquant chez l'homme le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) qui affaiblit les défenses immunitaires et permet à des maladies opportunistes de s'attaquer à l'organisme.

La lutte du système immunitaire humain contre le VIH est rendu difficile pour deux raisons. Tout d'abord, les cellules infectées et détruites par le VIH sont les cellules portant les récepteurs CD4 à leur surface. Il s'agit particulièrement des lymphocytes T et d'autres cellules du système immunitaire qui est justement chargé de détruire le VIH. D'autre part, le génome du virus mute très facilement (taux mille fois supérieur au génome humain). Le système immunitaire n'arrive donc pas à produire durablement des anticorps efficaces.

Après infection, le VIH se développe très fortement puis le nombre de virus se stabilise pendant un long laps de temps durant lequel le malade est dit séropositif mais ne présente pas de symptômes.



En rouge, le nombre de copies de l'ARN viral par mL de plasma
En bleu, le nombre de lymphocytes T4 par mm³ de plasma

Quand le système immunitaire est suffisamment affaibli, le SIDA se déclare et des maladies opportunistes finissent par causer la mort du patient.

Il y a plusieurs axes pour lutter contre le VIH. On peut par exemple chercher à l'empêcher de pénétrer les lymphocytes T. Nous explorons ici une autre piste qui consiste à agir sur le taux de mutation du virus : soit pour l'empêcher de muter et donc de le rendre plus facilement attaquant par le système immunitaire, soit de le faire muter encore plus fortement pour que la plupart des mutations rendent le virus inopérant.

2 Mutations inoffensives

Notre premier modèle consiste à étudier ce qu'il se passe quand les mutations du virus le rendent inopérant. Nous notons T le nombre de lymphocytes sains, U le nombre de lymphocytes infectés, V le nombre de virus infectieux et W le nombre de virus mutés non infectieux. Après simplifications des paramètres on obtient le système d'équations différentielles suivant.

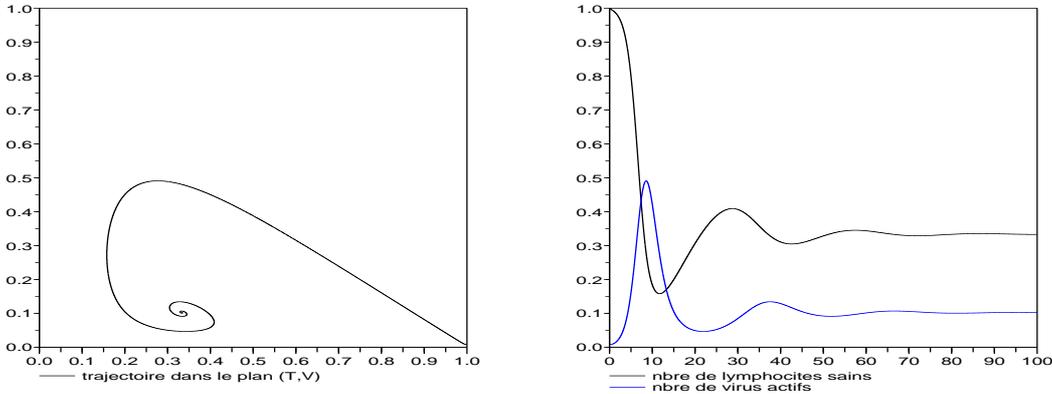
$$\begin{cases} \dot{T}(t) &= \beta(1 - T) - VT \\ \dot{U}(t) &= VT - U \\ \dot{V}(t) &= a(1 - \theta)U - V \\ \dot{W}(t) &= a\theta U - W \end{cases} \quad (1)$$

où $\beta > 0$ et $a > 0$ paramètrent respectivement la vitesse de production des lymphocytes par l'organisme et le nombre de virus sortant d'une cellule infectées et où θ est le taux de mutation du virus.

On recherche les points d'équilibre dans le cône \mathbb{R}_+^4 . Si $a(1 - \theta) < 1$, alors il n'y a qu'un seul équilibre $(1, 0, 0, 0)$ (état sain) qui est stable. Si $a(1 - \theta) > 1$, l'équilibre $(1, 0, 0, 0)$ est instable. En effet, le polynôme caractéristique de la matrice de la linéarisation de (1) en $(1, 0, 0, 0)$ est $(1 + X)(\beta + X)(X^2 + 2X + (1 - a(1 - \theta)))$. Il existe alors un nouvel équilibre

$$\left(\frac{1}{a(1 - \theta)}, \frac{\beta(a(1 - \theta) - 1)}{a(1 - \theta)}, \beta(a(1 - \theta) - 1), \frac{\theta}{1 - \theta}\beta(a(1 - \theta) - 1) \right)$$

qui lui est stable. On appellera cet équilibre la séropositivité. On retrouve dans les simulations numériques un pic de production de virus pouvant correspondre à celui observé peu après l'infection.



On constate qu'une augmentation du taux de mutations inoffensives du virus permet de lutter contre la maladie.

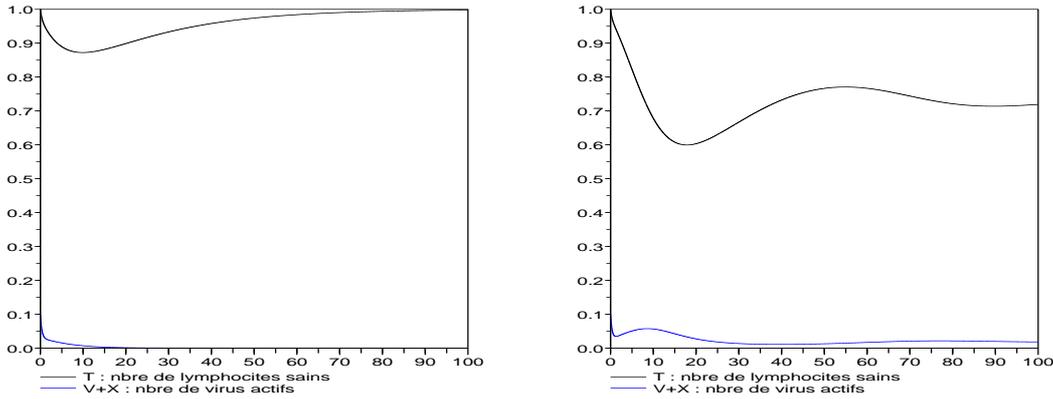
3 Mutations offensives

On cherche maintenant à modéliser l'influence des mutations sur la production d'anticorps adaptés au virus. Par rapport au modèle (1), on néglige W et on introduit le nombre X de virus récemment mutés et qui sont toujours infectieux. On considère que les lymphocytes sains

peuvent s'attaquer aux virus non mutés V mais ne reconnaissent pas les virus mutés X . On obtient le système suivant.

$$\begin{cases} \dot{T}(t) &= \beta(1 - T) - (V + X)T \\ \dot{U}(t) &= (V + X)T - U \\ \dot{V}(t) &= a(1 - \eta)U - V - cTV \\ \dot{X}(t) &= a\eta U - X \end{cases} \quad (2)$$

où η est le taux de cette nouvelle mutation et c la virulence des lymphocytes contre le virus.



Les évolutions de T et $V + X$ pour $b = 0.05$, $a = 1.5$, $c = 1$
 $\eta = 0.1$ à gauche et $\eta = 0.8$ à droite

On trouve de nouveau l'équilibre $(1, 0, 0, 0)$ qui correspond à un individu sain. Si $(T, U, V, X) \in \mathbb{R}_+^4$ est un autre équilibre alors T appartient à $[0, 1]$ et satisfait

$$a\eta c T^2 + (a - c)T = 1. \quad (3)$$

Pour savoir si (3) admet une solution T entre 0 et 1, il suffit de regarder sa valeur pour $T = 1$. On obtient que la séropositivité est possible si et seulement si

$$a\eta c + a - c > 1. \quad (4)$$

Pour un malade dont le système immunitaire est encore assez sain (c assez grand), on constate que réduire la mutation η permet au patient de guérir.

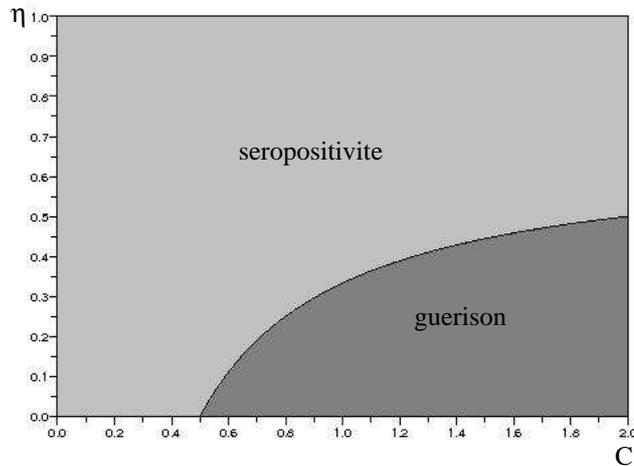


Diagramme de guérison contre séropositivité pour $a = 1.5$ en fonction de η et c

4 Choix de la thérapie

On considère maintenant le modèle complet

$$\begin{cases} \dot{T}(t) &= \beta(1 - T) - (V + X)T \\ \dot{U}(t) &= (V + X)T - U \\ \dot{V}(t) &= a(1 - \theta - \eta)U - V - cTV \\ \dot{W}(t) &= a\theta U - W \\ \dot{X}(t) &= a\eta U - X \end{cases} \quad (5)$$

L'équation sur W n'a aucune action sur les autres et peut être vue comme un changement des paramètres a et η . On peut donc se ramener au cas de (2) modulo ce changement de paramètres. En reprenant le critère (4) on trouve que pour a et c fixés, un équilibre non trivial existe si et seulement si

$$\eta > \frac{1 + c - a(1 - \theta)}{ac} . \quad (6)$$

Suivant la valeur de c , le choix thérapeutique est différent. Pour c grand, on doit chercher à diminuer η alors que pour c petit, on doit plutôt chercher à augmenter θ .

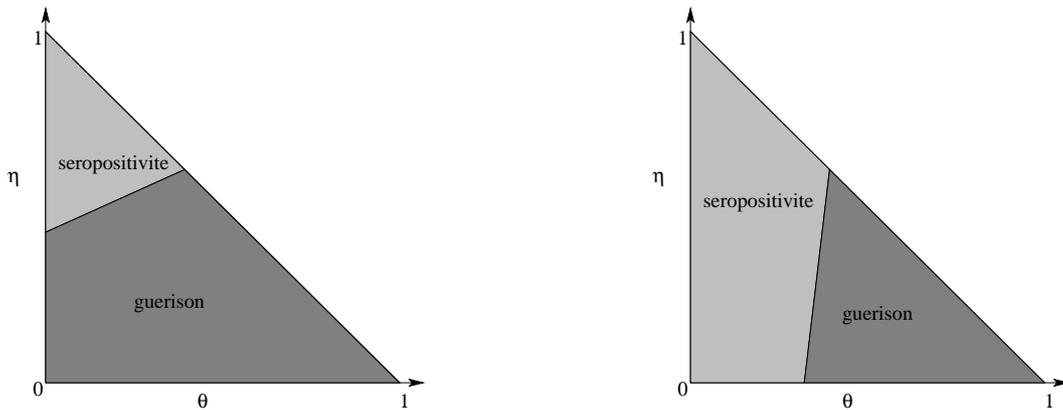


Diagramme de guérison pour c grand à gauche et c petit à droite.

Suggestions de développement :

- discuter de la modélisation et de la pertinence des différents modèles,
- proposer des modèles plus complets,
- discuter mathématiquement et numériquement des différents points d'équilibre et de leur stabilité dans les différents modèles,
- justifier que (4) est une condition nécessaire et suffisante pour l'existence d'un équilibre non trivial.