

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
ECOLE NORMALE SUPERIEURE
DEPARTEMENT DE Mathematiques



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I
HIGHER TEACHER TRAINING COLLEGE
DEPARTMENT OF Mathematics

Influence du retard intracellulaire sur la dynamique du virus de l'hépatite c

Mémoire de D.I.P.E.S II de Mathématiques

Par :

NGUIMEZAP Colince Martial

Sous la direction
MBANG Joseph
Charge de cours



Année Académique
2015-2016



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire de Yaoundé I. Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : biblio.centrale.uyi@gmail.com

WARNING

This document is the fruit of an intense hard work defended and accepted before a jury and made available to the entire University of Yaounde I community. All intellectual property rights are reserved to the author. This implies proper citation and referencing when using this document.

On the other hand, any unlawful act, plagiarism, unauthorized duplication will lead to Penal pursuits.

Contact: biblio.centrale.uyi@gmail.com

Table des matières

Dédicaces.	i
Remerciements.	ii
Résumé	iv
Abstract	v
Introduction	1
1 Préalables mathématiques	2
1.1 Généralités sur les systèmes dynamiques.	2
1.1.1 Quelques définitions importantes.	2
1.1.2 Résultats sur les systèmes différentiels non linéaires autonomes. . .	6
1.1.3 Matrice de Metzler.	6
1.1.4 Bifurcation de Hopf.	8
1.2 Quelques résultats d’algèbre linéaire et d’analyse.	9
1.2.1 Théorème de Rouché.	9
1.2.2 Critère de Routh-Hurwith.	9
1.2.3 Lemme de Butler.	10
2 Construction du modèle, calcul du R_0 et détermination des équilibres.	11
2.1 Description du cycle d’une infection épidémiologique.	11
2.2 Construction du modèle	12
2.2.1 Description du cycle d’infection du VHC.	12
2.2.2 Description des paramètres du modèle.	13
2.2.3 Formulation du modèle.	13
2.3 Calcul du R_0	15
2.3.1 Méthode de calcul.	15
2.3.2 Calcul du taux de reproduction de base du modèle (2.2).	17
2.4 Détermination des équilibres sans maladie et endémique.	19

2.4.1	Equilibre sans maladie.	19
2.4.2	Equilibre endémique.	20
3	Analyse qualitative du modèle et bifurcation de Hopf.	22
3.1	Analyse de la stabilité des points d'équilibres.	22
3.1.1	Stabilité du DFE.	22
3.1.2	Stabilité de l'équilibre endémique.	25
3.2	Analyse de la bifurcation de Hopf.	30
3.3	Efficacité critique du traitement.	31
3.4	Simulations numériques	32
	Conclusion.	36
	Conclusion.	37
	Bibliographie	38

Dédicaces.

Je dédie ce travail à :

- mes parents Jean Marie et Victorine TSOBZE;
- mon oncle Christophe FOUENANG.

Remerciements.

Ce travail est le fruit d'énormes sacrifices consentis par plusieurs personnes. Ma profonde gratitude et ma reconnaissance s'adressent particulièrement :

- au Dr. MBANG Joseph, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour sa disponibilité et sa patience pendant son déroulement ;
- à tous les enseignants du département de mathématiques de l'ENS de Yaoundé pour tous les enseignements reçus pendant ma formation ;
- à mes camarades Luther M. MANN, MAPOURE OUDOU, Adrien BENYOMO, F. Aimé NCHOUTSU NDAM, Florent N. FKOUOSSU FOKAM, Yannick KOUAKEP pour leur franche collaboration et leurs apports multiformes ;
- à mon épouse Belvine L. NGUIMEZAP, mes enfants Murielle, Patherson, Cynthia, Yann, Franchesca et Fred pour leur soutien, leur compréhension et leurs encouragements ;
- à tous mes très chers frères et soeurs de la famille TSOBZE pour leur amour et leur soutien sans faille ;
- à tous mes proches qui m'ont toujours conseillé, soutenu et encouragé spécialement Mme KENFACK Nestine, Mme TSOBENG Antoinette, Dr. TSOPMBENG Gaston Raphael.

Déclaration sur l'honneur :

Le présent travail est une œuvre originale du candidat et n'a été soumis nulle part ailleurs, en partie ou en totalité, pour une autre évaluation académique. Les contributions externes ont été dûment mentionnées et recensées en bibliographie.

Résumé.

Dans ce mémoire, nous présentons un modèle de transmission du virus de l'hépatite C à retard intracellulaire incluant les hépatocytes (cellules cibles) saines et infectées ainsi que les virus infectieux et non infectieux. Le modèle tient compte de la thérapie combinée de l'interféron et de la ribavirine. Nous analysons en fonction du retard et du taux de reproduction de base la stabilité des équilibres sans maladie et endémique; ce qui conduit à la conclusion suivante : le retard intracellulaire n'influence pas la stabilité de l'équilibre sans maladie mais peut déstabiliser l'équilibre endémique. Nous déterminons le seuil d'efficacité de la bithérapie et nous établissons l'existence de la bifurcation de Hopf .

Mots clés : Virus de l'hépatite C, Retard intracellulaire, Stabilité locale, Efficacité critique, Bifurcation de Hopf.

Abstract.

In this work, we present a model of hepatitis C virus with intracellular delay and combined drug therapy (interferon and ribavirin). This model incorporate the healthy and infected target cells as well as infectious and noninfectious virions. We analyse, according the delay and the basic reproduction number, the stability of equilibrium states and conclude that time delay does not affect the local asymptotic stability of disease free equilibrium and can destabilize the endemic equilibrium. We have determine the critical drug efficacy and establish the Hopf bifurcation.

Key words : Hepatitis C virus, Intracellular delay, Stability analysis, Critical drug efficacy, Hopf bifurcation analysis.

Introduction.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est caractérisée par le passage à la phase chronique et la permanence de la multiplication du virus tout au long de l'évolution de la maladie. Dans la plupart du temps, l'infection à VHC passe inaperçue et la probabilité de développer une cirrhose est estimée à 20⁰/₀ après un délai de quinze ans d'où le qualificatif de "tueur silencieux". Ce virus existe sous six génotypes différents ce qui rend la tâche difficile en recherche.

Le développement des outils mathématiques et informatiques permet d'étudier des épidémies et de fournir aux décideurs des moyens de les réduire ou de les contrôler. La modélisation mathématique par exemple consiste à construire un système dynamique (qui se traduit généralement par un système d'équations différentielles ordinaires) permettant de rendre compte de l'évolution d'une maladie à l'échelle de la population à partir des données et d'hypothèses de nature microscopique sur la population.

L'un des plus récents modèles réalistes reflétant la dynamique du VHC fut un travail de Neumann et al. publié en 1998 [14]. Ce modèle est un système de trois équations différentielles ordinaires traduisant la dynamique des cellules saines, des cellules infectées et celle des virus. Le traitement comporte uniquement l'interféron.

Le modèle étudié dans le cadre de ce travail comporte une bithérapie à l'interféron et la ribavirine dans le traitement et un retard intracellulaire dans la production des nouveaux virus par les cellules infectées. La présence de la ribavirine dans la thérapie crée deux classes de virus : les infectieux et les non infectieux. Ce modèle est donc constitué de quatre équations différentielles ordinaires à retard traduisant les dynamiques respectives des cellules saines, des cellules infectées, des virus infectieux et des virus non infectieux. Le retard peut de manière drastique changer les prévisions d'élimination du virus. Il peut occasionner la perte de la stabilité et la bifurcation des solutions périodiques [4].

Au chapitre 1, nous donnons quelques préliminaires mathématiques nécessaires à la compréhension et à l'étude d'un modèle épidémiologique. **Au chapitre 2**, nous construisons un modèle de transmission du virus de l'hépatite C avec retard intracellulaire, nous calculons le taux de reproduction de base et nous déterminons les équilibres sans maladie et endémique. **Au chapitre 3**, nous faisons une analyse qualitative du modèle et nous étudions la bifurcation de Hopf. Nous achevons ce chapitre par des simulations numériques.

Chapitre 1

Préalables mathématiques

L'analyse d'un modèle épidémiologique nécessite la connaissance de certaines notions mathématiques. Ce chapitre comporte deux grandes parties dont la première est consacrée aux résultats liés aux systèmes dynamiques et la seconde aux résultats liés à l'analyse et à l'algèbre.

1.1 Généralités sur les systèmes dynamiques.

Un système dynamique est un ensemble (mécanique, économique, environnemental...) dont les grandeurs permettant de le qualifier évoluent en fonction du temps. Un tel système peut être à temps continu ou à temps discret, autonome (si sa loi d'évolution ne dépend pas du temps) ou non autonome (si sa loi d'évolution dépend du temps).

Les Définitions et théorèmes de ce chapitre sont issus de [8],[9]

1.1.1 Quelques définitions importantes.

Définition 1.1 (*Système dynamique*)

Un système dynamique est un triplet (I, Ω, Ψ) où I est un espace temporel, Ω un espace topologique et Ψ une application de $I \times \Omega$ dans Ω vérifiant :

- (i) $\Psi(0, x) = x, \forall x \in \Omega;$
- (ii) $\Psi(s + t, x) = \Psi(s, \Psi(t, x)), \forall (s, t) \in I^2, \forall x \in \Omega.$

Un système dynamique (I, Ω, Ψ) est discret lorsque I est dénombrable et continu sinon. Ω est appelé **espace de phase** du système.

Définition 1.2 (*Système différentiel autonome non linéaire de \mathbb{R}^n*)

On appelle **système différentiel autonome non linéaire** tout système de la forme

$$\dot{x} = X(x) \tag{1.1}$$

où $x \in \mathbb{R}^n$ et X est un champ de vecteur de classe C^1 sur \mathbb{R}^n .

Un système différentiel autonome non linéaire est un système dynamique.

Définition 1.3 (*Trajectoire, Orbite, Trajectoire fermée, cycle limite*)

Soit (I, Ω, Ψ) un système dynamique.

- a) On appelle **trajectoire** d'un point $x \in \Omega$, l'application $\Psi_x : I \rightarrow \Omega$ qui à t associe $\Psi_x(t) = \Psi(t, x)$.
- b) On appelle **orbite** d'un point $x \in \Omega$, la partie de Ω définie par $\Omega_x = \{\Psi_t(x), t \in I\}$.
- c) On appelle **trajectoire fermée** une orbite non réduite à un point qui revient à la condition initiale après un certain temps.
- d) Un **cycle limite** est une trajectoire fermée et isolée (i.e qu'elle est fermée et les trajectoires voisines ne le sont pas).

Définition 1.4 (*Ensemble invariant*)

- a) Une partie A de Ω est dite **invariante** lorsque $\forall t \in \mathbb{R}, \Psi_t(A) \subseteq A$.
- b) Une partie A de Ω est dite **positivement** (resp. **négativement**) **invariante** lorsque $\forall t \in \mathbb{R}_+$ (resp $\forall t \in \mathbb{R}_-$), $\Psi_t(A) \subseteq A$.

Définition 1.5 (*Point d'équilibre*)

- a) Un point $x_0 \in \Omega$ d'un système dynamique (I, Ω, Ψ) est un **point d'équilibre** si et seulement si $\Omega_{x_0} = \{x_0\}$.

$$x_0 \in \Omega \text{ point d'équilibre de } (I, \Omega, \Psi) \iff \forall t \in I, \Psi_{x_0}(t) = x_0.$$

- b) Un équilibre est dit **isolé** lorsqu'il existe un voisinage qui le contient et ne contient plus un autre équilibre.

Remarque 1.1 *Si (I, Ω, Ψ) est un système dynamique discret de générateur Ψ , alors un point \bar{x} est équilibre si et seulement si \bar{x} est un point fixe de Ψ .*

Définition 1.6 (*Point périodique, Orbite périodique*)

- a) Un point x^* est dit **périodique** de période p (ou **p -périodique**) si

$$\forall t \in I, t + p \in I, \Psi_{x^*}(t + p) = \Psi_{x^*}(t)$$

- b) L'orbite d'un point x de Ω est dite **périodique** si x n'est pas un point d'équilibre et s'il existe $p \in \mathbb{R}_+$ tel que $\Psi_p(x) = x$. On dit alors que p est une période de l'orbite périodique considérée.

Dans ce cas $\Omega_{x^*} = \{\Psi_{x^*}(t), t \in [0, p]\}$.

Définition 1.7 (*Bassin d'attraction d'un point d'équilibre*)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (1.1).

a) On appelle **bassin d'attraction** du point x_0 l'ensemble des éléments $x \in \Omega$ tels que pour tout $t \in \mathbb{R}_+$, $X_t(x)$ soit défini et que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} X_t(x) = x_0.$$

b) On appelle **bassin de répulsion** du point x_0 l'ensemble des éléments $x \in \Omega$ tels que pour tout $t \in \mathbb{R}_-$, $X_t(x)$ soit défini et que

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} X_t(x) = x_0.$$

Définition 1.8 (*Ensemble absorbant*)

Un sous-ensemble D de Ω est dit **absorbant** suivant le système (1.1) si tout sous-ensemble borné K de Ω satisfait $X(t, K) \subset D$ pour tout temps t suffisamment grand.

Définition 1.9 (*Ensembles limites*)

Les hypothèses et les notations sont celles des définitions précédentes, nous supposons que Ω est un espace topologique séparé. Soit

$$I_x = \{\Psi_t(x) \text{ tel que } t \geq 0\}.$$

a) On suppose que I_x est bornée à droite. On appelle **ensemble ω -limite** de x et on note $\omega(x)$ l'ensemble des valeurs d'adhérences de la trajectoire $t \mapsto \Psi_x(t)$ de x lorsque t tend vers $+\infty$.

b) On suppose que I_x est bornée à gauche. On appelle **ensemble α -limite** de x et on note $\alpha(x)$ l'ensemble des valeurs d'adhérences de la trajectoire $t \mapsto \Psi_x(t)$ de x lorsque t tend vers $-\infty$.

Définition 1.10 (*Stabilité d'un point d'équilibre*)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (1.1).

On dit que x_0 est un **point d'équilibre stable** pour le système (1.1) ou que le système (1.1) est stable en x_0 si pour tout ϵ positif, il existe un nombre réel positif δ tel que pour tout $x \in \Omega$ avec

$$\|x(0) - x_0\| < \delta,$$

la solution $X_t(x(0)) = x(t)$ vérifie

$$|x(t) - x_0| < \epsilon.$$

Le système est dit **instable** en x_0 s'il n'est pas stable en x_0 .

Définition 1.11 (*Point d'équilibre attractif*)

Soit x_0 un point d'équilibre du système (1.1).

a) On dit que x_0 est **attractif** (ou que le système (1.1) est attractif en x_0) s'il existe un voisinage $D \subset \Omega$ de x_0 tel que pour toute condition initiale x commençant dans D , la solution correspondante $X_t(x)$ du système (1.1) est définie pour tout $t \geq 0$ et tend vers x_0 lorsque t tend vers l'infini. En d'autres termes,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x) = x_0$$

pour toute condition initiale $x \in D$.

b) Le point x_0 est dit **globalement attractif** si

$$\lim_{x \rightarrow \infty} X_t(x) = x_0$$

pour toute condition initiale $x \in \Omega$.

Définition 1.12 (*Equilibre asymptotiquement stable*)

Un point d'équilibre x_0 est **asymptotiquement stable** pour le système (1.1) s'il est stable et attractif.

Définition 1.13 (*Equilibre globalement asymptotiquement stable*)

Soit x_0 un point d'équilibre du système (1.1). Ce système est dit **globalement asymptotiquement stable** en x_0 dans Ω s'il est à la fois stable, attractif et son bassin d'attraction est Ω tout entier.

Définition 1.14 (*Point d'équilibre relativement stable*)

Soit K un ensemble positivement invariant de Ω dont l'intérieur est non vide et connexe. Soit $x_0 \in K$ un point d'équilibre du système (1.1).

a) Le système (1.1) est dit relativement stable en x_0 par rapport à K si pour tout $\epsilon > 0$, il existe un nombre réel positif δ tel que pour tout $x(0) \in K$ avec

$$\|x(0) - x_0\| < \delta,$$

la solution $x(t) = X_t(x(0))$ est définie pour tout $t \geq 0$.

b) Si de plus le point d'équilibre x_0 est attractif, c'est - à - dire $\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x(0)) = x_0$ pour toute condition initiale $x(0) \in K$, on dit alors que x_0 est relativement asymptotiquement stable par rapport à K .

Définition 1.15 (*Dissipativité du modèle*).

Un modèle est dit **dissipatif** s'il existe un compact K tel que pour toute condition initiale, la solution issue de cette condition rentre dans ce compact et n'en ressort plus. En d'autres termes, si on désigne par $X(x_0)$ l'unique solution au temps t issue de x_0 , alors

$$\exists K \text{ compact, et } \exists T > 0, \text{ tel que } \forall t > T, X_t(x_0) \in K.$$

1.1.2 Résultats sur les systèmes différentiels non linéaires autonomes.

Définition 1.16 (*Système linéarisé de (1.1)*)

On appelle système linéarisé de (1.1) au point d'équilibre x^* le système linéaire défini par la matrice jacobienne de X au point x^* , c'est - à - dire le système

$$\dot{Z} = J(x^*)Z \tag{1.2}$$

où $J(x^*)$ est la matrice jacobienne de X au point x^* .

Théorème 1.1 *Si toutes les valeurs propres de la matrice $J(x^*)$ du système (1.2) sont à parties réelles strictement négatives, alors le point d'équilibre x^* du système (1.1) est localement asymptotiquement stable.*

1.1.3 Matrice de Metzler.

L'étude d'un système dynamique se ramène généralement au traitement d'une matrice. Les contraintes d'étude du système donnent très souvent à cette matrice une structure particulière. L'une des structures les plus rencontrées est la matrice de Metzler.

Définition 1.17 *Une matrice M est dite de Metzler si elle est carrée et ses termes extra diagonaux sont tous positifs ou nuls.*

$$M \text{ matrice de Metzler} \iff M = (a_{ij}) \in M_n(\mathbb{R}) \text{ et } a_{ij} \geq 0 \text{ pour } i \neq j.$$

Définition 1.18 (*Matrice positive*)

Une matrice

$$A = (a_{ij})_{1 \leq i, j \leq n} \in M_n(\mathbb{R})$$

est dite positive et on note $A \geq 0$ (resp. strictement positive et on note $A > 0$) lorsque $a_{ij} \geq 0$ (resp. $a_{ij} > 0$) pour tous $1 \leq i, j \leq n$.

Définition 1.19 (*Orthant positif*)

L'orthant positif est le sous ensemble de \mathbb{R}^n constitué des éléments $(x_i)_{1 \leq i \leq n}$ tels que $x_i \geq 0 \forall i \in \{1; 2; \dots; n\}$.

Proposition 1.1 *Soit M une matrice de Metzler.*

(i) L'orthant positif est invariant pour le système dynamique

$$\frac{dx}{dt} = Mx.$$

Si de plus M est asymptotiquement stable, alors

- (ii) M est inversible.
- (iii) $-M^{-1}$ est strictement positive.

Pour la preuve voir [9]

Proposition 1.2 [9] *Une matrice de Metzler M est asymptotiquement stable si et seulement si $-M^{-1}$ est strictement positive.*

Définition 1.20 (*Décomposition régulière d'une matrice de Metzler.*)

Soit M une matrice de Metzler inversible.

On appelle décomposition régulière de M , celle de la forme $F + V$ où F est une matrice positive et V est une matrice de Metzler asymptotiquement stable.

Théorème 1.2 (*Varga, 1960*)[9]

Soit M une matrice admettant une décomposition régulière $F + V$.

M est asymptotiquement stable si et seulement si le rayon spectral de $-FV^{-1}$ est strictement inférieur à 1.

1.1.4 Bifurcation de Hopf.

Considérons le système d'équations différentielles suivant

$$\dot{x}_i = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, \gamma), \quad i \in [1; n] \cap \mathbb{N} \quad (1.3)$$

où γ est un paramètre réel. S'il existe des équilibres, ils dépendent en général de la valeur de γ , et nous les notons $(x_i^*(\gamma))_{1 \leq i \leq n}$. Le nombre de points d'équilibre peut brutalement changer lorsque γ traverse certaines valeurs critiques γ_c . Des solutions de type cycle limite stable ou instable peuvent exister pour certaines valeurs de γ . Une étude de bifurcation consiste donc à rechercher comment le portrait de phase de ce système se modifie lorsque l'on fait varier le paramètre γ .

Définition 1.21 (*Bifurcation de Hopf*)

On dit qu'il y a **bifurcation de Hopf** dans un système dynamique lorsqu'une modification continue des paramètres transforme une solution stable en un cycle limite.

Théorème 1.3 (*Bifurcation de Hopf*)[1]

Soit le système (1.3) et Df_γ sa matrice jacobienne à l'équilibre $(x_i^*(\gamma))_{1 \leq i \leq n}$. On suppose que :

- (1) La partie réelle des valeurs propres s'annule pour une valeur γ_c du paramètre ;
- (2) pour $\gamma = \gamma_c$ la partie imaginaire des valeurs propres est différente de zéro c'est à dire que les valeurs propres sont imaginaires pures ;
- (3) pour toute valeur propre λ , $\left[\frac{dRe(\lambda)}{d\gamma} \right]_{\gamma=\gamma_c} > 0$.

Alors

- (a) γ_c est une valeur de bifurcation du système (1.3) ;
- (b) $\exists \gamma_1 < \gamma_c / \forall \gamma \in [\gamma_1; \gamma_c[$, l'origine est un foyer stable ;
- (c) Pour tout voisinage U de l'origine, $\exists \gamma_2 > \gamma_c / \forall \gamma \in [\gamma_c; \gamma_2[$, l'origine est un foyer instable entouré d'un cycle limite stable contenu dans U dont l'amplitude augmente et est de l'ordre de $\sqrt{\gamma - \gamma_c}$.

N.B : En remplaçant dans le théorème de bifurcation de Hopf l'hypothèse (3) par

$$\left[\frac{dRe(\lambda)}{d\gamma} \right]_{\gamma=\gamma_c} < 0,$$

Les conclusions de ce dernier deviennent :

- (a) γ_c est une valeur de bifurcation du système (1.3) ;
- (b) $\exists \gamma_2 > \gamma_c / \forall \gamma \in [\gamma_c; \gamma_2[$, l'origine est un foyer stable ;
- (c) Pour tout voisinage U de l'origine, $\exists \gamma_1 < \gamma_c / \forall \gamma \in [\gamma_1; \gamma_c[$, l'origine est un foyer instable entouré d'un cycle limite stable contenu dans U dont l'amplitude augmente et est de l'ordre de $\sqrt{\gamma_c - \gamma}$.

Dans le cas où l'origine est stable pour $\gamma = \gamma_c$, le cycle limite est stable.

1.2 Quelques résultats d'algèbre linéaire et d'analyse.

1.2.1 Théorème de Rouché.

Théorème 1.4 (*Rouché*)

Soit Ω un ouvert de \mathbb{C} , f et g deux fonctions holomorphes sur Ω . Soit D un disque tel que $\bar{D} \subset \Omega$ et pour tout $z \in \partial D$ on a $|f(z)| > |g(z)|$. Alors f et $f + g$ ont le même nombre de zéros (comptés avec leur ordre de multiplicité) dans D .

1.2.2 Critère de Routh-Hurwitz.

Un point d'équilibre x^* d'un système dynamique est asymptotiquement stable lorsque pour toute valeur propre λ_i de la matrice jacobienne en ce point $R_e(\lambda_i) < 0$. La méthode développée par Routh et Hurwitz est basée sur le calcul de déterminants particuliers à partir de l'équation caractéristique. Soit

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0$$

l'équation caractéristique à l'équilibre x^* . Les déterminants de Routh - Hurwitz sont définis de la manière suivante :

$$H_1 = |a_1|, H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix}, H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{vmatrix}, \dots,$$

$$H_j = \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & \dots & a_j \end{vmatrix}, \dots, H_n = \begin{vmatrix} a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & a_n \end{vmatrix}$$

Si la matrice jacobienne est de dimension n , alors les termes h_{jk} , $j, k \in [1; n] \cap \mathbb{N}$, des déterminants de Routh - Hurwitz sont définis de la manière suivante :

- $h_{jk} = a_{2j-k}$ si $0 < 2j - k \leq n$;
- $h_{jk} = 1$ si $2j = k$;
- $h_{jk} = 0$ si $2j < k$ ou $2j - k > n$.

Proposition 1.3 [1] *On suppose que la matrice jacobienne à l'équilibre x^* admet n valeurs*

propres $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$.

x^* est asymptotiquement stable $\iff \forall i \in [1; n] \cap \mathbb{N}, \operatorname{Re}(\lambda_i) < 0 \iff \forall i \in [1; n] \cap \mathbb{N}, H_i > 0$.

1.2.3 Lemme de Butler.

Ce lemme non publié dû à G.J. Butler est un cas particulier d'un résultat plus général présenté dans un cours d'équations différentielles fonctionnelles de l'université d'Alberta en 1982.

Lemme 1.1 [10]Si

$$H + R < 0 \text{ et } HR > NQ$$

alors les parties réelles des solutions de l'équation

$$\lambda^2 - (H + R)\lambda + HR - NQe^{-\tau\lambda} = 0$$

sont négatives pour $\tau < \tau_0$, où τ_0 est la plus petite valeur positive pour laquelle cette équation admet des solutions de partie réelle nulle.

Chapitre 2

Construction du modèle, calcul du R_0 et détermination des équilibres.

Dans ce chapitre, nous décrivons d'abord le cycle d'une infection épidémiologique, ensuite nous construisons un modèle de transmission du virus de l'hépatite C (VHC) et nous déterminons enfin le R_0 et les points équilibres du modèle construit.

2.1 Description du cycle d'une infection épidémiologique.

Quelques définitions préalables.

Considérons une population quelconque d'êtres vivants en proie à une maladie donnée.

Un **contact adéquat** est tout contact à l'issue duquel l'infection est effectivement déclarée.

Un **susceptible** est tout individu non infecté et non immunisé qui peut développer la maladie suite à un contact adéquat.

Un **infecté** est un individu ayant été contaminé par les germes de la maladie et qui ne peut pas encore la transmettre.

Un **infectieux** est tout individu ayant été contaminé par les germes de la maladie et qui peut transmettre cette dernière suite à un contact adéquat.

Le cycle d'une infection épidémiologique commence par la présence d'au moins un infecté dans un groupe de susceptibles. Pendant une période dite de latence les infectés ne peuvent pas transmettre la maladie et ne présentent aucun symptôme. La période allant de l'infection à l'apparition des premiers symptômes est appelée période d'incubation. La période infectieuse est celle pendant laquelle des individus infectieux peuvent transmettre la maladie. Elle peut précéder ou suivre l'apparition des premiers symptômes. A la fin de cette période soit les individus guérissent, soit ils meurent. Suivant la maladie, les individus guéris peuvent être immunisés ou non.

2.2 Construction du modèle

2.2.1 Description du cycle d'infection du VHC.

Une fois infectées par le VHC, les cellules cibles (hépatocytes) produisent d'autres virus qui peuvent être infectieux ou non suivant l'efficacité des médicaments. La figure suivante schématise ce scénario [2].

2.2.2 Description des paramètres du modèle.

T représente l'état des cellules cibles (hépatocytes).

T_{\max} est la charge totale des cellules aussi bien infectées que non.

I représente l'état les cellules infectées.

V_I représente les virus infectieux.

V_{NI} représente les virus non infectieux.

s est le taux de recrutement des hépatocytes.

r est le taux de croissance logistique.

η_1 est l'efficacité de l'interféron dans le blocage de la libération de nouveaux virions.

η_r est l'efficacité de la ribavirine.

α taux d'infection des cellules saines par les virus infectieux.

β taux de reproduction des virus par les cellules infectées due à l'inefficacité du traitement.

d_1 taux de disparition naturelle des hépatocytes saines.

d_2 taux de disparition naturelle des hépatocytes infectées.

d_3 taux de disparition naturelle des virus.

N.B : $0 < \eta_1 < 1$ et $0 < \eta_r < 1$.

2.2.3 Formulation du modèle.

Le modèle que nous proposons est une modification et une amélioration de celui proposé dans [5],[3] qui est représenté par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \dot{T} = s + rT\left(1 - \frac{T+I}{T_{\max}}\right) - d_1T - (1 - c\eta_1)\alpha V_I T \\ \dot{I} = (1 - c\eta_1)\alpha V_I T - d_2I \\ \dot{V}_I = \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta I - d_3V_I \\ \dot{V}_{NI} = \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta I - d_3V_{NI} \end{cases} \quad (2.1)$$

◆ La première équation qui modélise la dynamique des cellules non infectées est composée de quatre termes :

- s est le taux de recrutement des hépatocytes ;
- $rT\left(1 - \frac{T+I}{T_{\max}}\right)$ qui est le terme logistique est incorporé pour capturer la prolifération homéostatique des cellules comme dans [6] ;
- d_1T traduit la disparition naturelle des cellules saines ;
- $(1 - c\eta_1)\alpha V_I T$ traduit l'inefficacité de l'IFN à empêcher la conversion des hépatocytes de l'état sain à l'état infecté. $c\eta_1$ est la fraction effective de l'efficacité de l'interféron ainsi $(1 - c\eta_1)$ mesure son inefficacité.

◆ La deuxième équation qui donne la dynamique des cellules infectieuses comporte deux termes :

- $(1 - c\eta_1)\alpha V_I T$ reflète le passage de la classe des non infectés à celle des infectés ;
- $d_2 I$ reflète la disparition naturelle des cellules infectées.
- ◆ La troisième équation qui modélise les virions infectieux comporte deux termes :
 - $(1 - \frac{\eta_r + \eta_i}{2}) \beta I$ reflète la production des nouveaux virions par les cellules infectées due à l'inéfficacité de l'effet combiné de l'IFN et de la ribavirine ;
 - $d_3 V_I$ traduit la disparition naturelle des nouveaux virions.
- ◆ La quatrième équation qui modélise les virions non infectieux comporte deux termes :
 - $(\frac{\eta_r + \eta_i}{2}) \beta I$ reflète la production, par les cellules infectées, des virions non infectieux due à l'efficacité de l'effet combiné de l'IFN et de la ribavirine ;
 - $d_3 V_{NI}$ traduit la disparition naturelle des virions non infectieux.

Toutefois dans la dynamique d'un virus on observe un retard τ dans la conversion des cellules cibles saines en cellules infectées (Les cellules T-CD4 dans le cas du HIV[13] et à la dynamique de l'hépatite virale B[11]). Ce retard induit celui de l'augmentation des cellules infectées. Ainsi le modèle représenté par le système (2.1) ci-dessus se traduit par le système d'équations différentielles avec retard suivant :

$$\begin{cases} \dot{T} = s + rT(1 - \frac{T+I}{T_{\max}}) - d_1 T - (1 - c\eta_1)\alpha V_I T \\ \dot{I} = (1 - c\eta_1)\alpha V_I(t - \tau)T(t - \tau) - d_2 I \\ \dot{V}_I = (1 - \frac{\eta_r + \eta_i}{2}) \beta I - d_3 V_I \\ \dot{V}_{NI} = (\frac{\eta_r + \eta_i}{2}) \beta I - d_3 V_{NI} \end{cases} \quad (2.2)$$

Dans (2.2) on obtient \dot{T} en utilisant les hypothèses suivants. à un instant t donné, on a $T(t)$ cellules et pour un temps $t + \Delta t$ on a

$$\begin{aligned} T(t + \Delta t) &= T(t) + \Delta t(s + rT(1 - \frac{T+I}{T_{\max}}) - d_1 T - (1 - c\eta_1)\alpha V_I T) \\ &\Downarrow \\ \frac{T(t) - T(t + \Delta t)}{\Delta t} &= s + rT(1 - \frac{T+I}{T_{\max}}) - d_1 T - (1 - c\eta_1)\alpha V_I T \\ &\Downarrow \\ \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{T(t) - T(t + \Delta t)}{\Delta t} &= \dot{T} = s + rT(1 - \frac{T+I}{T_{\max}}) - d_1 T - (1 - c\eta_1)\alpha V_I T \end{aligned}$$

Ce dernier système sur lequel sera basée notre étude est sujet aux conditions initiales suivantes :

$$\begin{aligned} T(\theta) &= \psi_1(\theta), I(\theta) = \psi_2(\theta), V_I(\theta) = \psi_3(\theta), V_{NI}(\theta) = \psi_4(\theta), \theta \in [-\tau; 0] \\ \psi_i(0) &\geq 0, i = 1, 2, 3, 4. \end{aligned}$$

Où $(\psi_1(\theta), \psi_2(\theta), \psi_3(\theta), \psi_4(\theta)) \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}_{+0}^4)$, espace de Banach des fonctions continues de $[- \tau, 0]$ vers \mathbb{R}_{+0}^4 avec

$$\begin{aligned}\mathbb{R}_{+0}^4 &= \{(T, I, V_I, V_{NI}) : T, I, V_I, V_{NI} \geq 0\} \\ \mathbb{R}_+^4 &= \{(T, I, V_I, V_{NI}) : T, I, V_I, V_{NI} > 0\}\end{aligned}$$

2.3 Calcul du R_0

Concept clé dans l'étude des modèles épidémiologiques, le nombre (ou taux) de reproduction de base qu'on note \mathcal{R}_0 , est le nombre moyen de nouveaux cas d'infection engendrés par un individu infectieux pendant sa période d'infectivité, dans une population totalement constituée de susceptibles. Cette quantité sans dimension joue le rôle d'un coefficient multiplicatif. En effet, si on introduit dans une population un petit nombre n d'infectés, on obtiendra $\mathcal{R}_0 n$ nouveaux cas à la première étape et $\mathcal{R}_0^k n$ au bout de k étapes. Ce raisonnement intuitif donne une approximation au voisinage d'une situation où il y a peu d'infectieux par rapport à la population totale. Le taux de reproduction de base joue le rôle de seuil pour l'apparition des épidémies.

2.3.1 Méthode de calcul.

La méthode que nous utilisons dans notre travail est celle de la "next generation matrix" (matrice de la prochaine génération) mise sur pied par Diekmann et Heesterbeek et reprise par Vann der Driessche et Watmough pour les systèmes en dimension finie.

On considère un modèle épidémiologique comportant n classes ou compartiments homogènes et décrit par l'équation

$$\dot{x} = f(x) \tag{2.3}$$

où f est une fonction de classe C^1 sur \mathbb{R}^n . Le vecteur x représente l'état du système et x_j est le nombre (ou la concentration) d'individus dans le compartiment j . Les compartiments sont ordonnés de tel sorte que les k premiers sont libres de l'infection (susceptibles) et les derniers sont des infectés (latents, infectieux ...).

Soit le vecteur $x = (x_j); j \in [1, n] \cap \mathbb{N}$, où x_j est le nombre (ou la concentration) d'individus dans le compartiment j . Soit $F_j(x)$ la vitesse d'apparition des infectieux dans le compartiment j . On désigne par $\nu_j^+(x)$ la vitesse de transfert des individus dans le compartiment j par tout autre moyen et par $\nu_j^-(x)$ la vitesse de transfert hors du compartiment j . La dynamique dans ce compartiment est :

$$\dot{x}_j = F_j(x) + \nu_j^+(x) - \nu_j^-(x).$$

On suppose que les fonctions sont au moins de classe C^1 . Si on pose $\nu_j(x) = \nu_j^+(x) - \nu_j^-(x)$,

le système précédent devient :

$$\dot{x}_j = F_j(x) + \nu_j(x).$$

On désigne par X_s les états sans maladie c'est - à - dire

$$X_s = \{x, x_{k+1} = x_{k+2} = \dots = x_n = 0\}$$

Soit x_0 un DFE du système (2.3). Alors $x_0 \in X_s$ et $f(x_0) = 0$. Posons $z_1 = (x_1, x_2, \dots, x_k)^T$ les susceptibles et $z_2 = (x_{k+1}, x_{k+2}, \dots, x_n)^T$ les infectés. Le système (2.3) devient

$$\begin{cases} \dot{z}_1 = f_1(z_1, z_2) \\ \dot{z}_2 = f_2(z_1, z_2) \end{cases} \quad (2.4)$$

Par définition $x_0 = (z_1^*, 0)$ donc $f_1(z_1^*, 0) = 0$ et pour tout z_1 , $f_2(z_1, 0) = 0$ car $(z_1, 0)$ est un point sans maladie et de nouveaux infectés ne peuvent donc pas apparaître. La suite utilise la proposition suivante.

Proposition 2.1 *Si f est une fonction de \mathbb{R}^n dans \mathbb{R}^m de classe C^p telle que $f(x_0) = 0$, alors il existe une fonction $A(x)$ de classe C^{p-1} , de \mathbb{R}^m dans l'espace $M_{n \times m}(\mathbb{R})$ des matrices de taille $n \times m$ telle que pour tout $x \in \mathbb{R}^n$ on ait $f(x) = A(x)(x - x_0)$.*

En appliquant cette proposition aux fonctions f_1 et f_2 , il existe deux matrices $A_1(x)$ et $A_2(x)$ de tailles respectives $k \times n$ et $n - k \times n$ telles que :

$$f_1(x) = f_1(z_1, z_2) = A_1(x) \begin{pmatrix} z_1 - z_1^* \\ z_2 \end{pmatrix}$$

et

$$f_2(x) = f_2(z_1, z_2) = A_2(x) \begin{pmatrix} z_1 - z_1^* \\ z_2 \end{pmatrix}.$$

En décomposant ces deux matrices en matrices de bloc, on obtient :

$$A_1 = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \end{bmatrix} \text{ et } A_2 = \begin{bmatrix} 0 & A_{22} \end{bmatrix}$$

où A_{11} , A_{12} , A_{22} sont des matrices de tailles respectives $k \times k$, $k \times n - k$ et $n - k \times n - k$. Le système (2.4) devient alors :

$$\begin{cases} \dot{z}_1 = A_{11}(z_1 - z_1^*) + A_{12}z_2 \\ \dot{z}_2 = A_{22}z_2 \end{cases} \quad (2.5)$$

La matrice jacobienne à l'équilibre $(z_1^*, 0)$ est

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} A_{11}(x^*) & A_{12}(x^*) \\ 0 & A_{22}(x^*) \end{pmatrix}$$

On a

$$J(x^*) = DF_j(x^*) + D\nu_j^+(x^*) - D\nu_j^-(x^*)$$

De plus, comme les composantes F_j de la fonction F sont identiquement nulles pour $j \leq k$ on a :

$$DF_j(x^*) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & F \end{pmatrix} \text{ et } D(\nu_j^+ - \nu_j^-)(x^*) = \begin{pmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & V \end{pmatrix}$$

où

$$F = \left[\frac{\partial F_j(x^*)}{\partial x_i} \right]_{1 \leq i, j \leq n}$$

est une matrice positive et

$$V = \left[\frac{\partial \nu_j(x^*)}{\partial x_i} \right]_{1 \leq i, j \leq n}$$

est une matrice de Metzler.

Interpretation de la matrice $-FV^{-1}$.

Considérons un individu infecté introduit dans un compartiment $k > m$ d'une population sans maladie. L'entrée $(i; k)$ de la matrice $-V^{-1}$ est le temps moyen que l'individu passera dans le compartiment i au cours de sa vie, en supposant qu'on a bloqué la ré-infection.

L'entrée (j, i) de la matrice F est la vitesse à laquelle un infecté dans le compartiment i produit des infections dans le compartiment j . Ainsi, l'entrée (j, k) de $-FV^{-1}$ est le nombre espéré de nouvelles infections dans le compartiment j produit par un individu infecté introduit originellement dans le compartiment k . La matrice $-FV^{-1}$ est appelée la "next generation matrix" (matrice de la prochaine génération). le taux de reproduction de base est le rayon spectral $\rho_{-FV^{-1}}$ de la matrice $-FV^{-1}$.

2.3.2 Calcul du taux de reproduction de base du modèle (2.2).

la matrice jacobienne du système (2.1) à l'équilibre sans maladie est

$$J_{DFE} = \begin{pmatrix} r - \frac{2r\hat{T}}{T_{\max}} - d_1 & -\frac{\hat{T}}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ 0 & -d_2 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ 0 & (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 & 0 \\ 0 & (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & -d_3 \end{pmatrix}.$$

En posant

$$u = \left(-\frac{T}{T_{\max}}; -(1 - c\eta_1)\alpha\hat{T}; 0 \right)$$

et

$$A = \begin{pmatrix} -d_2 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 & 0 \\ (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & -d_3 \end{pmatrix}$$

on obtient :

$$J_{DFE} = \begin{pmatrix} r - \frac{2r\hat{T}}{T_{\max}} - d_1 & u \\ 0_{IR^3} & A \end{pmatrix}$$

Or

$$0 < \eta_1 < 1, 0 < \eta_r < 1, 0 < c < 1$$

donc

$$1 - c\eta_1 > 0, 1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2} > 0 \text{ et } \frac{\eta_r + \eta_1}{2} > 0.$$

D'où A est une matrice de Metzler et

$$A = \begin{pmatrix} 0 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & 0 \\ (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -d_2 & 0 & 0 \\ 0 & -d_3 & 0 \\ 0 & 0 & -d_3 \end{pmatrix}.$$

La matrice

$$F = \begin{pmatrix} 0 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & 0 \\ (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

est positive et la matrice

$$V = \begin{pmatrix} -d_2 & 0 & 0 \\ 0 & -d_3 & 0 \\ 0 & 0 & -d_3 \end{pmatrix}$$

est de Metzler.

Calculons la matrice $-FV^{-1}$:

$$\begin{aligned} -FV^{-1} &= \begin{pmatrix} 0 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & 0 \\ (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{d_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{d_3} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{d_3} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 & (1 - c\eta_1)\frac{\alpha\hat{T}}{d_3} & 0 \\ (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\frac{\beta}{d_2} & 0 & 0 \\ (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\frac{\beta}{d_2} & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Le polynôme caractéristique de $-FV^{-1}$ est :

$$\begin{aligned} P(\lambda) &= \begin{vmatrix} -\lambda & (1 - c\eta_1)\frac{\alpha\hat{T}}{d_3} & 0 \\ (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\frac{\beta}{d_2} & -\lambda & 0 \\ (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\frac{\beta}{d_2} & 0 & -\lambda \end{vmatrix} \\ &= -\lambda \left[\lambda^2 - (1 - c\eta_1)\left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\frac{\alpha\beta\hat{T}}{d_2d_3} \right] \end{aligned}$$

Donc le spectre de la matrice $-FV^{-1}$ est :

$$Sp(-FV^{-1}) = \left\{ 0; \sqrt{(1 - c\eta_1)\left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\frac{\alpha\beta\hat{T}}{d_2d_3}}; -\sqrt{(1 - c\eta_1)\left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\frac{\alpha\beta\hat{T}}{d_2d_3}} \right\}$$

et par conséquent le rayon spectral de l'on note $\rho = \rho_{(-FV^{-1})}$ est

$$\rho = \sqrt{(1 - c\eta_1)\left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\frac{\alpha\beta\hat{T}}{d_2d_3}}.$$

Puisque

$$\rho < 1 \iff \rho^2 < 1,$$

Dans la suite nous considérons comme valeur seuil, le nombre

$$R_0 = \rho^2 = (1 - c\eta_1)\left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\frac{\alpha\beta\hat{T}}{d_2d_3}$$

qui est le taux de reproduction de base.

2.4 Détermination des équilibres sans maladie et endémique.

2.4.1 Equilibre sans maladie.

En l'absence du VHC nous avons $I = 0$, $V_I = 0$ et $V_{NI} = 0$ et le système (2.1) devient

$$\begin{cases} s + rT\left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) - d_1T = 0 \\ \dot{I} = 0 \\ \dot{V}_I = 0 \\ \dot{V}_{NI} = 0 \end{cases} \quad (2.6)$$

A l'équilibre sans maladie (DFE) $\dot{T} = 0$ et on obtient l'équation du second degré suivant :

$$\frac{r}{T_{\max}}T^2 - (r - d_1)T - s = 0 \quad (2.7)$$

2.4. DÉTERMINATION DES ÉQUILIBRES SANS MALADIE ET ENDÉMIQUE.

Le discriminant de l'équation (2.7) est $\Delta = (r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}$ qui est positif donc l'équation admet deux solutions distinctes

$$T_1 = \frac{T_{\max}}{2r} \left[(r - d_1) + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} \right] \text{ et } T_2 = \frac{T_{\max}}{2r} \left[(r - d_1) - \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} \right].$$

$$T_1 \times T_2 = \left(\frac{T_{\max}}{2r} \right)^2 [(r - d_1)^2 - \Delta] = -2s < 0$$

Donc les deux solutions sont de signes contraires. Sous l'hypothèse $r > d_1$, T_1 est strictement positif, on conclut que l'équilibre sans maladie est $E_0 = (\hat{T}, 0, 0, 0)$ avec

$$\hat{T} = \frac{T_{\max}}{2r} \left[(r - d_1) + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} \right].$$

2.4.2 Equilibre endémique.

Proposition 2.2 $r\hat{T}^2 = T_{\max}\hat{T}(r - d_1) + sT_{\max}$.

Preuve.

$$\begin{aligned} r\hat{T}^2 &= r \left[\frac{T_{\max}}{2r} \left((r - d_1) + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} \right) \right]^2 \\ &= \frac{T_{\max}^2}{4r} \left[2(r - d_1)^2 + 2(r - d_1) \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} + \frac{4rs}{T_{\max}} \right] \\ &= \frac{T_{\max}^2(r - d_1)}{2r} \left[(r - d_1) + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} \right] + sT_{\max} \\ &= T_{\max}\hat{T}(r - d_1) + sT_{\max} \end{aligned}$$

■

Proposition 2.3 Lorsque $Ro > 1$, il existe un unique équilibre endémique.

Preuve. pour $I \neq 0$, on a affaire à une endémie dont l'équilibre est solution du système

$$\begin{cases} s + rT^* \left(1 - \frac{T^* + I^*}{T_{\max}}\right) - d_1T^* - (1 - c\eta_1)\alpha V_I^*T^* = 0 & (1) \\ (1 - c\eta_1)\alpha V_I^*T^* - d_2I^* = 0 & (2) \\ \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta I^* - d_3V_I^* = 0 & (3) \\ \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta I^* - d_3V_{NI}^* = 0 & (4) \end{cases} \quad (2.8)$$

De (3) on a

$$V_I^* = \frac{\beta}{d_3} \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) I^*,$$

2.4. DÉTERMINATION DES ÉQUILIBRES SANS MALADIE ET ENDÉMIQUE.

en remplaçant dans (2) on obtient

$$(1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \frac{\alpha\beta}{d_3} I^* T^* - d_2 I^* = 0$$

et puisque $I^* \neq 0$ nous avons

$$T^* = \frac{d_2 d_3}{\alpha\beta(1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)} = \frac{\hat{T}}{R_0}.$$

De l'équation (4) du système (2.8) on a

$$V_{NI}^* = \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \frac{\beta I^*}{d_3}$$

L'équation (1) du système (2.8) implique

$$\begin{aligned} I^* &= \frac{\frac{s}{T^*} + r - \frac{rT^*}{T_{\max}} - d_1}{\frac{r}{T_{\max}} + \frac{\alpha\beta}{d_3} (1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)} \\ &= \frac{\frac{sR_0}{\hat{T}} + r - d_1 - \frac{r\hat{T}}{R_0 T_{\max}}}{\frac{r}{T_{\max}} + \frac{R_0 d_2}{\hat{T}}} \\ &= \frac{sR_0 T_{\max} + \hat{T} T_{\max} (r - d_1) - \frac{r\hat{T}^2}{R_0}}{r\hat{T} + R_0 d_2 T_{\max}} \\ &= \frac{sR_0 T_{\max} + r\hat{T}^2 - sT_{\max} - \frac{r\hat{T}^2}{R_0}}{r\hat{T} + R_0 d_2 T_{\max}} \\ I^* &= \frac{\left(sR_0 T_{\max} + r\hat{T}^2\right)}{r\hat{T} + R_0 d_2 T_{\max}} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \end{aligned}$$

I^* est strictement positif lorsque $R_0 > 1$. D'où l'existence et l'unicité de l'équilibre endémique $E_1 = (T^*, I^*, V_I^*, V_{NI}^*)$ est définie par :

$$\begin{aligned} T^* &= \frac{d_2 d_3}{\alpha\beta(1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)}; \\ I^* &= \frac{\left(sR_0 T_{\max} + r\hat{T}^2\right)}{r\hat{T} + R_0 d_2 T_{\max}} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right); \\ V_I^* &= \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \frac{\beta I^*}{d_3}; \\ V_{NI}^* &= \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \frac{\beta I^*}{d_3}. \end{aligned}$$

■

Chapitre 3

Analyse qualitative du modèle et bifurcation de Hopf.

Dans ce chapitre présentons les analyses de la stabilité linéaire des points d'équilibres et de la bifurcation de Hopf. Il s'achève par la détermination du seuil d'efficacité de la bithérapie à l'interféron et à la ribavirine et des simulations numériques du modèle.

3.1 Analyse de la stabilité des points d'équilibres.

3.1.1 Stabilité du DFE.

Proposition 3.1 *Pour $\tau = 0$, l'équilibre sans maladie E_0 est localement asymptotiquement stable pour $R_0 < 1$.*

Preuve. Supposons $\tau = 0$.

La matrice jacobienne du système (2.1) à un équilibre $(\bar{T}, \bar{I}, \bar{V}_I, \bar{V}_{NI})$ est

$$J = \begin{pmatrix} r - \frac{2r\bar{T}}{T_{\max}} - \frac{r\bar{I}}{T_{\max}} - d_1 - (1 - c\eta_1)\alpha\bar{V}_I & -\frac{\bar{T}}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha\bar{T} & 0 \\ (1 - c\eta_1)\alpha\bar{V}_I & -d_2 & (1 - c\eta_1)\alpha\bar{T} & 0 \\ 0 & (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 & 0 \\ 0 & (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & -d_3 \end{pmatrix}.$$

A l'équilibre sans maladie cette matrice vaut

$$J_{DFE} = \begin{pmatrix} r - \frac{2r\hat{T}}{T_{\max}} - d_1 & -\frac{\hat{T}}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ 0 & -d_2 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ 0 & (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 & 0 \\ 0 & (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & -d_3 \end{pmatrix}.$$

3.1. ANALYSE DE LA STABILITÉ DES POINTS D'ÉQUILIBRES.

Les valeurs propres de J_{DFE} sont $\lambda_1 = r - \frac{2r\hat{T}}{T_{\max}} - d_1 < 0, -d_3 < 0$ et celles de la sous-matrice

$$J = \begin{pmatrix} -d_2 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} \\ (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de J sont strictement négatives si et seulement si $tr(J) < 0$ et $det(J) > 0$ car

$$P_J(\lambda) = \lambda^2 - tr(J)\lambda + det(J).$$

$$tr(J) = -d_2 - d_3 < 0,$$

$$\begin{aligned} det(J) &= d_2d_3 - \alpha\beta\hat{T}(1 - c\eta_1)(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}) \\ &= d_2d_3 \left[1 - \frac{\alpha\beta\hat{T}}{d_2d_3}(1 - c\eta_1)(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}) \right] \\ &= d_2d_3 [1 - R_0] \end{aligned}$$

Donc $det(J) > 0$ si et seulement si $R_0 < 1$.

D'où E_0 est localement asymptotiquement stable si et seulement si $R_0 < 1$ ■

Proposition 3.2 Pour $\tau = 0$, l'équilibre sans maladie E_0 est instable si $R_0 > 1$.

Preuve. Pour un équilibre donné $\bar{E} = (\bar{T}, \bar{I}, \bar{V}_I, \bar{V}_{NI})$, l'équation caractéristique est donnée par

$$\begin{vmatrix} r - d_1 - \frac{2r\bar{T}}{T_{\max}} - \frac{r\bar{I}}{T_{\max}} - (1 - c\eta_1)\alpha\bar{V}_I - \lambda & -\frac{r\bar{T}}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha\bar{T} & 0 \\ (1 - c\eta_1)\alpha\bar{V}_I e^{-\lambda\tau} & -d_2 - \lambda & (1 - c\eta_1)\alpha\bar{T} e^{-\lambda\tau} & 0 \\ 0 & (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 - \lambda & 0 \\ 0 & (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & -d_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (3.1)$$

A l'équilibre sans maladie $(\hat{T}, 0, 0, 0)$ l'équation (3.1) devient :

$$\begin{vmatrix} r - d_1 - \frac{2r\hat{T}}{T_{\max}} - \lambda & -\frac{r\hat{T}}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ 0 & -d_2 - \lambda & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} e^{-\lambda\tau} & 0 \\ 0 & (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 - \lambda & 0 \\ 0 & (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & -d_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

$$\Leftrightarrow$$

$$(\lambda + d_3) \left(\lambda + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} \right) \left[(\lambda + d_2)(\lambda + d_3) - \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) (1 - c\eta_1)\alpha\beta\hat{T} e^{-\lambda\tau} \right] = 0$$

$$\Leftrightarrow$$

$$(\lambda + d_3) \left(\lambda + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}} \right) [\lambda^2 + (d_2 + d_3)\lambda + d_2d_3(1 - R_0e^{-\lambda\tau})] = 0 \quad (3.2)$$

Car $(1 - \frac{\eta r + \eta l}{2})(1 - c\eta_1)\alpha\beta\hat{T} = d_2d_3R_0$. L'équation (3.2) admet deux solutions négatives $(-d_3$ et $-\sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{T_{\max}}})$ et les deux autres vérifient la relation

$$\lambda^2 + (d_2 + d_3)\lambda + d_2d_3(1 - R_0e^{-\lambda\tau}) = 0. \quad (3.3)$$

Pour $\tau = 0$ l'équation (3.3) admet deux solutions de signes contraires si $R_0 > 1$ puisque leur produit $d_2d_3(1 - R_0) < 0$. Ainsi si $\tau = 0$, l'équilibre sans maladie est instable pour $R_0 > 1$. ■

Proposition 3.3 *L'équilibre E_0 est instable pour $\tau > 0$ et $R_0 > 1$.*

Preuve. Pour $\tau > 0$, l'équation (3.3) est équivalent à

$$\lambda^2 + (d_2 + d_3)\lambda = d_2d_3(R_0e^{-\lambda\tau} - 1)$$

. En posant

$$F_1(\lambda) = \lambda^2 + (d_2 + d_3)\lambda$$

et

$$F_2(\lambda) = d_2d_3(R_0e^{-\lambda\tau} - 1),$$

on a $F_1(0) = 0$, $F_2(0) = d_2d_3(R_0 - 1)$, $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} F_1(\lambda) = +\infty$ et F_2 fonction décroissante de λ . Si $R_0 > 1$ alors $F_2(0) > 0$. Ainsi il existe des valeurs positives de λ pour lesquelles $F_1(\lambda) = F_2(\lambda)$. Ce qui implique que l'équation (3.3) admet une solution positive. Donc l'équilibre sans maladie est instable pour $R_0 > 1$. ■

Proposition 3.4 *Si $\tau > 0$ et $R_0 < 1$, alors l'équilibre E_0 est localement asymptotiquement stable.*

Preuve. Si $R_0 < 1$, alors $F_2(0) < 0$ et (3.3) n'admet pas de solution ayant une partie réelle positive car pour $\lambda \geq 0$ F_1 est croissante et F_2 est décroissante avec $F_2(0) < 0$. Ainsi (3.3) pourra avoir des solutions avec parties réelles non négatives si elles sont données par une paire de nombres imaginaires purs conjugués. Sans nuire à la généralité, posons $\lambda = i\omega$ ($\omega > 0$) une de ces solutions. En remplaçant dans (3.3) on obtient :

$$(i\omega)^2 + (d_2 + d_3)(i\omega) + d_2d_3(1 - R_0e^{-(i\omega)\tau}) = 0$$

$$\Updownarrow$$

$$-\omega^2 + i(d_2 + d_3)\omega + d_2d_3(1 - R_0e^{-i(\omega\tau)}) = 0$$

$$\Updownarrow$$

$$[-\omega^2 + d_2d_3 - d_2d_3R_0 \cos(\omega\tau)] + i [d_2 + d_3 - d_2d_3R_0 \sin(\omega\tau)] = 0$$

\Updownarrow

$$\begin{cases} -\omega^2 + d_2d_3 = d_2d_3R_0 \cos(\omega\tau) \\ (d_2 + d_3)\omega = d_2d_3R_0 \sin(\omega\tau) \end{cases} \quad (3.4)$$

En élevant au carré chaque membre de chacune des deux équations du système (3.4) et en les additionnant membre à membre, on obtient

$$(\omega^2)^2 + (d_2^2 + d_3^2)\omega^2 + d_2^2d_3^2(1 - R_0^2) = 0. \quad (3.5)$$

La somme des solutions de l'équation (3.5) est négative et le produit est positif ($R_0 < 1$) donc il n'existe aucune solution positive à cette dernière. Ainsi il n'existe aucun ω tel que $i\omega$ soit solution de (3.3). D'après le théorème de Rouché toute solution de l'équation (3.3) a une partie réelle négative. Ainsi l'équilibre sans maladie est localement asymptotiquement stable pour $R_0 < 1$. ■

3.1.2 Stabilité de l'équilibre endémique.

Lemme 3.1 *A l'équilibre endémique l'équation caractéristique du système (2.2) est*

$$(\lambda + d_3) [\lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 + (b_1\lambda + b_2) e^{-\lambda\tau}] = 0 \quad (3.6)$$

avec

$$\begin{aligned} a_0 &= (d_2 + d_3) - \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{\alpha T^*} \right), \\ a_1 &= d_2d_3 - (d_2 + d_3) \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{T^*} \right), \\ a_2 &= d_2d_3 \left(d_1 + \frac{2rT^*}{T_{\max}} + \frac{rI^*}{T_{\max}} + \frac{d_2I^*}{\alpha T^*} - r \right), \\ b_1 &= \frac{rd_2I^*}{T_{\max}} - d_2d_3, \\ b_2 &= d_2d_3 \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} \right). \end{aligned}$$

Preuve. A l'équilibre endémique l'équation (3.1) devient

$$\begin{vmatrix} r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - (1 - c\eta_1)\alpha V_I^* - \lambda & -\frac{rT^*}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha T^* & 0 \\ (1 - c\eta_1)\alpha V_I^* e^{-\lambda\tau} & -d_2 - \lambda & (1 - c\eta_1)\alpha T^* e^{-\lambda\tau} & 0 \\ 0 & (1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & -d_3 - \lambda & 0 \\ 0 & (\frac{\eta_r + \eta_1}{2})\beta & 0 & -d_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

En développant le déterminant par rapport à la dernière colonne on a

$$(-\lambda - d_3) \begin{vmatrix} r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - (1 - c\eta_1)\alpha V_I^* - \lambda & -\frac{rT^*}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha T^* \\ (1 - c\eta_1)\alpha V_I^* e^{-\lambda\tau} & -d_2 - \lambda & (1 - c\eta_1)\alpha T^* e^{-\lambda\tau} \\ 0 & \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta & -d_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

\Updownarrow

$$(-\lambda - d_3) \begin{vmatrix} r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{\alpha T^*} - \lambda & -\frac{rT^*}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha T^* \\ \frac{d_2 I^*}{\alpha T^*} e^{-\lambda\tau} & -d_2 - \lambda & (1 - c\eta_1)\alpha T^* e^{-\lambda\tau} \\ 0 & \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta & -d_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

car du système (2.8) on a

$$V_I^* = \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \frac{\beta I^*}{d_3}.$$

et

$$T^* = \frac{d_2 d_3}{\alpha \beta (1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)}.$$

En développant le déterminant

$$\Delta_\lambda = \begin{vmatrix} r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{T^*} - \lambda & -\frac{rT^*}{T_{\max}} & -(1 - c\eta_1)\alpha T^* \\ \frac{d_2 I^*}{T^*} e^{-\lambda\tau} & -d_2 - \lambda & (1 - c\eta_1)\alpha T^* e^{-\lambda\tau} \\ 0 & \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta & -d_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

suivant la première colonne on obtient

$$\begin{aligned} \Delta_\lambda &= \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{T^*} - \lambda\right) \\ &\quad \times \left[(-d_2 - \lambda)(-d_3 - \lambda) - \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta(1 - c\eta_1)\alpha T^* e^{-\lambda\tau}\right] \\ &\quad - \frac{d_2 I^*}{T^*} e^{-\lambda\tau} \left[-\frac{rT^*}{T_{\max}}(-d_3 - \lambda) + \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta(1 - c\eta_1)\alpha T^*\right] \\ &= \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{\alpha T^*} - \lambda\right) (\lambda^2 + (d_2 + d_3)\lambda + d_2 d_3 - d_2 d_3 e^{-\lambda\tau}) \\ &\quad - \frac{d_2 I^*}{T^*} e^{-\lambda\tau} \left(-\frac{rT^*}{T_{\max}}(-d_3 - \lambda) + d_2 d_3\right) \\ &= -[\lambda^3 + a_0 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_2 + (b_1 \lambda + b_2) e^{-\lambda\tau}] \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned}
 a_0 &= (d_2 + d_3) - \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{T^*} \right), \\
 a_1 &= d_2d_3 - (d_2 + d_3) \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{T^*} \right), \\
 a_2 &= d_2d_3 \left(d_1 + \frac{2rT^*}{T_{\max}} + \frac{rI^*}{T_{\max}} + \frac{d_2I^*}{T^*} - r \right) \\
 b_1 &= \frac{rd_2I^*}{T_{\max}} - d_2d_3 \\
 b_2 &= d_2d_3 \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{T^*} + \frac{rI^*}{T_{\max}} + \frac{d_2I^*}{T^*} \right) \\
 &= d_2d_3 \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} \right).
 \end{aligned}$$

Donc le polynôme caractéristique du système (2.2) à l'équilibre endémique est

$$(-\lambda - d_3) \left\{ -[\lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 + (b_1\lambda + b_2)e^{-\lambda\tau}] \right\} = 0$$

D'où le résultat. ■

Théorème 3.1 *Pour $\tau = 0$ L'équilibre endémique E_1 est localement asymptotiquement stable si*

$$R_1 \times R_2 - d_2d_3I^* \left(\frac{r}{T_{\max}} + \frac{d_2}{T^*} \right) > 0 \quad (3.7)$$

avec

$$R_1 = (d_2 + d_3) - \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{T^*} \right)$$

et

$$R_2 = \frac{rd_2I^*}{T_{\max}} - (d_2 + d_3) \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{T^*} \right)$$

Preuve. L'équation caractéristique (3.6) admet une solution négative ($-d_3$) et les autres sont données par l'équation

$$\lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 + (b_1\lambda + b_2)e^{-\lambda\tau} = 0. \quad (3.8)$$

Notons que le critère de Routh - Hurwitz ne peut être appliqué pour l'analyse de la stabilité. En l'absence de retard ($\tau = 0$) l'équation caractéristique (3.8) devient

$$\lambda^3 + a_0\lambda^2 + (a_1 + b_1)\lambda + (a_2 + b_2) = 0. \quad (3.9)$$

Les déterminants de Routh - Hurwitz sont :

$$H_1 = |a_0| = a_0;$$

$$H_2 = \begin{vmatrix} a_0 & 1 \\ a_2 + b_2 & a_1 + b_1 \end{vmatrix} = a_0(a_1 + b_1) - (a_2 + b_2);$$

$$H_3 = \begin{vmatrix} a_0 & 1 & 0 \\ a_2 + b_2 & a_1 + b_1 & a_0 \\ 0 & 0 & a_2 + b_2 \end{vmatrix} = (a_2 + b_2)H_2 = (a_2 + b_2)[a_0(a_1 + b_1) - (a_2 + b_2)].$$

D'après le critère de Routh - Hurwitz, l'équation (3.9) admet des solutions ayant toutes des parties réelles négatives (c'est à dire l'équilibre $(T^*, I^*, V_I^*, V_{NI}^*)$ est asymptotiquement stable) si $H_1 > 0$, $H_2 > 0$ et $H_3 > 0$. Ce qui implique

$$a_0 > 0, a_1 + b_1 > 0, a_2 + b_2 > 0, a_0(a_1 + b_1) - (a_2 + b_2) > 0.$$

Par définition $a_0 > 0$, $a_1 + b_1 > 0$ et $a_2 + b_2 > 0$. Donc la condition pour que l'équilibre $(T^*, I^*, V_I^*, V_{NI}^*)$ soit asymptotiquement stable en l'absence de retard est

$$a_0(a_1 + b_1) - (a_2 + b_2) > 0$$

c'est à dire

$$R_1 \times R_2 - d_2 d_3 I^* \left(\frac{r}{T_{\max}} + \frac{d_2}{T^*} \right) > 0$$

avec

$$R_1 = (d_2 + d_3) - \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{T^*} \right)$$

et

$$R_2 = \frac{rd_2 I^*}{T_{\max}} - (d_2 + d_3) \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{T^*} \right)$$

■

Lemme 3.2 *L'équation (3.8) admet des solutions imaginaires pures $i\omega$ vérifiant*

$$\cos(\omega\tau) = \frac{(a_0\omega^2 - a_2)b_2 + (\omega^3 - a_1\omega)b_1\omega}{b_2^2 + (b_1\omega)^2}.$$

Preuve. Posons $\lambda = i\omega$ avec $\omega > 0$ une telle solution. En remplaçant dans (3.8) on obtient après transformation le système suivant :

$$\begin{cases} a_0\omega^2 - a_2 = b_2 \cos(\omega\tau) + b_1\omega \sin(\omega\tau) \\ \omega^3 - a_1\omega = b_1\omega \cos(\omega\tau) - b_2 \sin(\omega\tau) \end{cases} \quad (3.10)$$

Ce qui entraîne

$$\omega^6 + (a_0^2 - 2a_1)\omega^4 + (a_1^2 - b_1^2 - 2a_0a_1)\omega^2 + a_2^2 - b_2^2 = 0 \quad (3.11)$$

lorsqu'on élève les membres des équations au carré et on les additionne. En posant $\theta = \omega^2$, l'équation (3.11) devient

$$\theta^3 + (a_0^2 - 2a_1)\theta^2 + (a_1^2 - b_1^2 - 2a_0a_1)\theta + a_2^2 - b_2^2 = 0. \quad (3.12)$$

Sous les hypothèses,

$$a_0^2 - 2a_1 > 0 \text{ et } a_2^2 - b_2^2 < 0$$

l'équation (3.12) aura une solution positive. Or

$$a_0^2 - 2a_1 = d_2^2 + d_3^2 + \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2I^*}{T^*} \right)^2 > 0.$$

Ainsi pour une solution positive de (3.12) il faut que $a_2 - b_2 < 0$ car $a_2 + b_2 > 0$ c'est à dire

$$2d_2d_3 \left(d_1 + \frac{2rT^*}{T_{\max}} + \frac{rI^*}{2T_{\max}} + \frac{d_2I^*}{2T^*} - r \right) < 0.$$

Nous pouvons dire qu'il existe une unique solution positive de l'équation (3.11) c'est à dire que l'équation caractéristique (3.6) aura des solutions imaginaires pures de la forme $\pm i\omega$. Du système (3.10) nous avons

$$\cos(\omega\tau) = \frac{(a_0\omega^2 - a_2)b_2 + (\omega^3 - a_1\omega)b_1\omega}{b_2^2 + (b_1\omega)^2}$$

■

Proposition 3.5 *L'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable pour*

$$\tau < \tau_0$$

où τ_j qui correspond à une solution ω_0 de (3.8) est donnée par :

$$\tau_j = \frac{1}{\omega_0} \arccos \left[\frac{(a_0\omega_0^2 - a_2)b_2 + (\omega_0^3 - a_1\omega_0)b_1\omega_0}{b_2^2 + (b_1\omega_0)^2} \right] + \frac{2j\pi}{\omega_0}, j = 0, 1, 2, \dots$$

Preuve. Pour toute solution ω_0 de (3.8) on a

$$\cos(\omega_0\tau) = \frac{(a_0\omega_0^2 - a_2)b_2 + (\omega_0^3 - a_1\omega_0)b_1\omega_0}{b_2^2 + (b_1\omega_0)^2}.$$

Donc

$$\tau_j = \frac{1}{\omega_0} \arccos \left[\frac{(a_0\omega_0^2 - a_2)b_2 + (\omega_0^3 - a_1\omega_0)b_1\omega_0}{b_2^2 + (b_1\omega_0)^2} \right] + \frac{2j\pi}{\omega_0}, j = 0, 1, 2, \dots$$

Pour $\tau = 0$, Le point d'équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable, ainsi d'après le lemme de Butler, il reste localement asymptotiquement stable pour $\tau < \tau_0$. ■

3.2 Analyse de la bifurcation de Hopf.

Proposition 3.6 *Si la plus grande solution positive de l'équation*

$$\omega^6 + (a_0^2 - 2a_1)\omega^4 + (a_1^2 - b_1^2 - 2a_0a_1)\omega^2 + a_2^2 - b_2^2 = 0 \quad (3.13)$$

est ω_0 , alors la bifurcation de Hopf a lieu à $\tau = \tau_0$.

Preuve. Pour établir la bifurcation de Hopf à $\tau = \tau_0$, nous devons montrer la condition de transversalité $\left[\frac{d(Re\lambda)}{d\tau}\right]_{\tau=\tau_j} > 0$. En différentiant (3.13) par rapport à τ , on obtient

$$\left[(3\lambda^2 + 2a_0\lambda + a_1) + e^{-\lambda\tau}b_1 - \tau e^{-\lambda\tau}(\lambda b_1 + b_2)\right] \frac{d\lambda}{d\tau} = \lambda e^{-\lambda\tau}(\lambda b_1 + b_2).$$

D'où

$$\begin{aligned} \left[\frac{d\lambda}{d\tau}\right]^{-1} &= \frac{3\lambda^2 + 2a_0\lambda + a_1}{\lambda e^{-\lambda\tau}(\lambda b_1 + b_2)} + \frac{b_1}{\lambda(\lambda b_1 + b_2)} - \frac{\tau}{\lambda} \\ &= \frac{3\lambda^2 + 2a_0\lambda + a_1}{-\lambda(\lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2)} + \frac{b_1}{\lambda(\lambda b_1 + b_2)} - \frac{\tau}{\lambda} \\ &= \frac{2\lambda^3 + a_0\lambda^2 + \lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda}{-\lambda^2(\lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2)} + \frac{\lambda b_1}{\lambda^2(\lambda b_1 + b_2)} - \frac{\tau}{\lambda} \\ &= \frac{2\lambda^3 + a_0\lambda^2 - a_2}{-\lambda^2(\lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2)} + \frac{-b_2}{\lambda^2(\lambda b_1 + b_2)} - \frac{\tau}{\lambda} \end{aligned}$$

Car l'équation (3.13) est vérifiée dès que

$$\begin{cases} \lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0 \\ \lambda b_1 + b_2 = 0 \end{cases}$$

Ainsi

$$\begin{aligned} \Theta &= \text{sign} \left[\text{Re} \left(\frac{2\lambda^3 + a_0\lambda - a_2}{-\lambda^2(\lambda^3 + a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2)} + \frac{-b_2}{\lambda^2(\lambda b_1 + b_2)} - \frac{\tau}{\lambda} \right) \right]_{\lambda=i\omega_0} \\ &= \frac{1}{\omega_0^2} \text{sign} \left[\text{Re} \left(\frac{(a_2 + a_0\omega_0^2) + i2\omega_0^3}{(a_0\omega_0^2 - a_2) + i(\omega_0^3 - a_1\omega_0)} + \frac{b_2}{b_2 + i(b_1\omega_0)} \right) \right] \\ &= \frac{1}{\omega_0^2} \text{sign} \left[\text{Re} \left(\frac{(a_2 + a_0\omega_0^2)(a_0\omega_0^2 - a_2) + 2\omega_0^3(\omega_0^3 - a_1\omega_0)}{(a_0\omega_0^2 - a_2)^2 + (\omega_0^3 - a_1\omega_0)^2} + \frac{b_2^2}{b_2^2 + (b_1\omega_0)^2} \right) \right] \\ &= \frac{1}{\omega_0^2} \text{sign} \left[\frac{2\omega_0^6 + (a_0^2 - 2a_1)\omega_0^4 + (b_2^2 - a_2^2)}{b_2^2 + (b_1\omega_0)^2} \right] \end{aligned}$$

Par hypothèse $a_0^2 - 2a_1 > 0$ et $a_2^2 - b_2^2 < 0$ (c'est à dire $b_2^2 - a_2^2 > 0$) Donc

$$\left[\frac{d(Re\lambda)}{d\tau} \right]_{\omega=\omega_0, \tau=\tau_j} > 0.$$

■

Lorsque τ dépasse la valeur critique τ_0 , une famille de solutions périodiques bifurquent et donc l'équilibre endémique est instable pour $\tau > \tau_0$.

3.3 Efficacité critique du traitement.

Proposition 3.7 *Le seuil d'efficacité de la combinaison de l'interféron et de la ribavirine est*

$$\eta_c = \frac{2rd_2d_3}{\alpha\beta \left[(r - d_1) T_{\max} + \sqrt{(r - d_1)^2 T_{\max} + 4rsT_{\max}} \right]}.$$

Preuve. L'efficacité de l'interféron est donnée par $(1 - c\eta_1)$ et celle de la bithérapie interféron - ribavirine est donnée par $(1 - \frac{\eta_1 + \eta_r}{2})$. Posons $1 - \eta = (1 - c\eta_1) (1 - \frac{\eta_1 + \eta_r}{2})$ où η représente l'efficacité globale des médicaments.

$$\eta_1 = \eta_r = 0$$

en l'absence de traitement et

$$0 < \eta_1 < 1, 0 < \eta_r < 1$$

pendant la thérapie. En considérant l'équation (3.3) avec $\tau = 0$, la condition de stabilité devient

$$d_2d_3(1 - R_0) > 0.$$

Ce qui équivaut à

$$d_2d_3 - (1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_1 + \eta_r}{2} \right) \alpha\beta\hat{T} > 0.$$

C'est à dire

$$(1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_1 + \eta_r}{2} \right) < \frac{d_2d_3}{\alpha\beta\hat{T}}$$

Donc

$$1 - \eta < \frac{2rd_2d_3}{\alpha\beta \left[(r - d_1) T_{\max} + \sqrt{(r - d_1)^2 T_{\max} + 4rsT_{\max}} \right]}.$$

Cela indique qu'il existe un point de séparation des zones de stabilité des stades de non infection et d'infection. Ce point peut être appelé point de bifurcation et en conséquence

l'efficacité critique des médicaments est définie par

$$\eta_c = \frac{2rd_2d_3}{\alpha\beta \left[(r - d_1) T_{\max} + \sqrt{(r - d_1)^2 T_{\max} + 4rsT_{\max}} \right]}.$$

■

Remarque 3.1 $\eta_c = 1 - \frac{T_0^*}{\hat{T}}$, où $T_0^* = \frac{d_2d_3}{\alpha\beta}$ est le nombre d'hépatocytes non infectées chez un individu contaminé et \hat{T} est le nombre stable des hépatocytes chez un individu non contaminé. T_0^* s'obtient en remplaçant η_1 et η_r par 0 dans T^* . η_c donne le seuil d'efficacité de l'interféron et de la ribavirine. Si $\eta > \eta_c$, le VHC peut être éradiquer alors que si $\eta < \eta_c$ le VHC passe à un nouveau état inférieur au précédent.

3.4 Simulations numériques

Nous avons étudié dans le cadre de ce travail l'influence du retard intracellulaire sur la stabilité des équilibres. Pour le comportement dynamique du modèle les simulations numériques ont été faites avec Matlab utilisant les paramètres contenus dans le tableau suivant

Paramètres	Valeurs	unités
s	1	$cells.j^{-1}.ml^{-1}[4]$
r	0,73	$j^{-1}[4]$
T_{\max}	$3,6 \times 10^7$	$cells.j^{-1}[4]$
α	$2,25 \times 10^{-7}$	$ml.virions^{-1}.j^{-1}[4]$
d_1	0,01	$j^{-1}[4]$
d_3	13,9	$j^{-1}[4]$
η_1	0,5	
η_r	0,8	
c	0,2	

La figure 3.1 présente la simulation de notre modèle pour $\tau = 0$, $d_2 = 1$ et $\beta = 5$ ce qui donne $R_0 = 0,9148 < 1$.

On observe que les nombres de cellules infectés, des cellules infectieuses et des cellules non infectieuses sont tous nuls au bout d'un certain temps. Donc l'équilibre sans maladie est localement asymptotiquement stable.

La figure 3.2 simule le modèle pour $\tau = 0$, $d_2 = 0.8$ et $\beta = 13,9$ on a $R_0 = 3.1457 > 1$. Nous constatons que les nombres de cellules infectés, des virus infectieux et des virus non infectieux restent constants dans la population à partir d'un certain temps. Ce qui traduit que la stabilité de l'équilibre endémique est stable.

3.4. SIMULATIONS NUMÉRIQUES

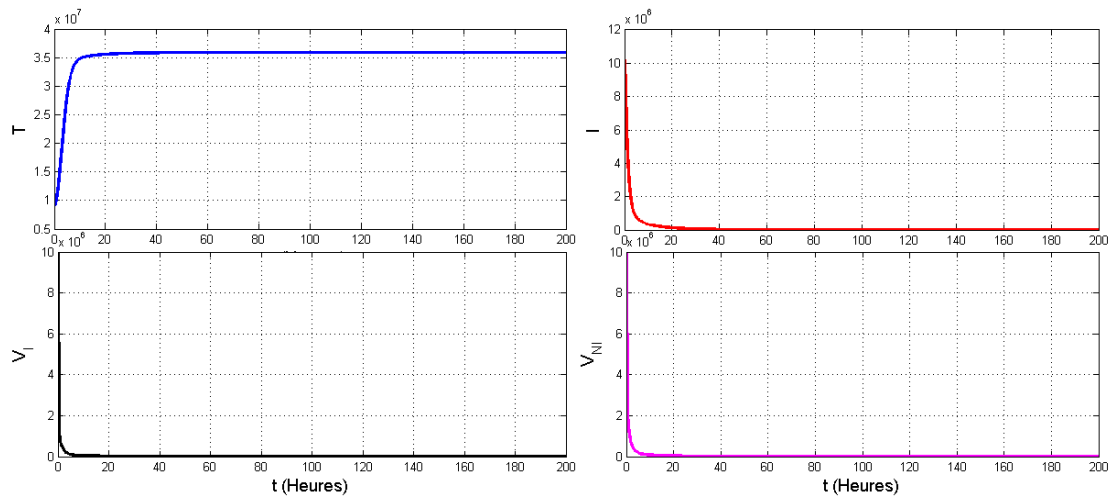


FIGURE 3.1 – Simulations montrant la stabilité de l'équilibre sans maladie lorsque $\tau = 0$, $\beta = 5$, $d_2 = 1$ et $R_0 = 0.9148$.

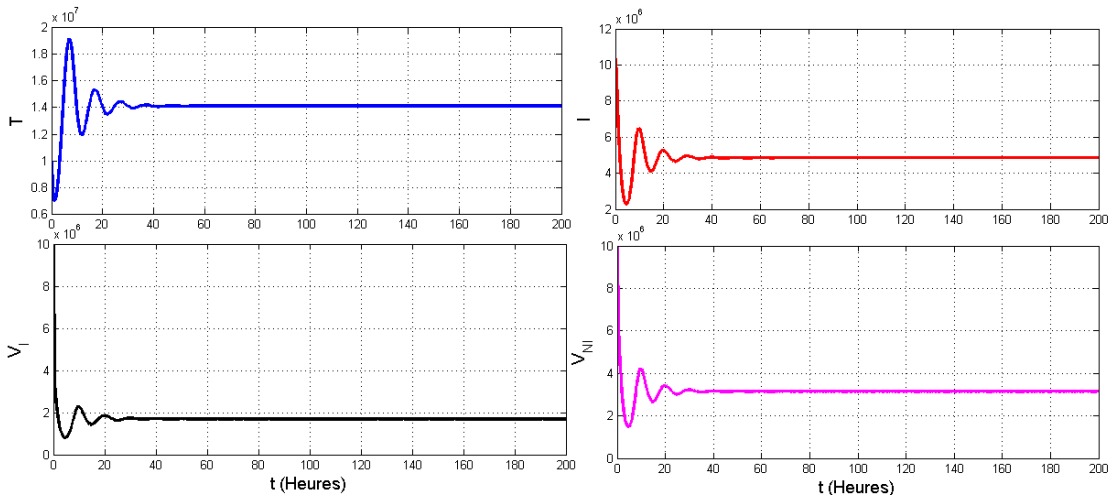


FIGURE 3.2 – Simulations montrant la stabilité de l'équilibre sans maladie lorsque $\tau = 0$, $\beta = 13,9$, $d_2 = 0,8$ et $R_0 = 3,1457$.

La figure 3.3 simule le modèle pour $\tau = 10$, $d_2 = 1$ et $\beta = 5$ on a $R_0 = 0,9148 < 1$. Nous remarquons que l'équilibre sans maladie reste localement asymptotiquement stable.

Pour la figure 3.4, $\tau = 2,5$, $d_2 = 0,8$ et $\beta = 13,9$ et on a $R_0 = 3,1457 > 1$. Les différentes courbes montrent que l'équilibre endémique est stable avec possibilité d'apparition d'un cycle limite.

Pour la figure 3.5, $\tau = 8$, $d_2 = 0,8$ et $\beta = 13,9$ et on a $R_0 = 3,1457 > 1$.

Ici nous avons $\tau < \tau_0 \approx 14$. On observe l'apparition d'un cycle limite stable autour de l'équilibre endémique.

Pour la figure 3.6, $\tau = 20$, $d_2 = 0,8$ et $\beta = 13,9$ et on a $R_0 = 3,1457 > 1$.

Ici nous avons $\tau > \tau_0 \approx 14$. On note l'apparition d'un cycle limite instable autour de l'équilibre endémique.

3.4. SIMULATIONS NUMÉRIQUES

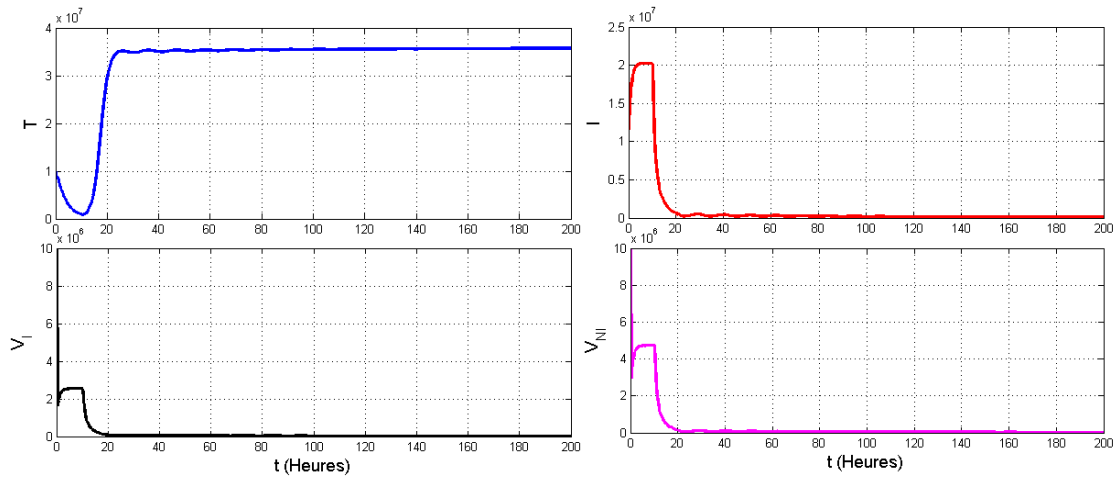


FIGURE 3.3 – Simulations montrant la stabilité de l'équilibre sans maladie lorsque $\tau = 10$, $\beta = 5$, $d_2 = 1$ et $R_0 = 0.9148$.

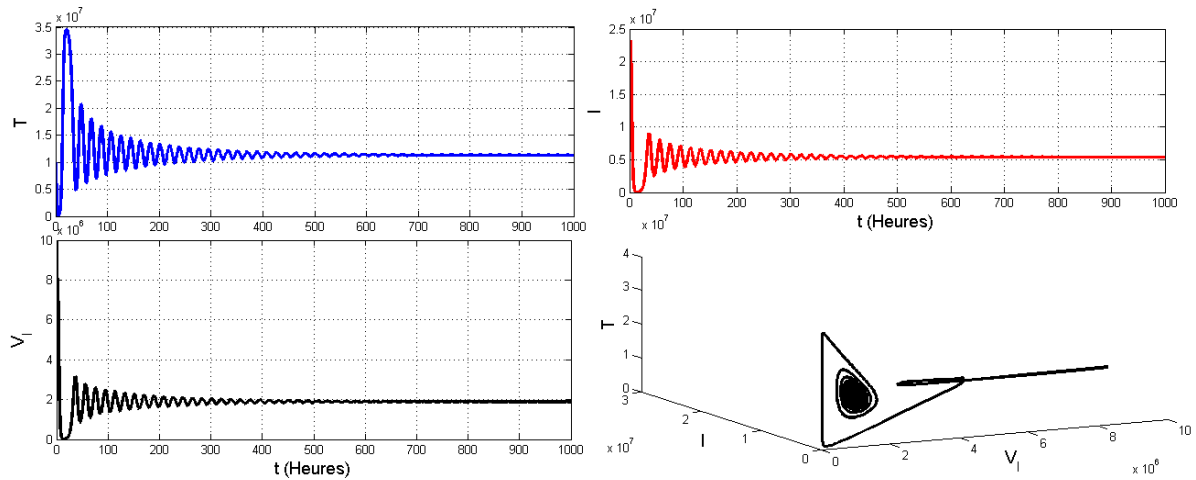


FIGURE 3.4 – Simulations montrant la stabilité de l'équilibre endémique lorsque $\tau = 2.5$, $\beta = 13.9$, $d_2 = 0.8$ et $R_0 = 3.1457$.

En somme nous remarquons que l'équilibre sans maladie reste stable pour $\tau \geq 0$ et que la modification continue du retard fait apparaître un cycle limite autour de l'équilibre endémique ce qui traduit la bifurcation de Hopf .

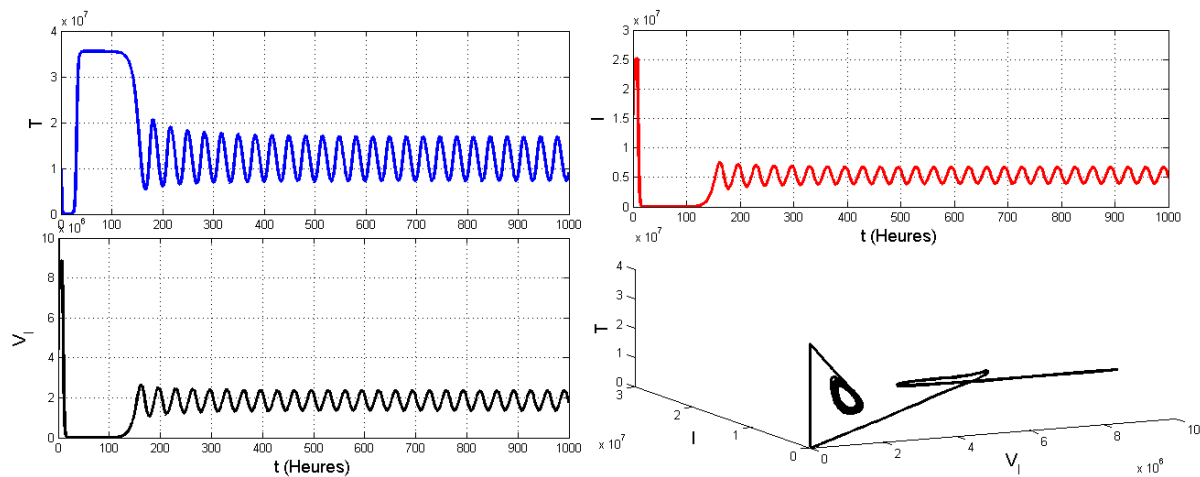


FIGURE 3.5 – Simulations montrant l'apparition d'un cycle limite stable autour de l'équilibre endémique lorsque $\tau = 8$, $\beta = 13.9$, $d_2 = 0.8$ et $R_0 = 3.1457$.

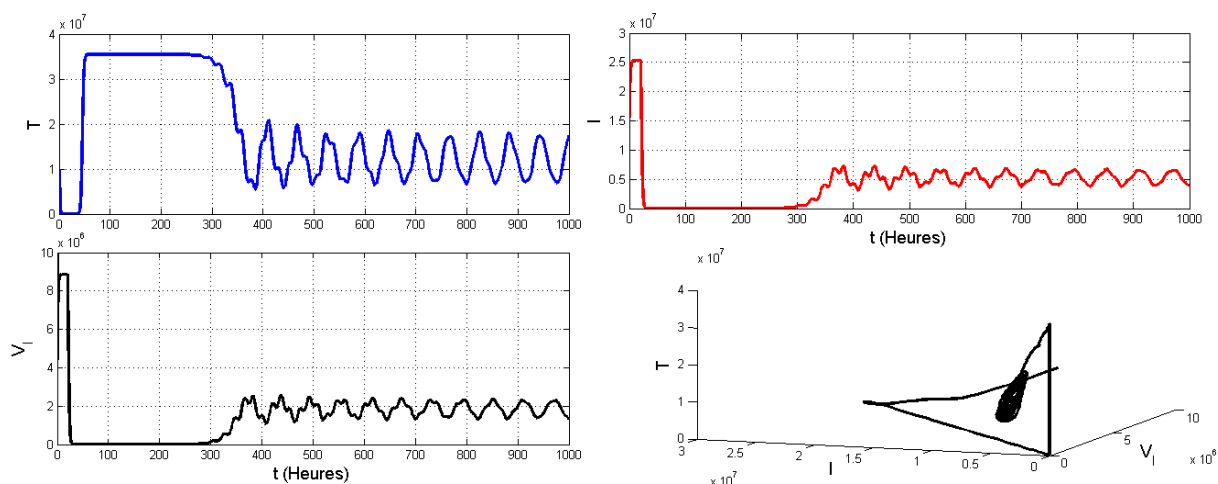


FIGURE 3.6 – Simulations montrant l'apparition d'un cycle limite instable autour de l'équilibre endémique lorsque $\tau = 20$, $\beta = 13.9$, $d_2 = 0.8$ et $R_0 = 3.1457$.

Implication pédagogique

Parmi les raisons de la complexité de l'enseignement et de l'apprentissage des mathématiques figure en bonne place la difficulté d'observer l'utilité des notions de mathématiques dans les activités quotidiennes des apprenants. La modélisation des situations de vie pourra aider ces apprenants à démistifier les mathématiques et à diluer son caractère abstrait. Les notions de statistiques, de suites numériques, de probabilité et d'équations différentielles au programme dans l'enseignement secondaire devront être exploitées à cet effet. Les deux exercices suivants sont des exemples d'activités à mener lors des enseignements des notions d'équation différentielle (exemple 1) et de suite numérique (exemple 2) pour initier les élèves à la modélisation.

Exemple 1 : (Tiré du livre CIAM Terminale SM)

Dans une culture de microbes qui se développent, la vitesse d'accroissement à l'instant t est proportionnelle à la quantité de microbes à cet instant. Sachant qu'il y a 10^5 au bout de deux heures et 5×10^5 au bout de six heures, combien y avait-il initialement dans cette culture ?

Exemple 2 : (Tiré du livre CIAM Première SM)

Le loyer mensuel d'une maison est de 50 000FCFA. Ce loyer augmente chaque année de six pourcent.

- 1) Quel sera le montant du loyer dans huit ans ?
- 2) Au bout de combien d'années le loyer aura-t-il doublé ?
- 3) Calculer le total des loyers payés pendant les dix premières années.

Conclusion

Dans le cadre de notre mémoire, nous avons étudié un modèle du virus de l'hépatite C à quatre variables (les cellules cibles, les cellules infectées, les virus infectieux et les virus non infectieux) à retard intracellulaire et traitement par la combinaison de l'interféron et de la ribavirine. Le taux de reproduction de base R_0 et le retard τ ont été largement utilisés pour l'analyse de la stabilité des équilibres. Ainsi :

- pour $\tau \geq 0$, le DFE est localement asymptotiquement stable pour $R_0 < 1$ et instable pour $R_0 > 1$.
- pour $\tau = 0$, l'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable pour

$$R_1 \times R_2 - d_2 d_3 I^* \left(\frac{r}{T_{\max}} + \frac{d_2}{T^*} \right) > 0$$

avec

$$R_1 = (d_2 + d_3) - \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{T^*} \right)$$

et

$$R_2 = \frac{rd_2 I^*}{T_{\max}} - (d_2 + d_3) \left(r - d_1 - \frac{2rT^*}{T_{\max}} - \frac{rI^*}{T_{\max}} - \frac{d_2 I^*}{T^*} \right)$$

- il existe $\tau_0 > 0$ tel que , l'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau < \tau_0$ et instable pour tout $\tau > \tau_0$.
- Le seuil d'efficacité de la bithérapie a été déterminé.

De notre analyse, il découle que le retard intracellulaire n'influence pas la stabilité locale de l'équilibre sans maladie. Cependant, pour l'équilibre endémique l'accroissement du retard peut déstabiliser le système entraînant une bifurcation de Hopf. Toutefois, cette analyse n'a pas été faite pour la stabilité globale des points d'équilibre et on pourrait aussi s'intéresser aux cas du retard continu ou de co-infection par le VIH ou par d'autre virus de l'hépatite.

Bibliographie

- [1] Pierre Auger, Christophe Lett, Jean - Christophe Poggiale. *Modélisation mathématique en écologie : cours et exercice corrigés*. Dunod, Paris, 2010.
- [2] Sandip Banerjee, Ram Keval, S. Gakkhar. *Modeling the dynamics of hepatitis C virus with combined antiviral drug therapy :interferon and ribavirin*, arXiv : 1105.3669v1 [q-bio. CB], 25 (18 May 2011)
- [3] Sandip Banerjee, Ram Keval, S. Gakkhar. *Modeling the dynamics of hepatitis C virus with combined antiviral drug therapy : Interferon and ribavirin*, Mathematical Biosciences, 245(2013), pp. 235-248.
- [4] Sandip Banerjee, Ram Keval, S. Gakkhar. *Influence of intracellular delay on the dynamics of hepatitis C virus*, arXiv : 1403.2063v1, 26 (9 Mar 2014).
- [5] S. P. Chakrabarty and H. R. Joshi, *Optimally controlled treatment strategy using interfron and ribavirin for hepatitis C*, Journal of Biological Systems, 17 (2009), pp. 97 - 110.
- [6] H. Dahari, A. Lo, R. M. Ribeiro and A. S. Perelson, *Modeling hepatitis C virus dynamics : liver regeneration and critical drug efficacy*, Journal of Theoretical Biology, 247 (2007) pp. 371 - 381.
- [7] N. M. Dixit, *Advances in the Mathematical Modelling of Hepatitis C Virus Dynamics*, Journal of India Institute of Science, 88(2008), pp. 37 - 43.
- [8] Romeo Feudjio Nguedjio , *Analyse mathématique de l'influence des porteurs asymptotiques sur la dynamique de transmission des maladies infectieuses avec des interactions environnementales*, mémoire master en mathématiques, université de Yaoundé I, 2014.
- [9] David Jaurès FOTSA MBOGNE, *Théorème de Krein - Rutman et applications en épidémiologie*, mémoire de master recherche, université de Ngaoundéré, 2011.
- [10] H. Freedmann, and V. S. H. Rao. *The trade - off between mutual interference qn time lags in predator - prey systems*. Bulletin Mathematical Biology, 45(1983),pp. 991 - 1004.
- [11] S. A. Gourley, Y. Kuang and J. D. Nagy, *Dynamics of a delay differential equation model of hepatitis B virus infection*, Journal of Biological Dynamics, 2 (2008), pp. 140 - 153.

- [12] Pierre Magel, Schigui Ruan (Eds.). *Structured population models in biology and epidemiology*. Springer-verlag, Berlin Heidelberg, 2008.
- [13] P. W. Nelson and A. S. Perelson, *Mathematical analysis of delay differential equations models of HIV-1 infection*, Mathematical Biosciences, 179 (2002), pp. 73 - 94.
- [14] A. U. Neumann, N. P. Lam, H. Dahari, D. R. Gretch, T. E. Wiley, T. J. Layden and A. S. Perelson, *Hepatitis C viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of interferon- α Therapy*, Science, 282 (1998), pp. 103 - 107.

ANNEXE