

# وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



**BADJI MOKHTAR-ANNABA  
UNIVERSITY**

**UNIVERSITE BADJI MOKHTAR  
ANNABA**



**جامعة باجي مختار  
- عنابة -**

**Année : 2019**

**Faculté des Sciences**

**Département de Mathématiques**

## **THÈSE**

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de  
**Doctorat en Sciences**

Option : **Equations différentielles**

**Analyse mathématique et simulation numérique  
de modèles en dynamique des populations**

Par

**BOULFOUL Bilal**

**DIRECTEUR DE THÈSE : KOUCHE Mahiédine Prof. U.B.M. ANNABA**

Devant le jury

<b>PRESIDENT :</b>	<b>DJOUDI Ahcene</b>	<b>Prof.</b>	<b>U.B.M. ANNABA</b>
<b>EXAMINATEUR :</b>	<b>BOUSSETILA Nadjib</b>	<b>Prof.</b>	<b>U. GUELMA</b>
<b>EXAMINATEUR :</b>	<b>ARDJOUNI Abdelouaheb</b>	<b>M.C.A</b>	<b>U. SOUK AHRAS</b>
<b>INVITÉ:</b>	<b>AINSEBA Bedr'Eddine</b>	<b>Prof.</b>	<b>U. BORDEAUX 2</b>

# Remerciements

Au terme de ce travail, je remercie tout d'abord DIEU, qui m'a donné force, et courage pour réaliser cette thèse.

Je tiens à exprimer mes profonds remerciements à mon directeur de thèse, monsieur Mahiédine Kouche, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer cette thèse, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger ce travail. Il a su me transmettre sa motivation et son intérêt pour la recherche mathématique. J'ai beaucoup appris de lui, la façon de formuler et de résoudre les problèmes ainsi que la rédaction d'articles en anglais. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et son respect. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail.

Je tiens ensuite à remercier monsieur Ahcene Djoudi pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Je voudrai également remercier messieurs Nadjib Boussetila, Abdelwaheb Arjouni et Bedr'Eddine Ainseba pour avoir accepté de faire partie du jury et de m'y avoir consacré une partie de leurs temps malgré un emploi du temps chargé.

Mes remerciements vont aussi aux membres de l'équipe Mathématiques du vivant de l'Institut Mathématiques de Bordeaux UMR CNRS 5251, en particulier à madame Ingrid Rochel, secrétaire à l'équipe Mathématiques du vivant de IMB, pour sa gentillesse sa disponibilité et son aide. Je remercie également tous mes amis, leur présence et leur soutien constant m'ont permis, et j'espère me permettront toujours, de réaliser mes rêves.

Enfin je remercie ma famille en particulier mes parents pour leur soutien et leurs conseils, sans leurs sacrifices je ne serais pas devenu ce que je suis aujourd'hui. Je remercie également ma femme, ma sœur, mes frères Sami et Khalil, pour leurs encouragements, leur soutien moral.

Bilal BOULFOUL

## Résumé

Cette thèse présente un travail de modélisation mathématique de l'infection par VIH. Ce modèle décrit l'effet du traitement avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse. On démontre qu'il y a une valeur seuil  $\bar{\eta}$  de l'efficacité du médicament  $\eta$  telle que si  $\eta > \bar{\eta}$ , l'infection est éradiquée et si  $\eta < \bar{\eta}$ , le point d'équilibre infecté est globalement asymptotiquement stable. Lorsque la fonction d'efficacité du médicament  $\eta(t)$  est périodique, on établit un seuil, en termes de rayon spectral d'une matrice, entre la clairance et la persistance de la maladie. On démontre que la croisement de l'efficacité du médicament ou la durée active du médicament doit éradiquer l'infection plus rapidement. Nous illustrons nos résultats par quelques simulations numériques.

On introduit enfin une modification de ce modèle en ajoutant un retard discret. On étudie l'effet de cette modification à la stabilité des points d'équilibre.

**Mots-Clés :** VIH ; point d'équilibre ; persistance ; stabilité ; semiflot ; équations différentielles à retard.

# Abstract

This thesis deals with mathematical modeling of VIH infection. This model describes the effect of treatment with reverse transcriptase inhibitors. We prove that there is a threshold value  $\bar{\eta}$  of drug efficiency  $\eta$  such that if  $\eta > \bar{\eta}$ , the infection is cleared and if  $\eta < \bar{\eta}$ , the infectious equilibrium is globally asymptotically stable. When the drug efficiency function  $\eta(t)$  is periodic we establish a threshold, in terms of spectral radius of some matrix, between the clearance and the persistence of the disease. We prove that the increase of the drug efficiency or the active duration of drug must clear the infection more quickly. We illustrate our results by some numerical simulations.

To finish, we introduce a modification of the first model by adding discrete time delay. We study the effect of this modification on the stability of the equilibrium points.

**Keywords :** HIV ; equilibria ; persistence ; stability ; semiflow ; delay differential equation.

## ملخص

في هذه الأطروحة سندرس نموذج رياضي حول فيروس فقدان المناعة المكتسبة (HIV)، هذا النموذج يصف تأثير المعالجة بمثبطات النسخ العكسي. نثبت أن هناك عتبة  $\bar{\eta}$  لفعالية الدواء  $\eta$  بحيث إذا كانت  $\eta > \bar{\eta}$  فإنه يتم إزالة العدوى، أما إذا كانت  $\eta < \bar{\eta}$  فإن نقطة التوازن المعدية مستقرة كلياً. في حالة ثنائية نعتبر دالة الفعالية  $\eta(t)$  دورية ونبين أن نصف القطر الطيفي لمصفوفة هو عتبة بين إزالة العدوى وإستمرارها. كما نثبت أن كفاءة الدواء أو المدة النشطة له يجب أن تزيد العدوى بسرعة أكبر. سنوضح نتائجنا من خلال بعض البيانات الرياضية. وفي خطوة أخيرة سنقوم بإضافة تأخر زمني ثابت للنموذج الأول و ندرس تأثير هذا التأخر الزمني على إستقرار نقاط التوازن.

**الكلمات الإستلاية:** فيروس فقدان المناعة المكتسبة (HIV)، إستقرار نقاط التوازن، مثبطات النسخ العكسي، المعادلات التفاضلية ذات تأخر ثابت.

# Table des matières

<b>Quelques Notations et Définitions</b>	<b>1</b>
<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>1 Rappel de quelques notions de base</b>	<b>9</b>
1.1 Propriétés des matrices positives . . . . .	9
1.2 Equations différentielles ordinaires . . . . .	10
1.2.1 Définitions . . . . .	10
1.2.2 Existence des solutions . . . . .	12
1.2.3 Unicité des solutions . . . . .	12
1.2.4 Prolongement de la solution . . . . .	13
1.2.5 Dépendance continue par rapport aux données initiales . . . . .	13
1.2.6 Permanence, principe de comparaison et positivité . . . . .	13
1.2.7 Théorie des systèmes coopératifs . . . . .	14
1.3 Équations différentielles à retard constant . . . . .	15
1.3.1 Définitions . . . . .	16
1.3.2 Existence et unicité . . . . .	16
1.3.3 Dépendance continue par rapport aux données initiales . . . . .	17
1.3.4 Prolongement de la solution . . . . .	18
1.3.5 Principe de comparaison . . . . .	18
1.4 Théorie des semiflots . . . . .	19
1.4.1 Semiflots discrets . . . . .	20
1.4.2 Semiflots autonomes . . . . .	23
1.5 Théorie de la stabilité . . . . .	24
1.5.1 Définitions . . . . .	24
1.5.2 Stabilité des systèmes linéaires à coefficients constantes et critères de Routh-Hurwitz . . . . .	25
1.5.3 Stabilité locale des systèmes ordinaire non linéaire . . . . .	26
1.5.4 Stabilité locale des système à retard . . . . .	27

1.5.5	Fonction de Lyapunov . . . . .	29
1.5.6	Stabilité des systèmes linéaires à coefficients périodiques . . . . .	29
<b>2</b>	<b>Biologie : l'infection VIH/SIDA</b>	<b>33</b>
2.1	Le virus du VIH/SIDA . . . . .	33
2.2	Structure du VIH . . . . .	34
2.3	Cycle de réplication du virus . . . . .	34
2.4	Le système immunitaire . . . . .	35
2.4.1	Les lymphocytes T CD4 . . . . .	35
2.4.2	Les lymphocytes T CD8+ . . . . .	36
2.5	Les mécanismes d'entrée du VIH dans les cellules . . . . .	37
2.5.1	Protéines virales et CD4 . . . . .	37
2.5.2	Co-récepteurs du VIH . . . . .	37
2.6	L'évolution de l'infection du VIH vers le sida . . . . .	37
2.7	Les thérapies antirétrovirales . . . . .	38
2.7.1	Les inhibiteurs d'entrée du virus . . . . .	38
2.7.2	Les inhibiteurs de la transcriptase inverse . . . . .	39
2.7.3	Les inhibiteurs d'intégrase . . . . .	40
2.7.4	les inhibiteurs de protéase (IP) du VIH . . . . .	40
2.8	Modélisation de l'infection à VIH . . . . .	41
2.8.1	Les premiers modèles . . . . .	42
2.8.2	Modèle de base avec RTI et un retard . . . . .	43
2.8.3	Modèle de cellules activées . . . . .	44
<b>3</b>	<b>Modèle de l'infection par VIH avec thérapie antirétroviral</b>	<b>45</b>
3.1	Introduction . . . . .	45
3.2	Analyse de la stabilité des équilibres . . . . .	49
3.3	Dynamique globale du modèle . . . . .	55
3.4	Modèle avec thérapie antirétroviral périodique . . . . .	62
3.5	Simulations numériques . . . . .	69
3.6	Conclusion . . . . .	76
<b>4</b>	<b>Modèle à retard</b>	<b>77</b>
4.1	Introduction . . . . .	77
4.2	Stabilité locale . . . . .	79
4.3	Stabilité globale . . . . .	85
	<b>Bibliographie</b>	<b>90</b>

# Quelques notations et définitions

Sauf mention du contraire, nous adopterons les notations suivantes (voir [49]) :

- ▷  $\mathbb{N}$  : l'ensemble des nombres entiers.
- ▷  $\mathbb{C}$  : l'ensemble des nombres complexes.
- ▷  $\mathbb{R}$  : l'ensemble des nombres réels.
- ▷  $M_{m,n}(\mathbb{K})$  l'espace des matrices à  $m$  lignes et  $n$  colonnes, à coefficients dans  $\mathbb{K}$  ( $\mathbb{K} = \mathbb{R}$  ou  $\mathbb{C}$ ).
- ▷  $M_n(\mathbb{K})$  l'espace des matrices carrées d'ordre  $n$ , à coefficients dans  $\mathbb{K}$  ( $\mathbb{K} = \mathbb{R}$  ou  $\mathbb{C}$ ).
- ▷ ARN : L'acide ribonucléique (anglais : RNA).
- ▷ ADN : L'acide désoxyribonucléique. L'ADN est composé de 2 brins d'ARN (anglais : DNA).
- ▷ ARV : antirétroviral, antirétroviraux.
- ▷ CD4 ou CD4<sup>+</sup> : cellule du système immunitaire possédant la protéine CD4 sur sa membrane, appelée aussi T4, Th (pour T helper), T auxiliaire.
- ▷ CD8 ou CD8<sup>+</sup> : cellule cytotoxique du système immunitaire possédant la protéine CD8 sur sa membrane, appelée aussi T8, Tc ou CTL.
- ▷ copie ( $\sim$ d'ARN) : une copie d'ARN est un brin d'ARN viral mesuré dans le sang. La charge virale est évaluée en copies/ml (ou cp/ml).
- ▷ INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (anglais : nRTI).
- ▷ INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (anglais : nnRTI).
- ▷ Intégrase : enzyme responsable de l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule infectée.
- ▷ IP : Inhibiteur de la Protéase (anglais : PI).
- ▷ nRTI : Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor (français : INTI).
- ▷ nnRTI : Non Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor (français : INNTI).
- ▷ ONUSIDA : Organisation des Nations Unies sur le SIDA, créée en 1996.
- ▷ PI : Protease Inhibitor (français : IP).
- ▷ Protéase : enzyme virale responsable de la maturation des pro-virions.
- ▷ Pro-virion : virus en phase de maturation (ensemble de protéines virales).
- ▷ Reverse Transcriptase Inhibitor.



- ▷ SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis.
- ▷ Thymus : organe responsable de la production et de la maturation des lymphocytes T, c-à-d des T4, T8.
- ▷ Transcriptase Inverse : enzyme responsable de la rétro-transcription de l'ARN viral en ADN viral.
- ▷ UI : Unité Internationale.
- ▷ Virion : particule virale.

**Remarque :** Dans ce lexique, le symbole  $\sim$  doit être substituer par le terme à définir.

# Introduction

La lutte contre les infections virales (VIH, VCH, VBH, etc) suit plusieurs axes de recherche (biologique, pharmaceutique, statistique et modélisation mathématique...). En particulier, la modélisation des phénomènes issus de la dynamique des populations conduit généralement à des modèles mathématiques qui ont joué un rôle important non seulement dans la compréhension du mécanisme des virus dans le système immunitaire, mais également combler le vide qui existe entre les sciences dures et cette application particulière de la santé au niveau de l'aide au diagnostic et à la décision des traitements efficaces pour bloquer la réplication virale. Le test d'hypothèses spécifiques basées sur des données cliniques est souvent difficile car les échantillons ne peuvent pas toujours être prélevés trop fréquemment sur les patients ou parce que les techniques de détection du virus peuvent ne pas être précises. Ceci justifie aussi le rôle central joué par les modèles mathématiques dans ce domaine de recherche.

Ces modèles mathématiques sont représentés par des équations d'évolutions telles par exemple ordinaires, à retard, aux dérivées partielles, intégrales ou même stochastiques. Dans le cas des équations différentielles à retard, le passé exerce une influence sur l'état présent du modèle c'est ce qu'on appelle la réponse de rétro-action. Mathématiquement cette réponse s'exprime sous la forme d'un retard discret, continue, distribué ou même fonctionnel.

Beaucoup d'intérêt a été consacré à la modélisation mathématique de la dynamique in vivo des infections virales (VIH, VBH, et d'autres virus) (voir [2, 3, 9, 12, 17, 19, 25, 27, 29, 30, 43–45, 48–50, 55, 56]). La dynamique virale in vivo peut être décrite par un modèle standard de trois compartiments telle que le problème biologique peut être résumé comme suite : les cellules non infectées (notées  $T$ ) sont infectées par les particules virales ( $V$ ) et deviennent des cellules infectées ( $dT^*$ ). Cette approche conduit au modèle standard suivant :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s - \delta T - \beta TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \beta TV - \mu T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = kT^* - cV \end{cases} \quad (1)$$

où  $s$  est le taux de production de cellules saines (non infectées),  $\delta$  est leur taux de mortalité

quotidien,  $\beta V$  est la force de l'infection agissant sur les cellules  $T$ ,  $\mu$  est le taux de mortalité des cellules infectées (naturellement,  $\mu \geq \delta$ ).  $k$  est le taux de production des virus et  $c$  est leur taux de clairance.

Le système (1) est un modèle de base décrit l'interaction du virus VIH avec le système immunitaire (Perelson et al. [48–50]; Bonhoeffer et al. [3]; Kirschner [29]; Nowak [44]). Mathématiquement, ces modèles sont décrits par des systèmes de la forme suivante :

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad t > 0, x = (x_1, \dots, x_n), \quad (2)$$

où  $f : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une certaine fonction supposée continue en  $(t, x)$ . Le paramètre quantitatif  $x_i(t)$  représente la densité de population à l'instant  $t$  définie comme étant le nombre d'individus d'une population  $i$  par unité de temps. Étant donné que la densité de population est une quantité positive, on ne s'intéresse qu'aux solutions positives du système (1).

Il existe en dynamique des populations plusieurs types d'interactions entre populations (prédateur-proie, compétition, mutualisme, migration, etc). Par exemple, plusieurs populations peuvent entrer en compétition pour exploiter les ressources de l'environnement . On dit alors que l'interaction est compétitive. Inversement, il existe dans la nature un autre type d'interaction celui par exemple où les différentes populations coopèrent entre elles pour leur survie. On dit dans ce cas que l'interaction est coopérative. Mathématiquement on dira que le système (1) est compétitif (resp : coopératif) si  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(t, x) \leq 0$ , (resp :  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(t, x) \geq 0$ ) pour tout  $t > 0$  et  $x > 0$ ,  $i \neq j$ . En épidémiologie un exemple de type proie-prédateur est le système (1) tel que les cellules  $T$  (ici proies) deviennent infectées et produisent des virions  $V$  (ici prédateur) avec un rendement de conversion de la biomasse proies en biomasse prédateurs.

Dans le modèle (1), l'interaction entre populations est supposée instantanée alors qu'en réalité cette interaction se fait toujours avec un temps retard. Pour tenir compte de "l'histoire biologique" de la population, Perelson et al. [49] se sont intéressé à la phase intracellulaire du cycle de vie du VIH et le retard intracellulaire qui est le temps nécessaire pour qu'une cellule T CD4 nouvellement infectée commence à produire des virus du VIH. Ce qui a attiré l'attention de nombreux chercheurs par exemple Herz et al. [25] ont introduit un retard discret  $\tau$  dans le modèle (1) pour décrire le temps entre l'infection d'une cellule T CD4 et la reproduction de particules virales au niveau cellulaire. La densité des cellules productrices de virus à l'instant  $t$  est donnée par le nombre de cellules nouvellement infectées à l'instant  $t - \tau$  et qui sont encore vivantes à l'instant  $t$ . La probabilité de survivre à la période de  $t - \tau$

à  $t$  est  $e^{-m}$ . Herz et al. [25] sont arrivées au modèle suivant :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s - \delta T - \beta TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \beta T(t - \tau)V(t - \tau)e^{-m\tau} - \mu T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = kT^* - cV \end{cases} \quad (3)$$

D'autres chercheurs ont considéré des modèles à retard discret ou même distribué (voir par exemple : Culshaw et al. [7]; Li et al. [37–39]; Nelson et al. [41,42]).

D'une manière générale les modèles à retards sont gouvernés par des systèmes de la forme :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x_t), & t \geq t_0, \\ x_t = \varphi_0 \geq 0, & t = t_0. \end{cases} \quad (4)$$

avec  $x_t(s) = (x_1(t+s), \dots, x_n(t+s))$ ,  $s \in (-\theta, 0)$ ,  $\varphi_0 \in C = C([- \theta, 0]; \mathbb{R}^n)$  où le retard  $\theta$  peut être fini ou infini et est une fonction  $f : \mathbb{R}_+ \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$  supposée continue par rapport à  $(t, x)$  et continûment différentiable en  $x$ .

Il est possible de traiter efficacement le VIH, si on arrête à un instant précis la réplication de particules infectieuses et on suit la reproduction des virus. Dans ce but, les patients infectés par le VIH utilisent la thérapie antirétrovirale comme un traitement pour dégager ou réduire l'infection par le VIH. Il existe aujourd'hui deux types principaux de médicaments antirétroviraux (ARV) utilisés dans le traitement du VIH : L'inhibiteur de la transcriptase inverse (RTI) inhibe l'activité de la transcriptase inverse qui est une enzyme permet de catalyser la transcription de l'ARN du virus en ADN. Lorsque RTI se lie à l'enzyme, se réduit les cellules infectée ou le virus résultant devient non infectieux. Il existe actuellement trois catégories de médicaments RTI disponibles. Ces catégories sont les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'autre type, l'inhibiteur de la protéase (IP) inhibe l'activité de l'enzyme protéase dans les cellules humaines. Cette enzyme est ce qui permet à un promo-virus une maturation finale pour produire de nouveaux virus qui peuvent sortir et infecter d'autres cellules. Lorsque l'inhibiteur de la protéase se lie à l'enzyme, le virus résultant devient non infectieux.

Dans ce contexte, des études incluant la pharmacothérapie ont prouvé l'importance des médicaments antirétroviraux dans la perturbation du processus d'infection par VIH et l'efficacité des traitements antirétroviraux ou encore à l'optimisation de ces traitements (voir : [2, 3, 9, 10, 15, 16, 20, 28, 30, 44, 48, 49, 53]). Des travaux plus récent mettent l'accent sur l'identification des paramètres des modèles mathématiques (voir : [21, 47]).

D'autres recherches ont porté sur le fait que le régime périodique (voir par exemple : d'Onofrio [16] et De Leenheer [11]) dans lequel les médicaments sont pris quotidiennement

(ou plus fréquemment) exerce une très forte pression sur le patient. Le médicament est donc caractérisé par deux paramètres : son niveau d'efficacité lorsqu'il est actif et la durée de l'activité. On peut obtenir des renseignements sur la dynamique de chacun des constituants du système : la durée de vie moyenne du virion, le temps moyen de répllication du virus, la durée de vie des cellules infectées. Ce qui permet mathématiquement d'analyser l'efficacité du traitement antirétroviral au cours du temps pour donner une bonne réponse à la décision des traitements efficaces pour bloquer la répllication virale. De Leenheer [11] a étudié l'efficacité du traitement antiviral, en supposant que la thérapie se fait périodiquement. Il a montré que l'éradication est possible sous ces régimes périodiques.

D'autres travaux sont soumis à l'effet de retard sur les systèmes contenant des traitements antiviraux par exemple Herz et al. [25] ont montré que l'incorporation d'un retard modifiait la valeur estimée de la demi-vie du virus. Nelson et al. [42] ont utilisé un modèle avec un retard discret, ont montré que lorsque l'efficacité du médicament est inférieure à 100%, comme dans le cas *in vivo*, le taux prévue de diminution de la concentration virale plasmatique dépend de trois facteurs : taux de mortalité des cellules productrices de virus, l'efficacité de traitement et la durée du retard. Nelson et Perelson [41] ont généralisé ce modèle en supposant que le retard varie selon une distribution de probabilité et ils ont utilisé deux médicaments (ITR et IP).

Le problème de survie à long terme de populations virales en épidémiologie nous amène à introduire la notion de persistance qui est un outil mathématique qui permet à la fois de donner un sens mathématique à la notion de survie à long terme de populations en biologie, et aussi d'obtenir des propriétés importantes sur le comportement asymptotique des solutions telles l'existence de points d'équilibres attractifs ou l'existence de solutions périodiques attractives. On renvoie le lecteur à le livre de Zhao [72] pour un exposé sur la théorie de la persistance en dynamique des populations en biologie.

La question du comportement asymptotique des solutions de système modélisant ce phénomène est un problème mathématique très intéressant pour la bonne compréhension de l'interaction virus-système humanitaire. Il a été montré que le nombre de reproduction de base du virus pour le système (1) est  $R_0 = \frac{sk\beta}{\delta\mu c}$  (voir : Nowak et al. [45]), qui décrit le nombre moyen de cellules nouvellement infectées générées à partir d'une cellule infectée au début du processus de l'infection. Si  $R_0 \leq 1$ , le point d'équilibre sans infection  $E_0 = (\frac{s}{\delta}, 0, 0)$  est localement asymptotiquement stable et le virus sera éradiqué ; si  $R_0 > 1$ , alors l'unique point d'équilibre infecté  $E_1 = (\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V})$ ,  $\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V} > 0$  est localement asymptotiquement stable. De nombreux auteurs ont étudié la stabilité globale de l'équilibre sans infection et de l'équilibre infecté des modèles de dynamique virale en utilisant la fonction de Lyapunov et le principe invariant de LaSalle (voir par exemple : Hale & Lunel [24] ; Kuang [35] ; Smith [58]). Cette fonction a été appliquée par Culshaw & Ruan [8], Korobeinikov [31], Kouche & Ainseba [33],

Li & Shu [38] et Wang & Li [68] pour prouver la stabilité globale des points d'équilibres des systèmes sans retard des infection virales.

L'étude de l'impact d'un traitement périodique sur le comportement du modèle nous conduit mathématiquement à un EDO périodique, pour lequel en général il est difficile de prouver la stabilité globale. Pour confronter cette difficulté d'Onofrio [16] a prouvé des conditions suffisantes qui permettent de déduire la stabilité globale du point d'équilibre sans infection.

Dans cette thèse, nous considérons le modèle présenté dans Guedj et al. [20, 21], qui est un modèle permettant d'analyser la dynamique du virus VIH chez patients traités par un inhibiteur de transcriptase inverse (RTI). Ce modèle est décrit par un système de cinq équations différentielles ordinaires contenant des cellules quiescentes. Nous nous intéressons à la stabilité locale et globale des points d'équilibres et particulièrement à l'efficacité d'un traitement périodique.

Ce travail est constitué de quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous rappelons tout d'abord les concepts de base des systèmes d'équations différentielles ordinaires et à retard. Nous rappelons quelques théorèmes importants que nous utiliserons dans la suite de ce travail telles par exemple les théorèmes de comparaisons et le principe d'invariance de LaSalle en théorie des équations différentielles, la persistance, la stabilité locale et globale des points d'équilibres.

Dans le second chapitre, nous rappelons les notions biomédicales nécessaires à la bonne compréhension de la modélisation mathématique de l'évolution de la dynamique de l'infection par le VIH. Nous présenterons notamment la structure du virus VIH, le cycle de réplication du virus, les stades d'évolution de la maladie ainsi que les principales voies d'action thérapeutiques et finalement nous présenterons quelques modèles mathématiques de la dynamique de l'infection par VIH.

Le troisième chapitre est consacré à l'analyse mathématique d'un modèle décrivant l'infection par le VIH dans le sang et incluant la thérapie antirétrovirale. Au début on déterminera le nombre de reproduction de base  $R_0$  du modèle, paramètre essentiel dans la détermination du comportement asymptotique des solutions et montrons que le système admet deux points d'équilibres non triviaux qui dépendent de  $R_0$ . Si  $R_0 < 1$ , le point d'équilibre non infecté est globalement stable dans ce cas alors l'infection ne décolle jamais, la charge virale initialement inoculée disparaît et on assiste à l'extinction de la population virale et des CD4 infectés ; Le système se stabilisera à son état d'équilibre naturel (sans infection). Si  $R_0 > 1$ , le point d'équilibre infecté est globalement stable sous certaines conditions nécessaires sur les paramètres du système.

Dans une deuxième étape on considéra le traitement soit périodique, en utilisant la théorie de Floquet des systèmes périodiques d'Onofrio [16], on étudie l'effet du traitement périodique d'un

médicament sur le modèle proposé. Nous montrons que si  $R_0 < 1$ , alors l'état stationnaire non infecté est globalement stable, et si  $R_0 > 1$  nous donne des conditions nécessaires permettant de dégager l'infection (c-à-d., stabilité globale). Un rôle important dans notre analyse est joué par le rayon spectral d'une matrice non négative, qui possède (le rayon spectral) des propriétés de monotonie en termes de deux paramètres qui caractérisent le médicament. Plus précisément, ce rayon spectral - qui contrôle également la vitesse de convergence vers l'équilibre sans infection - est plus petit lorsque le médicament est plus puissant ou lorsqu'il est actif plus longtemps. De manière équivalente, la convergence vers l'équilibre sans infection est plus rapide avec un médicament plus puissant, ou un médicament dont l'activité dure plus longtemps.

Dans une troisième étape on fera une simulation numérique du modèle qui permet de comparer les résultats obtenus avec les mesures expérimentales.

Dans le quatrième chapitre on est amené à incorporer un retard discret dans le modèle et effectuer une analyse complète de la stabilité du nouveau modèle ceci afin de le comparer au modèle sans retard et voir si l'introduction d'un retard au modèle permet de décrire de façon plus précise les mesures expérimentales.

# Chapitre 1

## Rappel de quelques notions de base

Dans ce chapitre on rappelle de façon succincte quelques définitions et résultats sur les équations différentielles ordinaires et à retards qu'on utilisera ultérieurement.

### 1.1 Propriétés des matrices positives

Commençons par rappeler quelques propriétés importantes des matrices positives ainsi que leurs liens avec les systèmes différentiels linéaires. Pour plus de détails, on renvoie au monographie de Berman & Plemmons [1]

**Définition 1.1.1.** 1) Un vecteur  $x$  de  $\mathbb{R}^n$  est dit positif (resp. négatif, non-négatif) si toutes ses coordonnées sont positives (resp. négatives, non-négatives). On note alors  $x \geq 0$  (resp.  $x \leq 0$ ,  $x > 0$ ).

2) Une matrice  $A$  de  $M_{m,n}(\mathbb{R})$  est dite positive (resp. non-négative) si tous ses coefficients sont positifs (resp. non-négatifs). On note alors  $A \geq 0$  (resp.  $A > 0$ ).

3) Une matrice est appelée quasi-positif si tous ses éléments non-diagonaux sont non-négatifs.

4) On peut définir une relation d'ordre sur les vecteurs de  $\mathbb{R}^n$ , en posant  $y \geq x$  si  $y - x \geq 0$ . De la même façon, on définit une relation d'ordre sur les matrices de  $M_{m,n}(\mathbb{R})$  en posant  $A \geq B$  si  $A - B \geq 0$ .

5) Une matrice constante  $A$  de  $M_n(\mathbb{R})$  est dite non singulière si  $\det A \neq 0$ .

**Lemme 1.1.1** (Berman & Plemmons [1]). *Soit  $A \in M_n(\mathbb{R})$  une matrice quasi-positif. Alors,  $e^A \in M_n(\mathbb{R})$  est une matrice non-négative.*

On notera  $Sp(A)$  l'ensemble des valeurs propres complexes d'une matrice  $A \in M_n(\mathbb{R})$ , appelé spectre de  $A$ .

**Définition 1.1.2.** Soit  $A$  une matrice de  $M_n(\mathbb{R})$ , le rayon spectral de  $A$ , noté  $\sigma(A)$ , est le plus grand des modules des valeurs propres de  $A$ , c-à-d.,  $\sigma(A) = \max \{|\lambda| : \lambda \in Sp(A)\}$ .



Les lemmes suivants nous donne des propriétés sus la continuité et la monotonie du rayon spectral.

**Lemme 1.1.2** (Berman & Plemmons [1]). *L'application  $\sigma$  est continue de  $M_n(\mathbb{R})$  dans  $\mathbb{R}$ .*

**Lemme 1.1.3** (Berman & Plemmons [1]). *Soit  $A, B \in M_n(\mathbb{R})$ . On a*

1) *Si  $0 \leq B \leq A$ . Alors,  $\sigma(B) \leq \sigma(A)$ .*

2) *Si  $0 \leq B < A$ . Alors,  $\sigma(B) < \sigma(A)$ .*

Le théorème suivant sur les matrices non-négatives prouvé en 1907 par Oskar Perron (1880-1975) et Frobenius (1849-1917) apporte des extensions substantielles des résultats de Perron pour couvrir le cas des matrices positives et irréductibles. Pour plus de détails, voir Berman & Plemmons [1].

**Théorème 1.1.1** (Perron-Frobenius, première forme faible, Berman & Plemmons [1]). *Soit*

*$A \in M_n(\mathbb{R})$  une matrice non-négative. Alors*

*i)  $\sigma(A)$  est un valeur propre et  $\sigma(A) > 0$ .*

*ii)  $\sigma(A)$  est associé à un vecteur propre  $> 0$ .*

*iii)  $\sigma(A)$  est valeur propre simple (son espace propre associé est de dimension 1), de plus c'est l'unique valeur propre de module maximal.*

## 1.2 Equations différentielles ordinaires

Le but de cette section est de rappeler les théorèmes généraux d'existence, d'unicité, de prolongement et dépendance continue des solutions pour les équations différentielles ordinaires. On énoncera également quelque résultat, important pour la suite de ce travail, sur la permanence et la théorie des systèmes coopératifs. Pour plus de détails, on renvoie aux monographies ([6], [13], [23], [26], [59], [60], [64]).

### 1.2.1 Définitions

Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  avec  $n \geq 1$  et  $I$  un intervalle d'intérieur non vide de  $\mathbb{R}$ , on désignera par  $(t, x(t)) \in \Omega$  tel que  $t \in I$  et  $x$  est une fonction définie de  $I$  dans  $\mathbb{R}^n$ . Soit  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction continue.

**Définition 1.2.1.** Soit  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction. On appelle équation différentielle du premier ordre associer a  $f$  l'équation suivante :

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x) \tag{1.1}$$

L'inconnue de cette équation est une fonction d'une seule variable et l'équation traduit une relation entre l'inconnue (notée ici  $x$ ), sa variable (notée ici  $t$ ) et sa dérivée première (notée ici  $\frac{dx}{dt}$ ).

Lorsque la fonction  $f$  ne dépend pas de  $t$ , l'équation différentielle est dite autonome. Dans le cas contraire on dit que c'est une équation non autonome. Si  $f(t, x) = A(t)x + b(t)$ , avec  $A(t) \in M_n(\mathbb{R})$  et  $b(t) \in \mathbb{R}^n$  pour tout  $t \in I$ , on dit que c'est une équation différentielle linéaire.

**Définition 1.2.2** (Solution locale). Une solution de l'équation (1.1) est la donnée d'un couple  $(J, x)$  où  $J$  est un intervalle d'intérieur non vide de  $\mathbb{R}$  contenu dans  $I$  et  $x$  est une fonction de  $J$  à valeur dans  $\mathbb{R}^n$  dérivable sur  $J$  et vérifiant les conditions suivantes :

- (i)  $(t, x(t)) \in \Omega$ , pour tout  $t \in J$ ,
- (ii)  $\frac{dx}{dt}(t) = f(t, x(t))$ , pour tout  $t \in J$ .

**Définition 1.2.3** (Prolongement de solutions). Soient  $(J_1, x_1)$  et  $(J_2, x_2)$  deux solutions de (1.1). On dit que  $(J_2, x_2)$  prolonge  $(J_1, x_1)$  si  $J_1 \subset J_2$  et pour tout  $t \in J_1$ ,  $x_1(t) = x_2(t)$ .

**Définition 1.2.4** (Solution maximale). On dit qu'une solution  $(J, x)$  est maximale si elle n'admet aucun prolongement  $(\tilde{J}, \tilde{x})$  avec  $J$  inclus strictement dans  $\tilde{J}$ .

**Théorème 1.2.1** (Hale [23]). *Toute solution  $x$  se prolonge en une solution maximale  $\tilde{x}$  (pas nécessairement unique).*

**Définition 1.2.5** (Solution globale). Une solution globale de (1.1) est une solution définie sur  $I$  tout entier, i.e.  $(I, x)$  est une solution globale de  $\frac{dx}{dt} = f(\cdot, x)$  où  $f : I \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$ .

**Remarque 1.2.1.** Si  $(J, x)$  est une solution globale de (1.1), alors c'est une solution maximale. La réciproque étant fautive en général.

**Définition 1.2.6** (Problème de Cauchy). Soit  $(t_0, x_0) \in \Omega$  donné.

1. La fonction  $x$  est dite solution du problème à valeur initiale (de Cauchy) associé à l'équation (1.1)

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad x(t_0) = x_0, \quad (1.2)$$

s'il existe un intervalle  $J$  contenant  $t_0$  tel que  $x$  soit solution de l'équation (1.1) sur  $J$  et vérifie  $x(t_0) = x_0$ .

2. Une solution du problème (1.2) est dite unique si elle coïncide avec toute autre solution partout où elles sont toutes les deux définies.

3. Dans le cas autonome, le problème à valeur initiale est :

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad x(t_0) = x_0. \quad (1.3)$$

### 1.2.2 Existence des solutions

Nous nous intéressons maintenant à l'existence des solutions de (1.1).

**Théorème 1.2.2** (Hale [23]). *Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  continue. Alors, pour tout  $(t_0, x_0) \in \Omega$  le problème (1.2) admet au moins une solution. De plus, cette solution est continûment différentiable.*

Le résultat suivant est une conséquence du théorème précédent.

**Corollaire 1.2.1** (Hale [23]). *Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  continue. Si  $W \subset V \subset \Omega$  tels que  $W$  est fermé et borné (c-à-d. compact), et  $V$  est ouvert avec  $\bar{V} \subset \Omega$ , alors il existe  $L > 0$  tel que, pour toute condition initiale  $(t_0, x_0) \in W$ , il existe une solution  $x$  du problème (1.2) définie au moins sur l'intervalle  $[t_0 - L, t_0 + L]$ .*

### 1.2.3 Unicité des solutions

**Définition 1.2.7.** Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$ . On dit que  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  est localement lipschitzienne en  $x$  si pour tout compact  $K \subset \Omega$ , il existe une constante  $L_K > 0$  tel que

$$|f(t, x_1) - f(t, x_2)| \leq L_K |x_1 - x_2|$$

pour tout  $(t, x_1), (t, x_2) \in K$ , où  $|\cdot|$  désigne la norme euclidienne dans  $\mathbb{R}^n$ .

Le théorème suivant nous donne l'existence et l'unicité locale d'une solution du problème (1.2).

**Théorème 1.2.3** (Hale [23]). *Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et  $K \subset \Omega$  un compact. Supposons que  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  est continue et localement lipschitzienne en  $x$ . Alors, il existe  $\delta > 0$  tel que pour tout  $(t_0, x_0) \in K$ , le problème (1.2) admet une solution locale unique définie sur l'intervalle  $|t - t_0| < \delta$ .*

Le théorème d'unicité locale entraîne facilement le résultat d'unicité globale suivant.

**Théorème 1.2.4** (Hale [23]). *Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$ . Supposons que  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  continue et localement lipschitzienne en  $x$ . Soit  $(J_1, x_1)$  et  $(J_2, x_2)$  sont deux solutions de l'équation (1.1), s'il existe  $t_0 \in J_1 \cap J_2$  tel que  $x_1(t_0) = x_2(t_0)$ , alors  $x_1(t) = x_2(t)$  pour tout  $t \in J_1 \cap J_2$ . De plus, la fonction*

$$x(t) = \begin{cases} x_1(t), & t \in J_1 \\ x_2(t), & t \in J_2 \end{cases}$$

défini une solution sur l'intervalle  $J_1 \cup J_2$ .

### 1.2.4 Prolongement de la solution

On a le résultat suivant appelé Théorème de sortie de tout compact.

**Théorème 1.2.5** (Hale [23]). *Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$ .*

*Pour tout  $(t_0, x_0) \in \Omega$  la solution du problème (1.2) se prolonge en une solution maximale. De plus, si  $x$  une est solution maximale du problème (1.2) et  $J = (a, b)$  son intervalle maximal d'existence, alors pour tout compact  $W \subset \Omega$  contenant le point  $(t_0, x_0)$ , il existe  $t_W^1$  et  $t_W^2$  tels que  $a < t_W^1 < t_W^2 < b$  et  $(t, x(t)) \notin W$  pour  $t \in (a, b) \setminus [t_W^1, t_W^2]$ .*

**Corollaire 1.2.2** (Hale [23]). *Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et soient  $x$  une solution maximale de l'équation (1.1) et  $J = (a, b)$  son intervalle maximal d'existence. Alors  $(t, x(t))$  s'approche vers le bord de  $\Omega$  lorsque  $t$  tend vers  $a$  et vers  $b$ .*

### 1.2.5 Dépendance continue par rapport aux données initiales

On notera ici par  $x(t, t_0, x_0)$  la solution unique du problème (1.2) avec  $J(t_0, x_0)$  son intervalle maximal d'existence.

**Théorème 1.2.6** (Hale [23]). *Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  continue et localement lipschitzienne en  $x$ . Alors, le domaine d'existence de  $x(t, t_0, x_0)$  définie par*

$$D = \{(t, t_0, x_0) : (t_0, x_0) \in \Omega, t \in J(t_0, x_0)\},$$

*est un ensemble ouvert dans  $\mathbb{R}^{2+n}$  et la fonction  $x(t, t_0, x_0)$  est continue sur  $D$ .*

### 1.2.6 Permanence, principe de comparaison et positivité

Considérons le système différentiel nonautonome (1.2) où  $f : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  est supposée continue par rapport à  $(t, x)$  et continûment différentiable par rapport à  $x$ ,

**Définition 1.2.8.** (i) On dira que la composante  $x_i$  des solutions de (1.2) est permanente s'il existe  $M_i > 0$  tel que pour toute solution positive  $x = (x_1, \dots, x_n)^T$  de (1.2) on a  $0 < \liminf_{t \rightarrow \infty} x_i(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} x_i(t) \leq M_i$ . On dira que  $x$  est permanente si toutes ses composantes sont permanentes.

(ii)  $x_i$  est dite uniformément permanente s'il existe  $M_i > \delta_i > 0$  tel que pour toute solution positive  $x = (x_1, \dots, x_n)^T$  de (1.2) on a  $\delta_i < \liminf_{t \rightarrow \infty} x_i(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} x_i(t) \leq M_i$ . La solution  $x$  est dite uniformément permanente si toutes ses composantes  $x_i$  sont uniformément permanentes.

(iii) On dira que la composante  $x_i$  tend vers l'extinction si pour toute solution positive  $x = (x_1, \dots, x_n)^T$  de (1.2) on a  $\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = 0$ .

Un cas particulier important est l'équation suivante dite logistique non-autonome qui est de type Lotka-Volterra

$$\frac{du}{dt}(t) = u(t)(b(t) - a(t)u(t)), \quad t > 0,$$

où  $a$  et  $b$  sont des fonctions non-négatives continues et bornées. Le résultat suivant nous donne un critère de comparaison important.

**Théorème 1.2.7** (Vance & Coddington [64]). *Supposons que les fonctions  $a, b$  soient continues non-négatives et bornées et que  $\liminf_{t \rightarrow \infty} a(t) > 0$ . Alors :*

*i) a) Il existe une constante  $M > 0$  telle que pour toute fonction positive et continûment différentiable  $x$  vérifiant  $\frac{dx(t)}{dt} \leq x(t)(b(t) - a(t)x(t))$  pour tout  $t > 0$ , avec  $x(0) > 0$ , on a  $\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq M$  pour tout  $t > 0$ .*

*b) Si  $\liminf_{t \rightarrow \infty} b(t) > 0$ , alors il existe une constante positive  $m > 0$  telle que pour toute fonction positive et continûment différentiable  $x$  vérifiant  $\frac{dx(t)}{dt} \geq x(t)(b(t) - a(t)x(t))$  pour tout  $t > 0$ , avec  $x(0) > 0$ , on a  $\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \geq m$  pour tout  $t > 0$ .*

*ii) Si  $\lim_{t \rightarrow \infty} b(t) = 0$ , alors pour toute fonction positive et continûment différentiable  $x$  telle que  $\frac{dx(t)}{dt} \leq x(t)(b(t) - a(t)x(t))$  pour tout  $t > 0$ , avec  $x(0) > 0$ , on a  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$ .*

Le théorème suivant nous donne un résultat de positivité des solutions.

**Théorème 1.2.8** (Smith & Waltman [60]). *Supposons que le problème (1.2) admet une solution unique  $x = (x_1, \dots, x_n)^T$ . Si pour tout  $x \geq 0$  tel que  $x_i = 0$ ,  $f_i(t, x) \geq 0$  pour tout  $i = 1, \dots, n$ . Alors  $x(t) \geq 0$  pour tout  $t > t_0$  où  $x(t_0) = x_0 \geq 0$ .*

### 1.2.7 Théorie des systèmes coopératifs

Considérons le système différentiel autonome (1.3) où  $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$  est supposée continûment différentiable sur  $U$  et  $U$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ .

On désignera par  $\mathbb{R}_+^n$  le cône positif  $\{(x_1, \dots, x_n)^T \in \mathbb{R}^n : x_i \geq 0, i = 1, \dots, n\}$ . On peut alors définir une relation d'ordre sur  $\mathbb{R}^n$  par :  $x \leq y$  si et seulement si  $y - x \in \mathbb{R}_+^n$ . La relation d'ordre  $x \leq y$  signifie que  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $x_i \leq y_i$ . On notera  $x < y$  si  $x \leq y$  et s'il existe  $i \in \{1, \dots, n\}$  tel que  $x_i < y_i$ . On notera aussi par  $x \ll y$  si  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $x_i < y_i$ .

Notons par  $\phi_t(x) = x(t, 0, x_0)$  la solution du problème de Cauchy (1.3) relative à la condition initiale  $x(0) = x_0$ . On dira aussi de  $\phi_t(x)$ ,  $t \geq 0$  est le semiflot autonome associé à (1.3). Nous énonçons dans la suite des conditions introduites par Kamke (voir Coppel [6] et Smith [59]) sur le système (1.3) permettant de générer un semiflot monotone. On va donner quelque définition avant d'énoncer le théorème principale de ce paragraphe.

**Définition 1.2.9.** Un semiflot  $\phi_t(x)$ ,  $t \geq 0$  est dite monotone, si pour tout  $x, y \in U$  tel que  $x \leq y$  et  $t \geq 0$ , alors  $\phi_t(x) \leq \phi_t(y)$  (On dit aussi que  $\phi_t(x)$ ,  $t \geq 0$  est un système dynamique monotone par rapport à "  $\leq$  " dans  $U$ ).

Considérons l'hypothèse suivante sur  $f$  :

**(K)** Pour tout  $x, y \in U$  tel que  $x \leq y$  et  $x_i = y_i$  alors  $f_i(x) \leq f_i(y)$ .

On désigne par  $<_r$  une des relations  $\leq, <$  ou  $\ll$ , le théorème principale suivant nous donne un résultat important sur la monotonie du système (1.3).

**Théorème 1.2.9** (Smith [59]). *Supposons que  $f$  vérifie l'hypothèse (K). Soit  $x_0, y_0 \in U$ . Si  $x_0 <_r y_0$ ,  $t > 0$  et  $\phi_t(x_0), \phi_t(y_0)$  sont définis, alors  $\phi_t(x_0) <_r \phi_t(y_0)$ .*

On peut facilement identifier si une fonction vérifie l'hypothèse (K) grâce aux signes des dérivées partielles de  $f$  par rapport à  $x$ . Pour cela on introduit les notions suivantes :

**Définition 1.2.10.** On dit que  $U \subset \mathbb{R}^n$  est  $p$ -convexe si  $tx + (1 - t)y \in U$ ,  $\forall t \in [0, 1]$  et  $x, y \in U$  tel que  $x \leq y$ .

**Remarque 1.2.2.** Si  $U \subset \mathbb{R}^n$  convexe, alors  $U$  est  $p$ -convexe.

**Définition 1.2.11.** Le système (1.3) est dit coopératif si  $U$  est  $p$ -convexe de  $\mathbb{R}^n$  et que  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x) \geq 0$ ,  $i \neq j$  pour tout  $x \in U$ .

**Théorème 1.2.10** (Smith [59]). (i) *Si  $f$  vérifie l'hypothèse (K), alors  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x) \geq 0$ ,  $i \neq j$  pour tout  $x \in U$ .*

(ii) *Réciproquement, si le système (1.3) est coopératif, alors  $f$  vérifie l'hypothèse (K).*

La théorème suivant est un corollaire du Théorèmes 1.2.9 et 1.2.10.

**Théorème 1.2.11** (Smith [59]). *Supposons que le système (1.3) est coopératif. Soit  $x_0, y_0 \in U$ . Si  $x_0 <_r y_0$ ,  $t > 0$  et  $\phi_t(x_0), \phi_t(y_0)$  sont définis, alors  $\phi_t(x_0) <_r \phi_t(y_0)$ .*

**Théorème 1.2.12** (Hirsch [26]). *Le système linéaire  $dx/dt = Ax$ , où  $A = (a_{ij}) \in M_n(\mathbb{R}^n)$ , est coopératif si  $a_{ij} \geq 0$ ,  $i \neq j$ .*

**Théorème 1.2.13** (Coppel [6]). *Soient  $dx/dt = f(x)$ ,  $x(0) = x_0$  et  $dy/dt = g(y)$ ,  $y(0) = y_0$  deux systèmes donnés. Si pour tout  $z \in U$ ,  $f(z) \leq g(z)$ ;  $g$  est coopératif et  $x_0 \leq y_0$ . Alors  $\phi_t(x_0) \leq \phi_t(y_0)$ .*

## 1.3 Équations différentielles à retard constant

Dans ce premier paragraphe on s'intéresse à l'existence et l'unicité des solution d'une équation différentielle à retard indépendant de l'état. Pour plus de détails, on renvoie aux monographies de Hale [22] et Smith [59]. On commencera d'abord par donner quelques définitions générales.

### 1.3.1 Définitions

**Définition 1.3.1.** Soit  $h \geq 0$  un nombre réel donné, on désignera par  $C = C([-h, 0], \mathbb{R}^n)$  l'espace de Banach des fonctions continues de  $[-h, 0]$  à valeurs dans  $\mathbb{R}^n$  muni de la norme de la convergence uniforme

$$\|\phi\|_{-h,0} = \sup_{\theta \in [-h,0]} |\phi(\theta)|, \quad \forall \phi \in C,$$

où  $|\cdot|$  désigne la norme euclidienne dans  $\mathbb{R}^n$ .

**Définition 1.3.2.** Soient  $t_0 \in \mathbb{R}$ ,  $\alpha > 0$  et  $x \in C([t_0 - h, t_0 + \alpha], \mathbb{R}^n)$ . Pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \alpha]$ , on définit  $x_t \in C$  par :

$$x_t(\theta) = x(t + \theta), \quad \forall \theta \in [-h, 0].$$

**Remarque 1.3.1.** Pour tout  $t$  fixé, la fonction  $x_t$  est obtenue en considérant la restriction de la fonction  $x$  sur l'intervalle  $[t - h, t]$ , translatée sur  $[-h, 0]$ .

**Définition 1.3.3.** Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction donnée. On appelle la relation

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x_t), \tag{1.4}$$

une équation différentielle à retard sur  $\Omega$ . On notera par  $\text{EDR}(f)$  l'équation différentielle à retard (1.4) définie par  $f$ .

**Remarque 1.3.2.** Lorsque  $h = 0$ , l'équation (1.4) se réduit à une équation différentielle ordinaire.

**Définition 1.3.4.** Soit  $x$  une fonction de  $I \subset \mathbb{R}$  dans  $\mathbb{R}^n$ .

1. On dit que  $x$  est solution de l'équation (1.4) s'il existe  $t_0 \in \mathbb{R}$  et  $\alpha > 0$  tels que  $x \in C([t_0 - h, t_0 + \alpha], \mathbb{R}^n)$ ,  $(t, x_t) \in \Omega$  et  $x$  vérifie l'équation (1.4) pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \alpha]$ .
2. Pour  $t_0 \in \mathbb{R}$  et  $\phi \in C$  donnés,  $x$  est dite solution du problème à valeur initiale

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x_t), & t \geq t_0, \\ x_{t_0} = \phi, \end{cases} \tag{1.5}$$

s'il existe  $\alpha > 0$  tel que  $x$  soit solution de l'équation (1.4) sur  $[t_0 - h, t_0 + \alpha]$  et  $x_{t_0} = \phi$ .

3. On désignera par  $x(t_0, \phi, f)$  la solution du problème (1.5) sur  $[t_0 - h, t_0 + \alpha]$ .

### 1.3.2 Existence et unicité

Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $V$  une partie de  $\mathbb{R} \times C$ . On désignera par  $C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  l'espace des fonctions continues de  $\Omega$  dans  $\mathbb{R}^n$  et par  $C^0(V, \mathbb{R}^n)$  l'espace des fonctions continues et

bornées de  $V$  dans  $\mathbb{R}^n$ . Si  $f \in C^0(V, \mathbb{R}^n)$  on notera par  $\|f\|_V = \sup_{(t, \phi) \in V} |f(t, \phi)|$  la norme de  $f$  dans  $C^0(V, \mathbb{R}^n)$  où  $|\cdot|$  désigne la norme euclidienne dans  $\mathbb{R}^n$ .

Le théorème suivant assure l'existence locale d'une solution du problème (1.5).

**Théorème 1.3.1** (Hale [22]). *Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$ .*

- (i) *Pour tout  $(t_0, \phi) \in \Omega$ , le problème (1.5) admet au moins une solution passant par  $(t_0, \phi)$ .*
- (ii) *Plus généralement, si  $W \subseteq \Omega$  est un compact et  $f^0 \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  est donné, alors il existe un voisinage  $V \subseteq \Omega$  de  $W$  tel que  $f^0 \in C^0(V, \mathbb{R}^n)$ , il existe un voisinage  $U \subseteq C^0(V, \mathbb{R}^n)$  de  $f^0$  et il existe  $\alpha > 0$  tels que, pour tout  $(t_0, \phi) \in W$  et  $f \in U$ , il existe au moins une solution  $x(t_0, \phi, f)$  de l'EDR( $f$ ) en  $(t_0, \phi)$  sur l'intervalle  $[t_0 - h, t_0 + \alpha]$ .*

**Définition 1.3.5.** Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$ . On dit que  $f(t, \varphi)$  est lipschitzienne en  $\varphi$  sur les compacts de  $\Omega$  si pour tout compact  $K$  dans  $\Omega$ , il existe une constante  $L_K > 0$  telle que

$$|f(t, \varphi_1) - f(t, \varphi_2)| \leq L_K \|\varphi_1 - \varphi_2\|_{-h, 0}$$

à chaque fois que  $(t, \varphi_1)$  et  $(t, \varphi_2)$  sont dans  $K$ .

Le théorème suivant nous donne des conditions suffisantes pour avoir l'unicité de la solution.

**Théorème 1.3.2** (Hale [22]). *Soit  $\Omega \subseteq \mathbb{R} \times C$  un ouvert. Supposons que  $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  et lipschitzienne en  $\varphi$  sur tout compact de  $\Omega$ . Alors pour tout  $(t_0, \phi) \in \Omega$ , le problème (1.5) admet une solution unique pour tout  $t > t_0$ . De plus pour tout  $t > t_0$  fixé, la solution  $x_t(t_0, \phi)$  est continûment différentiable par rapport à  $\phi$ .*

### 1.3.3 Dépendance continue par rapport aux données initiales

Le théorème suivant assure la dépendance continue des solutions par rapport aux données initiales.

**Théorème 1.3.3** (Hale [22]). *Soient  $\Omega \subseteq \mathbb{R} \times C$  un ouvert,  $(t_0, \phi) \in \Omega$ ,  $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  et  $x$  une solution de l'équation (1.4) en  $(t_0, \phi)$  qu'on suppose qu'elle existe et est unique sur  $[t_0 - h, b]$ ,  $b > t_0 - h$ . Considérons l'ensemble compact de  $\Omega$  définie par :*

$$W = \{(t, x_t) : t \in [t_0, b]\}$$

*et soit  $V \subseteq \Omega$  un voisinage de  $W$  tel que  $f \in C^0(V, \mathbb{R}^n)$ . Si  $\{(t_0^k, \phi^k, f^k)\}_{k \geq 1}$  est une suite telle que  $t_0^k \rightarrow t_0$ ,  $\phi^k \rightarrow \phi$  et  $\|f^k - f\|_V \rightarrow 0$  quand  $k \rightarrow \infty$ , alors il existe  $k_0$  tel que, pour  $k \geq k_0$ , toute solution  $x^k = x^k(t_0^k, \phi^k, f^k)$  de l'EDR( $f^k$ ) en  $(t_0^k, \phi^k)$  existe et est définie sur l'intervalle  $[t_0^k - h, b]$  et  $x^k \rightarrow x$  uniformément sur  $[t_0 - h, b]$ .*



**Remarque 1.3.3.** Comme les solutions  $x^k$  ne sont pas toutes nécessairement définies sur  $[t_0 - h, b]$ , alors par  $x^k \rightarrow x$  uniformément sur  $[t_0 - h, b]$ , on veut dire que pour tout  $\epsilon > 0$ , il existe un  $k_1(\epsilon)$  tel que pour tout  $k \geq k_1(\epsilon)$ ,  $x^k$  est définie sur  $[t_0 - h + \epsilon, b]$  et  $x^k \rightarrow x$  uniformément sur  $[t_0 - h + \epsilon, b]$ .

### 1.3.4 Prolongement de la solution

Dans ce paragraphe on établit des conditions suffisantes pour avoir une solution maximale.

**Définition 1.3.6.** On suppose que la fonction  $f$  dans l'équation (1.4) est continue et soit  $x$  une solution de cette équation définie sur l'intervalle  $[t_0 - h, a)$ ,  $a > t_0$ . On dit que  $\hat{x}$  est un prolongement de  $x$  s'il existe  $b > a$  tel que  $\hat{x}$  soit définie sur  $[t_0 - h, b)$ , coïncide avec  $x$  sur  $[t_0 - h, a)$  et vérifie l'équation (1.4) sur  $[t_0, b)$ .

**Définition 1.3.7.** On dira que  $x$  est une solution maximale sur  $[t_0 - h, a)$ ,  $a > 0$  si  $x$  n'admet pas de prolongement sur cet intervalle. On dira dans ce cas que  $[t_0 - h, a)$  est l'intervalle maximal d'existence de la solution  $x$ .

Le théorème suivant nous donne une caractérisation importante de la solution maximale.

**Théorème 1.3.4** (Prolongement, Hale [22]). *Soient  $\Omega$  un ensemble ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$ . Si  $x$  est une solution maximale de l'équation (1.4) sur  $[t_0 - h, b)$ . Alors, pour tout compact  $W$  dans  $\Omega$ , il existe  $t_W$  tel que  $(t, x_t) \notin W$  pour tout  $t_W \leq t < b$ .*

**Corollaire 1.3.1** (Hale [22]). *On suppose que  $\Omega$  est un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$ . Soient  $x$  une solution maximale de l'équation (1.4) sur  $[t_0 - h, b)$  et  $W$  l'adhérence de l'ensemble  $\{(t, x_t) : t_0 \leq t < b\}$  dans  $\mathbb{R} \times C$ . Si  $W$  est compact alors il existe une suite  $\{t_k\}$  des nombres réels,  $t_k \rightarrow b^-$  quand  $k \rightarrow \infty$  telle que  $(t_k, x_{t_k})$  tend vers  $\partial\Omega$  quand  $k \rightarrow \infty$ . Si  $h > 0$ , alors il existe  $\psi \in C$  tel que  $(b, \psi) \in \partial\Omega$  et  $(t, x_t) \rightarrow (b, \psi)$  quand  $t \rightarrow b^-$ .*

**Théorème 1.3.5** (Hale [22]). *Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$ ,  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction complètement continue; c'est à dire que  $f$  est continue et envoie tout ensemble fermé borné de  $\Omega$  dans un ensemble borné de  $\mathbb{R}^n$ , et  $x$  est une solution maximale de l'équation (1.4) sur  $[t_0 - h, b)$ . Alors, pour chaque ensemble fermé borné  $U$  dans  $\Omega$ , il existe  $t_U$  tel que  $(t, x_t) \notin U$  pour  $t_U \leq t < b$ .*

### 1.3.5 Principe de comparaison

Un outil de base important en théorie des équations différentielles à retards est le principe de comparaison. Soit  $f : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction continue par rapport à  $(t, \phi)$  et continûment différentiable par rapport à  $\phi$ . Considérons l'hypothèse suivante :

(H) Pour tout  $(t, \varphi), (t, \psi) \in \mathbb{R} \times C$  tel que  $\varphi \leq \psi$  et  $\varphi_i(0) = \psi_i(0)$  pour un certain  $i$  alors  $f_i(t, \varphi) \leq f_i(t, \psi)$ .

**Théorème 1.3.6** (Smith [59]). (1) Supposons que  $f$  vérifie l'hypothèse (H).

(i) Si  $\varphi, \psi \in C$  avec  $\varphi \leq \psi$ , alors

$$x_t(t_0, \varphi, f) \leq x_t(t_0, \psi, f), \quad t > t_0.$$

(ii) Supposons que  $y$  soit une fonction continûment dérivable telle que  $\frac{dy(t)}{dt} \leq f(t, y_t)$ , avec  $y_{t_0} \leq \phi$ , alors  $y(t) \leq x_t(t_0, \phi, f)$ , pour tout  $t > t_0$ . De plus si  $\frac{dy(t)}{dt} \geq f(t, y_t)$ , avec  $y_{t_0} \geq \phi$ , alors  $y(t) \geq x_t(t_0, \phi, f)$ , pour tout  $t > t_0$ .

(2) Supposons que l'une au moins des deux fonctions  $f$  ou  $g$  satisfait l'hypothèse (H) et que  $f(t, \psi) \leq g(t, \psi)$  pour tout  $(t, \psi) \in \mathbb{R} \times C$ . Alors pour tout  $\varphi \in C$ , on a  $x_t(t_0, \psi, f) \leq x_t(t_0, \psi, g)$ ,  $\forall t > t_0$ .

**Remarque 1.3.4.** (i) Supposons que  $f$  satisfait l'hypothèse suivante :

(H') Pour tout  $(t, \varphi), (t, \psi) \in \mathbb{R} \times C$  tel que  $\varphi < \psi$  et  $\varphi_i(0) = \psi_i(0)$  pour un certain  $i$  alors  $f_i(t, \varphi) < f_i(t, \psi)$ .

On montre alors que si,  $\varphi, \psi \in C$  avec  $\varphi < \psi$  on a  $x_t(t_0, \varphi, f) < x_t(t_0, \psi, f)$ ,  $t > t_0$  (voir Smith [59]).

(ii) Si l'une au moins des deux fonctions  $f$  ou  $g$  satisfait (H') avec  $f(t, \psi) < g(t, \psi)$  pour tout  $(t, \psi) \in \mathbb{R} \times C$ , alors pour tout  $\psi \in C$  on a  $x_t(t_0, \psi, f) < x_t(t_0, \psi, g)$ ,  $\forall t > t_0$  (voir Smith [59]).

Étant donné qu'en dynamique des populations on s'intéresse uniquement aux solutions positives, il est utile d'avoir un critère de positivité des solutions. Considérons le cône positif  $C^+ = \{\varphi = (\varphi_1, \dots, \varphi_n) \in C : \varphi_i \geq 0\}$ . Le résultat suivant est un cas particulier du théorème précédent.

**Théorème 1.3.7** (Smith [59]). Supposons que  $f$  satisfait :  $\forall \varphi \in C^+$ , avec  $\varphi_i(0) = 0$  pour un certain  $i$ , alors  $f_i(t, \varphi) \geq 0$ ,  $t > t_0$ . Alors pour tout  $\varphi \in C^+$  on a  $x_t(t_0, \varphi, f) \geq 0$  pour tout  $t > t_0$ .

## 1.4 Théorie des semifots

Dans ce paragraphe on donne une interprétation des solutions d'un système d'équation différentielle en terme de semifots. Pour plus de détails, on renvoie aux monographies de Hale & Lunel [24], Kuang [35] et Zhao [72]. Dans toute la suite on désignera par  $X$  un espace de Banach et par  $d(x, A)$  la distance dans  $X$  d'un point  $x \in X$  à un ensemble  $A \subset X$ . Si  $f : X \rightarrow X$  une application continue. On dit que  $f : X \rightarrow X$  est compacte si l'image par  $f$  de tout ensemble borné de  $X$  est pré-compacte dans  $X$ .

### 1.4.1 Semiflots discrets

#### Ensembles limite

**Définition 1.4.1.** Soit  $S : X \rightarrow X$  une application continue telle que  $S(0) = 0$ . On appelle semiflot discret engendré par l'application  $S$  l'ensemble  $\{S^n\}_{n \geq 1}$ , où  $S^n = S \circ \dots \circ S$ ,  $n$  fois.

Soit  $\{S^n\}_{n \geq 1}$ , un semiflot discret engendré par l'application continue  $S$ . On désignera par  $\mathbb{N}$  l'ensemble des entiers naturels,  $\mathbb{N}^* = \mathbb{N} \setminus \{0\}$  et  $\mathbb{Z}_- = \mathbb{Z} \setminus \mathbb{N}^*$ .

**Définition 1.4.2.** Une orbite positive (resp : négative) de  $x \in X$  est définie par  $\gamma^+(x) = \{S^n(x) : n \in \mathbb{N}\} \subset X$  (resp :  $\gamma^-(x) = \{x_n : S(x_{n-1}) = x_n, n \in \mathbb{Z}_-\} \subset X$ ).

Si  $H$  est une partie de  $X$ , alors  $\gamma^+(H) = \cup_{x \in H} \gamma^+(x)$  (resp :  $\gamma^-(H) = \cup_{x \in H} \gamma^-(x)$ ).

**Définition 1.4.3.** Soit  $x \in X$ . On appelle ensemble  $\omega$ -limite de  $x$  l'ensemble  $\omega(x)$  des valeurs d'adhérence de  $\{S^n(x)\}$  lorsque  $n \rightarrow +\infty$ , c-à-d

$$\omega(x) = \{y \in X : \exists \{n_k\}_{k \geq 1}, n_k \rightarrow +\infty, S^{n_k}(x) \rightarrow y\}.$$

On appelle ensemble  $\alpha$ -limite de  $x$  l'ensemble  $\alpha(x)$  des valeurs d'adhérence de  $x_n$  lorsque  $n \rightarrow -\infty$  c-à-d

$$\alpha(x) = \{y \in X : \exists \{n_k\}_{k \geq 1}, n_k \rightarrow -\infty, x_{n_k} \rightarrow y\}.$$

**Définition 1.4.4.** Soit  $M \subset X$  un ensemble invariant par  $S$  (c-à-d.,  $S(A) = A$ ) et compact. On désignera par :

$$W^s(M) := \{x \in X : \omega(x) \neq \emptyset, \omega(x) \subset M\} = \{x \in X : d(S^n(x), M) \rightarrow 0, n \rightarrow +\infty\},$$

l'ensemble stable de  $M$ . On désignera également :

$$W^u(M) := \{x \in X : \alpha(x) \neq \emptyset, \alpha(x) \subset M\} = \{x \in X : d(x_n, M) \rightarrow 0, n \rightarrow -\infty\}.$$

l'ensemble instable de  $M$ .

#### Attracteur global

**Définition 1.4.5.** Soient  $S : X \rightarrow X$  une application continue telle que  $S(0) = 0$  et  $\{S^n\}_{n \geq 1}$  un semiflot discret engendré par  $S$ .

(i) On dira que  $x_0 \in X$  est un point d'équilibre de  $\{S^n\}_{n \geq 1}$ , si  $x_0$  est un point fixe de  $S$ .

(ii) On dira d'une partie  $A \subset X$  est invariante si  $S(A) = A$ .

(iii) On dira d'une partie non vide  $A \subset X$  est un attracteur pour  $S$ , si  $A$  est compacte, invariante et s'il existe un voisinage ouvert  $V$  de  $A$  tel que  $\lim_{n \rightarrow +\infty} \sup_{x \in V} d(S^n(x), A) = 0$ ; Un point

d'équilibre  $x_0$  est dit globalement attractif pour le semiflot discret  $\{S^n\}_{n \geq 1}$ , si  $S^n(x) \rightarrow x_0$  pour tout  $x \in X$ , lorsque  $n \rightarrow +\infty$ .

(iv) On dira que  $S$  est dissipatif sur un Banach  $X$ , s'il existe un ensemble borné  $B_0 \subset X$  tel que  $\lim_{n \rightarrow +\infty} d(S^n x, B_0) = 0$ , pour tout  $x \in X$ .

Le théorème suivant sur l'existence d'attracteur global est fondamental dans les applications.

**Théorème 1.4.1** (Zhao [72]). *Soient  $S : X \rightarrow X$  une application continue telle que  $S(0) = 0$  et  $\{S^n\}_{n \geq 1}$  un semiflot discret engendré par  $S$ . Si  $S$  est compact et dissipatif, alors il existe un attracteur global connexe  $A$  tel que  $\lim_{n \rightarrow +\infty} \sup_{x \in B} d(S^n x, A) = 0$  pour tout ensemble borné  $B$  dans  $X$ .*

### Décomposition de morse

Considérons  $S : X \rightarrow X$  une application continue.

**Définition 1.4.6.** Un ensemble invariant non vide  $A$  de  $X$  est dit isolé pour  $S : X \rightarrow X$  s'il est l'ensemble invariant maximal dans un voisinage de lui-même.

Soient  $A$  et  $B$  deux ensembles invariants isolés de  $X$ . On écrit  $A \rightarrow B$ , s'il existe une orbite de  $x \notin A \cup B$  tel que  $\omega(x) \subset B$  et  $\alpha(x) \subset A$ . Une suite finie d'ensembles invariants  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  est appelée une chaîne si  $M_1 \rightarrow M_2 \rightarrow \dots \rightarrow M_k$ . La chaîne est appelée cycle si  $M_k = M_1$ .

**Définition 1.4.7.** Soient  $S : X \rightarrow X$  une application continue,  $M$  un compact de  $X$  avec  $S(M) = M$  et  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  une suite finie de sous-ensembles de  $M$  disjoints, compacts et invariants.

(i) On dira de  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  est une décomposition de Morse de  $M$ , si pour tout  $x \in M \setminus \cup_{i=1}^k M_i$  il existe  $i$  tel que  $\omega(x) \subset M_i$  et pour toute orbite négative  $\gamma^-$  de  $x$  il existe  $j > i$  avec  $\alpha(x) \subset M_j$ .

(ii)  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  est appelée un recouvrement acyclique de  $\Omega(M) := \cup_{x \in M} \omega(x)$ , si  $M_i, 1 \leq i \leq k$  est isolé dans  $M$ ,  $\Omega(M) \subset \cup_{i=1}^k M_i$  et aucun des sous-ensembles de  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  forme un cycle dans  $M$ .

### Persistance uniforme

Soient  $S : X \rightarrow X$  une application continue telle que  $S(0) = 0$  et  $\{S^n\}_{n \geq 1}$  un semiflot discret engendré par  $S$ . Soit  $X_0$  un ensemble ouvert de  $X$ . Définissons  $X_0^c := X \setminus X_0$  et  $M_\partial := \{x \in X_0^c : S^n(x) \in X_0^c, n \geq 0\}$ , qui peut être vide. Cette notation est devenue standard dans la théorie de la persistance.

**Définition 1.4.8.** Soient  $\{S^n\}_{n \geq 1}$  un semiflot discret engendré par l'application continue  $S : X \rightarrow X$  telle que  $S(0) = 0$  et  $N$  un sous-ensemble de  $X$ .

- (i) On dit que  $N$  est un répulsif fort uniforme pour  $X_0$  s'il existe  $\epsilon > 0$  tel que  $\liminf_{n \rightarrow +\infty} d(S^n(x), N) > \epsilon$  pour tout  $x \in X_0$ .
- (ii) On dira de  $S : X \rightarrow X$  est uniformément persistant (permanent) par rapport à  $(X_0, X_0^c)$ , s'il existe  $\eta > 0$  tel que  $\liminf_{n \rightarrow +\infty} d(S^n(x), X_0^c) = 0$  pour tout  $x \in X_0$ , c-à-d  $X_0^c$  est un répulsif fort uniforme pour  $X_0$ .

D'après le lemme suivant, il existe deux approches équivalentes de la théorie de la persistance.

**Lemme 1.4.1** (Zhao [72]). *Supposons qu'il existe un ensemble invariant compact maximal  $A_\partial$  pour  $S$  dans  $X_0^c$ , c-à-d  $A_\partial$  est compact, invariant, peut-être vide et contient tout sous-ensemble compact invariant de  $X_0^c$ . Soit  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  une suite finie de sous-ensembles disjoints, compacts et invariants de  $X_0^c$ , avec  $M_i, 1 \leq i \leq k$  isolé dans  $X_0^c$ . Alors  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  est un recouvrement acyclique de  $\Omega(M_\partial)$  dans  $X_0^c$  si et seulement si c'est une décomposition Morse de  $A_\partial$ .*

**Théorème 1.4.2** (Zhao [72], Kuang [35]). *Soit  $S : X \rightarrow X$  continue, supposons que (C1)  $S(X_0) \subset X_0$  et  $S$  admet un attracteur global  $A$ .*

*(C2) L'ensemble invariant compact maximal  $A_\partial = A \cap M_\partial$  de  $S$  dans  $X_0^c$ , peut être vide, admet une décomposition de Morse  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  avec les propriétés suivantes :*

- (a)  $M_i$  est isolé dans  $X$ ;
- (b)  $W^s(M_i) \cap X_0 = \emptyset$  pour tout  $1 \leq i \leq k$ .

*Alors,  $S$  est uniformément persistant par rapport à  $(X_0, X_0^c)$ .*

**Remarque 1.4.1.** Du Lemme 1.4.1, le résultat du Théorème 1.4.2 est toujours valable en remplaçant la condition (C2) par la suivante :

(C2') Il existe une suite finie  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  d'ensembles disjoints, compacte, invariants et isolés dans  $X_0^c$  tels que

- (a')  $\Omega(M_\partial) := \cup_{x \in M_\partial} \omega(x) \subset \cup_{i=1}^k M_i$ ;
- (b') aucun sous-ensemble de  $\{M_1, M_2, \dots, M_k\}$  forme un cycle dans  $X_0^c$ ;
- (c')  $M_i$  est isolé dans  $X$ ;
- (d')  $W^s(M_i) \cap X_0 = \emptyset$  pour tout  $1 \leq i \leq k$  (voir Zhao [72])

Le résultat suivant dû à Zhao nous donne des critères sur l'existence de points d'équilibres globalement attractifs pour les semiflots non monotones.

**Théorème 1.4.3** (Zhao [72]). *Soit  $\{S^n\}_{n \geq 1}$  un semiflot discret engendré par l'application continue  $S : X \rightarrow X$  tel que  $S(X_0) \subset X_0$ . Supposons que*

- 1)  $S$  est dissipatif;

2) l'application  $S$  est compacte ;

3)  $S$  est uniformément permanent par rapport à  $(X_0, X_0^c)$ .

Alors  $S$  admet un attracteur global  $A_0$  dans  $X_0$ , de plus  $A_0$  contient un point fixe  $x_0$  de  $S$  c-à-d  $S(x_0) = x_0$ .

Il existe cependant une version du Théorème 1.4.3 où la compacité du semiflot est remplacée par la notion d'application  $\alpha$ -condensante (voir Hale & Lunel [24]).

### 1.4.2 Semiflots autonomes

**Définition 1.4.9.** On dira qu'une famille de fonctions  $T(t) : X \rightarrow X$ ,  $t \geq 0$ , est un semiflot autonome si elle vérifie les conditions suivantes :

- (i) L'application  $(t, x) \rightarrow T(t)x$  est continue ;
- (ii)  $T(0) = I$ , où  $I$  est l'identité dans  $X$  ;
- (iii)  $T(t + s) = T(t) \circ T(s)$ , pour tout  $t, s \geq 0$ .

**Remarque 1.4.2.** En utilisant des arguments similaires, les résultats des théorèmes 1.4.1-1.4.3 restent corrects pour les semiflots continus (voir Zhao [72]).

#### Semiflow périodique

Maintenant, nous introduisons le concept de semiflow périodique et prouvons que la persistance uniforme d'un semiflow périodique revient à celle de l'application de Poincaré associé au semiflow périodique. Soit  $X_0$  un sous-ensembles ouvert de  $X$  et  $\partial X_0$  un sous-ensembles fermé de  $X$ , tels que  $X_0 \cap \partial X_0 = \emptyset$  et  $X_0 \cup \partial X_0 = X$ . On pose  $\underline{d}(A, B) := \inf_{x \in A} d(x, B)$  et  $\bar{d}(A, B) := \sup_{x \in A} d(x, B)$  pour  $A, B \subset E$ . Un sous-ensemble  $B$  de  $X_0$  est dit fortement borné dans  $X_0$  si  $B$  est borné et  $\underline{d}(B, \partial X_0) > 0$ .

**Définition 1.4.10.** Soit  $\omega > 0$ . On dira qu'une famille de fonctions  $T(t) : X \rightarrow X$ ,  $t \geq 0$ , est un semiflot autonome  $\omega$ -périodique si elle vérifie les conditions suivantes :

- (i) L'application  $(t, x) \rightarrow T(t)x$  est continue ;
- (ii)  $T(0) = I$ , où  $I$  est l'identité dans  $X$  ;
- (iii)  $T(t + \omega) = T(t) \circ T(\omega)$ , pour tout  $t \geq 0$ .

Si  $T(t)$  est un semiflot autonome  $\omega$ -périodique, on définit l'application de Poincaré  $S : X \rightarrow X$  associée au semiflot  $T(t)$  par  $S(x) = T(\omega)(x)$ ,  $x \in X$ .

Le théorème suivant, montre que la persistance uniforme d'un semiflot  $\omega$ -périodique  $T(t)$  est équivalente à celle d'un semiflot discret  $\{S^n\}_{n \geq 1}$  défini par  $S = T(\omega)$ .

**Théorème 1.4.4** (Zhao [72]). Soient  $T(t) : X \rightarrow X$ ,  $t \geq 0$  une semiflot  $\omega$ -périodique sur  $X$  avec  $T(t)X_0 \subset X_0$ ,  $t \geq 0$  et  $S : X \rightarrow X$  un semiflot discret. On suppose que  $S = T(\omega)$

satisfait les conditions suivantes :

(1)  $S$  est dissipatif dans  $X$ ;

(2)  $S$  est compact.

Alors, la persistance uniforme de  $S$  par rapport à  $(X_0, \partial X_0)$  implique que  $T(t)$  est aussi uniformément persistant par rapport à  $(X_0, \partial X_0)$ . Plus précisément,  $S$  admet un attracteur global  $A_0 \subset X_0$  relatif aux ensembles fortement bornés dans  $X_0$  tel que l'ensemble compact  $A_0^* = \cup_{0 \leq t \leq \omega} T(t)A_0 \subset X_0$  vérifie que pour tout sous-ensemble  $U \subset X_0$  fortement borné dans  $X_0$ ,  $\lim_{t \rightarrow \infty} \bar{d}(T(t)U, A_0^*) = 0$ .

Le théorème 1.4.4 ci-dessus, montre que la persistance uniforme d'un système périodique (autonome) d'équations différentielles est équivalente à celle de son application de Poincaré. Nous avons une remarque utile sur le théorème 1.4.3.

**Remarque 1.4.3** (Zhao [72]). Dans le cas où  $S$  est l'application de Poincaré d'un semiflow  $T(t)$   $\omega$ -périodique sur  $X$  avec  $T(t)X_0 \subset X_0$ ,  $\forall t \geq 0$ , la conclusion du théorème 1.4.3 est toujours valide si la condition (2) dans le théorème 1.4.3 est remplacé par la suivante :

(2') L'application  $S$  est  $\alpha$ -condensant, et  $S^{n_0}$  est compact pour un certain entier  $n_0 \geq 1$ .

## 1.5 Théorie de la stabilité

### 1.5.1 Définitions

Soit  $\Omega = \mathbb{R} \times O$  où  $O$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  (resp :  $O$  est un ouvert de  $C = C([-h, 0], \mathbb{R}^n)$ ). Considérons l'équation différentielle décrite par le problème (1.2) (resp : (1.5)). Supposons que  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  satisfait les hypothèses du Théorème 1.1.3 (resp : Théorème 1.2.2). On notera par  $x(t, t_0, x_0)$  la solution du problème (1.2) (resp : (1.5)) où  $(t_0, x_0) \in \Omega$  est la donnée initiale. Les deux définitions suivantes nous donne la notion de point d'équilibre et de stabilité respectivement pour les systèmes différentiels ordinaires ou à retard.

**Définition 1.5.1** (Point d'équilibre). Un point  $\bar{x} \in O$  est dit un point (d'équilibre, singulier, critique, stationnaire, fixe) du système (1.2) (resp : (1.5)) si  $f(t, \bar{x}) = 0$ , pour tout  $t \in \mathbb{R}$ .

**Définition 1.5.2** (Stabilité, Hale [22]). Supposons que  $f(t, \bar{x}) = 0$ , pour tout  $t \in \mathbb{R}$ .

1) On dit que  $\bar{x} \in O$  est un point d'équilibre stable si pour tout  $\epsilon > 0$ , pour tout  $t_0 \geq 0$ , il existe  $\delta = \delta(\epsilon, t_0) > 0$  tel que si  $\|x_0 - \bar{x}\| < \delta$ , alors la solution  $x(t, t_0, x_0)$  du problème (1.2) (resp : (1.5)) vérifie

$$\|x(t, t_0, x_0) - \bar{x}\| \leq \epsilon, \quad t \geq t_0.$$

2) Un point d'équilibre  $\bar{x} \in O$  est asymptotiquement stable s'il est stable et il existe

$b = b(t_0) > 0$  tel que si  $\|x_0 - \bar{x}\| < b$ , alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t, t_0, x_0) - \bar{x}\| = 0.$$

$\bar{x}$  sera dit instable, s'il n'est pas stable.

### 1.5.2 Stabilité des systèmes linéaires à coefficients constantes et critères de Routh-Hurwitz

Nous considérons maintenant le cas particulier suivant du système (1.3)

$$\frac{dx}{dt} = Ax, \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad (1.6)$$

où  $A \in M_n(\mathbb{R})$  est une matrice constante. Il est clair que  $\bar{x} = 0$  est un point d'équilibre pour le système (1.6), le théorème suivant nous donne des conditions pour la stabilité asymptotique de ce point.

**Théorème 1.5.1** (Diekmann [13]). *(i) Le point d'équilibre  $\bar{x} = 0$  est asymptotiquement stable si et seulement si pour toute valeur propre  $\lambda$  de  $A$  on a  $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$  pour toutes les valeurs propres de  $A$ .*

*(ii) Le point d'équilibre  $\bar{x} = 0$  est stable si et seulement si  $\operatorname{Re}(\lambda) \leq 0$  et  $A$  n'a pas de vecteurs propres généralisés correspondant à des valeurs propres avec  $\operatorname{Re}(\lambda) = 0$ .*

*(iii) S'il existe une valeur propre  $\lambda$  de  $A$  telle que  $\operatorname{Re}(\lambda) > 0$ , alors l'origine est un point d'équilibre instable.*

Nous recherchons maintenant une possibilité simple pour vérifier la stabilité des points d'équilibres, en particulier dans les systèmes à grande dimension, où il n'est pas facile de calculer explicitement les valeurs propres ou reconnaître leurs propres signes. C'est pourquoi nous allons utiliser le critère de Routh-Hurwitz qui donne des renseignements sur le signe des parties réelles des racines d'un polynôme à partir de ses coefficients.

On sait que le polynôme caractéristique de (1.6) est donné par  $P(\lambda) = |A - \lambda I|$ , où  $I$  est la matrice identité. Le polynôme caractéristique peut réécrire sous la forme générale

$$P(\lambda) = a_0 \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + a_2 \lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1} \lambda + a_n.$$

où tous les coefficients soient réels.  $P(\lambda) = 0$  est l'équation caractéristique de (1.6).

Pour  $n = 2$ , nous connaissons déjà le critère basé sur le déterminant et la trace d'une matrice. Dans ce qui suit on donne une généralisation de ce critère pour  $n > 2$ . Considérons les



matrices :

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{pmatrix},$$

$$H_k = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & a_{2k-1} \\ a_0 & a_2 & a_4 & \dots & a_{2k-2} \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & a_{2k-3} \\ 0 & a_0 & a_2 & \dots & a_{2k-4} \\ 0 & 0 & a_1 & \dots & a_{2k-5} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & a_k \end{pmatrix}, \dots, \quad H_n = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & \dots & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & 0 \\ 0 & a_0 & a_2 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & a_1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & a_n \end{pmatrix}.$$

c'est-à-dire, que le terme  $(i, j)$  dans la matrice  $H_k$  est donné par :

$$\begin{cases} a_{2k-i} & \text{pour } 0 < 2j - i \leq n \\ a_0 & \text{pour } 2j = i \\ 0 & \text{pour } 2j < i \text{ ou } 2j > n + i. \end{cases}$$

donc, tous les termes dans  $H_k$  avec des indices supérieurs à  $n$  ou ayant des indices négatifs sont remplacés par 0. La matrice  $H_k$ ,  $k = 1, 2, \dots, n$  est appelé matrice de Hurwitz.

Une formulation plus utile de la méthode de Routh-Hurwitz est obtenue en définissant les déterminants de Hurwitz suivants :

$$D_1 = a_1, \quad D_2 = |H_2|, \quad D_3 = |H_3|, \dots, \quad D_n = |H_n|.$$

On va maintenant énoncer le critère de Routh-Hurwitz suivant.

**Théorème 1.5.2** (Hari Rao et al. [61]). *Les racines de  $P(\lambda) = 0$  ont des parties réelles strictement négatives si et seulement si  $a_0 > 0$ ,  $D_k > 0$  pour tout  $k = 1, 2, \dots, n$ .*

### 1.5.3 Stabilité locale des systèmes ordinaire non linéaire

Dans de paragraphe, considérons l'équation autonome non linéaire (1.3) tel que  $f : O \rightarrow \mathbb{R}^n$  de classe  $C^1$ , où  $O$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ . On linéarise cette dernière équation en faisant un développement limité de  $f$  autour d'un point d'équilibre  $\bar{x} \in O$ . Alors, lorsque  $x - \bar{x}$  est petit

$$f(x) \approx Df(\bar{x})(x - \bar{x}),$$

où  $Df(\bar{x})$  est la différentielle de  $f$  en  $\bar{x}$ . Ce qui permet de remplacer un système non linéaire par un système linéarisé autour d'un point d'équilibre.

**Définition 1.5.3** (Système linéarisé). Soient  $O$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  et  $f : O \rightarrow \mathbb{R}^n$  de classe  $C^1$ . Supposons que  $\bar{x} \in O$  est un point d'équilibre de  $f$ . L'équation linéarisée pour le système autonome non linéaire (1.3) autour du point  $\bar{x}$  est défini par :

$$\frac{dy}{dt} = Df(\bar{x})y,$$

où  $Df(\bar{x})$  est la différentielle de  $f$  en  $\bar{x}$ .

**Théorème 1.5.3** (Coddington & Levinson [5], Sideris [57]). Soient  $O$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  et  $f : O \rightarrow \mathbb{R}^n$  de classe  $C^1$ . Supposons que  $\bar{x} \in O$  est un point d'équilibre de  $f$ . On a

- (i) Si toutes les valeurs propres de  $Df(\bar{x})$  sont de partie réelle strictement négative (c-à-d.,  $Re\lambda < 0$ ), alors le point d'équilibre  $\bar{x}$  est localement asymptotiquement stable.
- (ii) Si au moins une valeur propre de partie réelle strictement positive (c-à-d.,  $Re\lambda > 0$ ), alors le point d'équilibre  $\bar{x}$  est instable.

### 1.5.4 Stabilité locale des système à retard

On considère une l'équation différentielle autonome à retard et linéaire

$$x(t) = L(x_t), \tag{1.7}$$

$L : C \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonctionnelle linéaire et continue sur  $C = C([-h, 0], \mathbb{R}^n)$ . On remarque que  $x = 0$  est un point d'équilibre.

**Définition 1.5.4.** L'équation caractéristique du système (1.7) est définie par :

$$\Delta(\lambda) = \det(\lambda I - L(e^\lambda I)) = 0 \tag{1.8}$$

De plus, les racines de (1.8) sont appelées les valeurs propres de (1.7).

**Théorème 1.5.4** (Smith [58]). Soit  $\Delta(\lambda) = 0$  l'équation caractéristique du système (1.7) :

- (i) Si  $\sup \{Re(\lambda) : \Delta(\lambda) = 0\} < 0$ , alors la solution  $x = 0$  de l'équation (1.7) est localement asymptotiquement stable.
- (ii) Si il existe une valeur propre  $\lambda$  telle que  $Re(\lambda) > 0$ , alors la solution  $x = 0$  de l'équation (1.7) est instable.

Considérons maintenant l'équation différentielle non-linéaire

$$\frac{dx}{dt} = f(x_t), \tag{1.9}$$

où  $f : C \rightarrow \mathbb{R}^n$ . Alors  $x(t) = \tilde{x} \in \mathbb{R}^n$ ,  $t \in \mathbb{R}$  est un point d'équilibre de (1.9) si et seulement si  $f(\hat{x}) = 0$ , où  $\hat{x} \in C$  est la fonction constante égale à  $\tilde{x}$ .

Si  $x(t)$  est une solution de (1.9) et  $x(t) = \hat{x} + y(t)$ , alors  $y(t)$  satisfie

$$\frac{dy}{dt}(t) = f(\hat{x} + y_t) \quad (1.10)$$

On suppose que

$$f(\hat{x} + \phi) = L(\phi) + g(\phi), \quad \phi \in C$$

où  $L : C \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction linéaire bornée et  $g : C \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction satisfait

$$\lim_{\phi \rightarrow 0} \frac{\|g(\phi)\|}{\|\phi\|_{-h,0}} = 0.$$

Le système linéaire suivant

$$\frac{dz}{dt}(t) = L(z_t), \quad (1.11)$$

est appelée équation linéarisée autour du point point d'équilibre  $\hat{x}$ .

**Théorème 1.5.5** (Smith [58]). *Soit  $\Delta(\lambda) = 0$  l'équation caractéristique correspondant à (1.11), on a*

- 1) *Si  $\max\{Re(\lambda) : \Delta(\lambda) = 0\} < 0$ , alors  $\hat{x}$  est un point d'équilibre localement asymptotiquement stable pour le système (1.9).*
- 2) *Si  $Re(\lambda) > 0$  pour certaines racines caractéristiques, alors  $\hat{x}$  est un point d'équilibre instable pour le système (1.9).*

Dans la suite, on parlera de la stabilité de la solution triviale (la solution zéro) de l'équation (1.7), en supposant que l'équation caractéristique (1.8) s'écrit sous la forme suivante :

$$\Delta(\lambda) = P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\theta} = 0, \quad (1.12)$$

où  $P(\lambda) = \sum_{k=0}^n a_k \lambda^k$  et  $Q(\lambda) = \sum_{k=0}^n b_k \lambda^k$ ,  $a_k, b_k \in \mathbb{R}$ ,  $m \leq n$ .

Lorsque l'équation caractéristique (1.12) admet uniquement des racines à partie réelle strictement négative, alors la solution zéro de (1.7) est asymptotiquement stable.

Le théorème suivant nous donne des conditions pour que les racines de l'équation caractéristique (1.12) ait des parties réelles strictement négatives.

**Théorème 1.5.6** (Kuang [35]). *Considérons l'équation (1.12), où  $P(\lambda)$  et  $Q(\lambda)$  sont deux fonctions analytiques dans  $Re(\lambda) > 0$  et vérifient les conditions suivantes :*

- (i)  *$P(\lambda)$  et  $Q(\lambda)$  n'ont pas de racines imaginaires communes ;*
- (ii)  *$\overline{P(-iy)} = P(iy)$ ,  $\overline{Q(-iy)} = Q(iy)$  pour  $y \in \mathbb{R}$ ;*
- (iii)  *$P(0) + Q(0) \neq 0$ ;*
- (iv)  *$\limsup \{|Q(\lambda)/P(\lambda)| : |\lambda| \rightarrow +\infty, Re(\lambda) \geq 0\} < 1$ ;*
- (v)  *$F(y) \equiv |P(iy)|^2 - |Q(iy)|^2$ , où  $y \in \mathbb{R}$  et  $F(y)$  a au plus un nombre fini de zéros réels.*

Alors les relations suivantes sont vraies :

- (a) Si  $F(y) = 0$  n'a pas de racine positive, alors il n'y a aucun changement de stabilité ;  
 (b) Si  $F(y) = 0$  admet au moins une racine positive et toutes les racines positives sont simples, alors, quand  $\theta$  augmente, un nombre fini de changements de stabilité apparaît, et le système considéré devient éventuellement instable.

### 1.5.5 Fonction de Lyapunov

Nous allons maintenant donner un nouveau critère pour caractériser la stabilité globale. Considérons le système autonome

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x_t), & t \geq t_0, \\ x_{t_0} = \phi, \end{cases} \quad (1.13)$$

où  $f : C \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction continue et localement lipschitzienne. On désignera par  $x_t(\phi)$  la solution de (1.13) telle que  $x_{t_0}(\phi) = \phi$

Soit la fonction continue  $V : C \rightarrow \mathbb{R}$ , on définit

$$\dot{V}(\phi) = \overline{\lim}_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} [V(x_h(\phi)) - V(\phi)],$$

la dérivée de  $V$  le long de la solution de (1.13). Afin d'énoncer le théorème de LaSalle pour (1.13), on a besoin de la définition suivante.

**Définition 1.5.5.** On dit que  $V : C \rightarrow \mathbb{R}$  est une fonction de Liapunov sur un ensemble  $G \subset C$  pour (1.13), si  $V$  est continue sur  $\overline{G}$  (la fermeture de  $G$ ) et  $\dot{V} \leq 0$  pour tout  $\phi \in G$ .

On définit les deux ensembles suivants :

$$E := \{\psi \in \overline{G} : \frac{dV}{dt}(\psi) = 0\},$$

$M =$  Le plus grand ensemble invariant par rapport à (1.13) inclus dans  $E$ .

Le résultat suivant est appelé le principe d'invariance de LaSalle.

**Théorème 1.5.7** (Principe d'invariance de Lasalle, Kuang [35], Smith [58]). *Soit  $V$  une fonction de Liapunov sur  $G$  et  $x_t(\phi)$  est une solution bornée de (1.13) telle que  $x_t(\phi) \in G$ , alors  $\omega(\phi) \neq \emptyset$  est contenu dans  $M$ , c'est-à-dire que  $d(M, x_t(\phi)) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ , où  $d(M, y)$  dénote la distance d'un point  $y$  à un ensemble  $M$ .*

### 1.5.6 Stabilité des systèmes linéaires à coefficients périodiques

Notons par  $M_n(\mathbb{R})$  l'espace de Banach constitué des matrices carrées  $n \times n$ .

Considérons le système linéaire homogène suivant :

$$\frac{dx}{dt} = A(t)x, \quad x(t_0) = x_0, \quad t_0 \in J, \quad (1.14)$$

où  $A : J \rightarrow M_n(\mathbb{R})$  est continue sur  $J$ , alors pour tout  $(t_0, x_0) \in J \times \mathbb{R}^n$ , il existe une solution unique  $x(t, t_0, x_0)$  de (1.14) en  $(t_0, x_0)$ , définie sur  $J$ .

### Matrice fondamentale

Considérons le système linéaire homogène (1.14).

**Définition 1.5.6.** Soit  $t \rightarrow \Phi(t) \in M_n(\mathbb{R})$  Une fonction matricielle définie sur un ouvert  $J$  de  $\mathbb{R}$  et  $\phi^1(t), \dots, \phi^n(t) \in \mathbb{R}^n$  ses colonnes (des vecteurs).

- i) On dira de  $\Phi(t)$  est une solution matricielle (ou matrice de solution) du système linéaire homogène (1.14) si chacune de ses colonnes est une solution de (1.14) (c-à-d.,  $\phi_k(t) = A(t)\phi_k(t)$ ,  $k = 1, 2, \dots, n$ .)
- ii) De plus, une solution matricielle  $\Phi(t)$  est appelée matrice fondamentale si ses colonnes  $\phi^1(t), \dots, \phi^n(t)$  sont linéairement indépendantes.
- iii) Une matrice fondamentale  $\Phi(t)$  est appelée matrice fondamentale principale (ou résolvante) en  $t_0$  si  $\Phi(t_0) = I$ .

**Théorème 1.5.8** (Formule de Liouville, Chicone [4]). *Supposons que  $t \mapsto \Phi(t)$  soit une solution matricielle du système linéaire homogène (1.14) sur l'intervalle ouvert  $J$ . Si  $t_0 \in J$ , alors*

$$\det \Phi(t) = \det \Phi(t_0) e^{\int_{t_0}^t \text{tr} A(s) ds}$$

où  $\det$  désigne le déterminant et  $\text{tr}$  représente la trace de  $A(t)$ .

En particulier, une solution matricielle  $\Phi$  de (1.14) est une matrice fondamentale sur  $J$  si et seulement si  $\text{tr}(\Phi(t)) \neq 0$  pour tout  $t \in J$ .

### Théorie de Floquet

Considérons le système linéaire homogène suivant :

$$\frac{dx}{dt} = A(t)x, \quad x(t_0) = x_0, \quad t_0 \in \mathbb{R}, \quad (1.15)$$

où  $A : \mathbb{R} \rightarrow M_n(\mathbb{R})$  est continue et  $A(t+T) = A(t)$ ,  $T > 0$ . On dira dans ce cas que (1.15) est un système périodique et que  $A$  est  $T$ -périodique (c-à-d.,  $A(t)$  périodique de période  $T$ ).

**Définition 1.5.7.** i) Soient  $\Phi(t) \in M_n(\mathbb{R})$  une matrice fondamentale du système (1.15) et  $C \in M_n(\mathbb{R})$  une matrice non singulière. On dira de  $C$  est une matrice de monodromie du système (1.15) si  $\Phi(t+T) = \Phi(t)C$ .

ii) Les valeurs propres  $\lambda$  d'une matrice de monodromie sont appelées multiplicateurs caractéristiques (multiplicateurs de Floquet) du système (1.15).

iii) Un nombre réel ou complexe  $\mu$  tel que  $\lambda = e^{\mu T}$  est appelé exposant caractéristique (exposant de Floquet) du système (1.15).

**Théorème 1.5.9** (Théorème de Floquet, Coddington & Levinson [5]). *Soit  $\Phi(t) \in M_n(\mathbb{R})$  une matrice fondamentale du système  $T$ -périodique (1.15), alors il existe une matrice constante  $B \in M_n(\mathbb{R})$  et une matrice non singulière, différentiable,  $2T$ -périodique  $t \mapsto P(t) \in M_n(\mathbb{R})$  telles que,  $\Phi(t) = P(t)e^{Bt}$ , pour tout  $t \in \mathbb{R}$ .*

**Remarque 1.5.1.** a) Comme  $\Phi(t)$  est  $T$ -périodique et  $P$  est  $2T$ -périodique, alors

$$\Phi(t+T) = \Phi(t+2T) = P(t+2T)e^{B(t+2T)} = P(t)e^{Bt}e^{2BT} = \Phi(t)e^{2BT},$$

par suite

$$\Phi(t+T) = \Phi(t)e^{2BT},$$

d'autre part, on a  $\Phi(t)$  non singulière pour tout  $t \in \mathbb{R}$ , alors  $e^{2BT} = \Phi^{-1}(0)\Phi(T)$  est non singulière. Par conséquent,  $e^{2BT}$  est une matrice de monodromie de (1.15).

b) Finalement, on déduit que les valeurs propres  $\lambda$  de la matrice de monodromie  $e^{2BT}$  sont des multiplicateurs de Floquet de (1.15).

D'après le Théorème 1.4.11, qu'il existe une transformation  $T$ -périodique non-singulière telle que le système (1.15) se réduit à un système à coefficients constants, le lemme suivant nous donne cette transformation :

**Corollaire 1.5.1** (Perko [51]).  *$x$  est une solution du système  $T$ -périodique (1.15) si et seulement si  $t \mapsto P^{-1}(t)y(t)$  est une solution du système à coefficients constants  $\frac{dy}{dt} = By$ .*

le Lemme suivant nous donne la possibilité d'obtenir les multiplicateurs de Floquet et également les exposants de Floquet à partir de la trace de la matrice du système (1.15).

**Théorème 1.5.10** (Sideris [57]). *Soient  $\{\lambda_j\}_{j=1}^n$  et  $\{\mu_j\}_{j=1}^n$  les multiplicateurs de Floquet et les exposants de Floquet respectivement du système (1.15), alors*

$$\prod_{j=1}^n \lambda_j = \exp \left( \int_0^T \operatorname{tr} A(s) ds \right), \quad (1.16)$$

$$\sum_{j=1}^n \mu_j = \frac{1}{T} \int_0^T \operatorname{tr} A(s) ds, \quad (\text{mod } 2\pi i/T). \quad (1.17)$$

Le théorème suivant nous donne des conditions nécessaires et suffisantes pour garantir la stabilité du système (1.15).

**Théorème 1.5.11** (Sideris [57]). *Soit  $A(t) \in M_n(\mathbb{R})$  continue sur  $\mathbb{R}$  et  $T$ -périodique avec  $T > 0$ . Alors,*

(i) *L'origine est stable pour le système (1.15) si et seulement si les multiplicateurs de Floquet*

du système (1.15)  $\lambda$  satisfont  $|\lambda| \leq 1$  (c.à.d., tous les exposants de Floquet ont des parties réelles  $\leq 0$ ) et il existe un ensemble complet de vecteurs propres de  $\Phi^{-1}(0)\Phi(T)$  pour tous les multiplicateurs de module 1.

(ii) L'origine est asymptotiquement stable si et seulement si  $|\lambda| < 1$  pour tous les multiplicateurs de Floquet du système (1.15) (c.à.d., tous les exposants de Floquet ont des parties réelles  $< 0$ ).

Pour une matrice triangulaire par blocs et  $T$ -périodique  $A(t)$ , on peut calculer directement ses exposants de Floquet. On a le résultat suivant :

**Théorème 1.5.12** (Tian & Wang [63]). *Soit  $A(t)$  une matrice triangulaire par blocs et  $T$ -périodique*

$$\begin{pmatrix} A_{11}(t) & A_{12}(t) & \dots & A_{n1}(t) \\ 0 & A_{22}(t) & \dots & A_{2n}(t) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & A_{nn}(t) \end{pmatrix},$$

alors, les multiplicateurs de Floquet du système (1.15) sont donnés par

$$\exp\left(\int_0^T A_{11}(t)dt\right), \exp\left(\int_0^T A_{22}(t)dt\right), \dots, \exp\left(\int_0^T A_{nn}(t)dt\right).$$

# Chapitre 2

## Biologie : l'infection VIH/SIDA

Dans ce chapitre nous rappelons les principaux aspects biologiques et biomédicaux de l'infection par le VIH. Ces notions préliminaires sont importantes pour bien comprendre la modélisation mathématique de l'infection.

### 2.1 Le virus du VIH/SIDA

Le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH), l'agent qui cause le syndrome de l'immuno-déficience acquise le SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise), a été découvert pour la première fois dans les années 80-81 aux États-Unis. Le rapport publié par ONUSIDA portant en 2016 à environ 19,5 millions le nombre de personnes ayant accès aux médicaments antirétroviraux, 36,7 millions [30,8 millions - 42,9 millions] de personnes dans le monde vivant avec le VIH en 2016, 1,8 million [1,6 million - 2,1 millions] de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH en 2016, 1 million [830 000 - 1,2 million] de personnes sont mortes de maladies liées au sida en 2016, 76,1 millions [65,2 millions - 88,0 millions] de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie, 35,0 millions [28,9 millions - 41,5 millions] de personnes décédées de suite de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie. Cette annonce, figure dans un nouveau rapport de l'ONUSIDA intitulé Global AIDS up date 2017 (Fiche d'information juillet 2017).

La stratégie d'accélération de l'ONUSIDA concernant le traitement fonctionne effectivement dans les pays qui l'adoptent. Le mouvement doit se poursuivre pour atteindre d'ici 2020 l'objectif de traitement 90-90-90, à savoir 90% des personnes vivant avec le VIH qui connaissent leur état sérologique vis-à-vis du VIH, 90 % de ces personnes sous traitement antirétroviral et 90 % des personnes sous traitement avec une charge virale indétectable. Atteindre l'objectif de traitement pour 2020 mettra le monde sur la bonne voie pour en finir avec l'épidémie de sida d'ici 2030 dans le cadre des Objectifs de développement durable.



## 2.2 Structure du VIH

Le VIH est un rétrovirus qui engendre une infection chronique, caractérisée par une longue période entre l'infection et les manifestations cliniques. Deux types viraux et de nombreux sous-types, basés sur des différences génétiques, ont été identifiés : le VIH-1 présent dans le monde entier et le VIH-2 répandu principalement en Afrique de l'ouest. La Figure 2.1 présente la morphologie du virus VIH, les particules virales mûres sont grossièrement sphériques pour un diamètre moyen de 145 nanomètres. Une capsid, comprenant un brin simple d'ARN en double exemplaires et des enzymes agissant dans le cycle de réplication du virus (voir Section 3.2.2), est contenue dans l'enveloppe virale jalonnée de glycoprotéines : la gp41 et la gp120.

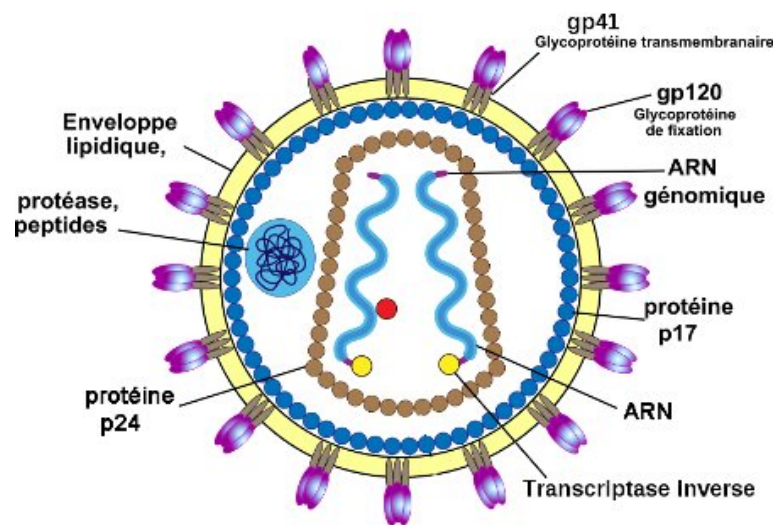


FIGURE 2.1 – Structure du VIH.

## 2.3 Cycle de réplication du virus

La principale cible de l'infection par le VIH est une classe de lymphocytes, ou de globules blancs, appelés lymphocytes T CD4. Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus. En effet, celui-ci possède un génome en forme d'ARN<sup>1</sup> et non d'ADN<sup>2</sup> comme c'est le cas de la majorité des organismes cellulaires vivants. Pour se répliquer, le VIH a donc besoin d'intégrer le noyau d'une cellule (en particulier les lymphocytes T CD4 du système immunitaire) et de rétro-transcrire son ARN en ADN viral. Le cycle de vie du VIH dans l'organisme comporte 7 étapes principales représentées sur la Figure 2.2.

**1. La phase d'attachement :** Le virus, grâce à la protéine gp120 située sur sa membrane, reconnaît la protéine CD4 située sur la membrane des lymphocytes T CD4 et se fixe sur elle.

**2. La phase de fusion et de pénétration :** La protéine gp41 achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel génétique du virus (l'ARN viral) est alors injecté dans le cytoplasme de la cellule désormais contaminée.

**3. La phase de transcription inverse de l'ARN viral :** Cet ARN viral est rétro-transcrit en ADN viral grâce l'action d'une enzyme appelée transcriptase inverse.

**4. La phase d'intégration de l'ADN viral :** L'ADN viral ainsi formé, est intégré au génome de la cellule infectée grâce l'action d'une enzyme appelée intégrase. Cet ADN viral est ensuite transcrit en plusieurs ARN viraux grâce au système de réplication de la cellule.

**5. La phase de traduction :** Les ARN viraux ainsi produits sont lus et traduits en précurseurs protéiques qui vont, après assemblage, former les protéines virales.

**6. La phase de clivage et d'assemblage des protéines virales :** Les protéines virales ainsi formées vont être clivées puis assemblées en nouveaux virions. Le clivage et la maturation des protéines virales sont assurés par une enzyme appelée protéase.

**7. La phase de libération des nouveaux virions :** Les virions formés bourgeonnent à la surface de la cellule infectée avant d'être libérés dans l'organisme pour un nouveau cycle viral.

Le virus peut être isolé de la plupart des liquides biologiques : sang, sperme, sécrétions vaginales, lait maternel, salive, larmes, urine. Le VIH, virus enveloppé, est un virus fragile qui ne peut donc se transmettre qu'à l'occasion de contacts inter-humains "rapprochés".

## 2.4 Le système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble complexe d'organes, de cellules, et de molécules responsable des défenses de l'organisme contre les agents infectieux. Les principaux composants du système immunitaire auxquels nous allons nous intéresser sont les lymphocytes T CD4 et les lymphocytes T CD8.

### 2.4.1 Les lymphocytes T CD4

Les lymphocytes T CD4 (ou T4), appelés aussi lymphocytes T helpers (Th) ou T auxiliaires, sont les cellules responsables de la coordination et de l'activation de la réaction immunitaire. Ces cellules sont produites par le thymus et possèdent des protéines CD4 sur leurs membranes. Ces cellules helpers, comme leur nom l'indique, sont la clef du système immunitaire. Elles *aident* au déclenchement de la réaction et de la réponse immunitaire en cas d'infection, c'est à dire l'activation des T CD8, des macrophages, ou la production des cytokines<sup>b</sup> par exemple. Après contact avec un antigène, les T4 s'activent, entrent en prolifération et orientent la réponse immunitaire vers :

- une immunité dite à *médiation cellulaire* (stimulation des lymphocytes Tc) pour une destruction directe des cellules infectées ou,
- une immunité dite à *médiation humorale* pour une production d'anticorps.

En détruisant les T4, le VIH inhibe le mécanisme de défense immunitaire à sa source. Toute activation des principales défenses immunitaires devient donc impossible.

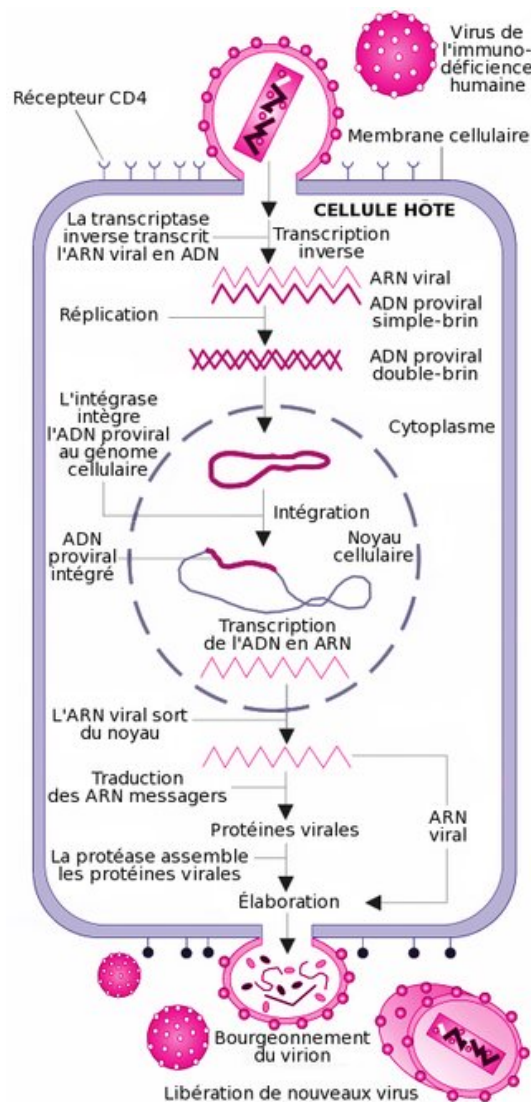


FIGURE 2.2 – cycle de réplication du VIH.

### 2.4.2 Les lymphocytes T CD8+

Les lymphocytes T CD8 (ou T8) sont produits aussi par le thymus. Ils possèdent des protéines CD8 sur leurs membranes et sont responsables de la destruction des cellules tumorales ou des cellules infectées par des virus.

Lorsqu'une cellule CD4 est infectée par un agent infectieux, elle est capable de produire et de présenter un antigène à sa surface pour signaler aux autres cellules qu'elle est infectée. Toute détection de cet antigène par une cellule T CD8 *naïve* entraîne l'activation de cette cellule T CD8 puis l'expression de son pouvoir cytotoxique. Pour cette raison, les cellules CD8 sont aussi appelées cellules CTL (pour *Cytotoxic T Lymphocyte*) ou encore lymphocytes

Tc. La cellule CTL nouvellement activée (appelée *CTL précurseur*) devient donc le siège de modifications morphologiques et se transforme en donnant naissance -par prolifération- à des cellules CTL *effectrices* et des cellules CTL mémoires.

- Les *cellules effectrices* ont pour but direct de détruire toutes les cellules infectées qui expriment l'antigène reconnu.

- Les *cellules mémoires* (qui ont une durée de vie plus longue) persistent dans le temps et permettent d'avoir une réponse immunitaire (dite *réponse secondaire*) plus rapide et plus intense en cas de nouveau contact avec le même antigène.

## 2.5 Les mécanismes d'entrée du VIH dans les cellules

### 2.5.1 Protéines virales et CD4

Le virus utilise pour rentrer dans ses cellules hôtes les protéines présentes dans son enveloppe et à la surface de la cellule hôte. La protéine virale gp120 possède en effet un domaine de liaison au récepteur CD4. Le virus du SIDA est ainsi capable de se fixer spécifiquement aux lymphocytes T4, qui portent cette protéine à la surface de leur membrane. Cette fixation de gp120 à CD4 provoque la succession des différentes étapes permettant la pénétration de la particule virale dans le lymphocyte. Lors de la fixation de gp120 à CD4, une autre protéine membranaire virale, la gp41, s'insère alors dans la membrane du lymphocyte, permettant la fusion des deux membranes, et ainsi l'entrée du virus dans la cellule.

### 2.5.2 Co-récepteurs du VIH

Le récepteur CD4 à lui seul est insuffisant pour une pénétration du VIH dans la cellule. Des co-récepteurs sont nécessaires. Parmi ceux-ci, on peut citer deux protéines transmembranaires : CXCR-4 et CCR-5. Ces co-récepteurs ne sont pas des protéines spécifiques des lymphocytes T4 : de nombreuses autres cellules les possèdent. Toutes les souches de VIH n'utilisent pas le même co-récepteur.

## 2.6 L'évolution de l'infection du VIH vers le sida

Après infection par le VIH, l'évolution de la dynamique de l'infection suit les 3 grandes phases décrites ci-après.

1) **La primo-infection** : dure 3 à 8 semaines, le malade entre dans la phase de primo-infection. Lors de cette phase le nombre de cellules CD4 diminue et la charge virale croît rapidement (voir Figure 2.3). Toutefois, l'organisme réussit à contrôler l'infection et à faire baisser la charge virale au bout d'un certain temps.

**2) La phase asymptomatique :** est une phase de latence clinique qui peut durer plusieurs années pendant laquelle le patient ne présente aucun symptôme lié au VIH, le virus reste en latence dans l'organisme. Sans traitement le système immunitaire arrive à maintenir un niveau de CD4 satisfaisant (autour de 500-600 cellules/mm<sup>3</sup>) et la charge virale est stable autour de 1000-10000 copies/ml. Toutefois, un déclin faible et progressif de la concentration de CD4 sains est observé.

**3) La phase SIDA :** On assiste à une chute notable des défenses immunitaires (taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), le nombre de virus augmente fortement (plus de 100 000 virions par ml.) et à l'apparition de maladies opportunistes graduellement liés au nombre de CD4 (on retrouve les candidoses, la pneumocystose, la tuberculose, les infections à virus de type herpès simplex, et aussi des cancers) et pouvant entraîner la mort du patient. Cependant, la progression vers cette phase n'est pas irréversible et de nos jours un patient pour lequel le traitement est efficace peut sortir de cette phase.

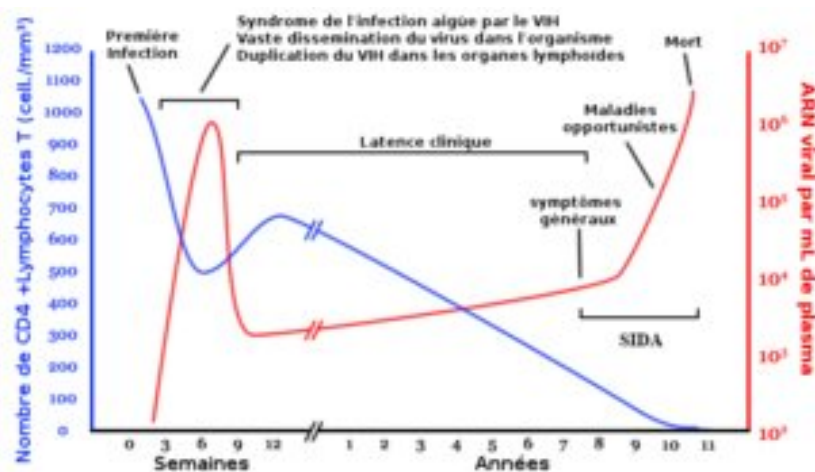


FIGURE 2.3 – Graphe de la relation entre la charge virale du VIH et le nombre de CD4 en moyenne au cours du temps chez un patient non traité.

## 2.7 Les thérapies antirétrovirales

Les différentes classes d'ARV (antirétroviraux) utilisées contre le VIH agissent aux différents stades du cycle de vie du virus. Les médicaments antirétroviraux sont regroupés en quatre classes pharmacologiques (les inhibiteurs d'entrée, de la transcriptase inverse, de l'intégrase et de la protéase) :

### 2.7.1 Les inhibiteurs d'entrée du virus

Ils peuvent être répartis en trois classes distinctes selon leur mécanisme d'action :

(i) Les inhibiteurs d'attachement qui agissent en empêchant l'attachement du virus VIH à la

membrane externe de cellule hôte (CD4).

(ii) Les inhibiteurs des co-récepteur CCR5 du VIH qui agissent en empêchant l'interaction entre le VIH et les corécepteur CCR5 et CXCR4 à la surface de la cellule hôte.

(iii) Les inhibiteur de fusion empêchent la fusion du VIH avec une cellule CD4. Ces produits se lient à une protéine de surface du VIH appelée gp41. Si la membrane externe du virus ne peut pas fusionner, avec la membrane de la cellule T CD4, le virus ne peut plus se reproduire. Les inhibiteur de fusion interviennent au moment de la pénétration et ploquent la protéine gp41, l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique de la cellule hôte.

### 2.7.2 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

Il en existe deux catégories :

(i) Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : sont des analogues de bases nucléiques. Ils entrent en compétition avec les bases nucléiques, (substrats naturels de la transcriptase inverse) et inhibent l'action de cette dernière. Ils ploquent ainsi la fabrication d'ADN pro-viral et donc la réplication. Les INTI agissent comme des leurres en imitant les bases nucléiques qui forment la chaîne d'ADN. Lors de la construction d'une nouvelle chaîne d'ADN viral, la transcriptase inverse se lie aux INTI au lieu de se lier aux bases nucléiques naturelles. Comme la structure des INTI ne permet pas l'attachement aux bases d'ADN suivantes, l'élongation de la chaîne d'ADN est interrompue.

(ii) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Au lieu d'entrer en compétition avec les bases nucléiques naturelles de l'ADN comme le font les INTI, les INNT se lient à la transcriptase inverse, empêchant ainsi la conversion de l'ARN viral en ADN.

Abbréviation	Nom international	Nom commercial	Sous-type
AZT	Zidovudine	Rétrovir	nRTI
ddI	Didanosine	Vide x	nRTI
ddC	Zalcitabine	Hivid	nRTI
d4T	Staduvine	Zerit	nRTI
3TC	Lamivudine	Epivir	nRTI
ABC	Abacavir	Ziagen	nRTI
TDF	Tenofovir	Viread	nRTI
NVP	Nevirapine	Viramune	nnRTI
EFV	Efavirenz	Sustiva	nnRTI

TABLEAU 2.1- Liste non exhaustive des inhibiteurs de la transcriptase inverse les plus utilisés. Certains médicaments tels que le Combivir (AZT+3TC) sont des combinaisons d'autres ARV [47].

**Remarque 2.7.1.** De manière générale, on adoptera la nomenclature anglaise nRTI (Reverse Transcriptase Inhibitor) pour désigner les inhibiteurs nucléosidiques et nnRTI pour les

inhibiteurs non-nucléosidiques. La notation RTI sera utilisée pour désigner ces deux classes d'inhibiteurs.

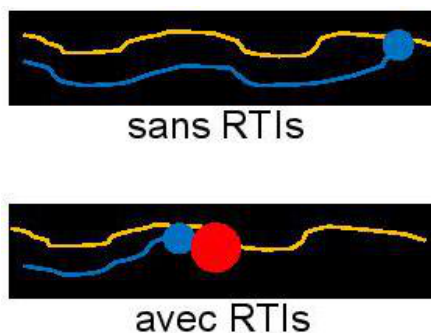


FIGURE 2.4 – Les inhibiteurs de la transcriptase inverse.

### 2.7.3 Les inhibiteurs d'intégrase

l'intégrase est une enzyme essentielle qui permet au VIH d'intégrer l'AND pro-viral dans le génome de la cellule hôte. Cette étape d'intégration est fondamentale pour le maintien et la stabilité du génome virale ainsi que pour une expression optimale des gènes viraux. Les inhibiteurs d'intégrase constituent une classe d'antirétroviraux qui empêchent cette étape.

### 2.7.4 les inhibiteurs de protéase (IP) du VIH

La protéase est une enzyme clé du VIH. Après l'intégration de l'ADN viral dans la cellule humaine, cette cellule produit une chaîne de protéines virales. La protéase découpe cette chaîne en particules virales plus petites qui seront assemblées pour former de nouveaux virus. En bloquant la protéase, les inhibiteurs de protéase empêchent la cellule infectée de reproduire de nouvelles particules virales matures et infectantes. Les nouvelles particules virales ne peuvent alors plus bourgeonner à la surface de la cellule et être libérées dans le milieu extracellulaire. Elle ne peut donc plus infecter de nouvelles cellules cibles.

Abbréviation	Nom international	Nom commercial
APV	Amprénavir	Agenerase
TPV	Indinavir	Crixivan
RTV	Ritonavir	Norvir
ATZ	Atazanvir	Reyataz
NFV	Nelfavir	Viracept
SQV	Saquinavir	Invirase
LPV	Lopinavir+Ritonavir	Kaletra

TABLEAU 2.2- Liste non exhaustive des inhibiteurs de la protéase les plus utilisés [47].

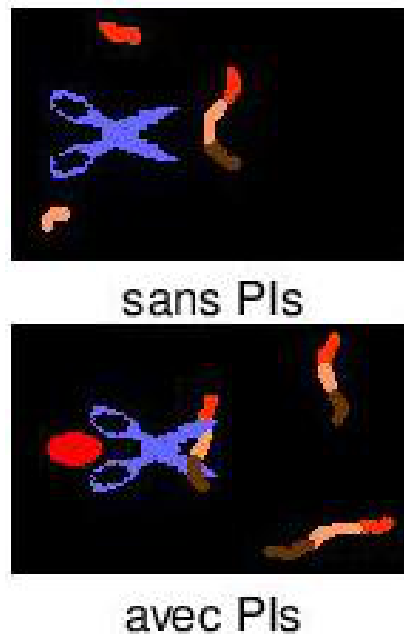


FIGURE 2.5 – les inhibiteurs de protéase

**Remarque 2.7.2.** Les antirétroviraux les plus répandus sont principalement les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéase.

## 2.8 Modélisation de l'infection à VIH

La modélisation mathématique en biologie et en médecine est en plein essor depuis quelques années. De plus en plus d'équipes de mathématiciens purs et appliqués s'intéressent à ces problématiques, et de façon symétrique, de plus en plus de biologistes et de médecins ressentent le besoin d'une telle approche et font appels à des techniques mathématiques et informatiques pour attaquer les problèmes complexes auxquels ils sont confrontés. En effet, la modélisation mathématique en biologie a pour but de mieux explorer les données plus ou moins nombreuses en milieu clinique et de disposer d'un outil informatique prédictif.

Les premiers modèles mathématiques de la dynamique de l'infection VIH sont apparus dans les années 90 ( [49], [50], [17], [70], [27], [30] , etc). Les premières contributions sur l'analyse mathématique de la dynamique *in vivo* de l'infection à partir de ces modèles ont permis de révolutionner notre compréhension de l'infection. Ces travaux ont permis de mettre en évidence le caractère rapide de la dynamique *in vivo* du virus ( [27], [49]). Il a été estimé qu'au minimum 10<sup>9</sup> cellules virales sont produites et sont éradiquées chaque jour dans l'organisme et ce, durant toute la durée de l'infection. Et donc, même si la maladie est à progression lente avec plusieurs phases qui peuvent s'étendre sur des dizaines d'années, ces résultats ont permis de mettre en lumière cette caractéristique jusqu'alors inconnue de l'infection du VIH.



### 2.8.1 Les premiers modèles

Les premiers modèles se sont intéressés à la dynamique virale après mise sous traitement. Ho et al. [27] utilisent deux modèles très simples de l'interaction virus-système immunitaire. Le virus  $V$  est produit par des cellules infectées à un taux noté  $\pi$  et meurt à un taux  $\mu_V$  supposé constant, alors l'équation différentielle s'écrit  $dV/dt = P - cV$ . Wei et al. [70] proposent un modèle comparable et donne en plus une estimation de la demi-vie des cellules infectées productrices. Ces deux papiers ont eu un impact considérable car ils ont démontré que le cycle de réplication du virus est extrêmement rapide, bien que le niveau de charge virale soit constant. La phase asymptomatique ne doit donc pas être vue comme une pause dans l'infection, mais au contraire comme une période de renouvellement intensif du virus et des CD4.

Perelson et al. [49] présentent le modèle biomathématique de type proie-prédateur (Volterra [65]). Ce modèle est devenu le modèle de référence dans la modélisation de l'interaction virus-système immunitaire. En l'absence de traitement, ce modèle s'écrit sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s - \delta T - \beta TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \beta TV - \mu T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = kT^* - cV \end{cases} \quad (2.1)$$

où  $T$ , et  $T^*$ , sont respectivement les quantités de cellules saines et infectées par  $mm^3$  et  $V$ , la charge virale exprimée en copies d'ARN viral par  $ml$  de sang. Dans ce modèle, les cellules CD4 saines sont produites par le thymus à un taux constant  $s$  et meurent naturellement avec un taux de mortalité quotidien égal à  $\delta$ . Elles sont transformées en cellules infectées à un rythme  $TV$  proportionnel à la charge virale et à la quantité de cellules saines.  $\mu$  est le taux de mortalité des cellules infectées ( $\mu > \delta$ ). Les virions sont produits par les cellules infectées à un rythme  $kT^*$  proportionnel à la quantité de cellules infectées et meurent avec un taux de mortalité égal à  $c$ . Les valeurs  $t_T = \frac{1}{\delta}$ ,  $t_{T^*} = \frac{1}{\mu}$ ,  $t_V = \frac{1}{c}$  sont respectivement les durées de vie des CD4 sains, infectés et des virions. La Figure 2 est une description graphique de l'infection HIV :

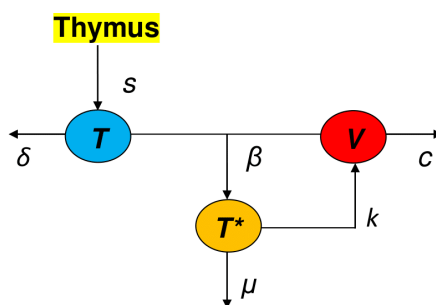


FIGURE 2.6 – Diagramme de l'infection HIV.

### 2.8.2 Modèle de base avec RTI et un retard

En réalité, le modèle de base (2.1) présente un délai entre l'infection d'une cellule et la production de nouvelles particules virales, ce délai s'appelle retard intracellulaire. Herz et al. [25] ont développés le modèle à retard suivant :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s - \delta T - \beta TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \beta T(t - \tau)V(t - \tau)e^{-m\tau} - \mu T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = kT^* - cV_I \end{cases} \quad (2.2)$$

Les deux principaux mécanismes d'action des traitements antirétroviraux sont des antiprotéases et des inhibiteurs de la transcriptase inverse. Les antiprotéases vont induire la production de virus non-infectieux par les cellules infectées et vont donc jouer sur le paramètre  $k$  du modèle (2.1). Il convient alors de distinguer le virus infectieux  $V_I$  et le virus non-infectieux  $V_{NI}$  dans le modèle. L'efficacité d'une antiprotéase est notée  $\eta_{PI}$  où  $0 \leq \eta_{PI} \leq 1$ . Dixit & Perelson [15] ont introduit le modèle sous antiprotéase suivant :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s - \delta T - \beta TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \beta T(t - \tau)V(t - \tau)e^{-m\tau} - \mu T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = (1 - \eta_{PI})kT^* - cV_I \\ \frac{dV_{NI}(t)}{dt} = \eta_{PI}kT^* - c_V V_{NI} \end{cases} \quad (2.3)$$

Où  $e^{-m\tau}$  la probabilité de survivre à la période de  $t - \tau$  à  $t$ .

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse vont bloquer (ou du moins ralentir) la transcription inverse et empêche donc l'infection réussie de nouvelles cellules ; ils vont modifier le taux d'infectiosité  $\beta$  ; leur efficacité est notée  $\eta_{RT}$  où  $0 \leq \eta_{RT} \leq 1$ . Dixit & Perelson [15] ont introduit également le modèle à retard avec traitement (inhibiteur de la transcriptase inverse) suivant :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s - \delta T - (1 - \eta_{RT})\beta TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta_{RT})\beta T(t - \tau)V(t - \tau)e^{-m\tau} - \mu T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = kT^* - cV_I \end{cases} \quad (2.4)$$

Tous les paramètres de modèle (2.3) et (2.4) sont les mêmes que dans le modèle (2.1). Si  $\eta_{RT} = 0$  (resp.  $\eta_{PI} = 0$ ), il n'y a pas d'inhibition de l'infection, alors que si  $\eta_{RT} = 1$  (resp.  $\eta_{PI} = 1$ ), l'inhibition est 100% efficace.

### 2.8.3 Modèle de cellules activées

Perelson et al. [49] ont proposé un système d'équation différentielle ordinaire tridimensionnelle comportant de cellules T CD4 non infectés, de cellules T CD4 infectées ( $T^*$ ) et des concentrations de virus ( $V$ ). Prague et al. ([53], [54]) ont introduit un modèle appelé "modèle de cellules activées", qui distingue parmi les cellules non infectées (celles CD4 quiescents ( $Q$ ) et celles CD4 activées ( $T$ )) (Voir la Figure 2.5 et le Tableau 2.3 pour la description des paramètres), Le modèle peut être écrit comme suite :

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q - \gamma TV - \rho T - \mu_T T \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \gamma TV - \mu_{T^*} T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = \pi T^* - \mu_V V \end{cases} \quad (2.5)$$

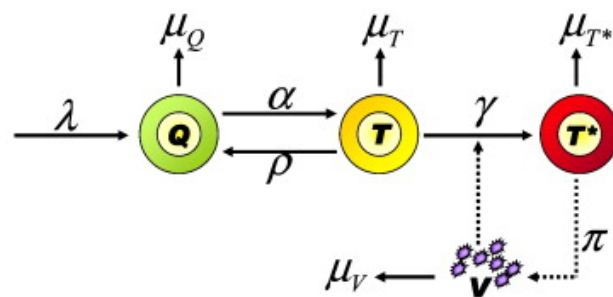


FIGURE 2.7 – Représentation graphique du "Modèle de cellules activées" ([53], [54]).

Paramètre	Signification
$\lambda$	Taux de création des cellules $Q$
$\mu_Q$	Taux de décès des cellules $Q$
$\alpha$	Taux d'activation des cellules $Q$
$\rho$	Taux de désactivation des cellules $T$
$\mu_T$	Taux de décès des cellules $T$
$\gamma$	Taux d'infection des cellules $T$ par les virus
$\mu_{T^*}$	Taux de décès des cellules $T^*$
$\pi$	Taux de création des virus
$\mu_V$	Taux de décès des virus

TABLEAU 2.3- Paramètres biologiques pour le "modèle de cellules activées" (2.5) ([53], [54]).

# Chapitre 3

## Modèle de l'infection par VIH avec thérapie antirétroviral

### 3.1 Introduction

Le VIH est un rétrovirus appartenant à la famille des lentivirus dont la pathologie est caractérisée par une longue période entre l'infection et le début du SIDA. Les principales cellules cibles du VIH sont une classe de cellules du système immunitaire appelé cellules CD4. En provoquant leur destruction et donc leur déclin, ce qui conduit à l'apparition d'infections opportunistes majeures.

Il existe différents types de médicaments appelés antirétroviraux (ARV) qui agissent sur différentes étapes du processus d'infection. Parmi eux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RT) réduisent la production de virus infectieux par les cellules infectées. Leur rôle est d'empêcher la réplication virale à l'intérieur de la cellule en inhibant l'enzyme RT qui ne peut pas faire une copie d'ADN du virus (voir [43, 48, 49]). Le virus VIH peut entrer dans la cellule mais ne l'infectera pas.

Il existe deux modes de propagation du VIH : le mode de virus cellulaire dans lequel une cellule infectée est produite par le contact du virus avec une cellule saine, qui est le mode prédominant de propagation virale dans le sang et cellule à cellule dans laquelle Le virus se propage directement à partir d'une cellule infectée à une cellule saine comme dans une culture tissulaire comme le cerveau et les ganglions lymphatiques (voir [7, 33]). Depuis le début des années 1990, plusieurs auteurs (voir [12, 43, 48, 49, 56] et les références citées dans ce travail) ont proposé différents types de modèles mathématiques qui décrivent, en termes d'équations différentielles, l'interaction du virus avec le système immunitaire comme sa dynamique sous les inhibiteurs de la RT.

Dans le document original de Perelson et al. [49], la dynamique du VIH est décrite par le

système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - (1 - \eta)\gamma TV + \mu_T T \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta)\gamma TV - \mu_{T^*} T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V \end{cases} \quad (3.1)$$

où  $t > 0$  est le temps et  $T$ ,  $T^*$ ,  $V$  sont respectivement les concentrations de cellules saines, de cellules infectées et de virus.  $\lambda$  représente la vitesse à laquelle de nouvelles cellules T CD4 sont produites. Les taux de mortalité des cellules saines, des cellules infectées et des virions sont désignés par  $\mu_T$ ,  $\mu_{T^*}$ ,  $\mu_V$  respectivement et  $\pi$  est le nombre de virions produits par une cellule. D'un point de vue mathématique, l'utilisation d'inhibiteurs de RT réduira la force d'infection à travers le paramètre  $\eta$  qui représente l'efficacité du médicament. Le terme d'infection  $(1 - \eta)\gamma TV$  est alors utilisé dans le système (3.1), où  $\gamma$  est la force de l'infection en l'absence de médicament ( $\eta = 0$ ) et  $\eta = 1$  signifie que le médicament est 100% efficace. Dans l'hypothèse, on suppose que  $\eta \in [0, 1]$ .

Il a été rapporté (voir [9, 19–21, 55]) que les seules cellules activées sont les cibles du VIH. Dans les travaux cités précédemment, les auteurs distinguent entre les cellules quiescentes qui ne peuvent pas être infectées par le virus et les cellules activées qui sont les principales cibles du virus. Ils ont supposé que les cellules quiescentes  $Q$  sont produites par le processus hématopoïétique à un taux  $\lambda$  et meurent à un taux  $\mu_Q$ . Puisque le système immunitaire conserve les cellules T CD4 toujours activées par auto-renouvellement, il a été supposé que les cellules quiescentes deviennent activées à un taux  $\alpha$ . D'autres cellules activées reviennent à l'état quiescent à un taux  $\rho$ . Finalement, puisque le traitement par des inhibiteurs RT générera des virus  $V_{NI}$  défectueux et non infectieux, Guedj et al. ([21, 21]) a proposé le modèle suivant de cinq compartiments pour décrire la dynamique du VIH sous traitement avec des inhibiteurs RT :

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q - (1 - \eta)\gamma TV_I - \rho T - \mu_T T \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta)\gamma TV_I - \mu_{T^*} T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I \\ \frac{dV_{NI}(t)}{dt} = (1 - \omega) \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_{NI} \end{cases} \quad (3.2)$$

où  $Q(t)$  désigne la concentration de cellules quiescentes,  $T(t)$  et  $T^*(t)$  celle de cellules actives saines et de cellules infectées respectivement,  $V_I(t)$  les particules virales infectieuses et  $V_{NI}(t)$  les particules virales non infectieuses.  $\omega$  indique la proportion de virus infectieux. Comme les quatre premières équations du système (3.2) sont indépendantes de la variable  $V_{NI}$ , la

dynamique du système (3.2) est déterminée par le sous-système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q - (1 - \eta)\gamma TV_I - \rho T - \mu_T T \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta)\gamma TV_I - \mu_{T^*} T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I \end{cases} \quad (3.3)$$

à lequel on associe les données initiales non négatives suivantes :

$$Q(0) = \phi > 0, T(0) = \psi > 0, T^*(0) = \theta \geq 0, V_I(0) = \xi \geq 0, \quad (3.4)$$

où  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in \mathbb{R}^4$ .

Peu de travaux ont été consacrés à l'étude de l'analyse mathématique des systèmes dynamiques du VIH sous traitement antiviral et à l'incorporation d'un état de cellules quiescent. Dans ce travail on donne une analyse mathématique du modèle (3.3). Le reste de ce travail est organisé comme suite. Dans la section 2 on analyse la stabilité locale de l'équilibre sain et infectieux en termes de reproduction de base. Dans la section 3 on montre que si le nombre de reproduction de base du modèle  $R_0 < 1$ , l'équilibre  $E_0$  est globalement stable et lorsque  $R_0 > 1$  l'équilibre infectieux  $\bar{E}$  est globalement asymptotiquement stable pour un certain ensemble des valeurs des paramètres. Dans la section 4 on considère le cas où la fonction d'efficacité du médicament  $\eta(t)$  est périodique dans le temps. En appliquant la théorie de la persistance de semiflot périodique, nous établissons un paramètre seuil, en terme de rayon spectral d'une matrice, entre la clairance et la persistance de la maladie. Dans la section 5 on illustre nos résultats par quelques simulations numériques et on donne une conclusion.

Démontrons maintenant l'existence, l'unicité et la positivité des solutions de système (3.3)-(3.4).

**Théorème 3.1.1.** *Pour toute donnée initiale non négative  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in \mathbb{R}^4$  telle que  $\phi > 0, \psi > 0$ , le système (3.3) a une solution positive unique  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  définie pour tout  $t > 0$  et satisfaisant (3.4).*

**Preuve.** Puisque les fonctions du deuxième terme de (3.3) satisfont la condition de Lipschitz, alors le Théorème 1.2.3 nous donne que le système (3.3) admet une solution unique définie pour tout  $t > 0$  et vérifie (3.4). De plus, dans le système (3.3)-(3.4), chaque composant représente la concentration d'une population viral, doit donc être non négative. Par conséquent, pour être biologiquement significatif, le système (3.3) doit avoir la propriété que le cône positive  $\mathbb{R}_+^4$  est invariant invariant par (3.3).

Comme

$$\begin{aligned}\frac{dQ(t)}{dt}\Big|_{Q=0} &= \lambda + \rho T \geq 0, \\ \frac{dT(t)}{dt}\Big|_{T=0} &= \alpha Q \geq 0, \\ \frac{dT^*(t)}{dt}\Big|_{T^*=0} &= (1 - \eta)\gamma T V_I \geq 0, \\ \frac{dV_I(t)}{dt}\Big|_{V_I=0} &= \omega \mu_{T^*} \pi T^* \geq 0,\end{aligned}$$

avec  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t)) \geq 0$ , alors le deuxième terme du système (3.3) satisfait la condition du Théorème 1.2.8, on déduit donc que le cône positif  $\mathbb{R}_+^4$  est invariant par (3.3).

On notera  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  une solution positive de (3.3)-(3.4). De la première équation de (3.3) et comme  $T(t) \geq 0$ , on a

$$\frac{dQ(t)}{dt} \geq -(\alpha + \mu_Q)Q(t)$$

Intégrons les deux termes de l'inégalité précédente on obtient que

$$Q(t) \geq Q(0)e^{-(\alpha + \mu_Q)t} > 0, \forall t > 0. \quad (3.5)$$

De nouveau, la deuxième équation de (3.3) et (3.5) nous donne

$$\frac{dT(t)}{dt} \geq -((1 - \eta)\gamma V_I + \rho + \mu_T)T(t), \quad (3.6)$$

Par intégration sur  $(0, t)$  on trouve

$$T(t) \geq T(0)e^{-\int_0^t ((1 - \eta)\gamma V_I(s) + \rho + \mu_T) ds} > 0, t > 0. \quad (3.7)$$

Maintenant, montrons que  $T^*(t) > 0$  et  $V_I(t) > 0$  pour tout  $t > 0$ . Autrement dénotons  $t_1 > 0$  et  $t_2 > 0$  les premiers temps où  $T^*(t)$  et  $V_I(t)$  atteignent zéro respectivement et  $t_0 = \min(t_1, t_2)$ .

D'abord si  $t_0 = t_1$ , alors  $V_I(t) > 0 \forall t \in (0, t_1)$ , à partir de la troisième équation de (3.3) et (3.7) on obtient

$$\frac{dT^*(t)}{dt} \geq -\mu_{T^*}T^*(t),$$

alors

$$T^*(t) \geq T^*(0)e^{-\mu_{T^*} \int_0^t T^*(s) ds} > 0, \quad \forall t \in (0, t_1),$$

donc  $T^*(t) > 0$  qui est une contradiction avec  $T^*(t) = 0$ .

D'autre part, si  $t_0 = t_2$ , alors d'après la quatrième équation de (3.3) et comme  $T^*(t) > 0$ ,

$\forall t \in (0, t_2)$  :

$$\frac{dV_I(t)}{dt} \geq -\mu_V V_I(t),$$

Alors

$$V_I(t_2) \geq V_I(0)e^{-\mu_V \int_0^{t_2} V_I(s) ds} > 0,$$

ce qui est une contradiction car  $V_I(t_2) = 0$ . □

## 3.2 Analyse de la stabilité des équilibres

Dans cette section, on étudie l'analyse de stabilité des équilibres du système (3.3). Pour trouver les points d'équilibre de (3.3), on résout le système algébrique :

$$\begin{aligned} \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q &= 0, \\ \alpha Q - (1 - \eta)\gamma T V_I - \rho T - \mu_T T &= 0, \\ (1 - \eta)\gamma T V_I - \mu_{T^*} T^* &= 0, \\ \omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I &= 0. \end{aligned} \tag{3.8}$$

D'après la dernière équation de (3.8), on a  $V_I = \frac{\omega \pi \mu_{T^*} T^*}{\mu_V}$ . En remplaçant cette valeur dans la deuxième et la troisième équations de (3.8), on obtient le système réduit :

$$\begin{aligned} \alpha Q - \frac{(1 - \eta)\gamma \omega \pi \mu_{T^*}}{\mu_V} T T^* - (\rho + \mu_T) T &= 0, \\ \left( \frac{(1 - \eta)\gamma \omega \pi}{\mu_V} T T^* - T^* \right) &= 0. \end{aligned} \tag{3.9}$$

Si  $T^* = 0$ , alors  $V_I = 0$  et par la première équation du système (3.9), on obtient

$$Q = \frac{(\rho + \mu_T)}{\alpha} T, \tag{3.10}$$

en remplaçant cette valeur dans la première équation de (3.8), on trouve

$$T = \frac{\alpha \lambda}{\alpha \mu_T + \rho \mu_Q + \mu_Q \mu_T}. \tag{3.11}$$

De (3.10) et (3.11), on aura

$$Q = \frac{\lambda(\rho + \mu_T)}{\alpha \mu_T + \rho \mu_Q + \mu_Q \mu_T}. \tag{3.12}$$

Le système (3.3) admet alors point l'équilibre avant infection s'écrit  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$  où

$$Q_0 = \frac{\lambda(\rho + \mu_T)}{\alpha \mu_T + \rho \mu_Q + \mu_Q \mu_T}, \quad T_0 = \frac{\alpha \lambda}{\alpha \mu_T + \rho \mu_Q + \mu_Q \mu_T}.$$



Supposons maintenant que  $T^* \neq 0$ . De la deuxième équation de (3.9) on a

$$\frac{(1-\eta)\gamma\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu_V}T - \mu_{T^*} = 0,$$

par suite

$$T = \frac{\mu_V}{(1-\eta)\gamma\omega\pi}. \quad (3.13)$$

En remplaçant la valeur de  $T$  dans la première équation de (3.8), on obtient

$$\lambda + \frac{\rho\mu_V}{(1-\eta)\gamma\omega\pi} - (\alpha + \mu_Q)Q = 0,$$

alors

$$Q = \frac{\lambda(1-\eta)\gamma\omega\pi + \rho\mu_V}{(1-\eta)\gamma\omega\pi(\alpha + \mu_Q)}. \quad (3.14)$$

D'après (3.13) et (3.14) en utilisant la première équation dans (3.9) on trouve

$$\begin{aligned} T^* &= \frac{\alpha\lambda(1-\eta)\gamma\omega\pi - \mu_V(\alpha\mu_T\rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T)}{(1-\eta)\gamma\omega\pi\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} \\ &= \frac{\alpha\lambda}{\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} - \frac{\mu_V(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T)}{(1-\eta)\gamma\omega\pi\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} \\ &= \frac{\alpha\lambda}{\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{\mu_V(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T)}{\alpha\lambda\omega\gamma\pi(1-\eta)} \right), \end{aligned}$$

ce qui nous donne

$$V_I = \frac{\alpha\lambda\omega\pi}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{\mu_V(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T)}{\alpha\lambda\omega\gamma\pi(1-\eta)} \right).$$

En suivant [14] on définit le nombre de reproduction de base  $R_0$  du système (3.3). Linéarisation du système (3.3) autour de point d'équilibre  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$ , on obtient le système linéaire suivant dans la phase d'invasion de la maladie :

$$\begin{pmatrix} \frac{dx_3(t)}{dt} \\ \frac{dx_4(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & (1-\eta)\gamma T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix},$$

où les variables  $x_3(t)$  et  $x_4(t)$ , correspondent à  $T^*(t)$  et  $V_I(t)$  respectivement, dénotent la perturbation de la densité de  $T^*(t)$  et  $V_I(t)$  respectivement telle que la distribution initiale de  $x_3(t)$  et  $x_4(t)$  est  $\phi(0) = (x_3(0), x_4(0))$ .

Dans le cas sans nouvelle infection cette population donnée par  $e^{-Ct}\phi(0)$ , où

$$C = \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix}.$$

Si la nouvelle infection atteint à  $t = 0$ , la distribution totale sera :

$$\begin{aligned} L\phi(0) &:= \int_0^\infty \begin{pmatrix} 0 & (1-\eta)\gamma T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} e^{-Ct} \phi(0) dt \\ &= \begin{pmatrix} 0 & (1-\eta)\gamma T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix}^{-1} \phi(0). \end{aligned}$$

Le nombre de reproduction de base  $R_0$  du système (4.2) :

$$\begin{aligned} R_0 &= \sigma(L) = \sigma \left( \begin{pmatrix} 0 & (1-\eta)\gamma T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix}^{-1} \right) \\ &= \frac{\omega\pi\gamma(1-\eta)T_0}{\mu_V} \\ &= \frac{\alpha\lambda\omega\pi\gamma(1-\eta)}{\mu_V(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T)}. \end{aligned} \quad (3.15)$$

où  $\sigma(L)$  est le rayon spectral de  $L$ .

Si  $R_0 > 1$ , alors le système (3.3) au point d'équilibre endémique  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$ , où

$$\begin{aligned} \bar{Q} &= \frac{\alpha\lambda(1-\eta)\gamma\omega\pi + \alpha\rho\mu_V}{(1-\eta)\gamma\omega\pi(\alpha + \mu_Q)}, & \bar{T} &= \frac{\mu_V}{(1-\eta)\gamma\omega\pi}, \\ \bar{V}_I &= \frac{\alpha\lambda\omega\pi}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), & \bar{T}^* &= \frac{\alpha\lambda}{\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right). \end{aligned} \quad (3.16)$$

On notera par  $P(\zeta)$  le polynôme caractéristique de (3.3) au point  $E = (Q, T, T^*)$ , alors

$$P(\zeta) = \begin{vmatrix} \zeta + \alpha + \mu_Q & -\rho & 0 & 0 \\ -\alpha & \zeta + (1-\eta)\gamma V_I + \rho + \mu_T & 0 & (1-\eta)\gamma T \\ 0 & -(1-\eta)\gamma V_I & \zeta + \mu_{T^*} & -(1-\eta)\gamma T \\ 0 & 0 & -\omega\pi\mu_{T^*} & \zeta + \mu_V \end{vmatrix}$$

Après certains calculs, on obtient

$$\begin{aligned} P(\zeta) &= \{(\zeta + \mu_{T^*})(\zeta + \mu_V) - (1-\eta)\gamma\omega\pi\mu_{T^*}T\} \\ &\quad \times \{(\zeta + \alpha + \mu_Q)(\zeta + (1-\eta)\gamma V_I + \rho + \mu_T) - \alpha\rho\} \\ &\quad + (\zeta + \alpha + \mu_Q)(1-\eta)^2\gamma^2\omega\pi\mu_{T^*}TV_I. \end{aligned} \quad (3.17)$$

**Théorème 3.2.1.** (i) Si  $R_0 < 1$  alors le point d'équilibre  $E_0$  est localement asymptotiquement stable.

(ii) Si  $R_0 > 1$  alors le point d'équilibre  $E_0$  est instable.

*Preuve.* Au point d'équilibre  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$  le polynôme caractéristique  $P(\zeta)$  peut être

réécrire sous la forme :

$$P(\zeta) = \{\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*})\zeta + \mu_V\mu_{T^*}(1 - R_0)\} \\ \times \{\zeta^2 + (\alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T)\zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T\}.$$

Supposons que  $R_0 < 1$ , alors tous les coefficients des polynômes :

$$\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*})\zeta + \mu_V\mu_{T^*}(1 - R_0),$$

$$\zeta^2 + (\alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T)\zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T,$$

sont positifs, alors d'après le critère de Routh-Hurwitz (voir Théorème 1.5.2), on déduit que toutes les racines de  $P$  ont des parties réelles négatives.  $E_0$  est donc localement asymptotiquement stable.

Dans le cas  $R_0 > 1$ , on a

$$P(0) = (1 - R_0)\mu_V^2\mu_{T^*}(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T) < 0,$$

de plus  $P(\zeta) \rightarrow +\infty$  comme  $\zeta \rightarrow +\infty$ . Par continuité, on déduit que  $P$  a une racine positive. Ainsi  $E_0$  est instable.  $\square$

Montrons maintenant la stabilité locale du point d'équilibre infecté  $\bar{E}$ .

**Théorème 3.2.2.** *Supposons que  $R_0 > 1$ , alors l'équilibre infecté  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable.*

*Preuve.* D'après (3.17) au point d'équilibre  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_T)$  le polynôme caractéristique  $P(\zeta)$  prend la forme suivante

$$P(\zeta) = \{\zeta^2 + (\mu_{T^*} + \mu_V)\zeta\} \times \left\{ \zeta^2 + \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \zeta \right. \\ \left. + \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \\ + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \zeta + \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).$$

Alors

$$P(\zeta) = \zeta^4 + a_1\zeta^3 + a_2\zeta^2 + a_3\zeta + a_4,$$

où

$$a_1 = \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_{T^*} + \mu_V + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right),$$

$$\begin{aligned}
a_2 &= \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \\
&\quad + (\mu_{T^*} + \mu_V) \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right), \\
a_3 &= (\mu_{T^*} + \mu_V) \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \\
&\quad + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}}{(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right), \\
a_4 &= \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right).
\end{aligned} \tag{3.18}$$

Pour démontrer la stabilité locale de  $\bar{E}$ , on applique le critère de Routh-Hurwitz (voir Théorème 1.5.2) au polynôme  $P$ . Par le critère de Routh-Hurwitz,  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable si et seulement si

$$\Delta_i > 0, \quad i = 1, 2, 3, 4,$$

où

$$\begin{aligned}
\Delta_1 &= a_1, \\
\Delta_2 &= a_1a_2 - a_3, \\
\Delta_3 &= a_3\Delta_2 - a_1^2a_4, \\
\Delta_4 &= a_4\Delta_3.
\end{aligned}$$

Clairement à partir de (3.18) et comme  $R_0 > 1$ ,  $a_i > 0$ , pour tout  $i = 1, 2, 3, 4$ . D'après le critère de Routh-Hurwitz (voir Théorème 1.5.2), il faut vérifier seulement les signes de  $\Delta_i$  pour  $i = 2, 3$ . D'abord, un calcul simple montre que

$$\begin{aligned}
\Delta_2 &= \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_{T^*} + \mu_V + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \\
&\quad \times \left[ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right. \\
&\quad \left. + (\mu_{T^*} + \mu_V) \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \right] \\
&\quad - (\mu_{T^*} + \mu_V) \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \\
&\quad - \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}}{(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \\
&\times \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \\
&+ \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_{T^*} + \mu_V + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \\
&\times \left\{ \mu_{T^*} \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) + \mu_V(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T) \right\} \\
&+ \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_V + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right).
\end{aligned} \tag{3.19}$$

Rappelons que  $R_0 > 1$ , de (3.19) on peut voir que tous les termes sont positifs, alors  $\Delta_2 > 0$ .

On va calculer maintenant l'expression de  $\Delta_3$ .

$$\begin{aligned}
\Delta_3 &= \left[ (\mu_{T^*} + \mu_V) \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \right. \\
&\quad \left. + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}}{(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right] \\
&\times \left[ \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \right. \\
&\times \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \\
&+ a_1 \times \left\{ \mu_{T^*} \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \right. \\
&\quad \left. + \mu_V(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T) \right\} + (\alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_V \\
&\quad \left. + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \Big] \\
&- a_1^2 \times \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right),
\end{aligned}$$

après certain réarrangement des termes de l'expression précédente on obtient

$$\begin{aligned}
\Delta_3 &= \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + (\mu_{T^*} + \mu_V) \{ \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q \} \right] \\
&\times \left[ \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \right. \\
&\times \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \\
&+ a_1 \times (\alpha + \mu_Q) (\mu_{T^*} + \mu_V) + a_1 \times \left\{ \mu_{T^*} \left( \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \right) \right. \\
&\quad \left. \times \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right\} + \mu_V(\rho + \mu_T) \Big] + (\alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_V
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right] \\
& + \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \left[ \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \right. \\
& \times \left. \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_T(\alpha+\mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \right. \\
& + a_1 \times \mu_V (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T) + \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_V + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \right. \\
& \left. \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \left. \right] + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}}{(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\
& \times \left[ \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \right. \\
& \times \left. \left\{ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_T(\alpha+\mu_Q) \right) + \rho\mu_Q \right\} \right. \tag{3.20} \\
& + a_1 \times \left\{ \mu_{T^*} \left( \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) + \mu_V (\rho + \mu_T) \right\} \\
& + \left( \alpha + \rho + \mu_Q + \mu_T + \mu_V + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \left. \right]
\end{aligned}$$

Maintenant, puisque  $a_1 > 0$  et  $R_0 > 1$ , la quantité dans (3.20) est telle que  $\Delta_3 > 0$ . Par le critère de Routh-Hurwitz, on déduit que  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable.  $\square$

### 3.3 Dynamique globale du modèle

Dans cette section, on s'intéresse à l'étude de la stabilité globale à la fois de  $E_0$  et de  $\bar{E}$  du système (3.3). Montrons d'abord l'existence d'un ensemble compact absorbant pour le semiflot du système (3.3). Définissons l'ensemble

$$G = \left\{ (Q, T, T^*, V_I) \in \mathbb{R}_+^4 : Q + T + T^* \leq \frac{\lambda}{\mu} \quad \text{and} \quad V_I \leq \frac{\lambda\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu\mu_V} \right\},$$

où  $\mu = \min(\mu_Q, \mu_T, \mu_{T^*})$ .

**Lemme 3.3.1.** *Pour toute solution positive  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  du système (3.3) on a*

(i)

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} F(t) \leq \frac{\lambda}{\mu}, \quad \limsup_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \leq \frac{\lambda\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu\mu_V},$$

où  $F(t) = Q(t) + T(t) + T^*(t)$ .

(ii)

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} Q(t) \geq m_1, \quad \liminf_{t \rightarrow +\infty} T(t) \geq m_2,$$

$$\text{avec } m_1 = \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q}, \quad m_2 = \frac{\alpha\lambda}{(\alpha + \mu_Q) \left( (1-\eta)\gamma \left( \frac{\lambda\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu\mu_V} + \epsilon \right) + \rho + \mu_T \right)}.$$

*Preuve.* On utilise le principe de comparaison (voir Théorème 1.2.7).

(i) Soit  $\mu = \min(\mu_Q, \mu_T, \mu_{T^*})$ . D'après le système (3.3), on a

$$\begin{aligned} \frac{dF(t)}{dt} &= \lambda - \mu_Q Q(t) - \mu_T T(t) - \mu_{T^*} T^*(t) \\ &\leq \lambda - \mu(Q(t) + T(t) + T^*(t)) \\ &\leq \lambda - \mu F(t), \end{aligned}$$

l'utilisation du principe de comparaison implique

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} F(t) \leq \frac{\lambda}{\mu}. \quad (3.21)$$

Soit  $\epsilon > 0$ , alors par (3.21) il existe  $T_\epsilon > 0$  tel que pour tout  $t \geq T_\epsilon$ ,

$$F(t) \leq \frac{\lambda}{\mu} + \epsilon.$$

Alors, par le système (3.3)

$$\begin{aligned} \frac{dV_I(t)}{dt} &= \omega \pi \mu_{T^*} T^*(t) - \mu_V V_I(t) \\ &\leq \omega \pi \mu_{T^*} \left( \frac{\lambda}{\mu} + \epsilon \right) - \mu_V V_I(t), \quad t \geq T_\epsilon, \end{aligned}$$

par le principe de comparaison on obtient

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*}}{\mu \mu_V} \quad (3.22)$$

(ii) D'après la première équation du système (3.3) et comme  $T(t) > 0$ , on a

$$\frac{dQ(t)}{dt} \geq \lambda - (\alpha + \mu_Q) Q(t),$$

par le principe de comparaison,

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} Q(t) \geq \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q} = m_1. \quad (3.23)$$

Soit maintenant  $\epsilon_1 > 0$  fixé. Par (3.22) et (3.23), il existe  $T_{\epsilon_1} > 0$  tel que pour tout  $t \geq T_{\epsilon_1}$ ,

$$Q(t) \geq m_1 - \epsilon_1, \quad V_I(t) \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*}}{\mu \mu_V} + \epsilon_1 = M. \quad (3.24)$$

En utilisant la deuxième équation du système (3.3) et (3.24) nous arrivons à

$$\frac{dT(t)}{dt} \geq \alpha(m_1 - \epsilon_1) - ((1 - \eta)\gamma M + \rho + \mu_T) T(t),$$

donc comme  $\epsilon_1$  est arbitraire, le principe de comparaison nous donne

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} T(t) \geq \frac{\alpha\lambda}{(\alpha + \mu_Q) \left( (1 - \eta)\gamma \frac{\lambda\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu\mu_V} + \rho + \mu_T \right)} = m_2.$$

□

D'après Lemme 3.3.1, on déduit que pour tout  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in \mathbb{R}_+^4$

$$d(\Theta(\phi, \psi, \theta, \xi), G) \rightarrow, t \rightarrow +\infty,$$

où  $\Theta$  est le semiflot du système (3.3). Le semiflot  $\Theta$  est alors dissipatif et les solutions du système (3.3) sont bornées.

On veut maintenant prouver la stabilité globale du point d'équilibre  $E_0$ .

**Théorème 3.3.1.** *Si  $R_0 < 1$  alors l'équilibre  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.*

*Preuve.* Montrons d'abord que l'ensemble

$$B = \{(\phi, \psi, \theta, \xi) \in \mathbb{R}_+^4 : \phi \leq Q_0, \quad \psi \leq T_0\},$$

est positivement invariant par le système (3.3). Soit  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  une solution positive du système (3.3). On a

$$\begin{aligned} \frac{dQ(t)}{dt} &= \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q, \\ \frac{dT(t)}{dt} &\leq \alpha Q - \rho T - \mu_T T. \end{aligned}$$

avec  $Q(0) = \phi$  et  $T(0) = \psi$ . Définissons le système linéaire :

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{Q}(t)}{dt} &= \lambda + \rho\tilde{T} - \alpha\tilde{Q} - \mu_Q\tilde{Q}, \\ \frac{d\tilde{T}(t)}{dt} &= \alpha\tilde{Q} - \rho\tilde{T} - \mu_T\tilde{T}, \end{aligned} \tag{3.25}$$

avec  $\tilde{Q}(0) = \phi$  et  $\tilde{T}(0) = \psi$ , d'après le Théorème 1.2.12 le système (3.25) est coopératif, alors le principe de comparaison (Théorème 1.2.13) nous donne

$$Q(t) \leq \tilde{Q}(t), \quad T(t) \leq \tilde{T}(t), \quad \forall t > 0. \tag{3.26}$$



D'autre part, on a  $(Q_0, T_0)$  une solution constante du système (3.25), par le principe de comparaison (Théorème 1.2.11) et comme (3.25) est coopérative (Théorème 1.2.12) on obtient que  $\tilde{Q}(t) \leq Q_0$  et  $\tilde{T}(t) \leq T_0$  pour toute solution  $(\tilde{Q}, \tilde{T})$  du système (3.25) telle que  $\tilde{Q}(0) \leq Q_0$  et  $\tilde{T}(0) \leq T_0$ . Par inégalité (3.26), on déduit que

$$Q(t) \leq Q_0, \quad T(t) \leq T_0, \quad (3.27)$$

pour tout  $t > 0$  tel que  $Q(0) \leq Q_0$  et  $T(0) \leq T_0$ , c-à-d que  $B$  est un ensemble invariant par rapport au semiflot du système (3.3).

Définissons maintenant la fonction

$$w(\phi, \psi, \theta, \xi) = \omega\pi T^* + V_I, \quad (\phi, \psi, \theta, \xi) \in B$$

où  $(Q, T, T^*, V_I)$  est la solution de (3.3) correspondant aux données initiales  $(\phi, \psi, \theta, \xi)$ . De (3.27) et comme  $B$  est invariant par rapport au semiflot du système (3.3), alors

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt}(t) &= (\omega\pi(1-\eta)\gamma T(t) - \mu_V)V_I(t) \\ &\leq (\omega\pi(1-\eta)\gamma T_0 - \mu_V)V_I(t) \\ &= \mu_V(R_0 - 1)V_I(t) \\ &< 0, \end{aligned} \quad (3.28)$$

tel que  $R_0 < 1$ ,  $w$  est alors une fonction de Lyapunov sur  $B$ . Définissons maintenant l'ensemble

$$E = \left\{ (\phi, \psi, \theta, \xi) \in B : \frac{dw}{dt}(\phi, \psi, \theta, \xi) = 0 \right\}$$

et notons par  $M$  le plus grand ensemble invariant par rapport au système (3.3) inclus dans  $E$ . Il est clair que  $(Q_0, T_0, 0, 0) \in M$ , par suite  $M$  n'est pas vide.

Soit  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in M$  et on désignera par  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  la solution correspondante. Comme  $M$  est invariant on a  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t)) \in M$  pour tout  $t > 0$ , donc  $\frac{dw}{dt} = 0$  et par (3.28)  $V_I(t) = 0$  pour tout  $t > 0$ . La troisième équation de (3.3) le principe de comparaison (Théorème 1.2.7 ii) implique alors que  $T^*(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$  et par suite  $Q(t) \rightarrow Q_0$  et  $T(t) \rightarrow T_0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ . Maintenant, par l'invariance de  $M$  on a  $Q(t) = Q_0$ ,  $T(t) = T_0$  pour tout  $t > 0$ . Donc  $M = E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$ . Enfin, puisque  $E_0$  est localement asymptotiquement stable (Théorème 3.2.1), le principe d'invariance de LaSalle (Théorème 1.5.7) implique que  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

Oa va maintenant prouver la stabilité globale de  $\bar{E}$  en utilisant une fonction de Lyapunov.

Pour cela on définit :

$$\begin{aligned} A &= \alpha Q_0 > 0, \\ B &= \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1} - \rho m_2 \frac{\bar{Q}}{Q_0} - \alpha m_1 - \mu_T m_2 + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2(\alpha + \mu_Q)}, \\ C &= -\frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2(\alpha + \mu_Q)} < 0. \end{aligned}$$

**Théorème 3.3.2.** Si  $R_0 > 1$  et  $\frac{-B - \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \leq R_0 \leq \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}$  alors le point d'équilibre  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  est globalement asymptotiquement stable.

*Preuve.* Définissons la fonction de Lyapunov  $L$  suivante

$$\begin{aligned} L &= \left( Q - \bar{Q} - \bar{Q} \ln \frac{Q}{\bar{Q}} \right) + \left( T - \bar{T} - \bar{T} \ln \frac{T}{\bar{T}} \right) + \left( T^* - \bar{T}^* - \bar{T}^* \ln \frac{T^*}{\bar{T}^*} \right) \\ &\quad + \frac{1}{\omega \pi} \left( V_I - \bar{V}_I - \bar{V}_I \ln \frac{V_I}{\bar{V}_I} \right). \end{aligned}$$

Il résulte du système (3.3) que

$$\begin{aligned} \dot{L} &= \dot{Q} \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right) + \dot{T} \left( 1 - \frac{\bar{T}}{T} \right) + \dot{T}^* \left( 1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*} \right) + \frac{1}{\omega \pi} \dot{V}_I \left( 1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I} \right) \\ &= (\lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q) \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right) + (\alpha Q - (1 - \eta) \gamma T V_I - \rho T - \mu_T T) \left( 1 - \frac{\bar{T}}{T} \right) \\ &\quad + ((1 - \eta) \gamma T V_I - \mu_{T^*} T^*) \left( 1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*} \right) + \frac{1}{\omega \pi} (\omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I) \left( 1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I} \right). \quad (3.29) \end{aligned}$$

où  $\dot{\cdot}$  désigne l'opérateur de dérivation par rapport au temps  $t$ . Alors, comme  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  est un point d'équilibre du système (3.3), par la première équation de (3.8) on a :

$$\lambda = (\alpha + \mu_Q) \bar{Q} - \rho \bar{T},$$

en remplaçant cette dernière expression de  $\lambda$  dans la deuxième équation de (3.29) on trouve

$$\begin{aligned} \dot{L} &= ((\alpha + \mu_Q) \bar{Q} - \rho \bar{T} + \rho T - (\alpha + \mu_Q) Q) \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right) \\ &\quad + (\alpha Q - (1 - \eta) \gamma T V_I - \rho T - \mu_T T) \left( 1 - \frac{\bar{T}}{T} \right) \\ &\quad + ((1 - \eta) \gamma T V_I - \mu_{T^*} T^*) \left( 1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*} \right) + \frac{1}{\omega \pi} (\omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I) \left( 1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I} \right) \\ &= -(\alpha + \mu_Q) Q \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right)^2 + (-\rho \bar{T} + \rho T) \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + (\alpha Q - (1 - \eta)\gamma TV_I - \rho T - \mu_T T) \left(1 - \frac{\bar{T}}{T}\right) \\
& + ((1 - \eta)\gamma TV_I - \mu_{T^*} T^*) \left(1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*}\right) \\
& + \frac{1}{\omega\pi} (\omega\mu_{T^*}\pi T^* - \mu_V V_I) \left(1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I}\right) \\
= & - (\alpha + \mu_Q) Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T\frac{\bar{Q}}{Q} \\
& + \alpha Q - \mu_T T - \alpha Q\frac{\bar{T}}{T} + (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I + \mu_T\bar{T} \\
& - (1 - \eta)\gamma TV_I\frac{\bar{T}^*}{T^*} + \mu_{T^*}\bar{T}^* - \frac{\mu_V}{\omega\pi} V_I - \mu_{T^*} T^*\frac{\bar{V}_I}{V_I} + \frac{\mu_V}{\omega\pi}\bar{V}_I. \tag{3.30}
\end{aligned}$$

Maintenant comme  $(1 - \eta)\gamma\bar{T} = \frac{\mu_V}{\omega\pi}$  et  $(1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I = \mu_{T^*}\bar{T}^* = \frac{\mu_V}{\omega\pi}\bar{V}_I$ , d'après (3.30) on obtient que

$$\begin{aligned}
\dot{L} = & - (\alpha + \mu_Q) Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T\frac{\bar{Q}}{Q} \\
& + 2\alpha Q - \alpha Q\frac{\bar{T}}{T} - \alpha Q\frac{T}{\bar{T}} - \alpha Q + \alpha Q\frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + \mu_T\bar{T} \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I\frac{TV_I\bar{T}^*}{\bar{T}\bar{V}_I T^*} + 2(1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I - (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I \\
& + \left((1 - \eta)\gamma\bar{T} - \frac{\mu_V}{\omega\pi}\right) V_I - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I\frac{T^*\bar{V}_I}{T^*V_I} + (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I\frac{\bar{T}}{T} + (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I\frac{\bar{T}}{T} \\
= & - (\alpha + \mu_Q) Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \alpha Q \left(2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}}\right) \\
& (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I \left(3 - \frac{TV_I\bar{T}^*}{\bar{T}\bar{V}_I T^*} - \frac{T^*\bar{V}_I}{T^*V_I} - \frac{\bar{T}}{T}\right) \\
& + \rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T\frac{\bar{Q}}{Q} - \alpha Q + \alpha Q\frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + \mu_T\bar{T} \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I + (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I\frac{\bar{T}}{T}. \tag{3.31}
\end{aligned}$$

Comme la moyenne arithmétique est supérieure ou égale à la moyenne géométrique, alors

$$2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}} \leq 0, \quad 3 - \frac{TV_I\bar{T}^*}{\bar{T}\bar{V}_I T^*} - \frac{T^*\bar{V}_I}{T^*V_I} - \frac{\bar{T}}{T} \leq 0,$$

ce qui donne grâce à (3.31) :

$$\dot{L} \leq \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} - \alpha Q + \alpha Q \frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + \mu_T \bar{T} - (1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I + (1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I \frac{\bar{T}}{T}. \quad (3.32)$$

Soit  $\epsilon > 0$  choisi ultérieurement. Par (3.27) et Lemme 3.3.1 (ii) il existe  $T_\epsilon > 0$  tel que

$$\begin{aligned} m_1^\epsilon &= m_1 - \epsilon \leq Q(t) \leq Q_0 + \epsilon = Q_0^\epsilon, \\ m_2^\epsilon &= m_2 - \epsilon \leq T(t) \leq T_0 + \epsilon = T_0^\epsilon, \quad t \geq T_\epsilon. \end{aligned} \quad (3.33)$$

En combinant (3.32) et (3.33) on obtient

$$\dot{L} \leq \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon + \alpha Q_0^\epsilon \frac{T_0^\epsilon}{\bar{T}} - \mu_T m_2^\epsilon + \mu_T \bar{T} + \frac{1}{m_2^\epsilon} (1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I \bar{T}, \quad (3.34)$$

pour  $t > T_\epsilon$ . Maintenant comme  $\frac{T_0}{\bar{T}} = R_0$  et  $(1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I = \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$  de (3.34) on obtient alors

$$\begin{aligned} \dot{L} &\leq \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon + \alpha Q_0^\epsilon \left(R_0 + \frac{\epsilon}{\bar{T}}\right) \\ &\quad - \mu_T m_2^\epsilon + \mu_T \bar{T} + \frac{1}{m_2^\epsilon} \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \bar{T} \\ &\leq \frac{1}{R_0} \left[ \alpha Q_0^\epsilon R_0 \left(R_0 + \frac{\epsilon}{\bar{T}}\right) + \left( \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \mu_T m_2^\epsilon + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2^\epsilon (\alpha + \mu_Q)} \right) R_0 - \frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2^\epsilon (\alpha + \mu_Q)} \right]. \end{aligned} \quad (3.35)$$

Par l'hypothèse du théorème 3.3.2, on a  $AR_0^2 + BR_0 + C < 0$ . Maintenant que cette dernière expression coïncide, quand  $\epsilon = 0$ , avec la deuxième ligne de (3.35), alors on peut choisir  $\epsilon > 0$  assez petit de sorte que

$$\begin{aligned} &\leq \frac{1}{R_0} \left[ \alpha Q_0^\epsilon R_0 \left(R_0 + \frac{\epsilon}{\bar{T}}\right) + \left( \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \mu_T m_2^\epsilon + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2^\epsilon (\alpha + \mu_Q)} \right) R_0 - \frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2^\epsilon (\alpha + \mu_Q)} \right], \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

pour  $t \geq T_\epsilon$ . De plus, d'après (3.31) on a  $\dot{L} = 0$  si et seulement si  $Q = \bar{Q}$ ,  $T = \bar{T}$ ,  $T = \bar{T}^*$ ,  $V_I = \bar{V}_I$ . Par le principe d'invariance de LaSalle (Théorème 1.5.7)  $\bar{E}$  est globalement attractif, comme  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable (Théorème 3.2.2), donc si  $R_0 > 1$ ,  $\bar{E}$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

### 3.4 Modèle avec thérapie antirétroviral périodique

Dans le modèle (3.3), nous avons supposé que l'efficacité du médicament est constante au cours du temps, ce qui n'est pas réaliste puisque certains facteurs tels que les concentrations de médicaments liées directement à l'efficacité du médicament, varient continuellement en raison du mécanisme d'absorption et du métabolisme du corps (Voir [18, 28]). De plus, comme mentionné dans [10, 56, 71], non respecte du protocole de traitement par les patients est un autre facteur qui affecte l'efficacité du médicament et ensuite le succès du traitement. Il existe plusieurs travaux (voir [15, 18, 28, 56]) qui tentent de modéliser la fonction d'efficacité du médicament  $\eta(t)$  pour plusieurs types de médicaments. Il a été montré que généralement la forme d'une fonction médicamenteuse a une croissance rapide au début du traitement et atteint ensuite un pic suivi d'une décroissance plus lente qui correspond à la phase d'élimination du médicament par le corps. En première approximation, on suppose que  $\eta(t)$  est une fonction du type bang-bang, c'est-à-dire que à chaque moment pendant la période du cycle de traitement, le médicament se trouve dans l'un des deux états : soit il est actif à un niveau d'efficacité fixe ou inactif. On suppose alors que  $\eta(t)$  a la forme suivante :

$$\eta(t) = \begin{cases} e, & t \in [0, p], \\ 0, & t \in (p, \tau], \end{cases} \quad (3.36)$$

où  $p$  est la durée de temps laquelle le médicament est supposé actif avec efficacité  $[0, 1]$ . Pendant la partie restante de la période de traitement, le médicament est supposé totalement inefficace. Le cycle d'administration du traitement est modélisé par  $\tau$ .

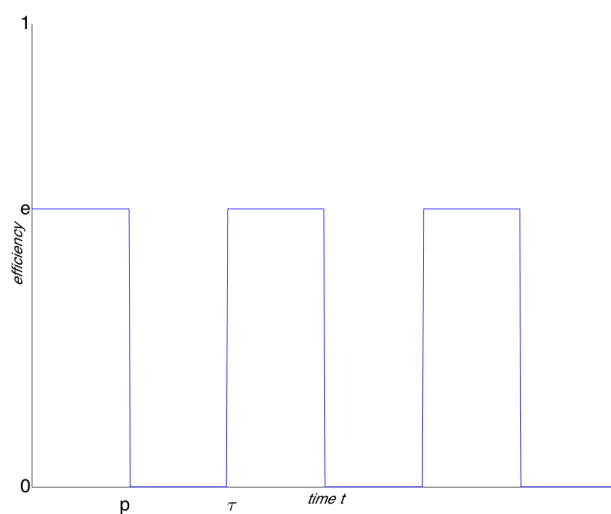


FIGURE 3.1 – L'efficacité du médicament périodique  $\eta(t)$  : ici  $\tau$  désigne le cycle d'administration du traitement et  $p$  est la durée active du médicament.

Dans la figure 1, nous avons tracé le graphe de la fonction  $\eta$ . La fonction de médicament  $\eta$  dépend des deux paramètres  $e$  et  $p$ . La dynamique de l'infection est alors modélisée par le système périodique :

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T(t) - \alpha Q(t) - \mu_Q Q(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q(t) - (1 - \eta(t))\gamma T(t)V_I(t) - \rho T(t) - \mu_T T(t) \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta(t))\gamma T(t)V_I(t) - \mu_{T^*} T^*(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_I(t) \end{cases} \quad (3.37)$$

où  $\eta(t)$  est défini par (3.36). On peut facilement voir que  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$  est un point d'équilibre du système (3.37). Évidemment, le but du traitement est d'éradiquer l'infection. Du point de vue mathématique, cela signifie que l'équilibre sain  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.

La stabilité de  $E_0$  est déduite du système  $\tau$ -périodique linéarisé du système (3.37)

$$\frac{dX}{dt}(t) = B(t)X(t),$$

tel que

$$B(t) = \begin{pmatrix} -(\alpha + \mu_Q) & \rho & 0 & 0 \\ \alpha & -(\rho + \mu_T) & 0 & -(1 - \eta(t))\gamma T_0 \\ 0 & 0 & -\mu_{T^*} & (1 - \eta(t))\gamma T_0 \\ 0 & 0 & \omega \pi \mu_{T^*} & -\mu_V \end{pmatrix},$$

qui se réécrit sous la forme suivante

$$B(t) = \begin{pmatrix} A_{11}(t) & A_{12}(t) \\ 0 & A_{22}(t) \end{pmatrix},$$

avec

$$A_{11} = \begin{pmatrix} -(\alpha + \mu_Q) & \rho \\ \alpha & -(\rho + \mu_T) \end{pmatrix}, \quad A_{22} = \begin{pmatrix} -\mu_{T^*} & (1 - \eta(t))\gamma T_0 \\ \omega \pi \mu_{T^*} & -\mu_V \end{pmatrix}.$$

Il est bien connu de la théorie de Floquet que  $E_0$  est localement asymptotiquement stable si et seulement si les multiplicateurs de Floquet de  $B(t)$  sont contenus dans le disque unité ouverte du plan complexe (voir Théorème 1.5.11). Puisque  $B(t)$  a une structure triangulaire par bloc, ses multiplicateurs de Floquet sont ceux de  $A_{11}(t)$  et  $A_{22}(t)$  (voir Théorème 1.5.12). Notons par  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  les valeurs propres de  $A_{11}(t)$ . Puisque  $\det A_{11} > 0$  et  $\text{tr}(A_{11}) < 0$ , alors par le Théorème de Routh-Hurewitz  $\text{Re}(\lambda_1) < 0$  et  $\text{Re}(\lambda_2) < 0$ . On déduit alors que les multiplicateurs de Floquet de  $A_{11}(t)$  sont à l'intérieur du disque unité ouvert du plan complexe.

La stabilité locale de  $E_0$  est alors déterminée par les multiplicateurs de Floquet  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$  de  $A_{22}(t)$ . Dans la proposition suivante, en adaptant la preuve dans [16], on montre que si  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$  sont à l'intérieur du disque unité ouvert du plan complexe, alors  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.

**Proposition 3.4.1.** *Si  $|\lambda_3| < 1$  et  $|\lambda_4| < 1$ , où  $|\lambda_3|$  et  $|\lambda_4|$  sont multiplicateurs de Floquet de  $A_{22}(t)$ , alors  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable, d'où l'infection est éradiquée.*

*Preuve.* Montrons d'abord que l'ensemble

$$S = \{(\phi, \psi, \theta, \xi) \in \mathbb{R}_+^4 : \phi \leq Q_0, \psi \leq T_0\},$$

est positivement invariant et est un ensemble absorbant par le semiflot du système (3.37).

Soit  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in S$ . Alors par (3.37)

$$\begin{aligned} \frac{dQ(t)}{dt} &= \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q, \\ \frac{dT(t)}{dt} &\leq \alpha Q - \rho T - \mu_T T, \end{aligned} \tag{3.38}$$

avec  $Q(0) = \phi, T(0) = \psi, T^*(0) = \theta, V_I(0) = \xi$ . Comme le système

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{Q}(t)}{dt} &= \lambda + \rho \bar{T} - \alpha \bar{Q} - \mu_Q \bar{Q} \\ \frac{d\bar{T}(t)}{dt} &= \alpha \bar{Q} - \rho \bar{T} - \mu_T \bar{T} \end{aligned} \tag{3.39}$$

avec l'état initial  $\bar{Q}(0) = \phi, \bar{T}(0) = \psi$  est coopératif, alors on peut appliquer le Théorème 1.2.13, on trouve

$$Q(t) \leq \bar{Q}(t), \quad T(t) \leq \bar{T}(t), \quad \forall t > 0. \tag{3.40}$$

De plus, comme  $(Q_0, T_0)$  est une solution constante de (3.39) et  $\bar{Q}(0) \leq Q_0, \bar{T}(0) \leq T_0$  alors par le principe maximum [59],  $\bar{Q}(t) \leq Q_0$  et  $\bar{T}(t) \leq T_0$   $t > 0$ .  $S$  est alors invariant positivement par le système (3.37).

Maintenant, si  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  est une solution positive de (3.37) alors de (3.38) et en utilisant le principe maximum, on trouve  $Q(t) \leq \bar{Q}(t), T(t) \leq \bar{T}(t), \forall t > 0$  avec  $\bar{Q}(0) = Q(0)$  et  $\bar{T}(0) = T(0)$ . Donc, à partir de (3.40), on obtient

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} Q(t) \leq \limsup_{t \rightarrow +\infty} \bar{Q}(t) = Q_0,$$

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} T(t) \leq \limsup_{t \rightarrow +\infty} \bar{T}(t) = T_0.$$

D'où  $S$  est un ensemble absorbant pour le système (3.37).

Soit maintenant  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in S$ . Alors, comme  $T(t) \leq T_0, \forall t > 0$  d'après les deux dernières équations de (3.37) on a

$$\begin{aligned} \frac{dT^*(t)}{dt} &\leq (1 - \eta(t))\gamma T_0 V_I(t) - \mu_{T^*} T^*(t), \\ \frac{dV_I(t)}{dt} &= \omega \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_I(t). \end{aligned}$$

Définissons le système linéaire  $\tau$ -périodique auxiliaire :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = (1 - \eta(t))\gamma T_0 y(t) - \mu_{T^*} x(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi x(t) - \mu_V y(t), \end{cases} \quad (3.41)$$

avec les données initiales  $x(0) = T^*(0)$  et  $y(0) = V_I(0)$ . Le système (3.41) peut être réécrit sous la forme

$$\frac{dX}{dt}(t) = A_{22}(t)X(t),$$

où  $X(t) = (x(t), y(t))$ . Le principe maximum nous donne

$$0 \leq T^*(t) \leq x(t), \quad 0 \leq V_I(t) \leq y(t), \quad \forall t > 0. \quad (3.42)$$

Supposons maintenant que les multiplicateurs de Floquet  $\lambda_3, \lambda_4$  de  $A_{22}(t)$  soient à l'intérieur du disque unité ouvert du plan complexe. Alors  $x(t), y(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$  et donc par (3.42)  $T^*(t) \rightarrow +\infty$  et  $V_I(t) \rightarrow +\infty$  quand  $t \rightarrow +\infty$ . Ainsi, le système (3.37) est asymptotique au système (3.39) ce qui implique que  $Q(t) \rightarrow Q_0$  et  $T(t) \rightarrow T_0$  quand  $t \rightarrow \infty$ . Puisque  $S$  est un ensemble absorbant alors  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

Dans le lemme suivant, on donne une condition en terme de rayon spectral pour assurer la stabilité globale du point d'équilibre sain.

**Lemme 3.4.1.** *Les multiplicateurs de floquet de  $A_{22}(t)$  sont contenus dans le disque unité ouvert du plan complexe si et seulement si*

$$\sigma(C(e, p)) < 1,$$

où  $\sigma(C(e, p))$  est le rayon spectral de la matrice  $C(e, p)$  définie par  $C(e, p) = e^{pA_{22}(e)} e^{(\tau-p)A_{22}(0)}$ .

*Preuve.* Il est bien connu (Théorème 1.5.12) que les multiplicateurs de Floquet  $\lambda_3, \lambda_4$  de  $A_{22}(t)$  sont les valeurs propres de la matrice  $e^{\int_0^\tau A_{22}(t)dt}$ . D'après (3.36) on a :

$$A_{22}(t) = \begin{cases} A_{22}(e), & 0 \leq t \leq p, \\ A_{22}(0), & p < t \leq \tau, \end{cases} \quad (3.43)$$



où  $A_{22}(e) = \begin{pmatrix} -\mu_{T^*} & (1-e)\gamma T_0 \\ \omega\pi\mu_{T^*} & -\mu_V \end{pmatrix}$  et  $A_{22}(0) = \begin{pmatrix} -\mu_{T^*} & \gamma T_0 \\ \omega\pi\mu_{T^*} & -\mu_V \end{pmatrix}$ . Comme  $\int_0^\tau A_{22}(t)dt = \int_0^p A_{22}(e)dt + \int_p^\tau A_{22}(0)dt = pA_{22}(e) + (\tau-p)A_{22}(0)$ , alors  $\lambda_3, \lambda_3$  sont les valeurs propres de la matrice

$$C(e, p) = e^{pA_{22}(e)} e^{(\tau-p)A_{22}(0)}.$$

D'autre part  $A_{22}(e)$  et  $A_{22}(0)$  sont des matrices quasi-positives, alors d'après le Lemme 1.1.1  $e^{pA_{22}(e)}$  et  $e^{(\tau-p)A_{22}(0)}$  sont des matrices non négatives. Par le théorème de Perron-Frobenius (voir Théorème 1.1.1)  $\sigma(C(e, p))$  est une valeur propre simple de  $C(e, p)$ . On déduit que les multiplicateurs de Floquet de  $C(e, p)$  sont contenus dans le disque unité ouvert si et seulement si  $\sigma(C(e, p)) < 1$ .  $\square$

**Théorème 3.4.1.** *Soient  $e_1, e_2 \in [0, 1]$  et  $p_1, p_2 \in [0, \tau]$  tels que  $e_1 < e_2$  et  $p_1 < p_2$ . Alors*

$$\sigma(C(e_2, p_1)) < \sigma(C(e_1, p_1)), \quad \sigma(C(e_1, p_2)) < \sigma(C(e_1, p_1)).$$

*Preuve.* Comme  $e_1 < e_2$  alors  $p_1 A_{22}(e_1) > p_1 A_{22}(e_2)$  et par suite

$$e^{p_1 A_{22}(e_1)} > e^{p_1 A_{22}(e_2)}.$$

Par la propriété de l'application matricielle  $A \mapsto e^A$  on obtient

$$e^{(\tau-p_1)A_{22}(0)} e^{p_1 A_{22}(e_1)} > e^{(\tau-p_1)A_{22}(0)} e^{p_1 A_{22}(e_2)},$$

donc

$$C(e_1, p_1) > C(e_2, p_1).$$

La propriété monotonie du rayon spectral  $A \mapsto \rho(A)$  (voir Lemme 1.1.3) nous donne

$$\sigma(C(e_1, p_1)) > \sigma(C(e_2, p_1)).$$

Montrons maintenant la seconde partie du théorème. Puisque  $p_2 - p_1 > 0$  et  $A_{22}(e_1) < A_{22}(0)$ , alors

$$(p_2 - p_1)A_{22}(e_1) < (p_2 - p_1)A_{22}(0),$$

donc

$$e^{(p_2-p_1)A_{22}(e_1)} < e^{(p_2-p_1)A_{22}(0)},$$

En multipliant les deux termes de l'inégalité précédente par  $e^{p_1 A_{22}(e_1)}$ , on trouve

$$e^{(p_2-p_1)A_{22}(e_1)} e^{p_1 A_{22}(e_1)} < e^{(p_2-p_1)A_{22}(0)} e^{p_1 A_{22}(e_1)},$$

comme  $e^{(p_2-p_1)A_{22}(e_1)}e^{p_1A_{22}(e_1)} = e^{p_2A_{22}(e_1)}$ , alors

$$e^{p_2A_{22}(e_1)} < e^{(p_2-p_1)A_{22}(0)}e^{p_1A_{22}(e_1)}.$$

De nouveau en multipliant l'inégalité précédente par  $e^{(\tau-p_2)A_{22}(0)}$  et comme

$$e^{(\tau-p_2)A_{22}(0)}e^{(p_2-p_1)A_{22}(0)} = e^{(\tau-p_1)A_{22}(0)},$$

on obtient

$$e^{(\tau-p_2)A_{22}(0)}e^{p_2A_{22}(e_1)} < e^{(\tau-p_1)A_{22}(0)}e^{p_1A_{22}(e_1)},$$

ce qui donne  $C(e_1, p_2) < C(e_1, p_1)$ . Finalement, par le même argument précédent, on obtient

$$\sigma(C(e_1, p_2)) < \sigma(C(e_1, p_1)). \quad \square$$

Le théorème suivant montre que le rayon spectral  $\sigma(C(e, p))$  est un paramètre seuil entre l'éradication de l'infection et sa persistance. L'idée est basée sur la théorie de la persistance uniforme des systèmes périodiques (voir [66, 67]).

**Théorème 3.4.2.** *Supposons que  $\sigma(C(e, p)) > 1$ . Alors le système (3.37) admet au moins une solution périodique positive, et il existe une constante positive  $\varepsilon$  telle que pour tout  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in \text{Int}(\mathbb{R}_+^4)$  la solution  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  satisfait*

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} T^*(t) \geq \varepsilon, \quad \liminf_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \geq \varepsilon.$$

*Preuve.* Définissons les ensembles

$$X = \{(\phi, \psi, \theta, \xi) \in \mathbb{R}_+^4 : \phi, \psi > 0 \text{ and } \theta, \xi \geq 0\},$$

$$X_1 = \{(\phi, \psi, \theta, \xi) \in X : \theta, \xi > 0\},$$

$$X_2 = X \setminus X_1 = \{(\phi, \psi, \theta, \xi) \in X : \theta = 0 \text{ ou } \xi = 0\}.$$

Dans la suite, on désignera par  $u(t, \phi, \psi, \theta, \xi) = (Q(t, \phi, \psi, \theta, \xi), T(t, \phi, \psi, \theta, \xi), T^*(t, \phi, \psi, \theta, \xi), V_I(t, \phi, \psi, \theta, \xi))$  la solution du système (3.37) avec la donnée initiale  $(\phi, \psi, \theta, \xi)$ . Définissons l'application de Poincaré  $S$  associée au système (3.37) sous la forme suivante

$$S : \mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}^4$$

$$(\phi, \psi, \theta, \xi) \rightarrow u(\tau, \phi, \psi, \theta, \xi)$$

où  $u(\tau, \phi, \psi, \theta, \xi)$  est la solution du système (3.37) à  $t = \tau$ . Prouvons d'abord que  $S$  est persistant pour  $X_2 = X \setminus X_1$ .

Par Lemme 3.3.1 l'ensemble

$$G = \left\{ (Q, T, T^*, V_I) \in \mathbb{R}_+^4 : Q + T + T^* \leq \frac{\lambda}{\mu} \quad \text{and} \quad V_I \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*}}{\mu \mu_V} \right\},$$

est un attracteur global pour  $S$ . De plus, il est clair que  $S(X_1) \subset X_1$ . Définissons l'ensemble :

$$A_\partial = G \cap \{(\phi, \psi, \theta, \xi) \in X_2 : S^m(\phi, \psi, \theta, \xi) \in X_2, \forall m \geq 1\}.$$

Montrons que

$$A_\partial = \{E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)\}.$$

Il est clair que  $E_0 \in A_\partial$ . Soit  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in A_\partial$  et supposons que  $\theta \neq 0$  et  $\xi = 0$ . De (3.37) on a  $\frac{dV_I}{dt}(0) = \omega \mu_{T^*} \pi \theta > 0$ , on obtient alors  $V_I(t) > 0$  pour  $t > 0$  suffisamment proche de 0. Par l'invariance positive de  $X_1$ , on déduit que  $u(\tau, \phi, \psi, \theta, \xi) \notin X_2$  et alors  $S^m(\phi, \psi, \theta, \xi) \notin X_2$ . Par le même argument le cas  $\theta = 0$  et  $\xi \neq 0$  donne à une contradiction. Donc

$$A_\partial = \{E_0\}.$$

Et  $E_0$  est un ensemble isolé dans  $X$ .

Nous montrons maintenant que

$$W^s(E_0) \cap X_1 = \emptyset$$

où  $W^s(E_0) = \{(\phi, \psi, \theta, \xi) \in X : d(S^m(\phi, \psi, \theta, \xi), (E_0)) \rightarrow 0 \text{ quand } m \rightarrow +\infty\}$  est la variété stable de  $E_0$ .

Supposons au contraire qu'il existe  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in X_1$  tel que

$$d(S^m(\phi, \psi, \theta, \xi), (E_0)) \rightarrow 0, \quad m \rightarrow +\infty. \quad (3.44)$$

Puisque  $\sigma(C(e, p)) > 1$ , alors par la continuité de l'application  $A \rightarrow \sigma(A)$  par rapport à  $A$  il existe  $\delta > 0$  tel que

$$\sigma \left( e^{\int_0^\tau (A_{22}(t) - \delta M(t)) dt} \right) > 1,$$

$$\text{où } M(t) = \begin{pmatrix} (1 - \eta(t)) & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Soit  $t \geq 0$  fixé et posons  $t = m\tau + t'$  où  $m = \lfloor \frac{t}{\tau} \rfloor$  et  $t' \in [0, \tau]$ . Par la continuité des solutions du système (3.37) par rapport aux valeurs initiales, il existe  $\delta_1 > 0$  tel que

$$\|E(m) - E_0\| < \delta_1 \Rightarrow \|u(t', E(m)) - u(t', E_0)\| < \delta, \quad (3.45)$$

où  $E(m) = S^m(\phi, \psi, \theta, \xi)$  et  $\|\cdot\|$  désignent la norme euclidienne dans  $\mathbb{R}^4$ . Par (3.44), il existe

$m_0 \geq 1$  tel que

$$\forall m \geq m_0, \|E(m) - E_0\| < \delta_1.$$

Définissons  $\tau_0 = m_0\tau$ . Alors pour  $t \geq \tau_0$  et comme  $u(t', E(m)) = u(t, \phi, \psi, \theta, \xi)$  avec  $u(t', E_0) = E_0$  (rappelons que  $E_0$  est la solution unique du système (3.37) correspondant au donnée initiale  $E_0$ ), il résulte de (3.45) que

$$\|u(t, \phi, \psi, \theta, \xi) - E_0\| < \delta, \quad \forall t \geq \tau_0,$$

particulièrement

$$T(t, \phi, \psi, \theta, \xi) > T_0 - \delta, \quad \forall t \geq T_0. \quad (3.46)$$

L'inégalité (3.46) appliquée aux deux dernières équations du système (3.37) implique que

$$\begin{cases} \frac{dT^*(t)}{dt} \geq (1 - \eta(t))\gamma(T_0 - \delta)V_I(t) - \mu_{T^*}T^*(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega\mu_{T^*}\pi T^*(t) - \mu_V V_I(t), \end{cases} \quad (3.47)$$

Pour  $t \geq T_0$ . La matrice du système linéaire (3.47) est alors

$$\begin{pmatrix} -\mu_{T^*} & (1 - \eta(t))\gamma(T_0 - \delta) \\ \omega\mu_{T^*}\pi & -\mu_V \end{pmatrix} = A_{22}(t) - \delta M(t).$$

Maintenant, comme  $\sigma\left(e^{\int_0^\tau (A_{22}(t) - \delta M(t))dt}\right) > 1$ , alors par (3.47) et le principe de comparaison on obtient que  $\lim_{t \rightarrow +\infty} T^*(t) = +\infty$  et  $\lim_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) = +\infty$  ce qui est une contradiction.

D'après le Théorème 1.4.2, l'application de Poincaré  $S$  est uniformément persistante par rapport à  $X_1 \setminus X_2$ . Théorème 1.4.4 implique la persistance uniforme des solutions du système (3.35). Enfin, par le Théorème 1.4.3, l'application de Poincaré  $S$  admet un point fixe  $(\phi_0, \psi_0, \theta_0, \xi_0) \in X_1$  qui correspond à une solution périodique du système (3.37).  $\square$

## 3.5 Simulations numériques

Cette partie est consacrée à la réalisation d'une simulation numérique des solutions du système (3.3) avec les valeurs des paramètres estimées dans les travaux de [20, 21] qui ont utilisé les résultats d'un essai clinique connu sous le nom d'essai ALBI ANRS 070 [40] qui concerne un total de 151 patients partagés en deux groupes : le premier groupe est traité avec la combinaison de zidovudine et lamivudine (AZT+3TC) et le deuxième groupe avec la combinaison de stavudine et didanosine (ddI+d4T) sur une période de 24 semaines. Les paramètres sont donnés dans le tableau 1. On suppose que, avant de commencer le traitement antirétroviral, les valeurs initiales des variables  $Q, T, T^*, V_I$  sont celles de l'équilibre infecté

avec  $\eta = 0$ . Ceci signifie que le traitement est commencé loin de l'infection initiale. On associe alors aux systèmes (3.3) et (3.37) les données initiales suivantes qui peuvent être calculées à partir de (3.16) et les valeurs données dans le Tableau 1 :

$$\begin{aligned} Q(0) &= 337.45 \text{ cells/mm}^3, & T(0) &= 28.84 \text{ cells/mm}^3, \\ T^*(0) &= 12.25 \text{ cells/mm}^3, & V_I(0) &= 7086.5 \text{ copeis/ml}. \end{aligned}$$

Dans la Fig. 2, nous avons tracé le nombre de reproduction de base  $R_0$  en fonction de l'efficacité du médicament  $\eta$ . On peut voir que si  $\eta > 0.74$  (ou équivalent  $R_0 < 1$ ), le théorème 3.3.1 implique que  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable, d'où l'infection est éradiquée et lorsque  $\eta < 0.74$  alors  $R_0 > 1$  et par le Théorème 3.3.2 le point d'équilibre  $\bar{E}$  est globalement stable sous certaines conditions sur les paramètres. La valeur seuil  $\eta = 0.74$  détermine l'échec ou le succès du traitement.

Les figures 3 et 4 nous donnent la différence entre les modèles (3.1) et (3.3). On a pris  $\eta = 0,7$  qui est une valeur réaliste selon les essais cliniques [20]. La Fig. 3 montre un taux croissant du nombre total de cellules CD4 suivi d'une diminution après environ un mois alors que la Fig. 4 montre une diminution beaucoup moins prononcée après la phase de croissance. Le modèle quiescent (3.3) prédit un rebond de la charge virale après une diminution initiale d'environ 20 jours. Dans [20], les auteurs ont expliqué ce rebond viral par l'interaction non linéaire entre les cellules CD4 et le virus VIH dans le modèle (3.3). Au début du traitement, la charge virale est réduite ce qui entraîne une augmentation de cellule CD4 et ensuite, dans une deuxième phase, un rebond de la charge virale. La figure 4 montre que les cellules CD4 totales et la charge virale du modèle avec cellules quiescentes sont beaucoup plus proches des valeurs moyennes observées dans [20, 21].

Paramètres	Signification	Valeurs
$\alpha$	Taux d'activation des cellules $Q$ ( $\text{jour}^{-1}$ )	0.042
$\lambda$	Taux de production des cellules $Q$ ( $\text{ml}^{-1}$ )	13.73
$\mu_{T^*}$	Taux de mortalité des cellules $T^*$ ( $\text{jour}^{-1}$ )	0.67
$\pi$	Nombre de virions produits par une cellule $T^*$	104
$\mu_T$	Taux de mortalité des cellules $T$ ( $\text{jour}^{-1}$ )	0.12
$\eta$	Efficacité du traitement	[0,1]
$\gamma$	Taux d'infection des cellules par virion $T$ ( $\text{mm}^3 \text{ jours}^{-1}$ )	0.05
$\mu_Q$	Taux de mortalité des cellules $Q$ ( $\text{jour}^{-1}$ )	0.00014
$\mu_V$	Éradication des virions ( $\text{jour}^{-1}$ )	30
$\rho$	Taux de revenir à l'état de repos ( $\text{jour}^{-1}$ )	0.017
$\omega$	Proportion de virions infectieux	0.2

Tableau 3.1. Paramètres et valeurs du modèle (3.3).

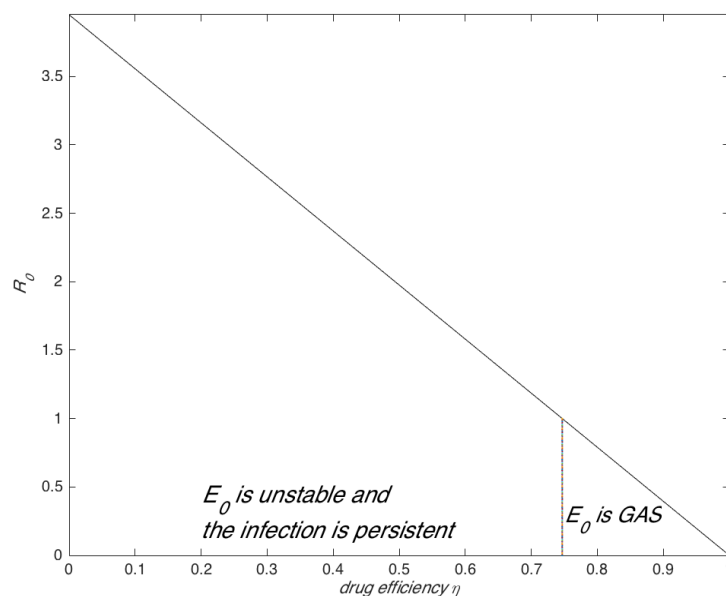


FIGURE 3.2 – Le nombre de reproduction de base  $R_0$  en fonction de l'efficacité du médicament  $\eta$ .

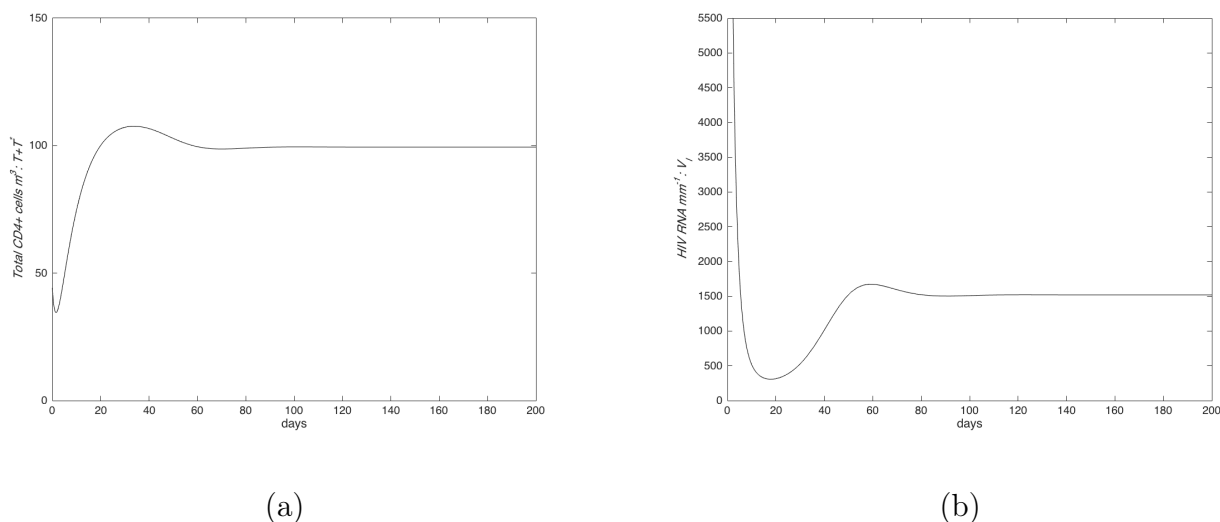
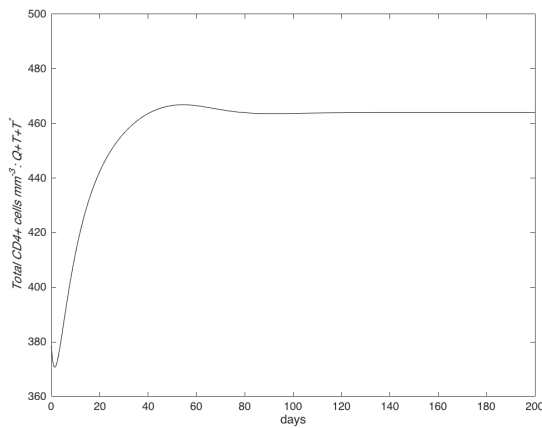
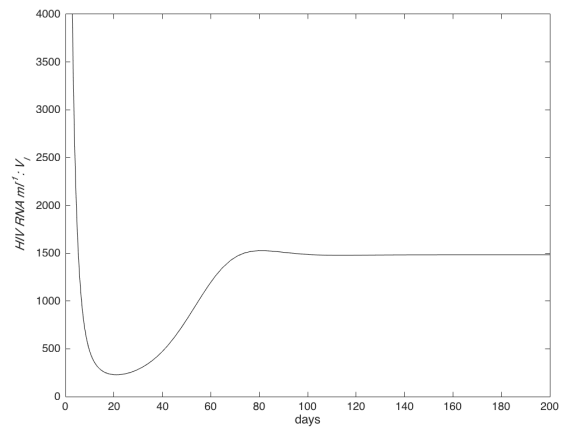


FIGURE 3.3 – Le modèle sans cellules quiescentes : (a) nombre total de cellules CD4 et (b) la charge virale lorsque  $\eta = 0,7$ .

Dans le cas où la fonction d'efficacité du médicament  $\eta(t)$  est périodique, nous effectuons nos simulations en prenant  $e = 0,9$  et  $p = 0,25$  avec une période  $\tau = 1$  jour (voir la figure 6). La valeur seuil  $R_0 = 1$  jouée par le nombre de reproduction de base  $R_0$  dans le cas d'une efficacité constante, qui détermine le succès ou l'échec du traitement, est ici jouée par le rayon spectral  $\sigma(C(e, p))$ . Dans la Fig. 5, nous avons tracé le rayon spectral  $\sigma(C(e, p))$  en fonction de  $(e, p)$ . En rouge est la région où  $\sigma(C(e, p)) < 1$ , ce qui signifie que l'infection est éradiquée.



(a)



(b)

FIGURE 3.4 – Le modèle avec cellules quiescentes : (a) nombre total de cellules CD4 et (b) la charge virale lorsque  $\eta = 0, 7$ .

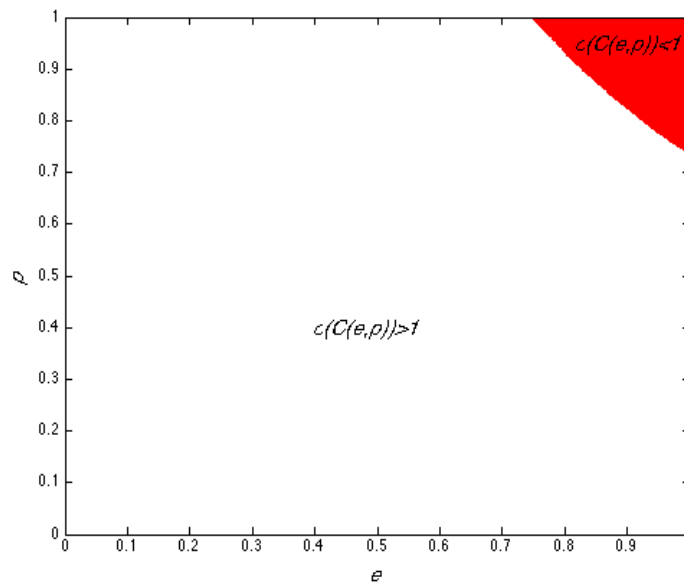


FIGURE 3.5 – Fig. 5. (Couleur en ligne) Le rayon spectral  $\sigma(C(e, p))$  en fonction de l'efficacité  $e$  et de la durée du traitement  $p$ . En rouge est la région où  $\sigma(C(e, p)) < 1$  et en blanc est la région où  $\sigma(C(e, p)) > 1$ .

Comme prévu d'après le Théorème 3.4.2 la Fig. 6 montre que le modèle (3.37) a une orbite périodique de la charge virale avec une moyenne environ 6400 copies/ml. Si nous désignons par  $\bar{\eta}$  la valeur moyenne de  $\eta(t)$ , alors

$$\bar{\eta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \eta(t) dt = \frac{ep}{\tau} = 0.225.$$

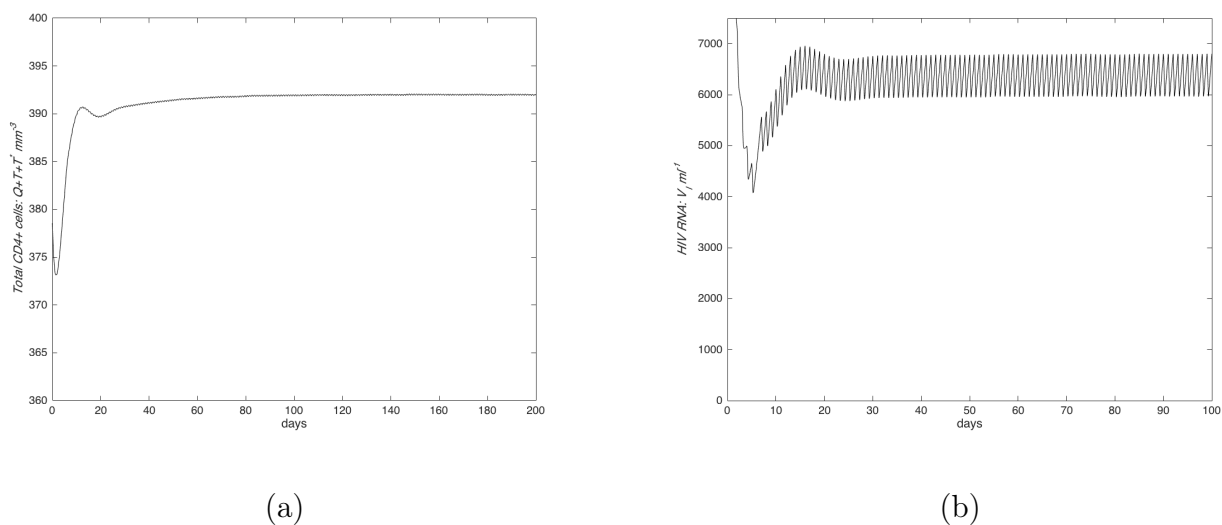


FIGURE 3.6 – Simulation du nombre total de cellules CD4 (a) et de la charge virale (b) dans le cas d'une efficacité médicamenteuse périodique où  $e = 0,9$  et  $p = 0,25$ .

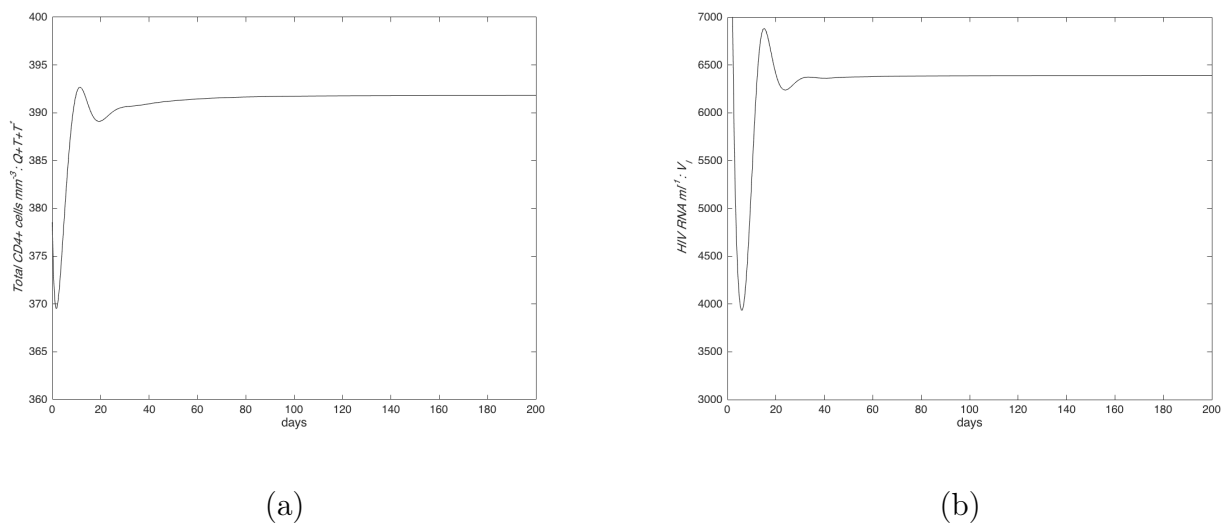
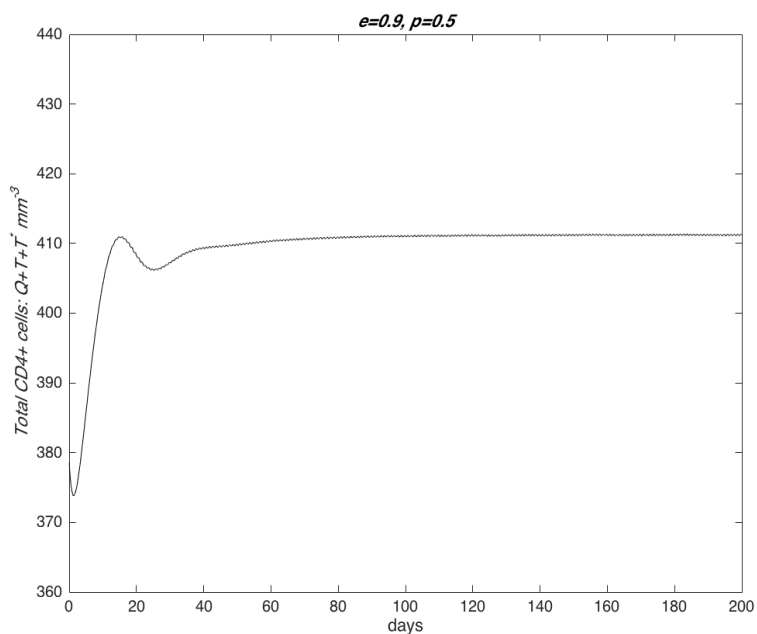
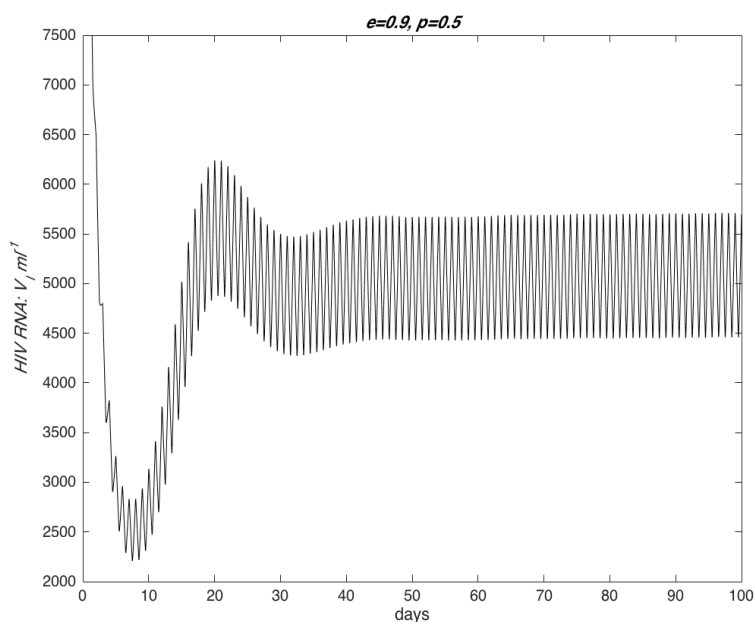


FIGURE 3.7 – Nombre total de cellules CD4 (a) et charge virale (b) en cas d'efficacité constante du médicament  $\eta = 0,225$ .

Dans la Fig. 7, on donne une comparaison avec le modèle d'efficacité constante. Les simulations numériques de (3.3) avec  $\eta = 0.225$  montrent que la charge virale  $V_I(t)$  atteint sa valeur d'état  $\bar{V}_I = 6400 \text{ copies/ml}$ . Comme dans [11, 56], le modèle à une efficacité de médicament constante peut alors utiliser pour estimer les valeurs moyennes des cellules CD4 et la charge virale du modèle périodique.

Si on augmente la durée active du médicament à la valeur  $p = 0,5$  (l'efficacité  $e$  est maintenue égale à  $0,9$ ), Les Fig. 8 et 9 montrent une augmentation du nombre total de cellules CD4



FIGURE 3.8 – Nombre total de cellules CD4 dans le cas où  $p = 0,5$ .FIGURE 3.9 – Charge virale dans le cas où  $p = 0,5$ .

et une réduction de la taille du bloc de la charge virale. Cet exemple peut simuler le fait que si un individu infecté manque chaque dose de médicament ( $p = 0,25$  est la demi-durée de  $p = 0,5$ ), ce qui alors entraîne une augmentation de la valeur moyenne de la charge virale ainsi qu'une diminution du nombre total de cellules CD4. Comme indiqué dans [10, 56, 71] pour un modèle apparenté, on peut déduire que le non-respect du protocole de traitement est un facteur important de son échec.

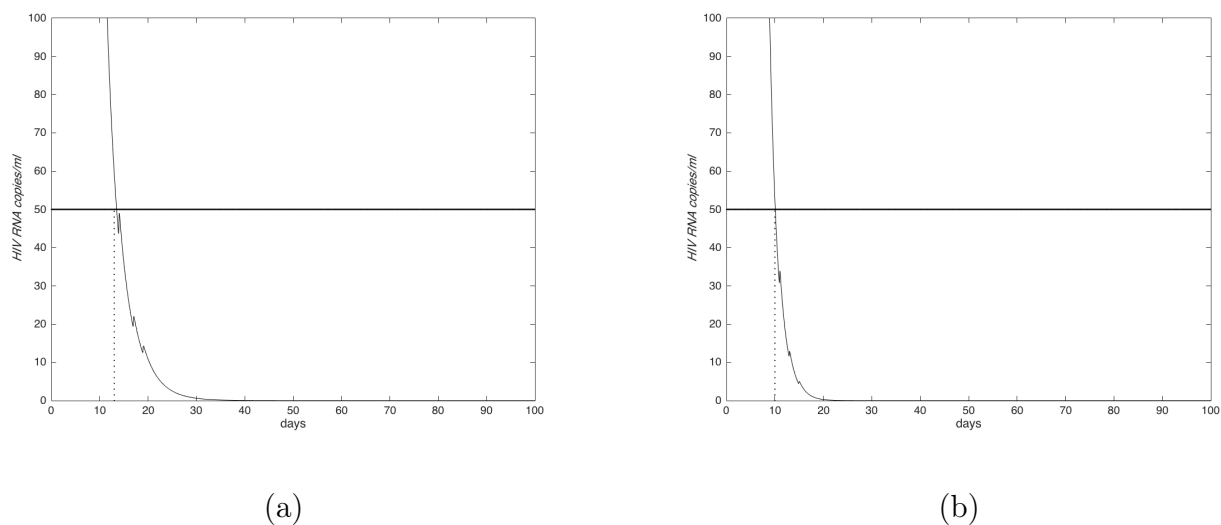


FIGURE 3.10 – Charge virale lorsque  $e = 0,84$  et  $p = 0,89$  (a) et  $e = 0,96$  (b),  $p$  est fixé : on remarque que la charge virale passe sous la limite de détection (50 copies / ml) après 15 jours dans le premier cas et 10 jours dans le second cas.

Dans la Fig. 10, nous simulons le cas où  $e = 0,84$  et  $p = 0,89$ , ce qui correspondent à une valeur de  $\sigma(C(e, p)) = 0,98 < 1$ . D'après le Lemme 3.4.1, l'équilibre non infecté  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable et l'infection est alors éradiquée. Dans la Fig. 10(a) on remarque que la charge virale passe en dessous de la limite de détection (50 copies/ml) 15 jours après le début du traitement. Si on augmente l'efficacité  $e$  à la valeur  $e = 0,96$ , on obtient le graphique de la Fig. 10 (b) qui montre que l'infection est éradiquée après seulement 10 jours.

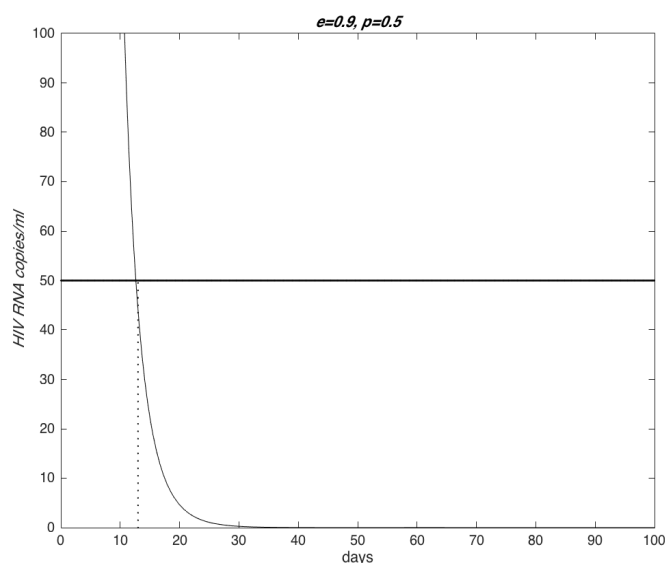


FIGURE 3.11 – Charge virale lorsque  $e = 0,84$  et  $p = 0,95$  : on remarque que l'infection est éradiquée ( $V_I < 50$  copies / ml) après 13 jours.

Dans la Fig. 11, on augmente la durée du traitement à  $p = 0,95$ , l'infection est éradiquée après 13 jours. Ces simulations numériques confirment les résultats énoncés par le Théorème 4.3, c'est-à-dire que si le traitement est plus efficace ou dure plus longtemps, l'infection est éradiquée plus rapidement.

### 3.6 Conclusion

Dans ce travail, on revisite le modèle de [20, 21] qui constitue une classe de cellules quiescentes. L'analyse de stabilité montre que si le nombre de reproduction de base  $R_0 < 1$ , alors le point d'équilibre non infecté  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable et l'infection est éradiquée et si  $R_0 > 1$ , alors le point d'équilibre infecté  $\bar{E}$  est globalement asymptotiquement stable. Les simulations numériques montrent qu'il existe un seuil d'efficacité du médicament  $\eta = 0,74$  (ce qui correspond à une efficacité environ 74%) au-dessous de laquelle le traitement a échoué et au-dessus de laquelle il réussit.

Dans le cas où la fonction d'efficacité du médicament  $\eta(t)$  est périodique et de type bang-bang, on a montré que si le rayon spectral  $\sigma(C(e, p)) < 1$ , où  $e$  et  $p$  sont respectivement l'efficacité du traitement et la durée active du médicament et  $C(e, p)$  est la matrice de monodromie du système linéarisé, alors l'équilibre non infecté  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable et lorsque  $\sigma(C(e, p)) > 1$  le système admet au moins une solution périodique. Les simulations numériques montrent que la condition de stabilité ci-dessus, qui correspond à l'éradication de l'infection, est une petite région du carré  $[0, 1][0, 1]$ . On déduit que le virus pourrait être éradiqué si le traitement antirétroviral est assez puissant et dure plus longtemps [11, 56]. Nous avons également prouvé que  $\sigma(C(e, p))$  est une fonction décroissante de  $e$  et  $p$ , ce qui signifie que si un traitement réussit, alors beaucoup plus efficace ou plus dure doit éradiquer l'infection plus rapidement. Dans le cas où le traitement échoue, les résultats des simulations numériques montrent que la diminution de la durée active du médicament entraîne une diminution du nombre total de cellules CD4 et une augmentation de la taille de bloc de la charge virale. Si on suppose que la fréquence d'administration du médicament est directement liée à la durée active du médicament, on peut déduire que le niveau de conformité aux traitements antirétroviraux est l'un des déterminants essentiels de la réussite du traitement.

Dans cet article, nous n'avons pas examiné le cas où le traitement prend en compte l'effet des inhibiteurs de protéase (IP). Ceci peut être fait en introduisant une fonction périodique  $\eta_{PI}(t)$  dans le modèle (4.2). De plus, l'effet des cellules infectées de manière latente peut être incorporé en utilisant des équations différentielles à retard au lieu des équations différentielles ordinaires. Ceci nécessite une étude plus approfondie.

# Chapitre 4

## Modèle à retard

### 4.1 Introduction

Dans le modèle (3.2), l'interaction entre des populations est supposée instantanée alors qu'en réalité cette interaction se fait toujours avec un temps retard. Pour tenir compte de "l'histoire biologique" de la population, Herz et al. [25] et Perelson et al. [49] se sont intéressés à la phase intracellulaire du cycle de vie du VIH et le retard intracellulaire qui est le temps nécessaire pour qu'une cellule  $CD4^+$  nouvellement infectée commence à produire des virus. Ce qui a attiré l'attention de nombreux chercheurs (voir [7, 15, 37–39, 41, 42, 68, 69]).

Motivé par Herz et al. [25] et Perelson et al. [49], dans ce chapitre, on ajoute un retard discret dans le modèle (3.2) décrivant le temps entre l'entrée du virus dans une cellule cible  $T$  et la production de nouvelles particules virales. Le système qu'on se propose d'étudier est le suivant :

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T(t) - \alpha Q(t) - \mu_Q Q(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q(t) - (1 - \eta)\gamma T(t)V_I(t) - \rho T(t) - \mu_T T(t) \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta)\gamma e^{-m\tau} T(t - \tau)V_I(t - \tau) - \mu_{T^*} T^*(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_I(t) \\ \frac{dV_{NI}(t)}{dt} = (1 - \omega) \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_{NI}(t) \end{cases} \quad (4.1)$$

où  $\tau$  est le temps entre l'entrée du virus dans une cellule cible et la production de nouveaux virus, ce temps s'appelle le retard.  $m$  est le taux de mortalité pour les cellules infectées mais pas encore productrices de virus. Ainsi, la probabilité de survivre à la période de temps de  $t - \tau$  à  $t$  est  $e^{-m\tau}$  (voir Dixit and Perelson [15] and Herz et al. [25]). Tous les paramètres sont les mêmes que dans le modèle (3.2). Comme les quatre premières équations du système (4.1) sont indépendantes de  $V_{NI}$ , la dynamique du système (4.1) est déterminée par le sous-système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T(t) - \alpha Q(t) - \mu_Q Q(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q(t) - (1 - \eta)\gamma T(t)V_I(t) - \rho T(t) - \mu_T T(t) \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta)\gamma e^{-m\tau} T(t - \tau)V_I(t - \tau) - \mu_{T^*} T^*(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_I(t) \end{cases} \quad (4.2)$$

à laquelle nous associons les données initiales :

$$Q(\theta) = \phi_1(\theta), \quad T(\theta) = \phi_2(\theta), \quad T^*(\theta) = \phi_3(\theta), \quad V_I(\theta) = \phi_4(\theta),$$

où  $(\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4) \in X_+$  tel que  $X_+ = C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^4)$  est l'espace Banach des fonctions continues de  $[- \tau, 0]$  dans  $\mathbb{R}_+^4$ . D'autre part, pour que l'infection commence, il devrait y avoir des cellules infectées ou des virus. Donc, sans perte de généralité, il suffit de considérer (4.2) avec les données initiales :

$$(\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4) \in \tilde{X}_+ = \{(\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4) \in X_+ : \phi_i(0) > 0, i = 1, 2, 3, 4\}. \quad (4.3)$$

Il est bien connu d'après la théorie fondamentale des équations différentielles fonctionnelles (Théorème 1.3.2), en suivant les mêmes étapes de la preuve du Théorème 3.1.1, on peut montrer que le système (4.2) a une solution positive unique  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  défini sur  $[0, +\infty)$  et satisfaisant la condition initiale (4.3).

On montre que si le nombre de reproduction de base  $R_0 < 1$ , le point d'équilibre sans infection est globalement asymptotiquement stable c'est-à-dire que l'infection est éradiquée. Le point d'équilibre infecté est globalement asymptotiquement stable lorsque  $R_0 > 1$ .

Dans cette section, on étudie l'analyse de stabilité des points d'équilibres du système (4.2). Le modèle (4.2) a un point d'équilibre sans infection  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$ , où

$$Q_0 = \frac{\lambda(\rho + \mu_T)}{\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T}, \quad T_0 = \frac{\alpha\lambda}{\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T}.$$

En suivant [14], définissons le nombre de reproduction de base  $R_0$  du système (4.2). Linéarisation du système (4.2) autour de point d'équilibre  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$ , on obtient le système linéaire suivant dans la phase d'invasion de la maladie :

$$\begin{pmatrix} \frac{dx_3(t)}{dt} \\ \frac{dx_4(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & (1 - \eta)\gamma e^{-m\tau} T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix},$$

où les variables  $x_3(t)$  et  $x_4(t)$ , correspondent à  $T^*(t)$  et  $V_I(t)$  respectivement, dénotent la perturbation de la densité de  $T^*(t)$  et  $V_I(t)$  respectivement telles que la distribution initiale de  $x_3(t)$  et  $x_4(t)$  est  $\phi(\theta) = (x_3(\theta), x_4(\theta))$ . Dans le cas sans nouvelle infection cette population

donnée par  $e^{-Ct}\phi$ , où  $C = \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix}$ .

Si la nouvelle infection atteint à  $t = 0$ , la distribution totale sera :

$$\begin{aligned} L\phi &= \int_0^\infty \begin{pmatrix} 0 & (1-\eta)\gamma e^{-m\tau}T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} e^{-Ct}\phi dt \\ &= \begin{pmatrix} 0 & (1-\eta)\gamma e^{-m\tau}T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix}^{-1} \phi. \end{aligned}$$

Le nombre de reproduction de base  $R_0$  du système (4.2) :

$$\begin{aligned} R_0 &= \sigma(L) = \sigma \left( \begin{pmatrix} 0 & (1-\eta)\gamma e^{-m\tau}T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\mu_{T^*}\pi & \mu_V \end{pmatrix}^{-1} \right) \\ &= \frac{\omega\pi\gamma(1-\eta)e^{-m\tau}T_0}{\mu_V} \\ &= \frac{\alpha\lambda\omega\pi\gamma(1-\eta)e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T)}. \end{aligned}$$

où  $\sigma(L)$  est le rayon spectral de  $L$ . Si  $R_0 > 1$  le système (4.2) a un point d'équilibre infecté  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  où

$$\begin{aligned} \bar{Q} &= \frac{\lambda(1-\eta)\gamma\omega\pi e^{-m\tau} + \rho\mu_V}{(1-\eta)\gamma\omega\pi e^{-m\tau}(\alpha + \mu_Q)}, \quad \bar{T} = \frac{\mu_V}{(1-\eta)\gamma\omega\pi e^{-m\tau}}, \\ \bar{T}^* &= \frac{\alpha\lambda e^{-m\tau}}{\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \quad \bar{V}_I = \frac{\alpha\lambda\omega\pi e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right). \end{aligned} \quad (4.4)$$

## 4.2 Stabilité locale

La stabilité locale des points d'équilibre de système (4.2) est obtenue par linéarisation. Après linéarisation on obtient l'équation caractéristique :

$$\begin{aligned} &(\zeta + \alpha + \mu_Q) [(\zeta + (1-\eta)\gamma V_I + \rho + \mu_T) \times \{\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*})\zeta \\ &+ \mu_V\mu_{T^*} - \omega\pi\mu_{T^*}(1-\eta)\gamma T e^{-m\tau} e^{-\zeta\tau}\} + \omega\pi\mu_{T^*}(1-\eta)^2\gamma^2 T V_I e^{-m\tau} e^{-\zeta\tau}] \\ &- \alpha\rho \{\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*})\zeta + \mu_V\mu_{T^*} - \omega\pi\mu_{T^*}(1-\eta)\gamma T e^{-m\tau} e^{-\zeta\tau}\} = 0. \end{aligned} \quad (4.5)$$

**Théorème 4.2.1.** (i) Si  $R_0 < 1$ , l'équilibre sain  $E_0$  est localement asymptotique stable.

(ii) Si  $R_0 > 1$ , l'équilibre sain  $E_0$  est instable.

*Preuve.* Pour le point d'équilibre  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$ , l'équation caractéristique (4.5) sera

sous la forme :

$$\begin{aligned} & \{\zeta^2 + (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T) \zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T\} \\ & \times \{\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*}) \zeta + \mu_V\mu_{T^*} - \mu_V\mu_{T^*}R_0e^{-\zeta\tau}\} = 0. \end{aligned} \quad (4.6)$$

On a tous les coefficients du polynôme

$$\{\zeta^2 + (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T) \zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T\},$$

sont positifs, alors d'après le critère de Routh-Hurwitz (Théorème 1.5.2) le polynôme (4.6) admet deux racines ont des parties réelles négatives. Les autres racines sont déterminées par les solutions de l'équation suivante :

$$\{\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*}) \zeta + \mu_V\mu_{T^*} - \mu_V\mu_{T^*}R_0e^{-\zeta\tau}\} = 0. \quad (4.7)$$

Pour  $\tau = 0$ , l'équation (4.7) devient

$$\{\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*}) \zeta + \mu_V\mu_{T^*} (1 - R_0)\} = 0. \quad (4.8)$$

Si  $R_0 < 1$ , tous les coefficients de l'équation (4.8) sont non négatifs. Alors si  $\tau = 0$ , les racines de (4.8) ont des parties réelles négatives. Si  $\tau > 0$  on suppose que (4.7) a une racine imaginaire pure  $z = ix$  ( $x > 0$ ). En Séparant la partie réelle et imaginaire, on obtient

$$\begin{aligned} \mu_V\mu_{T^*}R_0 \cos(x\tau) &= \mu_V\mu_{T^*} - x^2, \\ -\mu_V\mu_{T^*}R_0 \sin(x\tau) &= (\mu_V + \mu_{T^*})x, \end{aligned}$$

ce qui implique

$$F(x) = x^4 + (\mu_V^2 + \mu_{T^*}^2) x^2 + \mu_V^2\mu_{T^*}^2 (1 - R_0) = 0. \quad (4.9)$$

Si  $R_0 < 1$  alors  $\mu_V^2\mu_{T^*}^2(1 - R_0) > 0$ . Donc l'équation (4.9) admet des racines non positives. Ce qui montre que l'équation (4.8) n'a pas de racine imaginaire pure  $z = ix$  ( $x > 0$ ). Par conséquent, toutes les racines de (4.8) ont des parties réelles négatives à condition que  $R_0 < 1$ . Ainsi,  $E_0$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau \geq 0$ .

Si  $R_0 > 1$ , on définit

$$g(\zeta) = \{\zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*}) \zeta + \mu_V\mu_{T^*} - \mu_V\mu_{T^*}R_0e^{-\zeta\tau}\}.$$

Il est clair que  $g(0) = \mu_V\mu_{T^*}(1 - R_0) < 0$  et  $g(\zeta) \rightarrow +\infty$  quand  $\zeta \rightarrow +\infty$ . Par continuité, on déduit que  $g(\zeta) = 0$  admet au moins une racine réelle positive. D'où, le point d'équilibre  $E_0$  est instable pour  $R_0 > 1$ .  $\square$

L'équation caractéristique du système (4.2) au point d'équilibre  $\bar{E}$  est donnée par :

$$P(\zeta) + Q(\zeta)e^{-\zeta\tau} = 0, \quad (4.10)$$

où

$$P(\zeta) = \zeta^4 + a_1\zeta^3 + a_2\zeta^2 + a_3\zeta + a_4, \quad Q(\zeta) = b_0\zeta^2 + b_1\zeta + b_2, \quad (4.11)$$

et

$$\begin{aligned} a_1 &= \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \mu_V + \mu_{T^*} + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\ a_2 &= \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T + \mu_V\mu_{T^*} \\ &\quad + (\mu_V + \mu_{T^*}) \left(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\right), \\ a_3 &= (\mu_V + \mu_{T^*}) \left(\frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T\right) \\ &\quad + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}e^{-m\tau}}{(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_V\mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T), \\ a_4 &= \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}e^{-m\tau} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_V\mu_{T^*} (\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T), \\ b_0 &= -\mu_V\mu_{T^*}, \\ b_1 &= -\mu_V\mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T), \\ b_2 &= -\mu_V\mu_{T^*} (\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T). \end{aligned} \quad (4.12)$$

Lorsque  $\tau = 0$  l'équation (4.10) se réécrit sous la forme :

$$\zeta^4 + c_1\zeta^3 + c_2\zeta^2 + c_3\zeta + c_4 = 0,$$

telle que

$$\begin{aligned} c_1 &= \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \mu_V + \mu_{T^*} + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\ c_2 &= \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \\ &\quad + (\mu_V + \mu_{T^*}) \left(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\right), \\ c_3 &= (\mu_V + \mu_{T^*}) \left(\frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T\right) \\ &\quad + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}}{(\alpha+\mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\ c_4 &= \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \end{aligned}$$

D'après le Théorème 3.2.2, on a le résultat suivant :

**Théorème 4.2.2.** *Soient  $R_0 > 1$  et  $\tau = 0$ , alors l'équilibre  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable.*

En appliquant le Théorème 1.5.7 montrons la stabilité locale de  $\bar{E}$ .

**Théorème 4.2.3.** *Si  $R_0 > 1$ , le point d'équilibre infecté  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau \geq 0$ .*

*Preuve.* D'après le Théorème 3.2.2, si  $R_0 > 1$ , l'équilibre  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau = 0$ . Donc, il suffit de vérifier les hypothèses du Théorème 1.5.7. Supposons que  $\zeta = iy$  ( $y > 0$ ) soit une racine de l'équation caractéristique (4.10).



D'abord, comme  $P(iy)+Q(iy) = [y^4 - (a_2 + b_0)y^2 + a_4 + b_2] + i[-a_1y^3 + (a_3 + b_1)y] \neq 0$ , ce qui implique que la condition (i) du Théorème 1.5.7 est satisfaite.

On a

$$\begin{aligned}\overline{P(-iy)} &= y^4 - ia_1y^3 - a_2y^2 + ia_3y + a_4 = P(iy), \\ \overline{Q(-iy)} &= -b_0y^2 + ib_1y + b_2 = Q(iy),\end{aligned}$$

alors la condition (ii) du Théorème 1.5.7 est satisfaite.

D'après (4.11) et (4.12) on a

$$P(0) + Q(0) = a_4 + b_2 = \alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta)\gamma\mu_{T^*}e^{-m\tau} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \neq 0, \quad R_0 > 1,$$

donc, la condition (iii) du Théorème 1.5.7 est également satisfaite.

D'après (4.11) on a

$$\begin{aligned}\lim_{|\zeta| \rightarrow \infty} \left| \frac{P_2(\zeta, \tau)}{P_1(\zeta, \tau)} \right| &= \lim_{|\zeta| \rightarrow \infty} \left| \frac{b_0\zeta^2 + b_1\zeta + b_2}{\zeta^4 + a_1\zeta^3 + a_2\zeta^2 + a_3\zeta + a_4} \right| \\ &= \lim_{|\zeta| \rightarrow \infty} \left| \frac{b_0/\zeta^2 + b_1/\zeta^3 + b_2/\zeta^4}{1 + a_1/\zeta + a_2/\zeta^2 + a_3/\zeta + a_4/\zeta^4} \right| \\ &= \lim_{|h| \rightarrow 0} \left| \frac{b_0h^2 + b_1h^3 + b_2h^4}{1 + a_1h + a_2h^2 + a_3h + a_4h^4} \right| \\ &\leq \lim_{|h| \rightarrow 0} \left| \frac{b_0h^2}{1 + a_1h + a_2h^2 + a_3h + a_4h^4} \right| + \lim_{|h| \rightarrow \infty} \left| \frac{b_1h^3}{1 + a_1h + a_2h^2 + a_3h + a_4h^4} \right| \\ &\quad + \lim_{|h| \rightarrow 0} \left| \frac{b_2h^4}{1 + a_1h + a_2h^2 + a_3h + a_4h^4} \right| \\ &= 0. \quad (h = 1/\zeta),\end{aligned}$$

ce qui implique que la condition (iv) du Théorème 1.5.7 est également satisfaite.

Pour déterminer la stabilité du point d'équilibre  $\bar{E}$ , on a besoin de prouver que la fonction suivante n'a pas de racines réelles positive.

$$F(\zeta) \equiv |P(iy)|^2 - |Q(iy)|^2 = y^8 + A_1y^6 + A_2y^4 + A_3y^2 + A_4, \quad (4.13)$$

telle que

$$\begin{aligned}A_1 &= a_1^2 - 2a_2, \quad A_2 = a_2^2 + 2a_4 - 2a_1a_3 - b_0^2, \\ A_3 &= a_3^2 - 2a_2a_4 + 2b_0b_2 - b_1^2, \quad A_4 = a_4^2 - b_2^2.\end{aligned}$$

L'équation (4.13) n'a pas de racines réelles positives si  $A_1, A_2, A_3$  et  $A_4$  sont tous positifs.

On va déterminer maintenant les signes de ces coefficients. On réarrange les termes de  $A_1$  on peut obtenir :

$$A_1 = (\alpha + \mu_Q)^2 + \left( \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right)^2 + \mu_V^2 + \mu_{T^*}^2 + 2\alpha\rho.$$

Comme  $R_0 > 1$ , alors  $A_1 > 0$ . On va étudier maintenant le signe l'expression de  $A_2$  :

$$\begin{aligned} A_2 &= \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T + \mu_V\mu_{T^*} \right. \\ &\quad \left. + (\mu_V + \mu_{T^*}) \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \right]^2 \\ &\quad + 2 \left[ \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}e^{-m\tau} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_V\mu_{T^*}(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T) \right] \\ &\quad - 2 \left[ \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \mu_V + \mu_{T^*} + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right] \\ &\quad \times \left[ (\mu_V + \mu_{T^*}) \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right) \right. \\ &\quad \left. + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}e^{-m\tau}}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_V\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T) \right] - (\mu_V\mu_{T^*})^2, \\ &= \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right]^2 \\ &\quad + 2\mu_V\mu_{T^*} \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right] \\ &\quad + (\mu_V + \mu_{T^*})^2 \left[ \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]^2 \\ &\quad + 2 \left[ \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}e^{-m\tau} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_V\mu_{T^*}(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T) \right] \\ &\quad - 2\mu_V\mu_{T^*} \left[ \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]^2 \\ &\quad - 2(\mu_V + \mu_{T^*})^2 \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right] \\ &= \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right]^2 \\ &\quad (\mu_V^2 + \mu_{T^*}^2) \left[ \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]^2 \\ &\quad - 2(\mu_V^2 + \mu_{T^*}^2) \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right], \\ &> 2(\mu_V^2 + \mu_{T^*}^2) \left[ (\alpha + \mu_Q)(\rho + \mu_T) + (\alpha + \mu_Q) \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right] \\ &\quad - 2(\mu_V^2 + \mu_{T^*}^2) \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right] \\ &= 2\alpha\rho(\mu_V^2 + \mu_{T^*}^2). \end{aligned}$$

Ce qui implique que  $A_3 > 0$ .

On détermine maintenant le signe de  $A_3$  :

$$\begin{aligned}
A_3 &= \left[ (\mu_V + \mu_{T^*}) \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right) \right. \\
&\quad \left. + \mu_V\mu_{T^*} \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T \right) \right]^2 \\
&\quad - 2 \left[ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right) + \mu_V\mu_{T^*} \right. \\
&\quad \left. + (\mu_V + \mu_{T^*}) \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) \right] \\
&\quad \times \left[ \mu_V\mu_{T^*} \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right) \right] \\
&\quad + 2(\mu_V\mu_{T^*})^2 (\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T) - (\mu_V\mu_{T^*})^2 (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)^2 \\
&= (\mu_V + \mu_{T^*})^2 \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right]^2 \\
&\quad + (\mu_V\mu_{T^*})^2 \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T \right]^2 \\
&\quad - 2\mu_V\mu_{T^*} \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right]^2 \\
&\quad - 2(\mu_V\mu_{T^*})^2 \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right] - (\mu_V\mu_{T^*})^2 (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)^2 \\
&= (\mu_V^2 + \mu_{T^*}^2) \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right]^2 \\
&\quad + (\mu_V\mu_{T^*})^2 \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right]^2 \\
&\quad + 2(\mu_V\mu_{T^*})^2 (\rho + \mu_T) \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right].
\end{aligned}$$

Rappelons que  $R_0 > 1$ , ce qui nous donne  $A_3 > 0$ .

Finalement, On détermine le signe de  $A_4$  :

$$\begin{aligned}
A_4 &= \left( \alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_{T^*}e^{-m\tau} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right)^2 \\
&\quad + 2\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta)\gamma\mu_V\mu_{T^*}^2e^{-m\tau} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) (\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T).
\end{aligned}$$

Comme  $R_0 > 1$ , alors  $A_4 > 0$ . D'où, toutes les coefficients de  $F(\zeta)$  sont tous non négatifs. Ainsi, l'équation (4.13) n'a pas de racines réelles positives. D'après le Théorème 1.5.7 et le Théorème 3.2.2 on déduit que le point d'équilibre  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau \geq 0$ .  $\square$

### 4.3 Stabilité globale

**Lemme 4.3.1.** *Pour toute solution positive  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  du système (4.2) avec (4.3) on a :*

(i)

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} F(t) \leq \frac{\lambda e^{-m\tau}}{\mu}, \quad \limsup_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu \mu_V},$$

tel que  $F(t) = e^{-m\tau} Q(t) + e^{-m\tau} T(t) + T^*(t + \tau)$  et  $\mu = \min(\mu_Q, \mu_T, \mu_{T^*})$ .

(ii)

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} Q(t) \geq m_1, \quad \liminf_{t \rightarrow +\infty} T(t) \geq m_2,$$

tel que  $m_1 = \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q}$  et  $m_2 = \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q) \left( (1-\eta) \gamma \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu \mu_V} + \rho + \mu_T \right)}$ .

**Preuve.** (i) Soit  $\mu = \min(\mu_Q, \mu_T, \mu_{T^*})$ . D'après le system (4.2), on a

$$\begin{aligned} \frac{dF(t)}{dt} &= \lambda e^{-m\tau} - \mu_Q e^{-m\tau} Q(t) - \mu_T e^{-m\tau} T(t) - \mu_{T^*} e^{-m\tau} T^*(t + \tau) \\ &\leq \lambda e^{-m\tau} - \mu (e^{-m\tau} Q(t) + e^{-m\tau} T(t) + e^{-m\tau} T^*(t + \tau)) \\ &= \lambda e^{-m\tau} - \mu F(t), \end{aligned}$$

le principe de comparaison implique que

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} F(t) \leq \frac{\lambda e^{-m\tau}}{\mu}. \quad (4.14)$$

Soit  $\epsilon > 0$ , alors d'après (4.14) il existe  $T_\epsilon > 0$  tel que pour tout  $t \geq T_\epsilon$  :

$$T^*(t) \leq \frac{\lambda e^{-m\tau}}{\mu} + \epsilon,$$

alors de la quatrième équation du système (4.2) on obtient

$$\frac{dV_I(t)}{dt} \leq \omega \pi \mu_{T^*} \left( \frac{\lambda e^{-m\tau}}{\mu} + \epsilon \right) - \mu_V V_I(t),$$

pour tout  $t \geq T_\epsilon$ , le principe de comparaison nous donne

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu \mu_V}. \quad (4.15)$$

(ii) D'après la première équation du système (4.2), on a

$$\frac{dQ(t)}{dt} \geq \lambda - (\alpha + \mu_Q) Q(t).$$

Par le principe de comparaison on obtient

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} Q(t) \geq \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q} = m_1. \quad (4.16)$$

Maintenant, soit  $\epsilon_1 > 0$  fixé. Du (4.15) et (4.16) il existe  $T_{\epsilon_1} > 0$  tel que pour tout  $t \geq T_{\epsilon_1}$ ,

$$Q(t) \geq m_1 - \epsilon_1 \quad V_I(t) \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu \mu_V} + \epsilon_1 = M. \quad (4.17)$$

En utilisant la deuxième équation du système (4.2) et (4.17) on trouve

$$\frac{dT(t)}{dt} \geq \alpha (m_1 - \epsilon_1) - ((1 - \eta)\gamma M + \rho + \mu_T) T(t),$$

Donc comme  $\epsilon_1$  est arbitrairement petit :

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} T(t) \geq \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q) \left( (1 - \eta)\gamma \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu \mu_V} + \rho + \mu_T \right)} = m_2.$$

□

Le théorème suivant montre que si  $R_0 < 1$  l'équilibre non infecté  $E_0$  du système (4.2) est globalement asymptotiquement stable.

**Théorème 4.3.1.** *Le point d'équilibre non infecté  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .*

*Preuve.* Définissons l'ensemble suivant :

$$B = \{(\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4) \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^4) : \phi_1 \leq Q_0, \phi_2 \leq T_0\}.$$

Soit  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  une solution positive de (4.2). D'après le théorème 3.3.1, on a

$$Q(t) \leq Q_0, \quad T(t) \leq T_0, \quad \forall t \geq 0. \quad (4.18)$$

Donc  $B$  est positivement invariant par rapport au système (4.2). Définissons la fonction :

$$L(t) = T^* + \frac{1}{\omega \pi} V_I + (1 - \eta)\gamma \int_{t-\tau}^t T(s) V_I(s) ds.$$

Alors, la dérivée au long de trajectoires (4.2) est

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= (1 - \eta)\gamma T V_I - \frac{\mu_V}{\omega \pi} V_I \\ &\leq \frac{\mu_V}{\omega \pi} \left( \frac{\omega \pi (1 - \eta)\gamma T_0}{\mu_V} - 1 \right) V_I \end{aligned}$$

$$= \frac{\mu_V}{\omega\pi} (R_0 - 1) V_I < 0. \quad (4.19)$$

pour  $R_0 < 1$ ,  $L$  est alors une fonction de Lyapunov sur  $B$ . Définissons maintenant l'ensemble :

$$E = \left\{ (\phi, \psi, \theta, \xi) \in B : \frac{dL}{dt}(\phi, \psi, \theta, \xi) = 0 \right\}$$

et notons par  $M$  le plus grand ensemble invariant par rapport au système (4.2) inclus dans  $E$ . Il est clair que  $(Q_0, T_0, 0, 0) \in M$ , par suite  $M$  n'est pas vide.

Soit  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in M$  et on désignera par  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  la solution correspondante. Comme  $M$  est invariant on a  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t)) \in M$  pour tout  $t > 0$ , donc  $\frac{dL}{dt} = 0$  et par (4.19)  $V_I(t) = 0$  pour tout  $t > 0$ . La troisième équation de (4.2) et le principe de comparaison (Théorème 1.2.7 b) ii) implique alors que  $T^*(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$  et par suite  $Q(t) \rightarrow Q_0$  et  $T(t) \rightarrow T_0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ . Maintenant, par l'invariance de  $M$  on a  $Q(t) = Q_0$ ,  $T(t) = T_0$  pour tout  $t > 0$ . Donc  $M = \{E_0\} = \{(Q_0, T_0, 0, 0)\}$ , c'est-à-dire,  $E_0$  est globalement attractif pour toute solution positive. Enfin, puisque  $E_0$  est localement asymptotiquement stable (Théorème 4.1.1), le principe d'invariance de LaSalle (Théorème 1.5.8) implique que  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

On va maintenant montrer la stabilité globale du point d'équilibre  $\bar{E}$ . Définissons :

$$\begin{aligned} A &= \alpha Q_0 > 0, \\ B &= \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1} - \rho m_2 \frac{\bar{Q}}{Q_0} - \alpha m_1 - \mu_T m_2 + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2(\alpha + \mu_Q)}, \\ C &= -\frac{\alpha \lambda \bar{T}}{m_2(\alpha + \mu_Q)} < 0. \end{aligned}$$

**Théorème 4.3.2.** *Si  $R_0 > 1$  et  $\frac{-B - \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \leq R_0 \leq \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}$  alors le point d'équilibre infecté  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  est globalement asymptotiquement stable.*

*Preuve.* Définissons la fonction de Lyapunov  $L$  comme suivante :

$$\begin{aligned} L &= \left( Q - \bar{Q} - \bar{Q} \ln \frac{Q}{\bar{Q}} \right) + \left( T - \bar{T} - \bar{T} \ln \frac{T}{\bar{T}} \right) \\ &+ \left( T^* - \bar{T}^* - \bar{T}^* \ln \frac{T^*}{\bar{T}^*} \right) + \frac{1}{\omega\pi} \left( V_I - \bar{V}_I - \bar{V}_I \ln \frac{V_I}{\bar{V}_I} \right) \\ &+ (1 - \eta) \gamma \int_{t-\tau}^t \left[ T(s) V_I(s) - \bar{T} \bar{V}_I - \bar{T} \bar{V}_I \ln \frac{T(s) V_I(s)}{\bar{T} \bar{V}_I} \right] ds. \end{aligned}$$

Du système (4.2) on obtient :

$$\dot{L} = (\lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q) \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right) + (\alpha Q - (1 - \eta) \gamma T V_I - \rho T - \mu_T T) \left( 1 - \frac{\bar{T}}{T} \right)$$

$$\begin{aligned}
& + ((1 - \eta)\gamma T(t - \tau)V_I(t - \tau) - \mu_{T^*}T^*) \left(1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*}\right) + \frac{1}{\omega\pi} (\omega\mu_{T^*}\pi T^* - \mu_V V_I) \left(1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I}\right) \\
& + (1 - \eta)\gamma T(t)V_I(t) - (1 - \eta)\gamma T(t - \tau)V_I(t - \tau) + (1 - \eta)\gamma \bar{T}\bar{V}_I \ln \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)}{T(t)V_I(t)},
\end{aligned}$$

où  $\dot{\phantom{x}}$  désigne l'opérateur dérivation par rapport au temps  $t$ . Maintenant comme  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  est un point d'équilibre du système (4.2), par la première équation de (4.2) on a  $\lambda = (\alpha + \mu_Q)\bar{Q} - \rho\bar{T}$ , en remplaçant cette dernière expression de  $\lambda$  dans la deuxième équation de (3.29) on obtient :

$$\begin{aligned}
\dot{L} &= -(\alpha + \mu_Q)Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T\frac{\bar{Q}}{Q} + \alpha Q - \mu_T T - \alpha Q\frac{\bar{T}}{T} + (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I \\
& + \mu_T\bar{T} - (1 - \eta)\gamma T(t - \tau)V_I(t - \tau)\frac{\bar{T}^*}{T^*} + \mu_{T^*}\bar{T}^* - \frac{\mu_V}{\omega\pi}V_I - \mu_{T^*}T^*\frac{\bar{V}_I}{V_I} + \frac{\mu_V}{\omega\pi}\bar{V}_I \\
& + (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I \ln \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)}{T(t)V_I(t)}
\end{aligned}$$

Comme  $(1 - \eta)\gamma\bar{T} = \frac{\mu_V}{\omega\pi}$  and  $(1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I = \mu_{T^*}\bar{T}^* = \frac{\mu_V}{\omega\pi}\bar{V}_I$ , alors

$$\begin{aligned}
\dot{L} &= -(\alpha + \mu_Q)Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T\frac{\bar{Q}}{Q} \\
& + 2\alpha Q - \alpha Q\frac{\bar{T}}{T} - \alpha Q\frac{T}{\bar{T}} - \alpha Q + \alpha Q\frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + \mu_T\bar{T} \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)\bar{T}^*}{\bar{T}V_I T^*} + (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I \\
& + \left((1 - \eta)\gamma\bar{T} - \frac{\mu_V}{\omega\pi}\right)V_I - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I \frac{T^*\bar{V}_I}{\bar{T}^*V_I} + (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I \\
& + (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I \ln \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)\bar{T}^*}{\bar{T}V_I T^*} \frac{T^*\bar{V}_I}{\bar{T}^*V_I(t)} \frac{\bar{T}}{T(t)} \\
& = -(\alpha + \mu_Q)Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \alpha Q \left(2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}}\right) \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I \left[ \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)\bar{T}^*}{\bar{T}V_I T^*} - 1 - \ln \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)\bar{T}^*}{\bar{T}V_I T^*} \right] \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I \left[ \frac{T^*\bar{V}_I}{\bar{T}^*V_I} - 1 - \ln \frac{T^*\bar{V}_I}{\bar{T}^*V_I(t)} \right] \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I \left[ \frac{\bar{T}}{T} - 1 - \ln \frac{\bar{T}}{T(t)} \right] \\
& + \rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T\frac{\bar{Q}}{Q} - \alpha Q + \alpha Q\frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + \mu_T\bar{T} \\
& - (1 - \eta)\gamma\bar{T}\bar{V}_I + (1 - \eta)\gamma\bar{T}V_I\frac{\bar{T}}{T}.
\end{aligned} \tag{4.20}$$

Comme la moyenne arithmétique est supérieure ou égale à la moyenne géométrique, alors

$$2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}}.$$

Comme la fonction  $H(t) = f(t) - 1 - \ln f(t) \leq 0$  est toujours non négatif pour toute fonction  $f(t) > 0$  et  $H(t) = 0$  si et seulement si  $f(t) = 1$ . Ce qui correspond à (4.20) :

$$\begin{aligned} \dot{L} \leq & \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} - \alpha Q + \alpha Q \frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + \mu_T \bar{T} \\ & - (1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I + (1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I \frac{\bar{T}}{T}. \end{aligned} \quad (4.21)$$

D'après le Théorème 3.3.1, si  $R_0 > 1$  et  $\frac{-B - \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \leq R_0 \leq \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}$  on a :

$$\begin{aligned} & \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} - \alpha Q + \alpha Q \frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + \mu_T \bar{T} \\ & - (1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I + (1 - \eta) \gamma \overline{TV}_I \frac{\bar{T}}{T} \leq 0. \end{aligned}$$

De plus par (4.20)  $\dot{L} = 0$  si et seulement si  $Q = \bar{Q}, T = \bar{T}, T^* = \bar{T}^*, V_I = \bar{V}_I$ , alors par le principe d'invariance de LaSalle on déduit que  $\bar{E}$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$



# Bibliographie

- [1] A. Berman and R. Plemmons, Nonnegative matrices in the mathematical sciences, (SIAM Philadelphia, 1979).
- [2] S. Bonhoeffer and M. A. Nowak, Pre-existence and emergence of drug resistance in HIV-1 infection. *Proc. R. Soc. Lond. B* **264** (1997) 631-637.
- [3] S. Bonhoeffer, R.M. May, G.M. Shaw and M.A. Nowak, Virus dynamics and drug therapy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94** (1997) 6971-6976.
- [4] C. Chicone, Ordinary Differential Equations with Applications, (Springer, 1999).
- [5] E. A. Coddington and N. Levinson, Theory of ordinary differential equations, McGraw-Hill, New York (1955).
- [6] W.A. Coppel, Stability and Asymptotic Behaviour of Differential Equations, (Heat Boston, 1965).
- [7] R. Culshaw and S. Ruan, A mathematical model of cell-to-cell spread of HIV-1 that includes a time delay, *J. Math. Biol.* **46** (2003) 425-444.
- [8] R.V. Culshaw and S.G. Ruan, A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells, *Math. Biosci.* **165** (2000) 27.
- [9] R. J. De Boer and A. Perelson, Target cell limited and immune control models of HIV infection : A comparison, *J. Theor. Biol.* **190** (1998) 201-214.
- [10] S.G. Deeks, R.M. Grant, T. Wrin, E.E. Paxinos, T. Liegler, R. Hohn, J.N. Martin and C.J. Petropoulos, Persistence of drug-resistant HIV-1 after a structured treatment interruption and its impact on treatment response, *AIDS* **17** (2003) 361-370.
- [11] P. De Leenheer, Within-host virus models with periodic antiviral therapy, *Bull. Math. Biol.* **71** (2009) 189-210.
- [12] P. De Leenheer and S. Pilyugin, Virus dynamics : a global analysis, *SIAM. J. Appl. Math.* **63** (2003) 1313-1327.
- [13] O. Diekmann, S. A. van Gils, S. M. Verduyn Lunel, and H.-O. Walther, Delay Equation : Functional, Complex, and Nonlinear Analysis, Springer-Verlag, N.Y. (1995).

- [14] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek and J. Metz, On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *Journal of Mathematical Biology* **29**(4) (1990) 365-382.
- [15] N.M. Dixit and A.S. Perelson, Complex patterns of viral load decay under antiretroviral therapy : influence of pharmacokinetics and intracellular delay, *J. Theor. Biol.* **226** (2004) 96-109.
- [16] A. d'Onofrio, Periodically varying antiviral therapies : conditions for global stability of the virus free state, *Appl. Math. Comput.* **168** (2005) 945-953.
- [17] P. Essunger and A. S. Perelson, Modelling HIV infection of CD4+ T cell subpopulations, *J. Theor. Biol.* **170**(4) (1994) 367-391.
- [18] J. Gabrielson and D. Weiner, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis : Concepts and Applications, (Swedish Pharmaceutical Press Stockholm, 2000).
- [19] Z. Grossman, M. Meier-Schellersheim, A. Sousa, R. Victorino and W. Paul, CD4+ T-cell depletion in HIV infection : Are we closer to understanding the cause? *Nat. Med.* **8** (2002) 319-323.
- [20] J. Guedj, R. Thibaut and D. Commenges, Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV, *Biometrics* **63** (2007) 198-206.
- [21] J. Guedj, R. Thibaut and D. Commenges, Practical identifiability of HIV dynamics models, *Bull. Math. Biol.* **69** (2007) 2493-2513.
- [22] J. K. Hale, Theory of Functional Differential Equations. *Springer-Verlag* N.Y. (1977).
- [23] J. K. Hale, Ordinary differential equations, second. Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., Huntington, N.Y. (1980).
- [24] J. K. Hale and S. M. Verduyn Lunel, Introduction to functional differential equations. Springer-Verlag N.Y. (1993).
- [25] A.V.M. Herz, S. Bonhoeffer, R.M. Anderson, R.M. May, and M.A. Nowak, Viral dynamics in vivo : limitations on estimates of intracellular delay and virus decay, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **93** (1996) 1-6.
- [26] M. W. Hirsch, Systems of differential equations which are competitive or cooperative : I. Limit sets, *SIAM. J. Math. Anal.* **13** (1982) 161-179.
- [27] D. D. Ho et al., Rapid turnover of plasma virion and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection, *Nature* **373** (1995) 123-126.
- [28] Y. Huang, S. Rosenkranz and H. Wu, Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time-varying drug exposures, adherence and phenotypic sensitivity, *Math. Biosc.* **184** (2003) 164-186.

- [29] D. Kirschner, Using mathematics to understand HIV immune dynamics, *Notices Amer. Math. Soc.* **43** (1996) 191-202.
- [30] D. Kirschner and G. F. Webb, A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS, *Bulletin of Mathematical Biology* **58** (1996) 367-390.
- [31] A. Korobeinikov, Global properties of basic virus dynamics models, *Bull. Math. Biol.* **66** (2004) 879-883.
- [32] M. Kouche, B. Boulfoul, and B. Ainseba. Mathematical analysis of an HIV infection model including quiescent cells and periodic antiviral therapy, *International Journal of Biomathematics* **10** (2017) 1750065 (32 pages).
- [33] M. Kouche and B. Ainseba, A mathematical model of HIV-1 infection including the saturation effect of healthy cell proliferation, *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.* **20** (2010) 601-612.
- [34] M. Kouche, Analyse Mathématique de Certains Modèles Intervenant en Dynamique des Populations : Applications et Simulations Numériques, Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar- Annaba (2007).
- [35] Y. Kuang, Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics, Academic Press, San Diego, 1993.
- [36] J.P. LaSalle, The Stability of Dynamical Systems, (SIAM Philadelphia, 1976).
- [37] M.Y. Li and H. Shu, Joint effects of mitosis and intracellular delay on viral dynamics : two-parameter bifurcation analysis, *Bull. Math. Biol.* **64** (2012) 1005-1020
- [38] M.Y. Li and H. Shu, Global dynamics of an in-host viral model with intracellular delay, *Bull. Math. Biol.* **72** (2010) 1492-1505.
- [39] M.Y. Li and H. Shu, Impact of intracellular delays and target-cell dynamics on in vivo viral infections, *SIAM. J. Appl. Math.* **70** (2010) 2434-2448.
- [40] J. Molina, G. Chene, F. Ferchal, V. Journot, I. Pellegrin, M. Sombardier, C. Rancinan, L. Cotte, I. Madelaine, T. Debord and J.M. Decazes, The ALBI trial : A randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with human immunodeficiency virus, *J. Inf. Desea.* **180** (1998) 351-358.
- [41] P.W. Nelson and A.S. Perelson, Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection, *Math. Biosci.* **179** (2002) 73-94.
- [42] P.W. Nelson, J.D. Murray and A.S. Perelson, A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay, *Math. Biosci.* **163** (2000) 201-215.
- [43] M.A. Nowak and R.M. May, Virus Dynamics (Oxford University Press, 2000).

- [44] M.A. Nowak, S. Bonhoeffer, G.M. Shaw and R.M. May, Anti-viral drug treatment : dynamics of resistance in free virus and infected cell populations, *J. Theor. Biol.* **184** (1997) 203.
- [45] M.A. Nowak, S. Bonhoeffer, A.M. Hill, R. Boehme and H.C. Thomas, Viral dynamics in hepatitis B virus infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93** (1996) 4398-4402.
- [46] ONUSIDA . Global AIDS up date 2017 (Fiche d'information juillet 2017).
- [47] D.A. Ouattara, Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic, PhD thesis, Ecole Centrale de Nantes et Université de Nantes, Nantes, France, September 2006.
- [48] A. Perelson and P. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Review*, **41** (1999) 3-44.
- [49] A. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. Leonard and D. Ho, HIV-1 dynamics in vivo : Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time, *Science*, **271** (1996) 1582-1586.
- [50] A. S. Perelson, D. Kirschner, and R. DeBoer. The dynamics of HIV infection of CD4+ t cells. *Mathematical Biosciences*, **114(1)** :81-125, March 1993.
- [51] L. Perko. Differential Equations and Dynamical Systems. Springer, 2001.
- [52] M. Prague. Utilisation des modèles dynamiques pour l'optimisation des traitements des patients infectés par le VIH. PhD thesis, Université de Bordeaux 2, Bordeaux, France, novembre 2013.
- [53] M. Prague, D. Commenges, R. Thiébaud, models fo biomarkers and clinical progression for personalized medicine : The HIV context, *Advanced Drug Delivery Reviews* **65** (2013) 954-965.
- [54] M. Prague, D. Commenges, J. Drylewicz, R. Thiébaud, Treatment monitoring of HIV-infected patients based on mechanistic models, *Biometrics* **68(3)** (2012) 902-911.
- [55] R. M. Ribeiro, H. Mohri, D.D. Ho and A.S. Perelson, In vivo dynamics of T cell activation, proliferation, and death in HIV-1 infection : Why are CD4 but not CD8 T cells depleted? *Poc. Nat. Aca. Sci*, **24** (2002) 15572-15577.
- [56] L. Rong, Z. Feng and A. Perelson, Emergence of HIV-1 drug resistance during antiretroviral treatment, *Bull. Math. Biol.*, **69** (2007) 2027-2060.
- [57] T. C. Sideris, Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems, Atlantis Studies in Differential Equations, Vol. 2, Atlantis Press and the authors (2013).
- [58] H. L. Smith, An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences. Springer (2010).

- [59] H. L. Smith, Monotone dynamical systems, an introduction to the theory of competitive and cooperative systems. *Math. Surv. Monog.*, Vol **41** A.M.S (1995).
- [60] H. L. Smith and P. Waltman. The theory of the chemostat : dynamics of microbial competition, (Cambridge University Press, 1995).
- [61] V. Sree Hari Rao, P. Raja Sekhara Rao, Dynamic Models and Control of Biological Systems, *Springer* (2009).
- [62] H.R. Thieme, Persistence under relaxed point dissipativity (with application to an endemic model), *SIAM. J. Math. Anal.*, **24** (1993) 407.
- [63] J. P. Tian and J. Wang, Some results in Floquet theory, with application to periodic epidemic models, *Appl. Anal.*, **94** (2015) 1128-1152.
- [64] R. R. Vance and E. A. Coddington, A nonautonomous model of population growth. *J. Math. Biol.*, **27** (1989), 491-506.
- [65] V. Volterra, Variations and fluctuations of the number of individuals in animal species living together, *J. Cons. Int. Explor. Mer*, **3**(1) (1928) 3-51.
- [66] J. Wang, S. Liu and Y. Takeuchi, Threshold dynamics in a periodic sveir epidemic model, *Int. J. Biomath.*, **4** (2011) 493-509.
- [67] W. Wang and X.-Q. Zhao, Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, *J. Dyn. Di. Equat.*, **20** (2008) 699-717.
- [68] L. Wang, M.Y. Li, Mathematical analysis of the global dynamics of a model for HIV infection of CD4+ T cells, *Math. Biosci.* **200** (2006) 44-57.
- [69] Y. Wang, Y. Zhou and J. Wu, J. Heffernan, Oscillatory viral dynamics in a delayed HIV pathogenesis model, *Math. Biosci.*, **219** (2009) 104-112.
- [70] X. Wei et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection, *Nature*, **373** (1995) 117-122.
- [71] H. Wu, Y. Huang, E.P. Acosta, J. G. Park, S. Yu, S.L. Rosenkranz, D.R. Kuritzkes, J.J. Eron, A.S. Perelson and J.G. Gerber, Pharmacodynamics of antiretroviral agents in HIV-1 infected patients : using viral dynamics models that incorporate drug susceptibility and adherence, *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **33** (2006) 399-419.
- [72] X.-Q. Zhao, Dynamical systems in population biology, *Springer, Berlin*, (2003).