

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID - TLEMCCEN
FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MATHEMATIQUES

MÉMOIRE

pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Option : Perturbation, Moyennisation et Applications aux Biomathématiques (PeMAB)

présenté par

Kheris Nesrine

Thème

La stabilité globale pour
un modèle d'infection VIH-1

Devant le jury composé de :

M. K. Yadi, Président de jury. **Université de Tlemcen.**

M. A. Moussaoui, Examineur. **Université de Tlemcen.**

Mlle. C. Benosman, Directrice de mémoire. **Université de Tlemcen.**

Année universitaire : 2013 – 2014

Remerciements

En préambule à ce mémoire, j'adresse ces quelques mots pour remercier notre grand Dieu tout puissant pour témoigner ma reconnaissance envers sa grande générosité. Dieu m'a donné la volonté, la patience, la santé et la confiance durant toutes mes années d'études.

Je tiens à remercier sincèrement Mademoiselle Benosman, qui, en tant que mon encadreur, s'est toujours montrée à l'écoute tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour son aide, ses judicieux conseils et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer.

Merci à mes professeurs et enseignants en particulier, je suis reconnaissante à Monsieur K. Yadi qui par ses compétences nous a soutenu pour la poursuite de nos études, aussi j'aimerais gratifier les efforts de Monsieur A. Moussaoui qui a eu l'amabilité de répondre à mes questions et de fournir les explications nécessaires.

Dédicace

A la mémoire de mon grand père

Affable, honorable, aimable :Tu représentais pour moi le symbole de la bonté par excellence,et la source de tendresse. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner durant toute ma vie.Vous avez fait beaucoup plus que des parents puissent faire pour leurs enfants.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.Puisse Dieu le tout puissant, vous préserve et vous accorde santé,longue vie et bonheur.

A mes chères soeurs

Toujours présentes dans tous mes moments d'examens par votre soutien moral.

A mes chères amies

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées,vous êtes pour moi des soeurs sur qui je peux compter .
En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail.

Table des matières

Introduction	3
1 Le modèle et ses propriétés	5
1.1 Modélisation mathématique du VIH-1	5
1.2 Propriétés du modèle	6
1.2.1 Le taux de reproduction de base	6
1.2.2 Points d'équilibre	9
1.2.3 Positivité des solutions	10
1.2.4 Solutions bornées	11
2 La dynamique globale des états d'équilibre en utilisant les fonctions de Lyapunov	14
2.1 La stabilité globale de l'équilibre sans virus	14
2.1.1 Théorème	15
2.1.2 Preuve	15
2.2 La stabilité globale de l'équilibre infecté	18
2.2.1 Théorème	18
2.2.2 Preuve	19
3 La stabilité globale de l'équilibre infecté par le biais de l'approche géométrique	23
3.1 Définitions	23
3.2 Mesure de Lozinskii	24
3.3 Méthode de Li-Muldowney	25
4 Simulations numériques	32
4.1 Première partie	32
4.2 Deuxième partie	35
4.3 Conclusion	38

Introduction

Au cours de la dernière décennie, les modèles mathématiques de la dynamique virale du VIH-1 se sont révélés utiles pour décrire l'interaction entre le virus et les cellules hôtes des patients. Ces dernières années, plusieurs travaux ont été fait sur la dynamique du virus de l'immunodéficience humaine(VIH), le virus de l'hépatite B(VHB)et le virus de l'hépatite C(VHC). Ces études ont fourni des idées sur la réplication virale, le taux de mortalité des cellules et l'efficacité du traitement. Dans la modélisation fondamentale mathématique de la dynamique virale,utilisée souvent pour décrire la dynamique des infections par VIH,VHB et VHC,une vue plus simple de l'infection virale est proposée par le biais de l'évolution couplée des trois populations : les cellules non infectées, les cellules infectées infectieuses et les particules virales libres.La dynamique virale est donc décrite par l'évolution temporelle des trois populations. En 2007, Rong et ses coauteurs [37], ont étudié une extension du modèle de base de l'infection VIH-1. Une des caractéristiques principales de leur modèle c'est qu'une partie des cellules infectées en phase de repos passe à la classe des cellules non infectées. Du point de vue mathématique, leur extension implique qu'une population de cellules supplémentaire doit être envisagée, résultant en un modèle d' équations différentielles ordinaires non linéaires de quatre dimensions (on remarque que les modèles d'équations différentielles ordinaires sont seulement une des façons de décrire la phase de repos). Les modèles structurés en age ont été aussi élaborés pour résoudre ceci .

La stabilité de l'équilibre infecté a été analysé localement,néanmoins la question de la stabilité globale pour ce type d'infection virale est une tâche difficile.

En effet, la dimension quatre du modèle rend l'utilisation des méthodes de stabilité globale non linéaire moins facile. Pour cette raison on considère le système introduit par Rong et ses coauteurs et on étudie la stabilité globale des états d'équilibre suivant deux techniques distinctes : La méthode directe de Lyapunov et l'approche géométrique de Muldowney. La méthode directe de Lyapunov bien connue est sans aucun doute un des outils les plus puissants pour l'analyse de la stabilité non linéaire. Le principal avantage de la méthode directe de Lyapounov, c'est qu'il est directement applicable aux systèmes non linéaires. Toutefois, la méthode requiert une fonction auxiliaire, la fonction de Lyapunov, qui est généralement difficile à construire. En 2004, Korobeinikov a utilisé la fonction de Lyapunov de type Volterra pour prouver la stabilité globale des états d'équilibre du modèle dynamique viral de base [18]. Cette fonction a été largement utilisée pour prouver la stabi-

lité globale de l'équilibre des modèles de maladies infectieuses, [19,20,31]. Vargas-De-Leon a utilisé les combinaisons des fonctions quadratiques communes, composite quadratiques et fonctions type-Volterra permettant de prouver la stabilité globale des états d'équilibre de plusieurs modèles épidémiques[41], et pour le modèle de l'hépatite B, avec la perte de la destruction d'éléments cellulaires infectés,[42]. Un autre outil puissant pour régler le problème est la méthode géométrique en raison de LI et Muldowney, qui ont émergé de quelques papiers au milieu des années 90,[23-25]. Leur approche est une généralisation du critère de Bendixon aux systèmes de n'importe quelle dimension finie et utilise des matrices composées. Cette méthode est aujourd'hui classique, en raison de la large gamme d'applications, en particulier à des modèles mathématiques d'intérêt biologique.La majorité des applications se réfèrent à des modèles épidémiques [4,7,10,21,24,26,39,43]) bien que les applications d'autres contextes de dynamique de population peuvent aussi être trouvées, [6,8].Dans [9], il a été démontré que la structure mathématique des systèmes SEIR, dont l'analyse peut généralement être réduite à des systèmes en trois dimensions, semble être particulièrement adaptée pour les applications de la méthode. En revanche, les applications des systèmes à quatre dimensions ne sont pas très courantes dans la littérature, car la procédure devient particulièrement compliquée quand n dépasse 4. Les exemples sont donnés par Ballyk et ses confrères, [5], qui ont appliqué les techniques de matrices composées à un modèle de population à quatre dimensions avec des particulières symétries et Gumel et Crowthers,[16], qui ont étudié un modèle SVEIR (sensibles, vaccinés, exposés, infectieux et récupérés), modèle de propagation de syndrome épidémique respiratoire sévère et aigu(SRAS). Dans cet article, nous allons utiliser les deux, la méthode directe de Lyapounov et l'approche géométrique, pour traiter la stabilité non linéaire de l'équilibre infecté (i.e. l'équilibre avec composantes positives) du modèle de la dynamique virale du VIH-1 introduit dans[37]. En particulier, comme il a été démontré récemment pour un modèle de tuberculose, [11], la méthode géométrique s'appliquera suivant la procédure donnée dans [16]. On obtient des conditions suffisantes pour la stabilité globale, écrivent en fonction des paramètres du système.En outre,la fonction de Lyapounov servira également à prouver que l'équilibre sans virus est globalement asymptotiquement stable lorsque le taux de reproduction de base est inférieur à un certaines simulations numériques sont également effectuées pour donner une représentation plus complète de la dynamique du système. Le papier est organisé comme suit : Dans la section 2, le modèle est présenté ainsi que quelques propriétés de base. La stabilité asymptotique globale de l'équilibre sans virus est décrite dans la section 3. Dans la section 4, la méthode de Lyapounov est appliquée afin d'étudier la stabilité globale de l'équilibre infecté. Dans la section 5, la dynamique globale est étudiée au moyen de l'approche géométrique de Li-Muldowney. Les conclusions sont indiquées dans la section 6

Chapitre 1

Le modèle et ses propriétés

Dans ce chapitre nous allons introduire le modèle de l'infection VIH-1 proposé par Rang et coauteurs comme nous étudierons quelques propriétés des solutions.

1.1 Modélisation mathématique du VIH-1

En 2007, Rong et ces coauteurs ont introduit un modèle pour l'infection VIH, où on retrouve une classe de cellules infectées qui ne produisent pas encore le virus, i.e. des cellules infectées non infectieuses. Cet aspect transforme le modèle en une extension des modèles de base du VIH où les variables d'état sont les cellules non infectées CD4+T, les cellules infectées infectieuses et les virus libres. Ainsi, le modèle considéré est un système de dimension quatre d'équations différentielles ordinaires non linéaires. Le changement des variables d'état dans chacune des étapes est représenté par le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX}{dt} = \lambda - \beta XV - \mu X + \delta \omega \\ \frac{dY}{dt} = \phi \omega - \alpha Y \\ \frac{d\omega}{dt} = \beta XV - (\delta + \eta + \phi) \omega \\ \frac{dV}{dt} = \sigma Y - \gamma V \end{array} \right. \quad (1)$$

où

X	Concentration des cellules non infectées CD4+T
Y	Concentration des cellules infectées infectieuses
ω	Concentration des cellules infectées non infectieuses
V	Concentration du virus
λ	Flux des cellules non infectées
μ	Taux de mortalité naturel des cellules non infectées
β	Taux d'infection
βXV	L'incidence entre le virus et les cellules non infectées
ϕ	Taux de transformation des cellules infectées infectieuses en non infectieuses
η	Taux de mortalité des cellules en phase de repos
α	Taux de mortalité des cellules infectées (Y)
σ	Taux de production du virus par les cellules infectées
γ	Taux de disparition du virus

1.2 Propriétés du modèle

1.2.1 Le taux de reproduction de base

Le taux R_0 de reproduction de base est défini comme étant le nombre de cas secondaires produit par un seul individu infecté pendant sa période d'infectiosité dans une population entièrement constituée de sensibles.

Méthode de calcul de R_0

Considérons une population distribuée en n compartiments, et soit $X = (X_1, X_2, \dots, X_n)$ où $X_i \geq 0$ le nombre (la densité) d'individus dans chaque compartiment.

On classe les variables $X_i, i = 1, \dots, n$ de façon que les $m (\leq n)$ premiers compartiments sont à des états infectés.

On définit $X_s = \{X/X_1 = X_2 = \dots = X_m = 0\}$ état sans maladie.

Soit $F_i(X)$ la vitesse d'apparition des nouveaux infectés en i , i.e ce qui provient des autres compartiments et entre dans i .

V_i^+ ce qui rentre dans i pour toute autre cause.

V_i^- ce qui sort du compartiment i .

Le système dynamique s'écrit :

$$\frac{dX_i}{dt} = F_i(X) - V_i(X).$$

avec

$$V_i(X) = V_i^- - V_i^+.$$

On a les hypothèses suivantes :

1. $X_i \geq 0, F_i \geq 0, V_i^+ \geq 0$ et $V_i^- \geq 0$
2. Si $X_i = 0, V_i^- = 0$ en particulier si $X \in X_s$ alors $V_i^- = 0$ pour $i=1, \dots, m$
3. Pour $i > m, F_i(X) = 0$ (pas d'incidence pour un état non infecté)
4. $X \in X_s, F_i(X) = 0$ et pour $i > m, V_i^+ = 0$ (pas d'infection spontanée)
5. Si $F=0$ le système est localement asymptotiquement stable c'est-à-dire : $D(V^+ - V^-)(X^*)$ a des valeurs propres négatives.

La jacobienne s'écrit :

$$J(X^0) = DF(X^0) + D(V^+ - V^-)(X^0)$$

où

$$DF(X^*) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ et } D(V^+ - V^-)(X^*) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_1 & J_2 \end{pmatrix}.$$

avec

$$V = \left[\frac{dV_i}{dX_j} \right]_{1 < i, j < m} \text{ et } F = \left[\frac{dF_i}{dX_j} \right]_{1 < i, j < m}$$

où $F \geq 0$ est une matrice positive et V est une matrice de Metzler (avec des termes extradiagonaux supérieurs où égaux à zéro).

Définition

On définit le taux de reproduction de base \mathbb{R}_0 comme suit :

$$\mathbb{R}_0 = \rho(-F.V^{-1})$$

où ρ représente le rayon spectral.

Interprétation

Soit un individu infecté introduit dans le compartiment j , le terme (i,j) de $(-V^{-1})$ donne son temps moyen passé dans i , le terme (i,j) de $(-F.V^{-1})$ correspond au nombre d'infectés engendrés dans le compartiment i par un infecté introduit dans j pendant sa période d'infectiosité.

Calcul de R_0 du système(1)

Classons les variables de façon que les premiers compartiments sont à des états infectés. Notre nouveau système est le suivant :

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = \phi\omega - \alpha Y \\ \frac{d\omega}{dt} = \beta XV - (\delta + \eta + \phi)\omega \\ \frac{dV}{dt} = \sigma Y - \gamma V \end{cases} \quad (1.2)$$

Les matrices F et V sont définies respectivement comme suit :

$$F = \begin{pmatrix} \phi\omega \\ \beta XV \\ \sigma Y \end{pmatrix} \text{ et } V = \begin{pmatrix} \alpha Y \\ (\delta + \eta + \phi)\omega \\ \gamma V \end{pmatrix}$$

$$\text{d'où } DF = \begin{pmatrix} 0 & \phi & 0 \\ 0 & 0 & \beta X \\ \sigma & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad DV = \begin{pmatrix} \alpha & 0 & 0 \\ 0 & (\delta + \eta + \phi) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma \end{pmatrix}$$

et

$$DV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\alpha} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\delta + \eta + \phi} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\gamma} \end{pmatrix}$$

Soit maintenant $M = DF.DV^{-1}$

$$M = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\phi}{\delta + \eta + \phi} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta\lambda}{\mu\gamma} \\ \frac{\sigma}{\alpha} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Soit $P_M(X)$ le polynôme caractéristique de M

$$P_M(X) = X^3 - \frac{\beta\lambda\phi\sigma}{\alpha\gamma\mu(\delta + \eta + \phi)}$$

D'où

$$\rho(M) = \frac{\beta\lambda\phi\sigma}{\alpha\gamma\mu(\delta + \eta + \phi)}$$

et par suite notre taux de reproduction de base est égal à : $\frac{\beta\lambda\phi\sigma}{\alpha\gamma\mu(\delta + \eta + \phi)}$

1.2.2 Points d'équilibre

Soit l'équation différentielle autonome :

$$y' = f(y(t)) \quad (\varepsilon 1)$$

En général on ne sait pas résoudre l'équation différentielle ($\varepsilon 1$), alors on effectue une étude qualitative de ses solutions. Cette étude commence par la recherche des points d'équilibre (points singuliers, fixes, stationnaires) i.e. les points où la vitesse s'annule .

Définition

Le point y^* est dit point d'équilibre du système ($\varepsilon 1$) si et seulement si $f(y^*) = 0$ autrement dit y^* est une solution constante de l'équation ($\varepsilon 1$).

Recherche des points d'équilibre

On commence l'analyse des équilibres en observant que le modèle (1) admet l'équilibre sans virus $E^0 = (\frac{\lambda}{\mu}, 0, 0, 0)$.

Cherchons maintenant les autres équilibres

$$\text{On pose : } \begin{cases} \lambda - \beta XV - \mu X + \delta \omega = 0 \\ \phi \omega - \alpha Y = 0 \\ \beta XV - (\delta + \eta + \phi) \omega = 0 \\ \sigma Y - \gamma V = 0 \end{cases} \quad \text{Alors } \begin{cases} \lambda + \delta \omega = X(\mu + \beta V) \dots (2) \\ Y = \frac{\phi}{\alpha} \omega \dots (3) \\ \beta XV = (\delta + \eta + \phi) \omega \dots (4) \\ Y = \frac{\gamma}{\sigma} V \dots (5) \end{cases}$$

De (3) et (5) on conclut que

$$\omega = \frac{\gamma \alpha}{\sigma \phi} V$$

Et en remplaçant ω dans (3),(4) et (2), on obtient

$$Y = \frac{\gamma}{\sigma} V, X = \frac{(\delta + \eta + \phi) \gamma \alpha}{\beta \sigma \phi}.$$

Et

$$\lambda + \frac{\delta \gamma \alpha}{\sigma \phi} V = X(\mu + \beta V)$$

Ce qui donne

$$\lambda + \frac{\delta\gamma\alpha}{\sigma\phi}V = (\mu + \beta V)\left(\frac{\delta + \eta + \phi}{\beta\sigma\phi}\right)\gamma\alpha$$

C'est à dire

$$V = \frac{\lambda\sigma\phi}{\gamma\alpha(\eta + \phi)} - \frac{\mu(\delta + \eta + \phi)}{\beta(\eta + \phi)}$$

On conclut que l'équilibre infecté du modèle (1) est l'équilibre E^* avec les composantes

$$X^* = \frac{(\delta + \eta + \phi)\gamma\alpha}{\beta\sigma\phi}, Y^* = \frac{\gamma}{\sigma}V^*, \omega^* = \frac{\gamma\alpha}{\sigma\phi}V^* \text{ et } V^* = \frac{\lambda\sigma\phi}{\gamma\alpha(\eta + \phi)} - \frac{\mu(\delta + \eta + \phi)}{\beta(\eta + \phi)}$$

Réécrivons les composantes de l'équilibre infecté en fonction de R_0 .

On a :

$$\omega^* = \frac{\gamma\alpha}{\sigma\phi}V^* \Rightarrow \omega^* = \frac{\lambda}{\eta + \phi}\left(1 - \frac{\mu\gamma\alpha(\delta + \eta + \phi)}{\beta\sigma\phi\lambda}\right) = \frac{\lambda}{\eta + \phi}\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$$

On conclut que l'état d'équilibre infecté est $E^*(X^*, Y^*, \omega^*, V^*)$ où

$$X^* = \frac{\lambda}{\mu R_0}, Y^* = \frac{\phi}{\alpha}\omega^*, \omega^* = \frac{\lambda}{\eta + \phi}\left(1 - \frac{1}{R_0}\right), V^* = \frac{\sigma\phi}{\alpha\gamma}\omega^* \dots (6)$$

1.2.3 Positivité des solutions

Dans la dynamique des populations, nous traitons des fonctions qui représentent la taille des populations, les densités, les biomasses, etc., qui n'ont de sens que si elles sont positives. Il devient donc un enjeu majeur de démontrer que les trajectoires qui partent d'une condition initiale positive ou nulle restent strictement positives.

Proposition 1.2.1

Considérons un système d'équations différentielles dans \mathfrak{R}^n ,

$$\dot{X} = F(t, X),$$

avec $X(t) = (X_1(t), \dots, X_n(t))$, $F(t, X) = (F_1(t, X), \dots, F_n(t, X))$,
où $F(t, X)$ est définie pour tout $t \geq 0, X \in \mathfrak{R}^n$.

Supposons que F a la propriété que les solutions des problèmes à valeur initiale $X(t_0) = X^0$ sont uniques pour $X^0 \in [0, \infty)^n, t_0 \geq 0$.

En outre, supposons que, pour tout $j = 1, \dots, n, t \geq 0$, on a $F_j(t, X) \geq 0$ quand $X \in [0, \infty)^n, X_j = 0, t \geq 0$.

Alors $X(t) \in [0, \infty)^n$ pour tout $t \geq t_0 \geq 0$ pour lequel il est défini, quand $X(t_0) \in [0, \infty)^n$.

En appliquant cette proposition au modèle (1), on conclut que

$$X(t) \geq 0, Y(t) \geq 0, \omega(t) \geq 0, V(t) \geq 0$$

1.2.4 Solutions bornées

Théorème 1.2.1

Toutes les solutions du système (1) sont asymptotiquement uniformément bornées dans un sous ensemble compact $\theta \subseteq \mathfrak{R}_+^4$ que l'on précisera ultérieurement.

Preuve

Soit $(X(t), Y(t), \omega(t), V(t))$ une solution du système (1) associée à une condition initiale positive. En sommant les trois premières équations et en utilisant

$$C(t) = X(t) + Y(t) + \omega(t)$$

On obtient :

$$\begin{aligned} C'(t) &= \dot{X}(t) + \dot{Y}(t) + \dot{\omega}(t) \\ &= \lambda - \beta X(t)V(t) - \mu X(t) + \delta \omega(t) + \phi \omega(t) - \alpha Y(t) + \beta X(t)V(t) - (\delta + \eta + \phi)\omega(t) \\ &= \lambda - \mu X(t) + \delta \omega(t) + \phi \omega(t) - \alpha Y(t) - \delta \omega(t) - \eta \omega(t) - \phi \omega(t) \\ &= \lambda - \mu X(t) - \alpha Y(t) - \eta \omega(t) \\ &\leq \lambda - \psi(X(t) + Y(t) + \omega(t)) \end{aligned}$$

avec $\psi = \min\{\alpha, \mu, \eta\}$

d'où

$$C'(t) + \psi C(t) \leq \lambda$$

En multipliant par le facteur integrant, on obtient :

$$\exp(\psi t)C'(t) + \psi \exp(\psi t)C(t) \leq \lambda \exp(\psi t)$$

C'est-à-dire

$$(\exp(\psi t)C(t))' \leq \lambda \exp(\psi t)$$

En integrant, on trouve

$$\exp(\psi t)C(t) - C(0) \leq \lambda \int_0^t (\exp(\psi s) ds)$$

Par suite

$$C(t) \leq C(0) \exp(-\psi t) + \frac{\lambda}{\psi} \exp(-\psi t)(\exp(\psi t) - 1)$$

Alors

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} C(t) \leq \frac{\lambda}{\psi}$$

On a d'après une équation du système(1) que $V'(t) = \sigma Y(t) - \gamma V(t)$

De plus, $C(t) = X(t) + Y(t) + \omega(t)$, avec X, Y, ω des fonctions positives.

on a démontré que $\limsup_{t \rightarrow +\infty} C(t) \leq \frac{\lambda}{\psi}$ et par suite $C(t) \leq \frac{\lambda}{\psi}$, pour des t assez grand.

Alors

$$Y(t) \leq \frac{\lambda}{\psi}, \forall t \in \mathfrak{R}$$

d'où

$$V'(t) \leq \frac{\lambda \sigma}{\psi} - (\gamma V), \forall t \in \mathfrak{R}$$

On a

$$V'(t) + \gamma V(t) \leq \frac{\lambda \sigma}{\psi}$$

en multipliant par le facteur integrant, on obtient :

$$\exp(\gamma t)V'(t) + \gamma \exp(\gamma t)V(t) \leq \frac{\lambda \sigma}{\psi} \exp(\gamma t)$$

c'est-à-dire

$$(\exp(\gamma t)V(t))' \leq \frac{\lambda \sigma}{\psi} \exp(\gamma t)$$

alors

$$\exp(\gamma t)V(t) - V(0) \leq \frac{\lambda \sigma}{\psi} \int_0^t (\exp(\gamma s) ds)$$

c'est-à-dire

$$V(t) \leq V(0) \exp(-\gamma t) + \frac{\lambda \sigma}{\psi \gamma} \exp(-\gamma t) (\exp(\gamma t) - 1)$$

par suite

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V(t) \leq \frac{\lambda \sigma}{\psi \gamma}.$$

Alors toutes les solutions avec conditions initiales dans \mathfrak{R}_+^4 sont comprises pour t assez grand dans le sous ensemble

$$\theta = \left\{ (X, Y, \omega, V) \in \mathfrak{R}^4 : 0 \leq X, Y, \omega \leq \frac{\lambda}{\psi}, 0 \leq V \leq \frac{\lambda \sigma}{\gamma \psi} \right\}$$

Chapitre 2

La dynamique globale des états d'équilibre en utilisant les fonctions de Lyapunov

2.1 La stabilité globale de l'équilibre sans virus

Dans cette partie on montre que si $R_0 \leq 1$, alors l'équilibre sans virus est globalement asymptotiquement stable, d'où toutes les solutions à valeurs initiales dans R_+^4 s'approchent de E^0 . Pour cela nous aurons besoin des théorèmes de Lyapunov.

Définition Soit Ω un ouvert de \mathfrak{R}^n contenant 0, et soit $V : \Omega \rightarrow \mathfrak{R}$ une fonction de classe C^1 ,

1. V est dite définie positive si :
 - (i) $V(0) = 0$,
 - (ii) $V(u) > 0$ pour $u \in \Omega \setminus \{0\}$.
2. V est dite définie négative, si $-V$ est définie positive.
3. V est dite semi-définie positive si :
 - (i) $V(0) = 0$,
 - (ii) $V(u) \geq 0$ pour tout $u \in \Omega$.
4. V est dite semi-définie négative si $-V$ est semi-définie positive.

Définitions de la stabilité au sens de Lyapunov.

Soit l'équation différentielle

$$\dot{y} = f(y), \tag{2.1}$$

où $f : \Omega \subset \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^n$ est une fonction de classe C^1 . Soit y^* un point d'équilibre de l'équation (2.1).

- L'équilibre y^* est dit stable si pour tout $\varepsilon > 0$, il existe $\eta > 0$ tel que pour toute solution $y(t)$ de (2.1) on a

$$\|y(0) - y^*\| < \eta \Rightarrow \forall t \geq 0 \quad \|y(t) - y^*\| < \varepsilon.$$

- L'équilibre y^* est dit asymptotiquement stable s'il est stable, et il existe $r > 0$ tel que pour toute solution $y(t)$ de (2.1) on a

$$\|y(0) - y^*\| < r \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \|y(t) - y^*\| = 0.$$

Théorème sur la stabilité au sens de Lyapunov (méthode directe)

Soit $y(t)$ une solution de (2.1) et soit V une fonction de classe C^1 définie positive sur Ω un voisinage de $y^* = 0$ (sans perte de généralité on suppose que l'équilibre est à l'origine)

- (i) Si $\frac{dV}{dt}$ est semi-définie négative alors y^* est stable.
(ii) Si $\frac{dV}{dt}$ est définie négative alors y^* est asymptotiquement stable.

Dans le cas (i) $V(y)$ est dite fonction de Lyapunov faible, et dans le cas (ii) $V(y)$ est dite fonction de Lyapunov stricte.

Théorème d'invariance de LaSalle

Soit $\mathfrak{R}^n \ni y \rightarrow V(y)$ de classe C^1 et définie positive

$$\frac{d}{dt}V(y) \leq 0.$$

Alors, pour toute condition initiale y_0 , la solution de (2.1) (définie pour tout temps $t > 0$) converge asymptotiquement vers le plus grand sous-ensemble invariant contenu dans l'ensemble des points $\xi \in \mathfrak{R}^n$ tels que $\frac{d}{dt}V(\xi) = 0$.

2.1.1 Théorème

Si $R_0 \leq 1$, alors l'équilibre sans virus E^0 est globalement asymptotiquement stable dans R_+^4 .

2.1.2 Preuve

On définit la fonction de Lyapunov suivante

$$W : \{(X, Y, \omega, V) \in R_+^4 : X > 0\} \rightarrow \mathfrak{R}$$

par

$$\begin{aligned} W(X, Y, \omega, V) &= (X - X_0 - X_0 \ln \frac{X}{X_0}) + \frac{(\delta + \eta + \phi)}{\phi} Y + \frac{\delta}{2(\mu + \eta + \phi)X_0} ((X - X_0) + \omega)^2 + \omega \\ &+ \frac{\alpha(\delta + \eta + \phi)}{\sigma\phi} V \end{aligned}$$

W est de classe C^1 dans l'intérieur de \mathfrak{R}_+^4 , E^0 est un minimum global de W sur \mathfrak{R}_+^4 , et $W(X^0, 0, 0, 0) = 0$, où $X^0 = \frac{\lambda}{\mu}$.

Calculons la dérivée de W :

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= \frac{(X - X^0)}{X} \dot{X} + \frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi)X^0} ((X - X^0) + \omega)(\dot{X} + \dot{\omega}) + \frac{(\delta + \eta + \phi)}{\phi} \dot{Y} \\ &+ \dot{\omega} + \frac{\alpha(\delta + \eta + \phi)}{\sigma\phi} \dot{V} \end{aligned}$$

c'est-à-dire :

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= \frac{(X - X^0)}{X} (\lambda - \mu X - \beta XV + \delta\omega) \\ &+ \frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi)X^0} ((X - X^0) + \omega)(\lambda - \mu X - (\eta + \phi)\omega) \\ &+ \frac{(\delta + \eta + \phi)}{\phi} (\phi\omega - \alpha Y) + (\beta XV - (\delta + \eta + \phi)\omega) \\ &+ \frac{\alpha(\delta + \eta + \phi)}{\sigma\phi} (\sigma y - \gamma V) \end{aligned}$$

En remplaçant λ par μX^0 , on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= \frac{(X - X^0)}{X} (-\mu(X - X^0) - \beta XV + \delta\omega) \\ &+ \frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi)X^0} (X - X^0 + \omega)(-\mu(X - X^0) - (\eta + \phi)\omega) \\ &+ \beta XV - \frac{-\gamma\alpha(\delta + \eta + \phi)}{\sigma\phi} V \end{aligned}$$

Notons que :

$$\delta\omega \frac{(X - X^0)}{X} = -\delta\omega \frac{(X - X^0)^2}{XX^0} + \frac{\delta\omega}{X^0} (X - X^0) \dots (7)$$

Vérification :

$$\frac{\delta\omega}{X} = -\delta\omega \frac{(X - X^0)}{XX^0} + \frac{\delta\omega}{X^0}$$

C'est à dire

$$\frac{\omega}{X} = -\omega \frac{(X - X^0)}{XX^0} + \frac{\omega}{X^0}$$

Alors

$$\Rightarrow \omega \frac{X^0}{X} = -\omega \frac{(X - X^0)}{X} + \omega$$

d'où

$$\Rightarrow \omega \frac{X^0}{X} - \omega = -\omega \frac{(X - X^0)}{X}$$

par suite

$$\Rightarrow \omega \frac{(X^0 - X)}{X} = -\omega \frac{(X - X^0)}{X}.$$

En utilisant (7) et en simplifiant, on obtient

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= -\frac{\mu(X - X^0)^2}{X} - \beta V(X - X^0) + \frac{\delta\omega}{X}(X - X^0) \\ &+ \left(\frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi)X^0}(X - X^0) + \frac{\delta\omega}{(\mu + \eta + \phi)X^0} \right) (-\mu(X - X^0) \\ &\quad - (\eta + \phi)\omega) + \beta XV - \frac{\alpha\gamma(\delta + \eta + \phi)}{\sigma\phi} V \\ &= \frac{-\mu(X - X^0)^2}{X} - \beta V(X - X^0) + \frac{\delta\omega}{X}(X - X^0) \\ &- \frac{\delta\mu}{(\mu + \eta + \phi)X^0}(X - X^0)^2 - \frac{\delta\omega\mu}{(\mu + \eta + \phi)X^0}(X - X^0) \\ &- \frac{\delta\omega^2(\eta + \phi)}{(\eta + \mu + \phi)X^0} + \beta XV - \frac{\alpha\gamma(\delta + \eta + \phi)V}{\phi\sigma} - \frac{\delta(\eta + \phi)\omega(X - X^0)}{(\mu + \eta + \phi)X^0} \\ &= \frac{(X - X^0)^2}{XX^0} (-\mu X^0 - \frac{\delta\mu}{(\mu + \eta + \phi)}X) - \beta V(X - X^0) + \frac{\delta\omega}{X}(X - X^0) \\ &- \frac{\delta\omega\mu}{(\mu + \eta + \phi)X^0}(X - X^0) - \frac{\delta(\eta + \phi)\omega}{(\mu + \eta + \phi)X^0}(X - X^0) \\ &- \frac{\delta\omega^2(\eta + \phi)}{(\mu + \eta + \phi)X^0} + \beta XV - \frac{\alpha\gamma(\delta + \eta + \phi)V}{\phi\sigma} \\ &= \frac{(X - X^0)^2}{XX^0} (-\mu X^0 + \frac{\delta\mu}{(\eta + \mu + \phi)}X - \delta\omega) \\ &- \frac{\delta(\eta + \phi)\omega^2}{(\mu + \eta + \phi)X^0} - \frac{\gamma\alpha(\delta + \eta + \phi)}{\sigma\phi} \left(1 - \frac{(\beta\sigma\phi)X^0}{\alpha\gamma(\delta + \eta + \phi)} \right) V. \end{aligned}$$

En réécrivant $\frac{dW}{dt}$ en fonction du taux de reproduction de base R_0 , on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= -(\mu X^0 + \frac{\delta\mu}{(\mu + \eta + \phi)}X + \delta\omega) \frac{(X - X^0)^2}{XX^0} - \frac{\delta(\eta + \phi)\omega^2}{(\mu + \eta + \phi)X^0} \\ &- \frac{\alpha\gamma(\delta + \eta + \phi)}{\phi\sigma}(1 - R_0)V. \end{aligned}$$

Alors, si $R_0 < 1$, on a $\frac{dW}{dt} \leq 0$ pour tout $X, Y, \omega, V > 0$, et par suite l'équilibre sans virus E^0 est stable. On a aussi $\frac{dW}{dt} = 0$, pour $X = X^0$ et $\omega = V = 0$.

Soit R un ensemble tel que :

$$\begin{aligned} R &= \{(X, Y, \omega, V) \in \mathfrak{R}_+^4 : \frac{dW}{dt}(X, Y, \omega, V) = 0\} \\ &= \{(X, Y, \omega, V) \in \mathfrak{R}_+^4 : X = X^0, Y \geq 0, \omega = 0, V = 0\}. \end{aligned}$$

et montrons que $M = \{E^0\}$ est le plus grand ensemble invariant.

Prenons un point E^1 appartenant à R et différent de $E^0(\frac{\lambda}{\mu}, 0, 0, 0)$, et montrons que le champ est transverse à R .

Soit $E^1(\frac{\lambda}{\mu}, y, 0, 0) \in R$.

Examinons le signe de \dot{V} en ce point.

on a $\dot{V} = \sigma Y$.

D'où

$$\dot{V} > 0.$$

Et par suite le champ est transverse à R

i.e $M = \{E^0\}$ est le plus grand ensemble invariant.

Conclusion E^0 est stable et $M = \{E^0\}$ est le plus grand ensemble invariant alors E^0 est asymptotiquement stable. et comme $W(X, Y, \omega, V)$ est radialement non bornée alors l'équilibre sans virus E^0 est globalement asymptotiquement stable.

2.2 La stabilité globale de l'équilibre infecté

Dans cette partie, on utilise la méthode directe de Lyapunov pour déterminer les conditions suffisantes de stabilité globale de l'unique équilibre infecté E^* dans l'intérieur de \mathfrak{R}_+^4 quand $R_0 > 1$.

2.2.1 Théorème

Soit $R_0 > 1$, si

$$1 < R_0 \leq 1 + \frac{\eta + \phi}{\delta}, \dots\dots\dots(8)$$

alors l'équilibre infecté, E^* de (1) est globalement asymptotiquement stable dans l'intérieur de \mathfrak{R}_+^4 .

2.2.2 Preuve

On définit la fonction de Lyapunov

$$L : \{(X, Y, \omega, V) \in \mathfrak{R}_+^4 : X, Y, \omega, V > 0\} \rightarrow \mathfrak{R}$$

comme suit :

$$\begin{aligned} L(X, Y, \omega, V) &= (X - X^* - X^* \ln \frac{X}{X^*}) + \frac{\beta X^* V^*}{\phi \omega^*} (Y - Y^* - Y^* \ln \frac{Y}{Y^*}) \\ &+ \frac{\delta}{2(\mu + \eta + \phi) X^*} [(X - X^*) + (\omega - \omega^*)]^2 \\ &+ (\omega - \omega^* - \omega^* \ln \frac{\omega}{\omega^*}) + \frac{\beta X^* V^*}{\sigma Y^*} (V - V^* - V^* \ln \frac{V}{V^*}) \dots (8.1) \end{aligned}$$

L est de classe C^1 à l'intérieur de \mathfrak{R}_+^4 , E^* est un minimum de L dans \mathfrak{R}_+^4 et

$$L(X^*, Y^*, \omega^*, V^*) = 0$$

A l'équilibre infecté, on a

$$\lambda = \mu X^* + \beta X^* V^* - \delta \omega^* \quad (2.2)$$

$$\alpha = \phi \frac{\omega^*}{Y^*} \quad (2.3)$$

$$\lambda = \mu X^* + \alpha Y^* \quad (2.4)$$

$$(\delta + \eta + \phi) = \frac{\beta X^* V^*}{\omega^*} \quad (2.5)$$

$$\gamma = \sigma \frac{Y^*}{V^*} \quad (2.6)$$

La dérivée de (8.1) le long de la solution de (1) dans \mathfrak{R}_+^4 est donnée par l'expression :

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= (1 - \frac{X^*}{X} + \frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi) X^*} ((X - X^*) + (\omega - \omega^*))) \dot{X} \\ &+ (\frac{\beta X^* V^*}{\phi \omega^*} - \frac{Y^* \beta X^* V^*}{Y \phi \omega^*}) \dot{Y} \\ &+ (\frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi) X^*} (X - X^*) + (\omega - \omega^*) + 1 - \frac{\omega^*}{\omega}) \dot{\omega} \\ &+ \frac{\beta X^* V^*}{\sigma Y^*} (1 - \frac{V^*}{V}) \dot{V} \\ &= (1 - \frac{X^*}{X}) \dot{X} + \frac{\beta X^* V^*}{\phi} \omega^* (1 - \frac{Y^*}{Y}) \dot{Y} + (1 - \frac{\omega^*}{\omega}) \dot{\omega} \\ &+ \frac{\beta X^* V^*}{\sigma Y^*} (1 - \frac{V^*}{V}) \dot{V} + \frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi) X^*} [(X - X^*) + (\omega - \omega^*)] (\dot{X} + \dot{\omega}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left(1 - \frac{X^*}{X}\right)(\lambda - \mu X - \beta X V + \delta \omega) \\
+ &\frac{\beta X^* V^*}{\sigma Y^*} \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) (\sigma Y - \gamma V) \\
+ &\left(1 - \frac{\omega^*}{\omega}\right) (\beta X V - \beta X^* V^* - (\delta + \eta + \phi) \omega) \\
+ &\frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi) X^*} [(X - X^*) + (\omega - \omega^*)] (\lambda - \mu X - (\eta + \phi) \omega)
\end{aligned}$$

En utilisant (1.2),(1.3),(1.4),(1.5) et (1.6), on obtient

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= \left(1 - \frac{X^*}{X}\right) (-\mu(X - X^*) - \beta X V + \beta X^* V^* + \delta(\omega - \omega^*)) \\
+ &\frac{\beta X^* V^*}{\phi \omega^*} \left(1 - \frac{Y^*}{Y}\right) (\phi \omega - \phi \omega^* \frac{Y}{Y^*}) + \left(1 - \frac{\omega^*}{\omega}\right) (\beta X V - \beta X^* V^* \frac{\omega}{\omega^*}) \\
+ &\frac{\delta}{(\mu + \eta + \phi) X^*} [(X - X^*) + (\omega - \omega^*)] (-\mu(X - X^*) - (\eta + \phi) \\
(\omega - \omega^*)) &+ \frac{\beta X^* V^*}{\sigma Y^*} \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) (\sigma Y - \sigma Y^* \frac{V}{V^*})
\end{aligned}$$

Notons que

$$\delta \omega \frac{(X - X^0)}{X} = -\delta \omega \frac{(X - X^0)^2}{X X^0} + \frac{\delta \omega}{X^0} (X - X^0)$$

Alors, en remplaçons cette expression dans $\frac{dL}{dt}$, on trouve :

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= \frac{-\mu(X - X^*)^2}{X} + \frac{\delta}{X} (X - X^*) (\omega - \omega^*) + \beta X^* V^* \left(1 - \frac{X^*}{X} - \frac{X V}{X^* V^*}\right. \\
+ &\frac{V^*}{V}) + \beta X^* V^* \left(\frac{\omega}{\omega^*} - \frac{Y}{Y^*} - \frac{Y^* \omega}{Y \omega^*} + 1\right) - \frac{\delta}{X^*} \left[\frac{\mu(X - X^*)^2}{(\mu + \eta + \phi) X^*}\right. \\
+ &\frac{(\eta + \phi)}{(\mu + \eta + \phi)} (X - X^*) (\omega - \omega^*) + \frac{\mu}{(\mu + \eta + \phi)} (X - X^*) (\omega - \omega^*) \\
+ &\frac{(\eta + \phi)(\omega - \omega^*)^2}{(\mu + \eta + \phi)}] + \beta X^* V^* \left(\frac{X V}{X^* V^*} - \frac{\omega}{\omega^*} - \frac{X \omega^* V}{X^* \omega V^*} + 1\right) \\
+ &\beta X^* V^* \left(\frac{Y}{Y^*} - \frac{V}{V^*} - \frac{Y V^*}{Y^* V} + 1\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= \frac{-\mu(X - X^*)^2}{X} - \delta(\omega - \omega^*)\frac{(X - X^*)^2}{XX^*} + \frac{\delta}{X^*}(X - X^*)(\omega - \omega^*) \\
&+ \beta X^* V^* \left(1 - \frac{X^*}{X} - \frac{XV}{X^* V^*} + \frac{V^*}{V}\right) + \beta X^* V^* \left(\frac{\omega}{\omega^*} - \frac{Y}{Y^*} - \frac{Y^* \omega}{Y \omega^*} + 1\right) \\
&- \frac{\delta}{X^*} \left[\frac{\mu(X - X^*)^2}{(\mu + \eta + \phi)X^*} + \frac{(\eta + \phi)}{(\mu + \eta + \phi)}(X - X^*)(\omega - \omega^*) \right. \\
&+ \left. \frac{\mu}{(\mu + \eta + \phi)}(X - X^*)(\omega - \omega^*) - \frac{(\eta + \phi)(\omega - \omega^*)^2}{(\mu + \eta + \phi)} \right] + \beta X^* V^* \left(\frac{XV}{X^* V^*} \right. \\
&- \left. \frac{\omega}{\omega^*} - \frac{X\omega^* V}{X^* \omega V^*} + 1\right) + \beta X^* V^* \left(\frac{Y}{Y^*} - \frac{V}{V^*} - \frac{YV^*}{Y^* V} + 1\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= -(\mu X^* + \delta(\omega - \omega^*))\frac{(X - X^*)^2}{XX^*} + \frac{\delta}{X^*}(X - X^*)(\omega - \omega^*) \\
&+ \beta X^* V^* \left(1 - \frac{X^*}{X} - \frac{XV}{X^* V^*} + \frac{V^*}{V}\right) + \beta X^* V^* \left(\frac{\omega}{\omega^*} - \frac{Y}{Y^*} - \frac{Y^* \omega}{Y \omega^*} + 1\right) \\
&- \frac{\delta}{X^*} \left[\frac{\mu(X - X^*)^2}{(\mu + \eta + \phi)X^*} + \frac{(\eta + \phi)}{(\mu + \eta + \phi)}(X - X^*)(\omega - \omega^*) \right. \\
&+ \left. \frac{\mu}{(\mu + \eta + \phi)}(X - X^*)(\omega - \omega^*) - \frac{(\eta + \phi)(\omega - \omega^*)^2}{(\mu + \eta + \phi)} \right] + \beta X^* V^* \left(\frac{XV}{X^* V^*} \right. \\
&- \left. \frac{\omega}{\omega^*} - \frac{X\omega^* V}{X^* \omega V^*} + 1\right) + \beta X^* V^* \left(\frac{Y}{Y^*} - \frac{V}{V^*} - \frac{YV^*}{Y^* V} + 1\right)
\end{aligned}$$

après cette manipulation algébrique, on obtient :

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= -(\mu X^* - \delta\omega^* + \delta\omega + \frac{\mu\delta X}{(\mu + \eta + \phi)})\frac{(X - X^*)^2}{XX^*} - \frac{\delta(\eta + \phi)}{(\mu + \eta + \phi)X^*} \\
&(\omega - \omega^*)^2 - \beta X^* V^* \left(\frac{X^*}{X} + \frac{YV^*}{Y^* V} + \frac{\omega Y^*}{\omega^* Y} + \frac{X\omega^* V}{X^* \omega V^*} - 4\right)
\end{aligned}$$

On suppose que

$$\left(\frac{X^*}{X} + \frac{YV^*}{Y^* V} + \frac{\omega Y^*}{\omega^* Y} + \frac{X\omega^* V}{X^* \omega V^*} - 4\right) \geq 0$$

et que l'équation $\frac{dL}{dt} = 0$ est vérifiée uniquement pour

$$X = X^*, Y = Y^*, \omega = \omega^* \text{ et } V = V^*.$$

Par conséquent si $\mu X^* - \delta\omega^* \geq 0$ alors $\frac{dL}{dt} \leq 0$ pour tout $X, Y, \omega, V > 0$. Ainsi, l'état d'équilibre infecté E^* est stable, et on a $\frac{dL}{dt} = 0$ si et seulement si

$$X = X^*, Y = Y^*, \omega = \omega^* \text{ et } V = V^*.$$

D'autre part on sait que le plus grand ensemble invariant dans

$$R = \{(X, Y, \omega, V) \in \mathfrak{R}_+^4 : \frac{dL}{dt} = 0\}$$

est le singleton

$$\{E^*\}$$

Par conséquent, on conclut par le principe d'invariance de Lyapunov-LaSalle que l'équilibre infecté E^* est globalement asymptotiquement stable à l'intérieur de \mathfrak{R}_+^4 quand $R_0 < 1$. Finalement, on montre que la condition $\mu X^* - \delta \omega^* \geq 0$ est équivalente à la condition (4.1). En utilisant X^* et ω^* de (6), l'inégalité $\mu X^* - \delta \omega^* \geq 0$ peut être réécrite comme suit :

$$\lambda \left[\frac{1}{R_0} \left(1 + \frac{\delta}{\eta + \phi} \right) - \frac{\delta}{\eta + \phi} \right] \geq 0$$

Et alors

$$\lambda \left[\frac{1}{R_0} \left(1 + \frac{\delta}{\eta + \phi} \right) - \frac{\delta}{\eta + \phi} \right] \geq 0$$

par suite

$$\frac{\delta \lambda}{(\eta + \phi) R_0} \left[\left(\frac{\eta + \phi}{\delta} + 1 \right) - R_0 \right] \geq 0$$

c'est à dire

$$R_0 < 1 + \frac{\eta + \phi}{\delta}$$

C'est pourquoi les conditions suffisantes en termes de R_0 peuvent s'écrire

$$1 \leq R_0 \leq 1 + \frac{\eta + \phi}{\delta}$$

.

Chapitre 3

La stabilité globale de l'équilibre infecté par le biais de l'approche géométrique

Dans ce chapitre, on utilisera l'approche géométrique pour démontrer la stabilité globale de l'équilibre infecté, [22,23,25], on suit l'approche utilisé dans [16] pour un modèle SVEIR de l'épidémie SARS et employé aussi dans [11] pour un modèle de Tuberculose.

3.1 Définitions

Dans cette partie, on énoncera quelques notations et définitions basiques en système dynamique que nous allons utiliser.

Soit le problème suivant :

$$\begin{cases} \dot{X} = f(X) \\ f(0) = 0 \end{cases} \quad (A)$$

Avec $x \in D \subset \mathfrak{R}$.

Définition 3.1.1

Soit X un espace métrique muni de la distance d , on considère le flot continu $\mathfrak{S} = (X, \mathfrak{R}, \pi)$ défini sur X , où $\pi : X \times \mathfrak{R} \rightarrow X$ est une application continue telle que $\pi(x, 0) = x$ pour tout $x \in X$ et $\pi(\pi(x, t), s) = \pi(x, t + s)$ pour tout $x \in X, t, s \in \mathfrak{R}$

Définition 3.1.2

Soit $x(t)$ une solution de (A) définie $\forall t \geq 0$. On dit qu'un point $P \in D$ est un point ω -limite de $x(t)$ (où un point limite positif) s'il existe une suite (t_n) strictement croissante telle que $t_n \rightarrow +\infty$ avec $x(t_n) \rightarrow p$ quand $n \rightarrow +\infty$

Définition 3.1.3

L'origine de (A) est dite attractive si $\exists r > 0$ tel que toute solution $x(t)$ de (A) qui vérifie $\|x(t)\| < r$ est définie pour tout $t \geq 0$ et vérifie $\lim_{t \rightarrow +\infty} \|x(t)\| = 0$

Définition 3.1.4

Soit le système

$$\begin{cases} \dot{X}_1 = X_1 f(X_1, X_2) \\ \dot{X}_2 = X_2 g(X_1, X_2) \end{cases} \quad (K)$$

Soit $(X_1(t), X_2(t))$ la solution de (K) de conditions initiales respectives

$$X_1(0) = X_{10}, X_2(0) = X_{20}$$

(i) (K) est dit faiblement persistant si pour tout $X_{10} > 0, X_{20} > 0$,

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} X_i(t) > 0$$

(ii) (K) est dit persistant si pour tout $X_{10} > 0, X_{20} > 0$,

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} X_i(t) > 0$$

(iii) (K) est dit uniformément persistant si $\exists \epsilon_i > 0$ tel que pour tout $X_{10} > 0, X_{20} > 0$,

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} X_i(t) \geq \epsilon_i > 0$$

Définition 3.1.5

Soit f une fonction définie sur un intervalle I de \mathbb{R} . On dit que f est

- de classe C^1 si f est dérivable sur I , et f' est continue sur I .
- de classe C^k si toutes les dérivées de f jusqu'à l'ordre k existent sur I , et si f^k est continue sur I .
- de classe C^∞ si f est C^k sur I pour tout k . Autrement dit, si f est indéfiniment dérivable sur I .

3.2 Mesure de Lozinskii

Dans cette partie, nous allons utiliser l'approche géométrique pour étudier la stabilité globale de l'équilibre infecté. Nous suivons l'approche utilisée dans [16] pour un modèle SVEIR de l'épidémie SARS et employée aussi dans [11] pour un modèle de Tuberculose. On considère le système dynamique autonome suivant :

$$\dot{x} = f(x) \dots \dots \dots (9)$$

où $f : D \rightarrow \mathfrak{R}^n$, $D \subset \mathfrak{R}^n$ un ensemble ouvert et simplement connexe et $f \in C^1(D)$.

Soit x^* un point d'équilibre de (9), i.e $f(x^*) = 0$.

On rappelle que x^* est dit globalement stable dans D s'il est localement stable et toutes les trajectoires dans D convergent vers x^* .

Soit $Q(x)$ une fonction matricielle $\begin{pmatrix} n \\ 2 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} n \\ 2 \end{pmatrix}$ de classe C^1 dans D et considérons

$$A = Q_f Q^{-1} + Q M Q^{-1}$$

où la matrice Q_f est donnée par :

$$(q_{ij}(x))_f = \left(\frac{\partial q_{ij}(x)}{\partial x} \right)^T \cdot f(x) = \nabla q_{ij} \cdot f(x),$$

et la matrice M est la deuxième matrice composée additive de la matrice jacobienne J .

On définit la mesure de Lozinskii $\bar{\mu}$ de A par rapport à la norme $\|\cdot\|$ dans $\mathfrak{R} \begin{pmatrix} n \\ 2 \end{pmatrix}$ comme suit :

$$\bar{\mu}(A) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\|I + hA\|}{h}.$$

Théorème 3.2.1

Si D_1 est un sous ensemble compact attractant à l'intérieur de D , et il existe $\zeta > 0$ tel que la mesure de Lozinskii $\bar{\mu}(A) \leq -\zeta$ pour tout $x \in D_1$, alors tout point de l'ensemble ω -limite du système (1) à l'intérieur de D est un équilibre dans D_1 .

3.3 Méthode de Li-Muldowney

Dans la partie précédente, on a discuté l'existence des équilibres.

Si $R_0 > 1$, on a l'existence d'un unique équilibre infecté E^* . En outre, on sait que si $R_0 > 1$ l'équilibre sans virus E^0 est instable. L'instabilité de E^0 avec $E^0 \in \partial\theta$, implique la persistance uniforme des variables d'état [14], i.e. il existe une constante $\epsilon > 0$ telle que :

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x_i > \epsilon,$$

pour $x_i = X, Y, \omega, V$, ou les x_i représentent les variables d'état du système (1).

La persistance uniforme avec le fait que θ soit borné, est équivalente à l'existence d'un ensemble compact attractant à l'intérieur de θ pour le système (1).

C'est pourquoi le théorème (3.2.1) peut être appliqué en posant $D = \theta$.

Suivant[29], la mesure de Lozinskii dans le théorème(3.2.1) peut être évaluée comme suit : $\bar{\mu}(A)=inf\{c : D_+\|Z\| \leq c\|Z\|$, pour toutes solution de $\dot{Z} = AZ\}$ Où D_+ est la dérivée à droite. Quand $R_0 > 1$ l'équilibre infecté est localement stable, c'est pourquoi pour appliquer le théorème (3.2.1) et obtenir la stabilité globale, il est nécessaire de trouver la norme $\|\cdot\|$ telle que $\bar{\mu}(A) < 0$ pour tout X dans l'intérieur de D.

La matrice jacobienne de (1) est donnée par :

$$J = \begin{pmatrix} -\beta V - \mu & 0 & \delta & -\beta X \\ 0 & -\alpha & \phi & 0 \\ \beta V & 0 & -(\delta + \eta + \phi) & \beta X \\ 0 & \sigma & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

Pour une matrice générale 4×4 :

$$J = \begin{pmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & a_{1,3} & a_{1,4} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & a_{2,3} & a_{2,4} \\ a_{3,1} & a_{3,2} & a_{3,3} & a_{3,4} \\ a_{4,1} & a_{4,2} & a_{4,3} & a_{4,4} \end{pmatrix}$$

La seconde matrice composée additive est donnée par :

$$J^{[2]} = M = \begin{pmatrix} a_{1,1} + a_{2,2} & a_{2,3} & a_{2,4} & -a_{1,3} & -a_{1,4} & 0 \\ a_{3,2} & a_{1,1} + a_{3,3} & a_{3,4} & a_{1,2} & 0 & -a_{1,4} \\ a_{4,2} & a_{4,3} & a_{1,1} + a_{4,4} & 0 & a_{1,2} & a_{1,3} \\ -a_{3,1} & a_{2,1} & 0 & a_{2,2} + a_{3,3} & a_{3,4} & -a_{2,4} \\ -a_{4,1} & 0 & a_{2,1} & a_{4,3} & a_{2,2} + a_{4,4} & a_{2,3} \\ 0 & -a_{4,1} & a_{3,1} & -a_{4,2} & a_{3,2} & a_{3,3} + a_{4,4} \end{pmatrix}$$

C'est pourquoi la seconde matrice additive de J est donnée par :

$$M = \begin{pmatrix} M_{1,1} & \phi & 0 & -\delta & \beta X & 0 \\ 0 & M_{2,2} & \beta X & 0 & 0 & \beta X \\ \sigma & 0 & M_{3,3} & 0 & 0 & \delta \\ -\beta V & 0 & 0 & M_{4,4} & \beta X & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & M_{5,5} & \phi \\ 0 & 0 & \beta V & -\sigma & 0 & M_{6,6} \end{pmatrix}$$

Où

$$\begin{aligned} M_{1,1} &= -\beta V - \mu - \alpha \\ M_{2,2} &= -\beta V - \mu - (\delta + \eta + \phi) \\ M_{3,3} &= -\beta V - \mu - \gamma \\ M_{4,4} &= -\alpha - (\delta + \eta + \phi) \\ M_{5,5} &= -\alpha - (\delta + \eta + \phi) \\ M_{6,6} &= -(\delta + \eta + \phi) - \gamma \end{aligned}$$

Considérons maintenant la matrice Q , où :

$$q_{1,1} = q_{2,2} = q_{3,4} = \frac{1}{\omega}; q_{4,3} = q_{5,5} = q_{6,6} = \frac{1}{V}$$

et toutes les autres entrées $q_{i,j}$ sont nulles.

$$Q = \begin{pmatrix} \frac{1}{\varepsilon} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\varepsilon} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\varepsilon} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{V} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{V} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{V} \end{pmatrix}$$

d'où la matrice inverse est définie comme suit :

$$Q^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\varepsilon} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \omega & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & V & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & V \end{pmatrix}$$

en calculant le produit QMQ^{-1} on trouve :

$$QMQ^{-1} = \begin{pmatrix} M_{1,1} & \phi & -\delta & 0 & \frac{\beta}{X}V\omega & 0 \\ 0 & M_{2,2} & 0 & \frac{\beta XV}{\omega} & 0 & \frac{\beta XV}{\omega} \\ -\beta V & 0 & M_{4,4} & 0 & \frac{\beta XV}{\omega} & 0 \\ \sigma \frac{\varepsilon}{V} & 0 & 0 & M_{3,3} & 0 & \delta \\ 0 & 0 & 0 & 0 & M_{5,5} & \phi \\ 0 & 0 & -\sigma \frac{\varepsilon}{V} & \beta V & 0 & M_{6,6} \end{pmatrix} \quad (10)$$

alors on obtient la matrice $A = Q_f Q^{-1} + QMQ^{-1}$, où Q_f est la dérivée de Q , plus précisément, on a :

$$Q_f = \begin{pmatrix} -\frac{\dot{\varepsilon}}{\varepsilon^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{\dot{\omega}}{\omega^2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\dot{\varepsilon}}{\varepsilon^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\dot{V}}{V^2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\dot{V}}{V^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\dot{V}}{V^2} \end{pmatrix}$$

après calcul on trouve :

$$Q_f Q^{-1} = -diag\left(\frac{\dot{\omega}}{\omega}, \frac{\dot{\omega}}{\omega}, \frac{\dot{\omega}}{\omega}, \frac{\dot{V}}{V}, \frac{\dot{V}}{V}, \frac{\dot{V}}{V}\right),$$

Par conséquent, en tenant compte que

$$\frac{\dot{\omega}}{\omega} = \beta \frac{XV}{\omega} - (\delta + \eta + \phi); \frac{\dot{V}}{V} = \sigma \frac{Y}{V} - \gamma.$$

On obtient la matrice A où les éléments diagonaux sont définis comme suit :

$$A_{1,1} = -\beta V - \mu - \alpha - \beta \frac{XV}{\omega} + (\delta + \eta + \phi); A_{2,2} = -\beta V - \mu - \beta \frac{XV}{\omega}$$

$$A_{3,3} = -\alpha - \beta \frac{XV}{\omega}; A_{4,4} = -\beta V - \mu - \sigma \frac{Y}{V}$$

$$A_{5,5} = -\alpha - \sigma \frac{Y}{V}; A_{6,6} = -(\delta + \eta + \phi) - \sigma \frac{Y}{V}$$

Et toutes les autres composantes sont comme celles de la matrice(11)

Suivant[16],on considère la norme suivante dans \mathfrak{R}^6 :

$$\|Z\| = \max[u_1, u_2].....(11)$$

où $Z \in \mathfrak{R}^6$,avec les composantes $Z_i, i = 1, \dots, 6$ et $u_1(Z_1, Z_2, Z_3)$ est défini par :

$$u_1(Z_1, Z_2, Z_3) = \begin{cases} \max\{|Z_1|, |Z_2| + |Z_3|\}, & \text{si } \text{sign}(Z_1) = \text{sign}(Z_2) = \text{sign}(Z_3); \\ \max\{|Z_2|, |Z_1| + |Z_3|\}, & \text{si } \text{sign}(Z_1) = \text{sign}(Z_2) = -\text{sign}(Z_3); \\ \max\{|Z_1|, |Z_2| + |Z_3|\}, & \text{si } \text{sign}(Z_1) = -\text{sign}(Z_2) = \text{sign}(Z_3); \\ \max\{|Z_1| + |z_3|, |Z_2| + |Z_3|\}, & \text{si } -\text{sign}(Z_1) = \text{sign}(Z_2) = \text{sign}(Z_3). \end{cases}$$

Et $u_2(Z_4, Z_5, Z_6)$ est défini par :

$$U_2(Z_4, Z_5, Z_6) = \begin{cases} |Z_4| + |Z_5| + |Z_6|, & \text{si } \text{sign}(Z_4) = \text{sign}(Z_5) = \text{sign}(Z_6); \\ \max\{|Z_4| + |Z_5|, |Z_4| + |Z_6|\}, & \text{si } \text{sign}(Z_4) = \text{sign}(Z_5) = -\text{sign}(Z_6); \\ \max\{|Z_5|, |Z_4| + |Z_6|\}, & \text{si } \text{sign}(Z_4) = -\text{sign}(Z_5) = \text{sign}(Z_6); \\ \max\{|Z_4| + |Z_6|, |Z_5| + |Z_6|\}, & \text{si } -\text{sign}(Z_4) = \text{sign}(Z_5) = \text{sign}(Z_6). \end{cases}$$

Dans la suite, on utilisera les inégalités suivantes :

$$|Z_1|, |Z_2|, |Z_3|, |Z_2 + Z_3| \leq U_1$$

et

$$|Z_i|, |Z_i + Z_j|, |Z_4 + Z_5 + Z_6| \leq U_2(Z); i = 4, 5, 6; i \neq j$$

Soit

$$\theta = \frac{\lambda}{\psi\epsilon}$$

où ϵ est la constante de la persistance uniforme. On énonce le théorème suivant :

Théorème 3.3.1

Pour $R_0 > 1$, le système(1) admet un unique équilibre infecté. Il est globalement asymptotiquement stable sous les conditions suivantes :

$$\eta + 2\phi + 2\delta < \mu < \alpha \quad (3.1)$$

Et

$$2\sigma\theta + \nu < \eta \quad (3.2)$$

Pour quelques constantes positives ν

Preuve

La preuve est basée sur l'estimation de la dérivée à droite $D_+\|Z\|$ de la norme(10). Il s'agit de 16 différents cas :

1er cas $u_1 > u_2, z_1, z_2, z_3 > 0$, et $|z_1| > |z_2| + |z_3|$. Alors :

$$\begin{aligned} \|z\| &= \max(u_1, u_2) \\ &= u_1(Z_1, Z_2, Z_3) \\ &= \max\{|z_1|, |z_2| + |z_3|\}(\text{sign}(Z_1) = \text{sign}(Z_2) = \text{sign}(Z_3)) \\ &= |z_1|(|z_1| > |z_2| + |z_3|) \dots (11) \end{aligned}$$

D'où :

$$\begin{aligned} D_+\|z\| &= \dot{z}_1 \\ &= A_{11}z_1 + A_{12}z_2 + A_{13}z_3 + A_{15}z_5 \\ &\leq [-\beta V - \mu - \alpha - \beta \frac{XV}{\omega} + (\delta + \eta + \phi)]|z_1| \\ &\quad + \phi|z_2| - \delta|z_3| + \beta \frac{XV}{\omega}|z_5| \end{aligned}$$

En utilisant $|z_2| < |z_1|$, $-\delta|z_3| < 0$, $|z_5| \leq u_2 < |z_1|$ et (11), il s'en suit que :

$$\begin{aligned} D_+\|z\| &\leq [-\beta V - \mu - \alpha - \beta \frac{XV}{\omega} + (\delta + \eta + \phi)]|z_1| + \phi|z_1| + \frac{\beta XV}{\omega}|z_1| \\ &\leq [-\beta V - \mu - \alpha - \frac{\beta XV}{\omega} + \delta + \eta + \phi + \phi + \frac{\beta XV}{\omega}] \\ &\leq [-(\mu + \alpha) + (2\phi + \eta + \delta) - \beta V]\|z\| \\ &\leq [-(\mu + \alpha) + (2\phi + \eta + \delta)]\|z\| \end{aligned}$$

en tenant compte de (2.1), on obtient :

$$D_+ \|z\| \leq -\alpha \|z\|$$

2ème cas $u_1 > u_2$, $z_1, z_2, z_3 > 0$ et $|z_1| < |z_2| + |z_3|$.

alors :

$$u_1 = |z_2| + |z_3|$$

par suite

$$\begin{aligned} D_+ \|z\| &= z_2 + z_3 \\ &= A_{31}z_1 + A_{22}z_2 + A_{33}z_3 + A_{24}z_4 + A_{35}z_5 + A_{26}z_6 \\ &= -\beta V z_1 + [-\beta V - \mu - \beta \frac{XV}{\omega}]z_2 + [-\alpha - \beta \frac{XV}{\omega}]z_3 + \frac{\beta XV}{\omega}z_4 \\ &\quad + \beta \frac{XV}{\omega}z_5 + \beta \frac{XV}{\omega}z_6 \\ &\leq -\beta V |z_1| + [-\beta V - \mu - \beta \frac{XV}{\omega}]|z_2| - [\alpha + \beta \frac{XV}{\omega}]|z_3| \\ &\quad + \beta \frac{XV}{\omega}|z_4 + z_5 + z_6| \end{aligned}$$

de plus, on sait que $|z_4 + z_5 + z_6| \leq u_2 < |z_2 + z_3|$ et $-\beta V(|z_1| + |z_2|) < 0$,
alors :

$$\begin{aligned} D_+ \|z\| &\leq -\beta V |z_1| - (\beta V + \mu + \beta \frac{XV}{\omega})|z_2| - (\alpha + \beta \frac{XV}{\omega})|z_3| \\ &\quad + \beta \frac{XV}{\omega}(|z_2| + |z_3|) \\ &\leq -\beta V |z_1| - (\beta V + \mu)|z_2| - \alpha |z_3| \\ &\leq -\beta V(|z_1| + |z_2|) - \mu |z_2| - \alpha |z_3| \\ &\leq -\mu |z_2| - \alpha |z_3| \\ &\leq -[\mu |z_2| + \alpha |z_3|] \end{aligned}$$

or,

$$\mu |z_2| + \alpha |z_3| \geq \min\{\mu, \alpha\}(|z_2| + |z_3|)$$

d'ou

$$\mu |z_2| + \alpha |z_3| \geq \min\{\mu, \alpha\} \|z\|$$

et par suite :

$$D_+ \|z\| \leq -\min\{\mu, \alpha\} \|z\|$$

et de (2.1) on conclut que

$$D_+\|Z\| \leq -\mu\|Z\|$$

Les quatorze cas restants sont omis par souci de concision (on trouvera une analyse complète pour un problème semblable dans [12]).

Leur combinaison permet d'obtenir l'estimation suivante :

$$D_+\|Z\| \leq -\nu\|Z\|$$

et par suite, on a la stabilité globale d'après le théorème précédent.

Chapitre 4

Simulations numériques

Dans ce chapitre nous allons faire une simulation numérique du modèle étudié dans les deux chapitres précédents.

4.1 Première partie

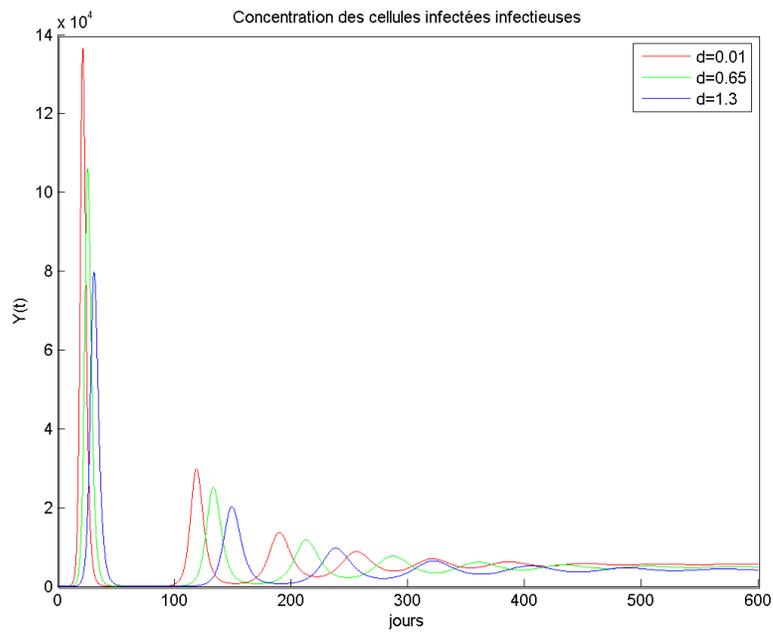
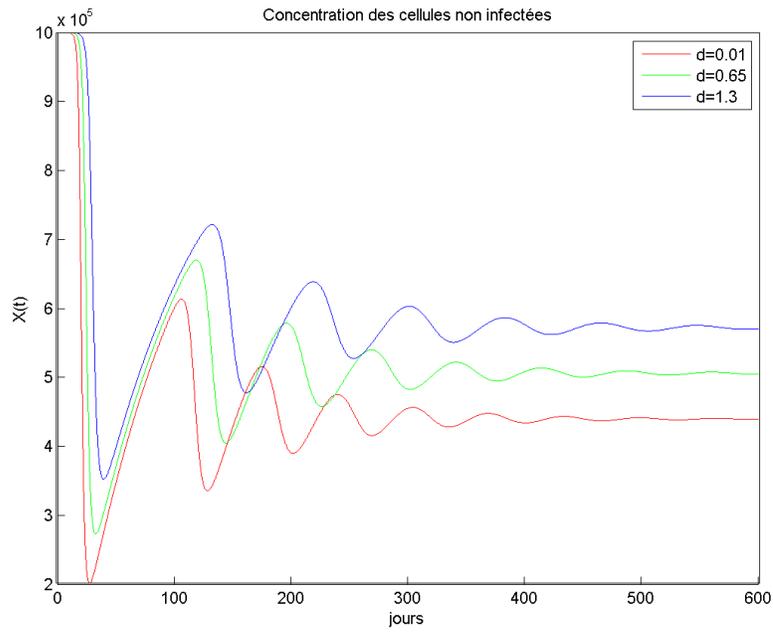
On va donner des valeurs aux paramètres de telle sorte que R_0 soit supérieur à 1 et que la condition (8) soit vérifiée.

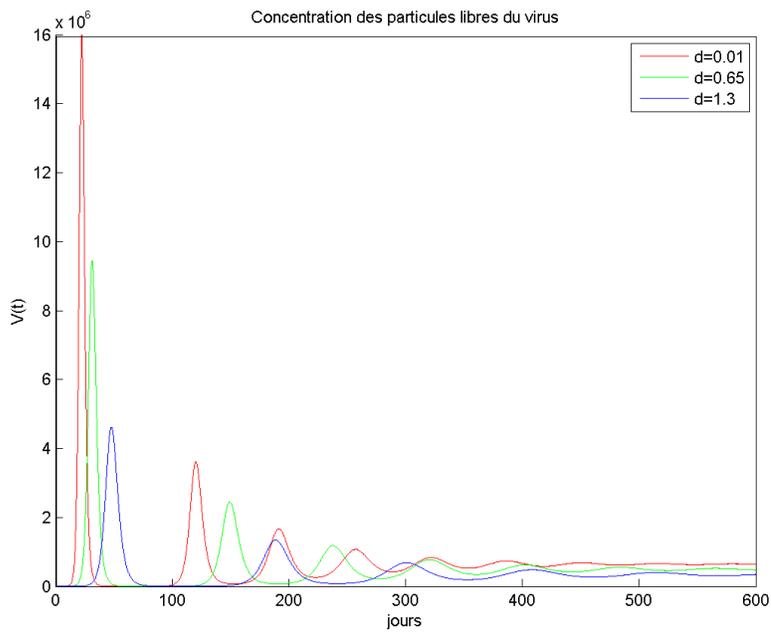
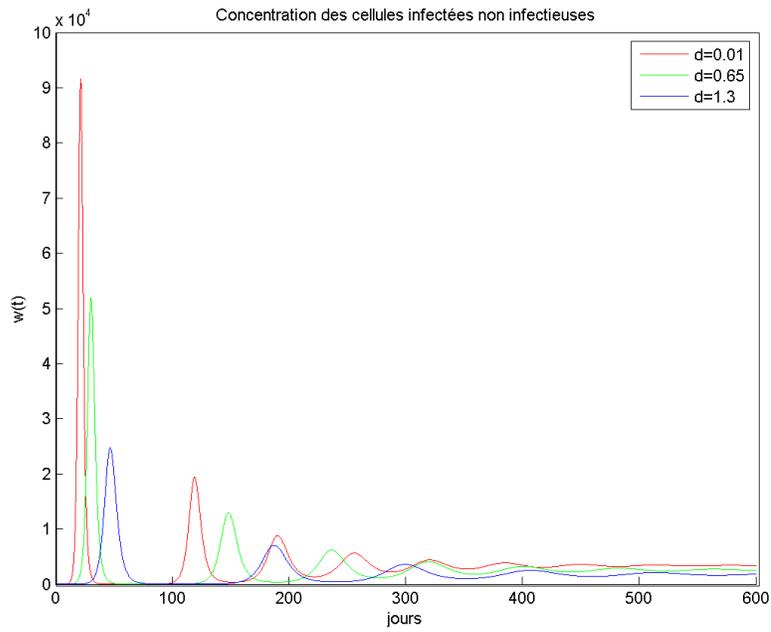
Prenons :

$$\lambda = 10^4; \frac{1}{\mu} = 100; \beta = 2.4 * 10^{-8}; \frac{1}{\alpha} = 1; \sigma = 40000; \gamma = 23; \phi = 1.1; \eta = 0.7$$

Et prenons les conditions initiales suivantes : $X(0) = 10^6; Y(0) = 0; \omega(0) = 0; V(0) = 10^2$

Les graphes suivants représentent la dynamique du virus du modèle (1) pour des différentes valeurs de δ .





4.2 Deuxieme partie

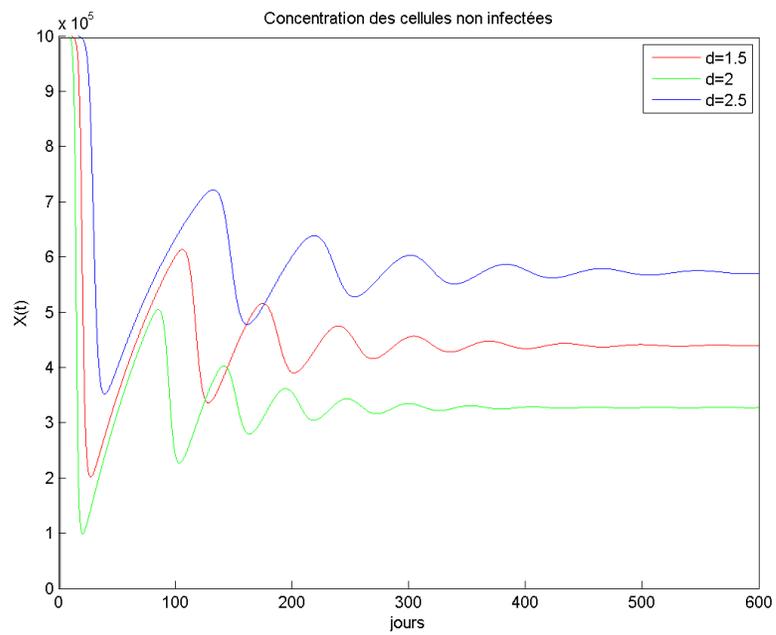
On va donner des valeurs aux paramètres de telle sorte que R_0 soit supérieur à 1 et que la condition (8) ne soit pas vérifiée.

Prenons :

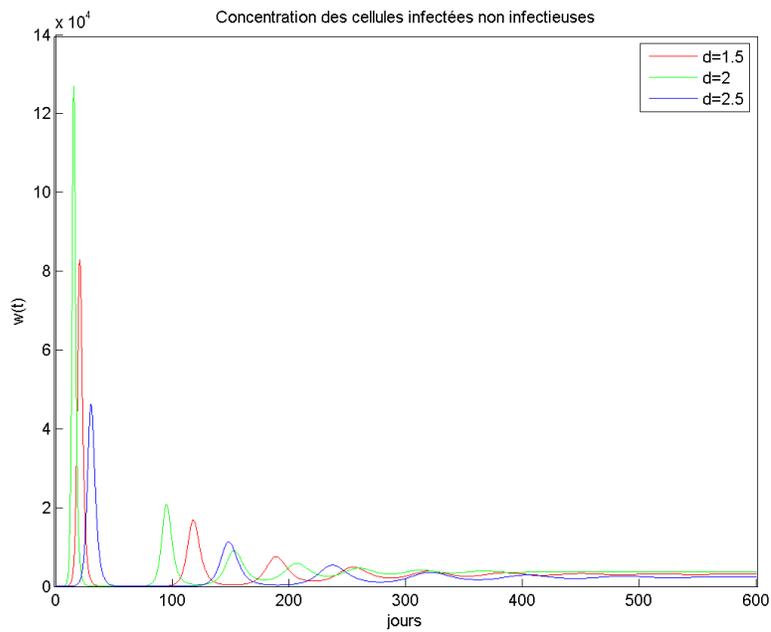
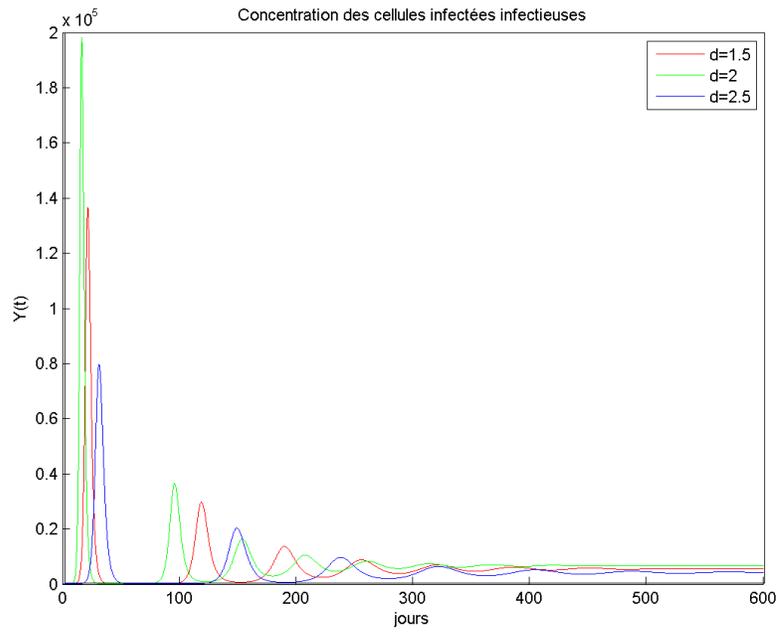
$$\lambda = 10^4; \frac{1}{\mu} = 100; \beta = 2.4 * 10^{-8}; \frac{1}{\alpha} = 1; \sigma = 40000; \gamma = 23; \phi = 1.81; \eta = 0.011$$

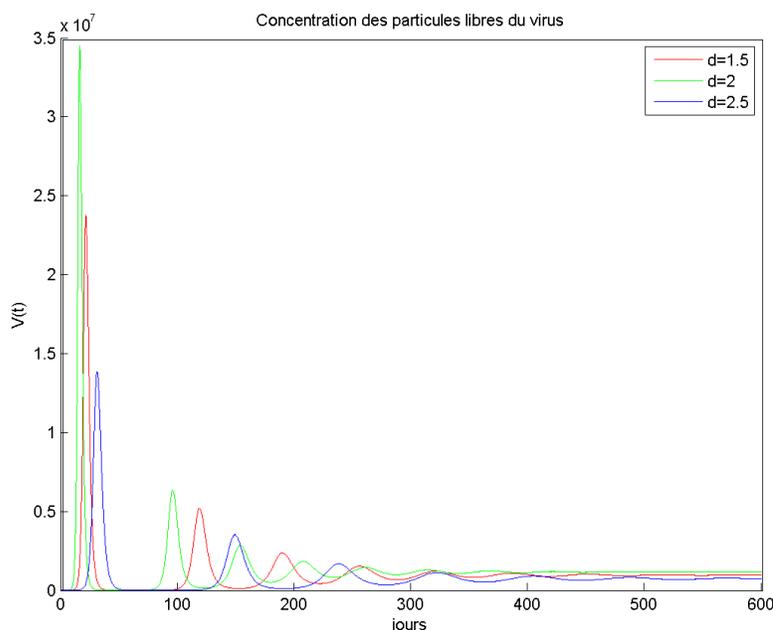
Et prenons les conditions initiales suivantes : $X(0) = 10^6; Y(0) = 0; \omega(0) = 0; V(0) = 10^2$

Les graphes suivants représentent la dynamique du virus du modèle (1) pour des différentes valeurs de δ .



Remarque : Toutes les simulations numériques de ce mémoire ont été effectuées sous Matlab.





4.3 Conclusion

Dans cet article nous avons obtenu deux résultats principaux. On a étudié l'analyse de la stabilité globale pour un modèle d'infection VIH-1 récemment introduit par Rong et ces confrères [37]. Nous avons obtenu des conditions suffisantes sur la stabilité asymptotique globale pour non seulement l'équilibre sans virus mais aussi pour celui qui est infecté. Cet aspect vaut la peine d'être soigneusement traité car il est biologiquement pertinent. Par exemple la stabilité globale de l'équilibre infecté donne des conditions écrites en terme de paramètres du système, et au dessous de ces dernières le virus ne peut être éliminé. On obtient notre résultat en utilisant deux méthodes différentes : en utilisant la méthode directe de Lyapunov et l'approche géométrique de la stabilité globale introduit par Li et Muldowney.

Deuxièmement, notre résultat est en quelque sorte un test de l'application des méthodes adoptées. En effet, la dimension quatre du système rend l'utilisation des deux méthodes de stabilité non linéaires non triviales. En particulier, les applications de la méthode géométrique deviennent très compliquées, et c'est ce qui explique pourquoi il y a seulement quelques exemples dans la littérature de ces applications dans les modèles de dimension n , avec $n > 4$.

Suivant la stratégie de la construction d'une norme convenable dans \mathfrak{R}^6 , décrite en détails dans [30] et développée dans [16] pour un modèle SVEIR de propagation épidémique du SRAS, nous avons obtenu des conditions suffisantes pour la stabilité globale de l'équilibre

infecté. Ces conditions donnent la constante de la persistance uniforme qui ne peut pas être facilement estimée.

On peut obtenir plus de conditions quantitatives qui sont entièrement écrites en termes de paramètres du système en utilisant la fonction de Lyapunov. On a construit une fonction de Lyapunov en combinant une composite linéaire quadratique et une fonctionnelle de type Volterra et on a prouvé par cette méthode que l'équilibre sans virus est globalement asymptotiquement stable pour $R_0 < 1$ et que l'équilibre infecté l'est aussi quand (8) est vérifiée.

En effet nous avons effectué des simulations numériques qui donnent à penser que l'équilibre infecté pour le modèle de l'infection VIH-1, lorsqu'il existe, doit être toujours globalement asymptotiquement stable. Certaines de ces simulations sont présentes dans les figures 1 et 2.

Par conséquent, l'inégalité (8) pourrait être relaxée à $R_0 > 1$. Toutefois, dans certaines circonstances biologiques, la partie droite de l'inégalité (5) peut être très grande. En particulier, lorsque le taux de retour à l'état infecté δ est très petit par rapport à l'inverse du temps moyen de résidence dans le stade infecté non infectieux $\frac{1}{(\delta+\eta+\phi)}$.

Pour les conditions (3.1) et (3.2). On note que (3.1) est satisfaite si la vie moyenne des cellules infectées infectieuses $1/\alpha$ est inférieure à celle des cellules non infectées $1/\mu$. Et la vie moyenne des cellules non infectées est plus petite que le temps de résidence dans le stade infecté non infectieux $\frac{1}{(\delta+\eta+\phi)}$.

Pour η suffisamment grand (i.e une durée de vie suffisamment petite des cellules dans la phase repos).

Comme une dernière remarque, nous soulignons que les conditions suffisantes obtenues ici, peuvent être principalement améliorées. Par exemple, l'approche géométrique de stabilité repose sur deux choix cruciaux : les entrées de la matrice Q et le vecteur norme(11).

Les différents choix de la matrice Q et la norme du vecteur pourraient conduire au mieux les conditions suffisantes que celles trouvées ici dans le sens que les restrictions sur les paramètres peuvent être affaiblies.

Abstract We consider the mathematical model for the viral dynamics of HIV-1 introduced in Rong et al. (2007) [37]. One main feature of this model is that an eclipse stage for the infected cells is included and cells in this stage may revert to the uninfected class. The viral dynamics is described by four nonlinear ordinary differential equations. In Rong et al. (2007) [37], the stability of the infected equilibrium has been analyzed locally. Here, we perform the global stability analysis using two techniques, the Lyapunov direct method and the geometric approach to stability, based on the higher-order generalization of the criterion of Bendixson. We obtain sufficient conditions written in terms of the system parameters. Numerical simulations are also provided to give a more complete representation of the system dynamics.

Résumé On considère le modèle mathématique de la dynamique virale du virus VIH-1 introduit dans Rong et al.(2007) [37]. Une des caractéristiques principales du modèle est l'existence d'un stade de repos où les cellules peuvent passer à un autre stade non infecté. La dynamique virale est décrite par quatre équations différentielles ordinaires non linéaires. Dans Rong et al (2007)[37] la stabilité de l'équilibre infecté a été analysé localement. Par conséquent, nous effectuons l'analyse de la stabilité globale en utilisant deux techniques, la méthode directe de Lyapunov et l'approche géométrique de la stabilité basée sur la généralisation d'ordre supérieur du critère de Bendixson. On obtient des conditions suffisantes écrites en termes de paramètres du système.

Des simulations numériques sont également fournies pour donner des représentations plus complètes du système dynamique.

Bibliographie

- [1] C.L. ALTHAUS, A.S. DE VOS, R.J. DE BOER, Reassessing the human immunodeficiency virus type 1 life cycle through age-structured modeling : life span of infected cells, viral generation time, and basic reproductive number, *J.Virol.*83 (2009) 7659-7667.
- [2] C.L. ALTHAUS, R.J. DE BOER, Implications of CTL-mediated killing of HIV-infected cells during the non-productive stage of infection, *PLoS ONE* 6 (2) (2011) e16468.
- [3] R.M. ANDERSON, R.M. MAY, *Infectious Diseases in Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- [4] J. ARINO, C.C. MCCLUSKEY, P. VAN DEN DRIESSCHE, Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation, *J. Appl. Math.* 64 (2003) 260-276.
- [5] M.M. BALLYK, C.C. MCCLUSKEY, G.K.S. WOLKOWICZ, Global analysis of competition for perfectly substitutable resources with linear response, *J. Math. Biol.* 83 (2009) 7659-7667
- [6] E. BERETTA, F. SOLIMANO, Y. TAKEUCHI, Negative criteria for the existence of periodic solutions in a class of delay-differential equations, *Nonlinear Anal.* 50(2002) 941-966.
- [7] B. BUONOMO, A. D'ONOFRIO, D. LACITIGNOLA, Global stability of an SIR epidemic model with information dependent vaccination, *Math.Biosci.*216(2008)9-16.
- [8] B. BUONOMO, D. LACITIGNOLA, General conditions for global stability in a single species population-toxicant model, *Nonlinear anal. Real World Appl.* 5(2004) 749-762.
- [9] B. BUONOMO, D. LACITIGNOLA, On the use of geometric approach to global stability for three dimensional ODE systems : a bilinear case, *J.Math.Anal.Appl.* 348 (2008)

- 255-266.
- [10] B. BUONOMO, D. LACITIGNOLA, On the dynamics of an SEIR epidemic model with a convex incidence rate, *J.Math. Ric. Mat.* 57 (2008) 261-281.
- [11] B. BUONOMO, D. LACITIGNOLA, Analysis of a tuberculosis model with a case study in Uganda, *J.Math. J.Biol. Dyn* 4 (2010) 571-593.
- [12] B. BUONOMO, D. LACITIGNOLA, Global stability for a four dimensional epidemic model, *Note Mat.*30 (2010) 81-93.
- [13] O.DIECKMANN, J.A.P.HEESTERBEEK, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*, Wiley Series in Mathematical and Computational Biology, Wiley West Sussex, 2000.
- [14] H.I.FREEDMAN, S.RUAN, M.TANG, Uniform persistence and flows near a closed positively invariant set, *J.Differential Equations* 6 (1994) 583-600.
- [15] G.A.FUNK, M.FISCHER, B.JOOS, M.OPRAVIL, H.H.GUENTHARD, B.LEDERGERBER, S.BONHOEFFER, Quantification of in vivo replicative capacity of HIV-1 in different compartments of infected cells, *J.Acquir. Immune Defic.Syndr.* 26 (2001) 397-404.
- [16] A.B. GUMEL, C.C. MCCLUSKEY, J. WATMOUGH, Modelling the potential impact of a SARS vaccine, *Math.Biosc.Eng.* 3 (2006) 485-512.
- [17] V. HUTSON, K. SCHMITT, Permanence and the dynamics of biological systems, *Math.Biosci.*111 (1992) 1-71.
- [18] A. KOROBEINIKOV, Global properties of basic virus dynamics models, *Bull.Math.Biol.* 66 (2004) 879-883.
- [19] A. KOROBEINIKOV, Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models, *Ima.J.Math.Appl.Med.Biol.*21 (2004) 75-83
- [20] A. KOROBEINIKOV, Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models, *Appl .Math. Lett.*15 (2002) 955-960.
- [21] M.Y. LI, J.R. GRAEF, L. WANG, J. KARSAI, Global stability of a SEIR model with varying total population size, *Math.Biosci.*160 (1999) 191-203.

- [22] M.Y. LI, J.S. MULDOWNNEY, On Benxinon's criteriom , J.Differential Equations 106 (1993) 27-39.
- [23] M.Y. LI, J.S. MULDOWNNEY, On R.A.Smith's autonomous convergence theorem , Rock Mountain J.Math.25 (1995) 365-379.
- [24] M.Y. LI, J.S. MULDOWNNEY, Global stability for the SEIR model in epidemiology,Math.Biosci. 125 (1995) 155-164.
- [25] M.Y.LI,J.S.MULDOWNNEY, A geometric approach to global-stability problems,SIAM.J.Math.Anal.27 (1996) 1070-1083.
- [26] M.Y.LI,J.S.MULDOWNNEY, Global dynamics of an SEIR epidemic model with vertical transmission,SIAM.J.Math.Anal.62 (2001) 58-69.
- [27] A.M. LYAPUNOV, The General Problem of the Stability of Motion, Taylor ans Francis,London,1992.
- [28] A. MARGHERI, C. REBELO, Some examples of persistence in epidemiological models, J.Math.Biol.46 (2003) 564-570.
- [29] R.H. MARTIN JR, Logarithmic norms and projections applied to linear differential systems, J.Math.Anal.Appl 45 (1974) 432-454.
- [30] C.C. MCCLUSKEY, A strategy for constructing Lyapunov functions for non-autonomous linear differential equations, Linear Algebra Appl.409 (2005) 100-110.
- [31] C.C. MCCLUSKEY, Global stability for a class of mass action systems allowing for latency in tuberculosis, J.Math.Anal.Appl. 338 (2008) 518-535.
- [32] P.W. NELSON, M.A. GILCHRIST, D. COOMBS, J.M. HYMAN, An age structured model of HIV infection that allows for variations in the production rate of viral particles and the death rate of productively infected cells, Math.Biosci.Eng. 1 (2004) 267-288.
- [33] M.A. NOWAK, R.M. MAY, Virus Dynamics : Mathematical Principles of Immunology and Virology, Oxford University Press,Oxford,2000.
- [34] A.S. PERELSON, A.U. NEUMANN, M. MARKOWITZ, J.M. LEONARD, D.D. HO, HIV-1 dynamics in vivo : virion clearance rate, infected cell life-span, and viral

- generation time, *Science* 271 (1996) 1586-1586.
- [35] A.S. PERELSON, P.W. NELSON, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Rev.* 41 (1999) 3-44.
- [36] A.S. PERELSON, Modelling viral and immune system dynamics, *Nat.Rev.Immunol.* 2 (2002) 28-36.
- [37] L. RONG, M.A. GILCHRIST, Z. FENG, A.S. PERELSON, Modeling within-host HIV-1 dynamics and the evolution of drug resistance : trade-offs between viral enzyme function and drug susceptibility, *J.Theoret.Biol.* 247 (2007) 804-818.
- [38] L. RONG, Z. FENG, A.S. PERELSON, Mathematical analysis of age-structured HIV-1 dynamics with combination antiretroviral therapy, *SIAM J.Appl.Math.*67(2007) 731-756.
- [39] J. TUMWIINE, J.Y.T. MUGISHA, L.S. LUBOOBI, A host-vector model for malaria with infective immigrants, *J.Math.Anal.Appl.*361 (2010) 139-149.
- [40] P. VAN DEN DRIESSCHE, J. WATMOUGH, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Bicci.* 180 (2002) 29-48.
- [41] C. VARGAS-DE-LEÓN, Constructions of Lyapunov functions for classic SIS, SIR and SIRS epidemic models with variable population size, *Foro-Red-Mat :Revista Electrónica de Contenido Matemático* 26 (2009),[http ://www.red-mat.unam.mx/foro/volumenes/vol026/](http://www.red-mat.unam.mx/foro/volumenes/vol026/).
- [42] C. VARGAS-DE-LEÓN, Analysis of a model for the dynamics of hepatitis B with noncytolytic loss of infected cells, *World J. Model. Simul.*, submitted for publication
- [43] 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.