

# وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

BADJI MOKHTAR-ANNABA

UNIVERSITY

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR

ANNABA



جامعة باجي مختار

- عنابة -

Faculté des Sciences

Département de Mathématiques

Année : 2024/2025

Laboratoire d'analyse numérique, d'optimisation et de statistiques

## THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat

**Analyse mathématique et numérique de quelques  
modèles issus de la dynamique des populations**

**Filière  
Mathématiques**

**Spécialité  
Modélisation mathématique**

**Par  
Lamraoui Meriem**

**DIRECTEUR DE THÈSE:** Kouche Mahiédine      **Prof.**      **U.B.M. - Annaba**

**Devant le jury**

**PRESIDENT:** Djebabla Abdelhak      **Prof.**      **U.B.M. - Annaba**

**EXAMINATEUR :** Saker Hacene      **Prof.**      **U.B.M. - Annaba**

**EXAMINATEUR :** Boussetila Nadjib      **Prof.**      **Univ Guelma**

## Remerciements

Je tiens avant tout à remercier Allah pour la force et la volonté qu'il m'a données pour accomplir ce modeste travail.

Mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, Professeur Mahiédine Kouche, pour sa confiance, sa disponibilité, sa patience, son aide et ses conseils. Merci beaucoup de m'avoir donné la chance de faire ce travail.

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

Je voudrai également remercier messieurs Saker Hacem et Boustila Nadjib 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.

Je tiens à remercier monsieur le professeur Benchettah Azzedine pour son soutien pendant les moments difficiles, et pour son aide dans la réalisation de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma gratitude sincère à mon mari REDA, à mon amie IBTISSEM, et à ma famille, en particulier à mes parents, pour leur soutien et leurs conseils, car sans eux, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui.

Meriem Lamraoui

## Résumé

Dans cette thèse, nous proposons un modèle pour décrire l'infection par le VIH-1 transmise par voie virus cellule et le transfert de cellule à cellule en réponse à la thérapie antirétrovirale. Notre modèle proposé est dérivé de celui proposé par Kouche et al. Il décrit l'effet du traitement par inhibiteur de la transcriptase inverse (RTI) et intègre la classe des cellules quiescentes. Premièrement, En utilisant la méthode de la matrice de seconde génération, on donne l'expression du nombre de reproduction de base  $R_0$ , et on montre qu'il est la somme du nombre de reproduction de base de l'infection acellulaire et du nombre de reproduction de base de l'infection intercellulaire. On montre également que si  $R_0 < 1$ , l'infection est éliminée et si  $R_0 > 1$ , l'état d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable. Dans la deuxième partie de la thèse, nous introduisons un retard intracellulaire pour tenir compte de la période d'incubation de l'infection. Nous donnons une analyse de stabilité complète pour l'état stable libre et l'état stable endémique. Enfin, nous illustrons notre étude avec quelques simulations numériques pour évaluer l'effet des retards temporels sur la dynamique virale. Nos analyses et calculs montrent que le retard intracellulaire n'a aucun effet sur les cellules quiescentes mais réduit la charge virale. De plus, nos simulations suggèrent que les médicaments antirétroviraux sont moins efficaces pour inhiber la transmission intercellulaire que les infections inter virales.

**Mots-Clés :** infection par le VIH-1 ; transmission de cellule à cellule ; retard ; analyse de stabilité ; thérapie antirétrovirale ; équations à retard.

# Abstract

In this thesis, we propose a model describing the transmission of HIV-1 infection by cell-free virus and cell-to-cell transfer mode under antiretroviral therapy. The model that we propose is derived from that proposed by Kouche et al. which describes the effect of treatment with reverse transcriptase inhibitors (RTI) and incorporate the class of quiescent cells. First, we consider the case without delay and we prove that the basic reproduction number of the model is the sum of the basic reproduction number of cell-free infection and that of cell-to-cell infection. We prove that when the basic reproduction number is less than one the infection is cleared and when it is greater than one the endemic steady state is globally asymptotically stable. In the second part of the thesis, we introduce an intracellular delay to take into account the incubation period of the infection. We give a complete stability analysis for both free and endemic steady states. Finally, we illustrate our study by some numerical simulations to evaluate the effects of time delay on the virus dynamics. Our analytical and computational results show that the intracellular.

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

## ملخص

في هذه الأطروحة، نقترح نموذجًا لوصف نمط عدوى فيروس العوز المناعي البشري (HIV) الخالي من الخلايا المنقولة عن طريق الفيروس ونقلها من خلية إلى أخرى استجابةً للعلاج بمضادات الفيروسات القهقرية. نموذجنا المقترح مشتق من النموذج الذي اقترحه Kouche et al. يصف تأثير العلاج بمثبطات النسخ العكسي (RTI) ويتضمن فئة الخلايا الهادئة. أولاً، ندرس هذه الحالة فورًا ونبين أن رقم التكاثر الأساسي للنموذج هو مجموع رقم التكاثر الأساسي للعدوى الخالية من الخلايا وعدد التكاثر الأساسي للعدوى بين الخلايا. نظهر أنه عندما يكون رقم التكاثر الأساسي أقل من 1، يتم القضاء على العدوى؛ عندما يكون عدد التكاثر الأساسي أكبر من 1، فإن حالة الوباء المستقرة مستقرة على مستوى العالم.

في الجزء الثاني من الرسالة، قمنا بإدخال تأخير داخل الخلايا لمراعاة فترة حضانة العدوى. نقوم بإجراء تحليل الاستقرار الكامل لحالة مستقرة مجانية وحالة مستوطنة.

أخيرًا، نوضح دراستنا ببعض عمليات المحاكاة العددية لتقييم تأثير التأخيرات الزمنية على الديناميات الفيروسية. تظهر تحليلاتنا وحساباتنا أن التأخير داخل الخلايا ليس له أي تأثير على الخلايا الهادئة ولكنه يقلل من الحمل الفيروسي. علاوة على ذلك، تشير عمليات المحاكاة التي أجريناها إلى أن الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية أقل فعالية في تثبيط الانتقال من خلية إلى خلية مقارنة بالعدوى بين الفيروسات.

**الكلمات المفتاحية:** عدوى فيروس العوز المناعي البشري، انتقال العدوى من خلية إلى أخرى، التأخير، تحليل الاستقرار، العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية.

# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>7</b>
<b>1 Rappel de Quelques Notions de Base</b>	<b>10</b>
1.1 Équations Différentielles Ordinaires . . . . .	10
1.1.1 Existence et unicité . . . . .	11
1.1.2 Prolongement de la solution . . . . .	11
1.1.3 Dépendance continue par rapport aux données initiales . . . . .	12
1.1.4 Principe de comparaison . . . . .	12
1.1.5 Systèmes coopératifs . . . . .	13
1.2 Équations différentielles à retard constant . . . . .	14
1.2.1 Existence et unicité . . . . .	14
1.2.2 Dépendance continue par rapport aux données initiales . . . . .	15
1.2.3 Prolongement de la solution . . . . .	15
1.2.4 Principe de comparaison . . . . .	16
1.3 Semiflots . . . . .	16
1.3.1 Semiflots discrets . . . . .	17
1.4 Stabilité . . . . .	18
1.4.1 Point d'équilibre . . . . .	18
1.4.2 Critère de Routh-Hurwitz . . . . .	18
1.4.3 Stabilité Locale . . . . .	20
1.4.4 Fonction de Lyapunov . . . . .	22
<b>2 Description du VIH</b>	<b>24</b>
2.1 Généralités . . . . .	24
2.2 Structure du VIH . . . . .	24
2.3 Cycle du VIH . . . . .	25
2.4 Evolution du virus et diagnostic . . . . .	27
2.5 Diversité génétique du VIH . . . . .	27
2.6 Traitements . . . . .	28

2.7	Prévention . . . . .	29
2.8	Modélisation mathématique de l'infection au VIH . . . . .	29
2.8.1	Modèles standards . . . . .	29
2.8.2	Modèle de base avec RTI et incluant le retard . . . . .	30
2.8.3	Modèle de cellules activées . . . . .	31
<b>3</b>	<b>Analyse d'un modèle d'infection par le VIH-1</b>	<b>33</b>
3.1	Introduction . . . . .	33
3.2	Analyse de la stabilité des équilibres . . . . .	35
3.3	Dynamique globale du modèle . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Analyse du modèle avec retard</b>	<b>48</b>
4.1	Introduction . . . . .	48
4.2	Stabilité locale . . . . .	50
4.3	Stabilité globale . . . . .	56
4.4	Simulation Numérique . . . . .	63
4.5	Conclusion . . . . .	68

# Introduction

Avec le développement des technologies, les modes de transport ont évolué au fil des siècles, facilitant les contacts entre les humains et l'invasion de tous les écosystèmes. Des dizaines de millions de personnes se déplacent à l'échelle régionale, continentale, intercontinentale dans le cadre de la mondialisation (militaire, immigration de masse, commerce, tourisme). Les humains amènent fréquemment des animaux, des plantes, des microbes, des virus, des bactéries et des maladies à travers ces campagnes, qu'ils le souhaitent ou non. Cela s'avère nuire aux terres locales et provoquer de nouvelles contagions et épidémies.

À mesure que les flux de passagers augmentent et que les échanges commerciaux se développent, les risques de contamination pourraient même augmenter. Ces maladies infectieuses causent des morts et aggravent même les conditions économiques des pays touchés, en particulier ceux à faible revenu ou en développement.

Bien que les sciences aient progressé au cours du XXe siècle, y compris la création de traitements et de vaccins efficaces contre les maladies infectieuses, il reste difficile de contrôler complètement les épidémies. Pour améliorer la prévention et la lutte contre ces menaces néfastes, les activités de recherche et la collaboration interdisciplinaire entre les différentes branches de la science se sont intensifiées. La recherche médicale d'une part et la recherche fondamentale portant sur la description, l'analyse et la modélisation mathématique des maladies infectieuses d'autre part.

Notons que les maladies infectieuses constituent l'un des domaines les plus développés théoriquement en épidémiologie. La théorie mathématique des épidémies fournit ainsi un cadre de référence pour la reconstruction historique des épidémies passées et aide à une meilleure compréhension des mécanismes de transmission, et de la prévision de la propagation de l'épidémie dans le temps et dans l'espace.

La modélisation mathématique des maladies infectieuses est une science relativement nouvelle. Bien que l'épidémiologie ait une longue histoire, ce n'est que récemment que les mathématiciens, les épidémiologistes et les immunologistes ont commencé à collaborer pour créer des modèles capables de prédire l'évolution de la maladie. Les modèles de maladies infectieuses sont d'abord utilisés pour comprendre la dynamique temporelle et spatiale d'une épidémie, puis pour envisager des stratégies de traitement ou de contrôle de la maladie.

Les modèles mathématiques sont de plus en plus utilisés en médecine et leurs domaines d'application sont de plus en plus diversifiés. Ils formalisent des phénomènes biologiques complexes, permettant d'évaluer des hypothèses en apportant des éléments de compréhension ou de prédiction. Actuellement, les modèles de maladies infectieuses sont de plus en plus utilisés pour prédire une gamme de possibilités futures afin de faciliter et de soutenir le développement des connaissances et la prise de décision aux niveaux scientifique, médical et sanitaire.

Ces modèles mathématiques sont représentés par des équations évolutives telles que les équations ordinaires, les équations à retard, les équations aux dérivées partielles, les équations intégrales et même les équations stochastiques. Pour les équations différentielles à retard, l'état passé a une influence sur l'état actuel, appelé mode de réponse par rétroaction. Mathématiquement, cette réponse peut être représentée en termes de retards discrets, continus, distribués ou même fonctionnels. La modélisation mathématique de la dynamique des infections virales (VIH, VHB, etc.) suscite un intérêt considérable. (Voir [3, 4, 11, 13, 19, 20, 26, 28, 32, 33, 45–47, 49–51, 54, 55]).

Ainsi, il est possible de traiter efficacement le VIH si nous arrêtons la réplication des particules infectieuses à des moments précis et suivons la réplication virale. Pour cette raison, la thérapie antirétrovirale est utilisée par les personnes infectées par le VIH comme traitement pour libérer le virus et réduire l'infection par le VIH. Il existe actuellement deux principaux types de médicaments antirétroviraux (ARV) utilisés dans le traitement du VIH : L'enzyme transcriptase inverse, qui catalyse la transcription de l'ARN viral en ADN, est inhibée par les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI). Lorsque le RTI se lie à l'enzyme, les cellules infectées rétrécissent ou le virus produit devient non infectieux. Les médicaments RTI actuellement disponibles sont classés en trois catégories : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Aussi, les recherches impliquant la pharmacothérapie ont démontré l'importance des médicaments antirétroviraux pour perturber le processus d'infection par le VIH et leur efficacité ou leur optimisation. (Voir [3, 4, 11, 12, 17, 18, 21, 29, 33, 46, 49, 50, 52]). Des travaux récents mettent l'accent sur l'identification des paramètres du modèle mathématique (Voir [22, 48]). Aussi les effets de retard sur les systèmes antiviraux ont été examinés dans des études (Voir [26]), qui ont démontré que l'ajout d'un retard affectait la valeur estimée de la demi-vie du virus. Nelson et al. [44] ont utilisé un modèle à retard discret pour montrer que lorsque l'efficacité du médicament est inférieure à 100%, le taux prévu de diminution de la concentration virale plasmatique dépend de trois facteurs : le taux de mortalité des cellules productrices de virus, l'efficacité du traitement et la durée du retard. Nelson et Perelson [43] ont généralisé ce modèle en supposant que le retard varie selon une distribution de probabilité et en utilisant

deux médicaments (RTI et IP).

Dans cette thèse, nous proposons un modèle décrivant la transmission de l'infection par le VIH-1 à l'aide de deux manières : l'infection par un virus à une cellule et le mode de transfert de cellule à cellule sous thérapie antirétrovirale. Le modèle que nous étudions s'inspire de celui proposé par Kouche et al. [34] Cette thèse est composée de quatre chapitres :

Dans le premier chapitre nous présentons les concepts fondamentaux des systèmes d'équations différentielles ordinaires et à retard. Nous rappelons quelques théorèmes importants que nous utiliserons plus tard dans ce travail, tels que les théorèmes de comparaisons et le principe d'invariance de LaSalle en théorie des équations différentielles, ainsi que les notions de la persistance et de la stabilité locale et globale des points d'équilibre.

Dans le deuxième chapitre nous rappelons les connaissances biomédicales nécessaires pour comprendre la modélisation mathématique de l'évolution de la dynamique de l'infection par le VIH. Ainsi, nous introduisons de manière claire la structure du virus VIH, le cycle de réplication du virus, les stades de la maladie et les principales méthodes de traitement. Enfin, nous présentons quelques modèles mathématiques sur la dynamique de l'infection par le VIH.

Dans le troisième chapitre qui constitue l'essentiel de notre travail, on introduit un modèle décrivant la thérapie antirétrovirale de l'infection par le VIH dans le sang. Une analyse mathématique rigoureuse est effectuée. D'abord on commence par déterminer le nombre de reproduction de base  $R_0$  du modèle, est un paramètre nécessaire pour la détermination du comportement asymptotique des solutions. Ensuite, nous démontrons que le système décrivant notre modèle admet deux points d'équilibre non triviaux qui dépendent de  $R_0$ . Et on montre alors que dans le cas où  $R_0 < 1$ , le point d'équilibre non infecté est globalement stable, i.e., l'infection est maîtrisée et ainsi la charge virale initiale inoculée disparaît et la population virale et les cellules CD4 infectées sont anéanties. Ainsi donc le système est stabilisé à un équilibre naturel (pas d'infection). Dans le cas où  $R_0 > 1$  on montre que le point d'équilibre infecté est globalement stable pour certaines conditions des paramètres du système.

Dans le quatrième chapitre on introduit un retard discret dans notre modèle dont on fait une analyse complète de sa stabilité locale et globale du points d'équilibre sain et infecté.

Finalement, on donne quelques simulations numériques pour mettre en évidence les résultats obtenus. On démontre que le retard n'a aucun effet sur les cellules Q quiescentes mais réduit le pic de la charge virale et élargit la région d'éradication de l'infection. De plus, nous constatons que l'infection de cellule à cellule est moins sensible aux médicaments RTI que le mode sans cellule, ce qui laisse penser que la propagation de cellule à cellule est probablement un facteur important qui conduit à l'échec thérapeutique et contribue à la persistance de la charge virale et donc de la maladie.

# Chapitre 1

## Rappel de Quelques Notions de Base

Dans ce chapitre on énonce des définitions et des résultats sur les équations différentielles ordinaires et à retard qui seront utilisées plus tard.

### 1.1 Équations Différentielles Ordinaires

Dans cette section nous rappelons les principaux théorèmes généraux d'existence, d'unicité, et de dépendance continue des solutions d'équations différentielles ordinaires. Aussi nous présentons certains résultats utiles pour notre travail, à savoir la théorie de la persistance et celle des systèmes coopératifs. Pour plus de détails, (voir [2], [5], [7], [14], [24], [27], [59], [60], [64]).

**Définition 1.1.1.** Soit  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction continue ( $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  avec  $n \geq 1$ ) l'équation

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

est dite équation différentielle non autonome du premier ordre associée à  $g$  où  $x$  est la fonction inconnue,  $t$  une variable et  $\frac{dx}{dt}$  sa dérivée première.

Si la fonction  $g$  ne dépend pas de  $t$ , l'équation différentielle est dite autonome. Si  $g(t, x) = D(t)x + E(t)$ , avec  $D(t) \in M_n(\mathbb{R})$  et  $E(t) \in \mathbb{R}^n$  pour tout  $t \in k$  (intervalle d'intérieur non vide de  $\mathbb{R}$ ) l'équation (1.1) est dite une équation différentielle linéaire.

**Définition 1.1.2** (Problème de Cauchy). Soit  $(t_0, x_0) \in \Omega$  donné.

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

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

s'il existe un intervalle  $k$  (intervalle d'intérieur non vide de  $\mathbb{R}$ ) contenant  $t_0$  tel que  $x$  soit solution de l'équation (1.1) sur  $k$  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 :

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

### 1.1.1 Existence et unicité

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

**Théorème 1.1.1.** (Voir [24]) Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  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.

L'existence et l'unicité locale d'une solution du problème sont données par le théorème suivant :

**Théorème 1.1.2.** (Voir [24]) Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et  $F \subset \Omega$  un compact. Supposons que  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  est continue et localement lipschitzienne en  $x$ , i.e., il existe une constante  $L_F > 0$  tel que

$$|g(t, x_1) - g(t, x_2)| \leq L_F |x_1 - x_2|$$

pour tout  $(t, x_1), (t, x_2) \in F$ . Alors, il existe  $\alpha > 0$  tel que pour tout  $(t_0, x_0) \in F$ , le problème (1.2) admet une solution locale unique définie sur l'intervalle  $I = ]t_0 - \alpha, t_0 + \alpha[$

Le résultat d'unicité globale est facilement obtenu par le théorème d'unicité locale.

**Théorème 1.1.3.** (Voir [24]) Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$ . Supposons que  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  continue et localement lipschitzienne en  $x$ . Soit  $(I_1, x_1)$  et  $(I_2, x_2)$  sont deux solutions de l'équation (1.1), s'il existe  $t_0 \in I_1 \cap I_2$  tel que  $x_1(t_0) = x_2(t_0)$ , alors  $x_1(t) = x_2(t)$  pour tout  $t \in I_1 \cap I_2$ . De plus, la fonction

$$x(t) = \begin{cases} x_1(t), & t \in I_1 \\ x_2(t), & t \in I_2 \end{cases}$$

définit une solution sur l'intervalle  $I_1 \cup I_2$ .

### 1.1.2 Prolongement de la solution

**Théorème 1.1.4.** (Voir [24]) 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  $I = (c, d)$  son intervalle maximal d'existence, alors pour tout compact  $K \subset \Omega$  contenant le point  $(t_0, x_0)$ , il existe  $t_K^1$  et  $t_K^2$  tels que  $c < t_K^1 < t_K^2 < d$  et  $(t, x(t)) \notin K$  pour  $t \in (c, d) \setminus [t_K^1, t_K^2]$ .

**Corollaire 1.1.1.** (Voir [24]) Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et soient  $x$  une solution maximale de l'équation (1.1) et  $I = (c, d)$  son intervalle maximal d'existence. Alors  $(t, x(t))$  s'approche vers le bord de  $\Omega$  lorsque  $t$  tend vers  $c$  et vers  $d$ .

### 1.1.3 Dépendance continue par rapport aux données initiales

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

**Théorème 1.1.5.** (Voir [24]) Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^{n+1}$  et  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  continue et localement lipschitzienne en  $x$ . Alors, le domaine d'existence de  $x(t, t_0, x_0)$  définie par

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

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

### 1.1.4 Principe de comparaison

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

**Définition 1.1.3.** (i) On dit que la composante  $x_i$  des solutions de (1.2) est permanente s'il existe  $G_i > 0$  tel que pour toute solution positive  $x = (x_1, \dots, x_n)^T$  de (1.2) on a  $0 < \liminf_{t \rightarrow \infty} x_i(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} x_i(t) \leq G_i$ . On dit que  $x$  est permanente si toutes ses composantes sont permanentes.

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

(iii) On dit 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  $\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = 0$ .

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

$$\frac{dv}{dt}(t) = v(t)(h(t) - j(t)v(t)), \quad t > 0,$$

où  $h$  et  $j$  sont des fonctions non-négatives continues et bornées. Le résultat suivant fournit un critère important pour la comparaison.

**Théorème 1.1.6.** (Voir [64]) Supposons que les fonctions  $h, j$  soient continues non-négatives et bornées et que  $\liminf_{t \rightarrow \infty} h(t) > 0$ . Alors :

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

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

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

Un résultat de positivité des solutions est fourni par le théorème suivant.

**Théorème 1.1.7.** (Voir [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  $x_i = 0$ ,  $g_i(t, x) \geq 0$  pour tout  $i = 1, \dots, n$ . Alors  $x(t) \geq 0$  pour tout  $t > t_0$  où  $x(t_0) = x_0 \geq 0$ .

### 1.1.5 Systèmes coopératifs

Supposons que  $g : O \rightarrow \mathbb{R}^n$  est continûment différentiable sur  $O$  ( $O$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ ). Considérons le système différentiel autonome (1.3).

Notons par  $\psi_t(x) = x(t, 0, x_0)$  la solution du problème de Cauchy (1.3) relative à la condition initiale  $x(0) = x_0$ .

Considérons l'hypothèse suivante sur  $g$  :

**(H)** Pour tout  $x, y \in O$  tel que  $x \leq y$  et  $x_i = y_i$  alors  $g_i(x) \leq g_i(y)$ .

On désigne par  $<_r$  une des relations  $\leq, <$  ou  $\ll$ , la monotonie du système est expliquée par le théorème principal suivant(1.3).

**Théorème 1.1.8.** (Voir [59]) Supposons que  $g$  vérifie l'hypothèse (H). Soit  $x_0, y_0 \in O$ . Si  $x_0 <_r y_0$ ,  $t > 0$  et  $\psi_t(x_0), \psi_t(y_0)$  sont définis, alors  $\psi_t(x_0) <_r \psi_t(y_0)$ .

Grâce aux signes des dérivées partielles de  $g$  par rapport à  $x$ , il est facile de déterminer si une fonction vérifie l'hypothèse (H). En conséquence, les concepts suivants sont introduits :

**Définition 1.1.4.** On dit que  $O \subset \mathbb{R}^n$  est  $p$ -convexe si  $tx + (1 - t)y \in O$ ,  $\forall t \in [0, 1]$  et  $x, y \in O$  tel que  $x \leq y$ .

Si  $O \subset \mathbb{R}^n$  convexe, alors  $O$  est  $p$ -convexe.

**Définition 1.1.5.** Le système (1.3) est dit coopératif si  $O$  est  $p$ -convexe de  $\mathbb{R}^n$  et que  $\frac{\partial g_i}{\partial x_j}(x) \geq 0$ ,  $i \neq j$  pour tout  $x \in O$ .

**Théorème 1.1.9.** (Voir [59]) (i) Si  $g$  vérifie l'hypothèse (H), alors  $\frac{\partial g_i}{\partial x_j}(x) \geq 0$ ,  $i \neq j$  pour tout  $x \in O$ .

(ii) Réciproquement, si le système (1.3) est coopératif, alors  $g$  vérifie l'hypothèse (H).

Le théorème suivant est un corollaire des Théorèmes 1.2.8 et 1.2.9.

**Théorème 1.1.10.** (Voir [59]) *Supposons que le système (1.3) est coopératif. Soit  $x_0, y_0 \in O$ . Si  $x_0 <_r y_0$ ,  $t > 0$  et  $\psi_t(x_0), \psi_t(y_0)$  sont définis, alors  $\psi_t(x_0) <_r \psi_t(y_0)$ .*

**Théorème 1.1.11.** (Voir [27]) *Le système linéaire  $dx/dt = Bx$ , où  $B = (b_{ij}) \in M_n(\mathbb{R}^n)$ , est coopératif si  $b_{ij} \geq 0$ ,  $i \neq j$ .*

**Théorème 1.1.12.** (Voir [7]) *Soient  $dx/dt = g(x)$ ,  $x(0) = x_0$  et  $dy/dt = h(y)$ ,  $y(0) = y_0$  deux systèmes donnés. Si pour tout  $z \in O$ ,  $g(z) \leq h(z)$ ;  $h$  est coopératif et  $x_0 \leq y_0$ . Alors  $\psi_t(x_0) \leq \psi_t(y_0)$ .*

## 1.2 Équations différentielles à retard constant

En théorie des équations différentielles, les équations différentielles à retard (EDR) sont un type d'équations différentielles dans lesquelles la dérivée de la fonction inconnue à un certain instant est donnée en fonction des valeurs de la fonction aux instants précédents. Dans cette partie on rappelle certains résultats sur les équations différentielles à retard. Voir ([23], [59]).

**Définition 1.2.1.** Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  ou  $C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  et  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction donnée. La relation

$$\frac{dx}{dt} = g(t, x_t), \quad (1.4)$$

est dite équation différentielle à retard sur  $\Omega$ , que l'on note par  $\text{EDR}(g)$ .

**Définition 1.2.2.** Soit  $x$  une fonction d'un intervalle quelconque  $I \subset \mathbb{R}$  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  $\beta > 0$  tels que  $x \in C([t_0 - \beta, t_0 + \beta], \mathbb{R}^n)$ ,  $(t, x_t) \in \Omega$  et  $x$  vérifie l'équation (1.4) pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \beta)$ .
2. Pour  $t_0 \in \mathbb{R}$  et  $\psi \in C$  donnés,  $x$  est dite solution du problème à valeur initiale

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = g(t, x_t), & t \geq t_0, \\ x_{t_0} = \psi, \end{cases} \quad (1.5)$$

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

3. On désignera par  $x(t_0, \psi, g)$  la solution du problème (1.5) sur  $[t_0 - h, t_0 + \beta)$ .

### 1.2.1 Existence et unicité

Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $U$  une partie de  $\mathbb{R} \times C$  ou  $C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  l'espace des fonctions continues de  $\Omega$  dans  $\mathbb{R}^n$  et  $C_b(U, \mathbb{R}^n)$  l'espace des fonctions continues et bornées de  $U$  dans  $\mathbb{R}^n$ . Le théorème suivant garantit que la solution du problème existe localement (1.5).

**Théorème 1.2.1.** (Voir [23]) Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $g \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$ . Pour tout  $(t_0, \psi) \in \Omega$ , le problème (1.5) admet au moins une solution passant par  $(t_0, \psi)$ .

Le théorème suivant fournit les conditions suffisantes pour que la solution soit unique.

**Théorème 1.2.2.** (Voir [23]) Soit  $\Omega \subseteq \mathbb{R} \times C$  un ouvert. Supposons que  $g \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  et lipschitzienne sur tout compact de  $\Omega$ . Alors pour tout  $(t_0, \psi) \in \Omega$ , le problème (1.5) admet une solution unique pour tout  $t > t_0$ . De plus pour tout  $t > t_0$  fixé, la solution  $x_t(t_0, \psi)$  est continûment différentiable par rapport à  $\psi$ .

## 1.2.2 Dépendance continue par rapport aux données initiales

**Théorème 1.2.3.** (Voir [23]) Soient  $\Omega \subseteq \mathbb{R} \times C$  un ouvert,  $(t_0, \psi) \in \Omega$ ,  $g \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$  et  $x$  une solution de l'équation (1.4) en  $(t_0, \psi)$  qu'on suppose qu'elle existe et est unique sur  $[t_0 - h, a]$ ,  $a > t_0 - h$ . Soit l'ensemble compact  $Y$  de  $\Omega$  défini par :

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

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

## 1.2.3 Prolongement de la solution

Supposons que la fonction  $g$  est continue et  $x$  une solution de (1.4) sur l'intervalle  $[t_0 - h, a]$ ,  $a > t_0$ .

**Définition 1.2.3.** 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 1.2.4.**  $x$  est dite solution maximale sur  $[t_0 - h, a]$ ,  $a > 0$  si  $x$  n'admet pas de prolongement sur cet intervalle. On dit 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 1.2.4.** (Voir [23]) Soient  $\Omega$  un ensemble ouvert de  $\mathbb{R} \times C$  et  $g \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$ . Si  $x$  est une solution maximale de l'équation (1.4) sur  $[t_0 - h, b]$ , alors, pour tout compact  $K$  dans  $\Omega$ , il existe  $t_K$  tel que  $(t, x_t) \notin K$  pour tout  $t_K \leq t < b$ .

**Théorème 1.2.5.** (Voir [23]) Soient  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R} \times C$ ,  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction complètement continue, i.e., que  $g$  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  $[t_0 - h, a)$ . Alors, pour chaque ensemble fermé borné  $E$  dans  $\Omega$ , il existe  $t_E$  tel que  $(t, x_t) \notin E$  pour  $t_E \leq t < a$ .

### 1.2.4 Principe de comparaison

Soit  $g : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$  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  $g_i(t, \varphi) \leq g_i(t, \psi)$ .

**Théorème 1.2.6.** (Voir [59]) (1) Supposons que  $g$  vérifie l'hypothèse (H).

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

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

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

Il est utile d'avoir un critère de positivité des solutions car la dynamique des populations se concentre uniquement sur les solutions positives. 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 1.2.7.** (Voir [59]) Supposons que  $g$  satisfait :  $\forall \varphi \in C^+$ , avec  $\varphi_i(0) = 0$  pour un certain  $i$ , alors  $g_i(t, \varphi) \geq 0$ ,  $t > t_0$ . Alors pour tout  $\varphi \in C^+$  on a  $x_t(t_0, \varphi, g) \geq 0$  pour tout  $t > t_0$ .

## 1.3 Semiflots

Dans cette partie nous expliquons une interprétation des solutions d'un système d'équations différentielles en termes de semiflots. (Voir [25], [36], [72]). Dans toute la suite on désigne par  $B$  un espace de Banach et par  $d(x, F)$  la distance dans  $B$  d'un point  $x \in B$  à un sous ensemble  $F \subset B$ . Soit  $g : B \rightarrow B$  est une application continue. On dit que  $g : B \rightarrow B$  est compacte si l'image par  $g$  de tout ensemble borné de  $B$  est compacte dans  $B$ .

### 1.3.1 Semiflots discrets

#### Ensembles limite

**Définition 1.3.1.** Soit  $P : B \rightarrow B$  une application continue telle que  $P(0) = 0$ . On appelle semiflot discret engendré par l'application  $P$  l'ensemble  $\{P^n\}_{n \geq 1}$ , où  $P^n = P \circ \dots \circ P$ ,  $n$  fois.

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

**Définition 1.3.2.** Une orbite positive (resp. négative) de  $x \in B$  est définie par  $\gamma^+(x) = \{P^n(x) : n \in \mathbb{N}\} \subset B$  (resp.  $\gamma^-(x) = \{x_n : P(x_{n-1}) = x_n, n \in \mathbb{Z}_-\} \subset B$ ).

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

**Définition 1.3.3.** Soit  $x \in B$ . On appelle ensemble  $\omega$ -limite de  $x$  l'ensemble  $\omega(x)$  des valeurs d'adhérence de  $\{P^n(x)\}$  lorsque  $n \rightarrow +\infty$ , c-à-d

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

On appelle ensemble  $\alpha$ -limite de  $x$  l'ensemble  $\alpha(x)$  des valeurs d'adhérence de  $x_n$  lorsque  $n \rightarrow -\infty$ , i.e.,

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

Soit  $N \subset B$  un ensemble invariant par  $P$  (i.e.,  $P(N) = N$ ) et compact.

**Définition 1.3.4.** On définit l'ensemble stable de  $N$  par :

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

et l'ensemble instable par

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

#### Attracteur global

**Définition 1.3.5.** Soient  $P : B \rightarrow B$  une application continue telle que  $P(0) = 0$  et  $\{P^n\}_{n \geq 1}$  un semiflot discret engendré par  $P$ .

- (i) On dit que  $x_0 \in B$  est un point d'équilibre de  $\{P^n\}_{n \geq 1}$ , si  $x_0$  est un point fixe de  $P$ .
- (ii) On dit qu'une partie  $F \subset B$  est invariante si  $P(F) = F$ .
- (iii) On dit qu'une partie non vide  $F \subset B$  est un attracteur pour  $P$ , si  $F$  est compacte, invariante et s'il existe un voisinage ouvert  $V$  de  $F$  tel que  $\lim_{n \rightarrow +\infty} \sup_{x \in V} d(P^n(x), F) = 0$ ; Un point d'équilibre  $x_0$  est dit globalement attractif pour le semiflot discret  $\{P^n\}_{n \geq 1}$ , si  $P^n(x)$

$x) \rightarrow x_0$  pour tout  $x \in B$ , lorsque  $n \rightarrow +\infty$ .

(iv) On dit que  $P$  est dissipatif sur  $B$ , s'il existe un ensemble borné  $E_0 \subset B$  tel que  $\lim_{n \rightarrow +\infty} d(P^n(x), E_0) = 0$ , pour tout  $x \in B$ .

Donnons maintenant le théorème concernant l'existence d'attracteur global.

**Théorème 1.3.1.** (Voir [72]) Soient  $P : B \rightarrow B$  une application continue telle que  $P(0) = 0$  et  $\{P^n\}_{n \geq 1}$  un semiflot discret engendré par  $P$ . Si  $P$  est compact et dissipatif, alors il existe un attracteur global connexe  $A$  tel que  $\lim_{n \rightarrow +\infty} \sup_{x \in E} d(P^n(x), A) = 0$  pour tout ensemble borné  $E$  dans  $X$ .

## 1.4 Stabilité

### 1.4.1 Point d'équilibre

Soit  $\Omega = \mathbb{R} \times U$  où  $U$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  (resp.  $U$  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  $g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  satisfait les hypothèses du Théorème 1.1.3 (resp. Théorème 1.2.2). On note 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. Pour les systèmes différentiels ordinaires ou à retard, les deux définitions suivantes nous donnent la notion de point d'équilibre et de stabilité.

**Définition 1.4.1** (Point d'équilibre). Un point  $\bar{x} \in U$  est dit un point d'équilibre du système (1.2) (resp. (1.5)) si  $g(t, \bar{x}) = 0$ , pour tout  $t \in \mathbb{R}$ .

**Définition 1.4.2** (Stabilité, Voir [23]). Supposons que  $g(t, \bar{x}) = 0$ , pour tout  $t \in \mathbb{R}$ .

1) On dit que  $\bar{x} \in U$  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  $\bar{x} \in U$  est asymptotiquement stable s'il est stable et il existe  $a = a(t_0) > 0$  tel que si  $\|x_0 - \bar{x}\| < a$ , alors

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

### 1.4.2 Critère de Routh-Hurwitz

Considérons le cas particulier du système (1.3) suivant

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

où  $B \in M_n(\mathbb{R})$ . Il est évident que  $\bar{x} = 0$  est un point d'équilibre pour le système (1.6), donnons maintenant les conditions pour la stabilité asymptotique de ce point.

**Théorème 1.4.1.** (Voir [14])

- (i) Le point d'équilibre  $\bar{x} = 0$  est asymptotiquement stable si et seulement si pour toute valeur propre  $\lambda$  de  $B$  on a  $Re(\lambda) < 0$  pour toutes les valeurs propres de  $B$ .
- (ii) Le point d'équilibre  $\bar{x} = 0$  est stable si et seulement si  $Re(\lambda) \leq 0$  et  $B$  n'a pas de vecteurs propres généralisés correspondant à des valeurs propres avec  $Re(\lambda) = 0$ .
- (iii) S'il existe une valeur propre  $\lambda$  de  $B$  telle que  $Re(\lambda) > 0$ , alors l'origine est un point d'équilibre instable.

Nous introduisons maintenant une méthode simple qui repose sur le critère de Routh-Hurwitz pour l'étude de la stabilité des points d'équilibre pour les systèmes en grande dimension. Le polynôme caractéristique de (1.6) est donné par  $P(\lambda) = |B - \lambda I|$ , où  $I$  est la matrice identité. Soit le polynôme caractéristique de la matrice  $B$

$$P(\lambda) = b_0\lambda^n + b_1\lambda^{n-1} + b_2\lambda^{n-2} + \dots + b_{n-1}\lambda + b_n.$$

où tous les coefficients soient réels.

Considérons maintenant les matrices :

$$H_1 = (b_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} b_1 & b_3 \\ b_0 & b_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} b_1 & b_3 & b_5 \\ b_0 & b_2 & b_4 \\ 0 & b_1 & b_3 \end{pmatrix},$$

$$H_k = \begin{pmatrix} b_1 & b_3 & b_5 & \dots & b_{2k-1} \\ b_0 & b_2 & b_4 & \dots & b_{2k-2} \\ 0 & b_1 & b_3 & \dots & b_{2k-3} \\ 0 & b_0 & b_2 & \dots & b_{2k-4} \\ 0 & 0 & b_1 & \dots & b_{2k-5} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & b_k \end{pmatrix}, \dots, \quad H_n = \begin{pmatrix} b_1 & b_3 & b_5 & \dots & 0 \\ b_0 & b_2 & b_4 & \dots & 0 \\ 0 & b_1 & b_3 & \dots & 0 \\ 0 & b_0 & b_2 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & b_1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & b_n \end{pmatrix}.$$

Alors le terme  $(i, j)$  dans la matrice  $H_k$  est donné par :

$$\begin{cases} b_{2k-i} & \text{pour } 0 < 2j - i \leq n \\ b_0 & \text{pour } 2j = i \\ 0 & \text{pour } 2j < i \text{ ou } 2j > n + i. \end{cases}$$

ainsi, 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 appelée matrice de Hurwitz. Soient les déterminants de Hurwitz suivants

$$D_1 = b_1, \quad D_2 = |H_2|, \quad D_3 = |H_3|, \dots, \quad D_n = |H_n|.$$

Nous allons maintenant présenter le critère de Routh-Hurwitz.

**Théorème 1.4.2.** (Voir [61]) *Les racines de  $P(\lambda) = 0$  ont des parties réelles strictement négatives si et seulement si  $b_0 > 0$ ,  $D_k > 0$  pour tout  $k = 1, 2, \dots, n$ .*

### 1.4.3 Stabilité Locale

Considérons l'équation autonome non linéaire (1.3) tel que  $g : O \rightarrow \mathbb{R}^n$  est de classe  $C^1$ , où  $O$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ .

**Définition 1.4.3** (Système linéarisé). Supposons que  $\bar{x} \in O$  est un point d'équilibre de  $g$ . L'équation linéarisée pour le système (1.3) autour du point  $\bar{x}$  est définie par :

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

où  $Dg(\bar{x})$  est la différentielle de  $g$  en  $\bar{x}$ .

**Théorème 1.4.3** (Voir [6], [57]). *Soient  $O$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  et  $g : O \rightarrow \mathbb{R}^n$  de classe  $C^1$ . Supposons que  $\bar{x} \in O$  est un point d'équilibre de  $g$ . On a*

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

Considérons maintenant l'équation différentielle autonome linéaire à retard

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

où  $F : C \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonctionnelle linéaire et continue sur  $C = C([-h, 0], \mathbb{R}^n)$  et  $x = 0$  est un point d'équilibre. L'équation caractéristique du système (1.7) est définie par :

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

**Théorème 1.4.4** (Voir [58]). *Soit  $\Delta(\lambda)$  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) S'il existe une valeur propre  $\lambda$  telle que  $Re(\lambda) > 0$ , alors la solution  $x = 0$  de l'équation (1.7) est instable.

Soit maintenant l'équation différentielle à retard non-linéaire

$$\frac{dx}{dt} = g(x_t), \quad (1.9)$$

où  $g : C \rightarrow \mathbb{R}^n$ . 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  $g(\hat{x}) = 0$ , où  $\hat{x} \in C$  est la fonction constante égale à  $\tilde{x}$ .

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

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

On suppose que

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

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

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

Ainsi, le système linéaire suivant

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

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

**Théorème 1.4.5** (Voir [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).

Maintenant nous étudions la stabilité de la solution triviale (la solution nulle) 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  $Q(\lambda) = \sum_{k=0}^n b_k \lambda^k$ ,  $a_k, b_k \in \mathbb{R}$ ,  $m \leq n$ .

Il est clair que la solution nulle de (1.7) est asymptotiquement stable lorsque l'équation caractéristique (1.12) admet uniquement des racines à partie réelle strictement négative.

Les conditions nécessaires pour que les racines de l'équation caractéristique (1.12) aient des parties réelles strictement négatives sont fournies par le théorème suivant.

**Théorème 1.4.6** (Voir [36]). *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 on a :

(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.

#### 1.4.4 Fonction de Lyapunov

Pour l'étude de la stabilité globale nous allons introduire un nouveau critère.

Considérons le système autonome

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

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

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

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

la dérivée de  $W$  le long de la solution de (1.13).

**Définition 1.4.4.** On dit que  $W : C \rightarrow \mathbb{R}$  est une fonction de Lyapunov sur un sous ensemble  $G \subset C$  pour (1.13), si  $W$  est continue sur  $\overline{G}$  et  $\dot{W} \leq 0$  pour tout  $\psi \in G$ .

Soient les deux ensembles  $K$  et  $M$  définis comme suit

$$K = \{ \phi \in \overline{G} : \frac{dW}{dt}(\phi) = 0 \},$$

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

Nous avons le résultat suivant :

**Théorème 1.4.7** (Principe d'invariance de Lasalle, [36], [58]). *Soient  $W$  une fonction de Liapunov sur  $G$  et  $x_t(\psi)$  une solution bornée de (1.13) telle que  $x_t(\psi) \in G$ . Alors  $\omega(\psi) \neq \emptyset$  est contenu dans  $M$ , i.e.,  $d(M, x_t(\psi)) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ , où  $d(M, y)$  dénote la distance d'un point  $y$  à un ensemble  $M$ .*

# Chapitre 2

## Description du VIH

Dans ce chapitre on examine les aspects biologiques et biomédicaux de l'infection par le VIH. Nous introduisons des idées récentes qui vont améliorer les modèles mathématiques d'infection par le VIH.

### 2.1 Généralités

Un **virus** est un parasite intracellulaire qui ne peut se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule hôte et à l'aide de sa machinerie cellulaire. Il contient une information génétique sous forme d'ADN (Acide Désoxyribo Nucléique) ou d'ARN (Acide Ribo Nucléique) et une structure de protection souvent protéique, compacte, pour protéger son Acide Nucléique (La Capside). Parmi les types de virus les plus répandus, nous avons la famille des **rétrovirus** qui ont un diamètre de 110 à 125 nanomètres. Ils sont la cause de divers cancers, d'immunodéficiences telles que le SIDA et de dégénérescences du système nerveux central. Leur génome s'intègre dans la cellule hôte sous forme d'ADN et s'exprime pendant toute la vie active de la cellule. cette famille comprend les **lentivirus**, également appelés lentivirine, qui provoquent des maladies qui ont une évolution lente.

Le VIH est l'exemple le plus connu de ce type de virus.

### 2.2 Structure du VIH

Le virus du sida, également connu sous le nom de VIH, est composé d'une enveloppe provenant de la membrane de la cellule infectée, d'une capsid (coque de protéines) et d'un matériel génétique sous forme de deux brins d'ARN distincts, qui sont liés notamment à des molécules d'une enzyme connue sous le nom de transcriptase inverse. Les glycoprotéines (protéines liées à une molécule de glucide) sont présentes dans l'enveloppe du VIH. Les glycoprotéines 120 (gp 120) sont des molécules de surface qui permettent au VIH de se

reconnaître et de se fixer sur ses cellules-cibles (lymphocytes T-CD4 et macrophages) via les récepteurs CD4 de ces cellules. Les glycoprotéines 41 (gp 41), qui traversent de part en part l'enveloppe, permettent à l'enveloppe du VIH de fusionner avec la membrane de la cellule-cible après la fixation. La capside est une coque protéique qui contient le matériel génétique et s'ouvre lors de la fusion du virus avec sa cellule-cible afin de libérer le génome viral dans le cytoplasme de la cellule-cible. Les deux brins d'ARN qui constituent le matériel génétique du virus sont liés à une enzyme connue sous le nom de transcriptase inverse. Cette enzyme transcrit l'ARN viral en ADN après l'infection de la cellule-cible, qui est ensuite intégré à l'ADN de la cellule.

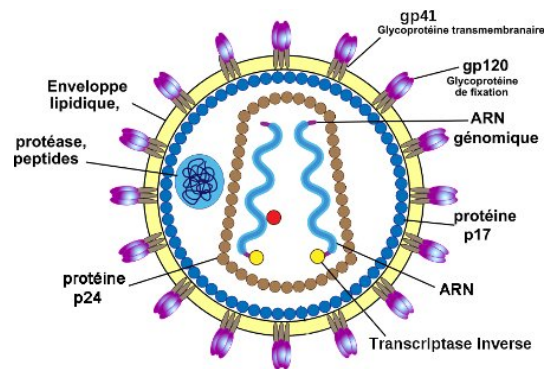


FIGURE 2.1 – Structure du VIH.

## 2.3 Cycle du VIH

Le **virus du SIDA** qui se trouve dans le sang a la capacité de se fixer sur des cellules spécifiques du système immunitaire appelées **lymphocytes T4**. Ces lymphocytes sont appelés ainsi car ils portent la protéine CD4 dans la membrane. La fixation du virus à ces cellules nécessite l'intervention de CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus) et d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs). Cette fixation permet aux éléments génétiques du VIH de pénétrer dans les lymphocytes. L'ARN du virus est **rétrotranscrit** en ADNc double brin une fois qu'il est dans le cytoplasme. Cet **ADNc** pénètre dans le noyau et se connecte au génome de la cellule hôte. La fabrication des protéines du virus est alors permise par le caractère des gènes du virus. Cela permet la création de **nouveaux virions** qui **bourgeonnent** de la cellule en traversant une membrane héritée de la cellule infectée, qui vont de se propager dans le sang de l'organisme infecté. Il convient de noter que la machinerie de transcription (ou de traduction) de la cellule infectée est utilisée pour exprimer le génome viral.

Le cycle de vie du VIH dans l'organisme est illustré à la Figure 2.2. Ce cycle de réplication est principalement composé de huit étapes.

**1- Phase d'attachement.** Le virus se fixe sur le lymphocyte T4 en reconnaissant la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte.

**2-** La phase de **pénétration**. La fusion des membranes du virus et du lymphocyte permet à la nucléocapside du virus (les deux capsides et le matériel génétique, etc.) d'entrer dans le cytoplasme.

**3-** La phase de **désintégration** L'ARN viral est libéré dans le cytoplasme lorsque les deux capsides se dissocient.

**4-** La phase de **réversion et d'intégration**. L'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin via la reverse transcriptase virale. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome des lymphocytes. Ensuite, il est transcrit en ARN.

**5-** La phase de **traduction**. Les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule. Les protéases clivent ces précurseurs pour produire les différentes protéines du virus.

**6-** La phase de **montage**. Les virus (sans la membrane) sont reformés par des protéines virales et de l'ARN viral (transcrit par ailleurs). La membrane des lymphocytes contient des protéines virales membranaires.

**7-** La phase de **fermentation**. Le virus se développe et s'empare d'un morceau de la membrane plasmique du lymphocyte, qui ne contient que les protéines membranaires virales.

**8-** La phase de **libération**. Les nouveaux virus se propagent à l'intérieur. Ils ont le potentiel d'infecter de nouveaux lymphocytes T4.

Le mode de réplication du VIH provoque la lyse des cellules CD4. Le malade subit une immuno-dépression grave en raison de la diminution du taux de CD4, suivie de la phase sidatique qui se caractérise par l'apparition de maladies opportunistes.

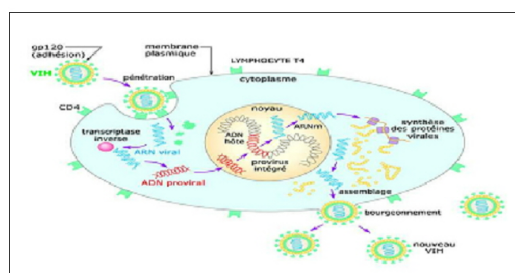


FIGURE 2.2 – cycle de réplication du VIH.

Le virus du SIDA pénètre dans les protéines de sa membrane et de la cellule hôte. En effet, la protéine virale gp120 a un domaine de liaison avec la protéine CD4. Le virus du SIDA a la capacité de s'adhérer en particulier aux lymphocytes T4, qui transportent cette substance dans leur membrane. L'ensemble des étapes suivantes qui permettent à la nucléocapside virale de pénétrer dans le lymphocyte sont conditionnés par cette fixation de gp 120 à CD4. Une autre protéine membranaire virale, gp 41, peut être identifiée en fixant gp 120 à CD4. Elle pénètre ensuite dans la membrane du lymphocyte, ce qui permet à la membrane de fusion de se fusionner et à l'entrée du virus dans la cellule. En fait, le VIH ne peut

pénétrer dans la cellule qu'avec un récepteur CD4. Les corécepteurs sont essentiels. Il y a deux protéines transmembranaires, CXCR-4 et CCR-5. Ces co-récepteurs ne sont pas spécifiques aux lymphocytes T4, car de nombreuses autres cellules en ont. Toutes les souches de VIH utilisent différents co-récepteurs. Il existe également d'autres co-récepteurs potentiels. Il est important de noter que certaines personnes possédant un allèle spécifique du co-récepteur CCR5 (délétion de 32 paires de bases dans le gène) semblent être immunisées contre l'infection par le VIH. Ces personnes constitueraient 1% de la population.

## 2.4 Evolution du virus et diagnostic

Le virus du SIDA traverse trois étapes distinctes :

**1- La phase d'infection** : peu de temps après la contamination par le VIH, la charge virale (virus) augmente considérablement puis diminue rapidement en raison de la réaction du système immunitaire.

**2- La phase asymptomatique** : l'individu atteint ne présente aucun symptôme de la maladie et le nombre de virus n'augmente que légèrement, mais le nombre de variantes augmente fortement. Bien que le système immunitaire ait réussi à contrôler la maladie, les lymphocytes T sont progressivement détruits par le virus.

**3- La phase SIDA** : entraîne une défaillance du système immunitaire, une augmentation significative du nombre de virus (mais seulement ceux qui sont les plus efficaces) et des symptômes. Un certain nombre de paramètres changent en fonction de l'évolution de l'infection, tels que **la quantité** de CD4 (correspondant au nombre de lymphocytes - elle diminue donc pendant la phase asymptomatique), la quantité d'ARN viral (correspondant au nombre de virus) et **les anticorps anti-VIH**. Ces derniers illustrent comment le système immunitaire réagit à l'infection par le VIH. Ils apparaissent pendant la première infection (3 à 8 semaines). Cette apparition d'anticorps anti-VIH est utilisée pour diagnostiquer une infection par le virus du SIDA chez les adultes. En utilisant deux tests de dépistage ELISA (fixation des anticorps), puis un test de confirmation par western blot (séparation de protéines sur gel), on évalue leur présence.

En cas de résultat positif, l'individu est considéré comme **séropositif**, ce qui signifie qu'il possède des anticorps anti-VIH dans son sérum. Il convient de souligner que cette méthode ne permet pas de détecter l'infection lors de la première infection (il n'y a pas d'anticorps...).

## 2.5 Diversité génétique du VIH

Le virus VIH présente une grande variabilité génétique et présente une grande diversité. Il y a deux catégories identifiées :

- Le VIH-1 est le plus répandu dans le monde
- Le VIH-2 est moins répandu que le VIH-1. Il est principalement présent en Afrique occidentale. Il comprend les types de VIH-2A et VIH-2B. Chaque type comprend plusieurs groupes qui créent ensuite des sous-types. Depuis 1998, le VIH-1 est divisé en trois catégories, avec un quatrième groupement découvert en 2009.
- Groupe M (pour groupes majeurs)
- Groupe O (pour groupes d'écart)
- groupe N (pour les groupes non M ou non O)
- groupe P

Plus de 40 millions de personnes contaminées appartiennent au groupe M, contre un peu plus de 500 pour le groupe O et seulement 7 pour le groupe N. Le groupe M est non seulement le groupe le plus important en termes de nombre de personnes contaminées, mais il est également le groupe le plus répandu dans le monde, étant présent sur tous les continents, tandis que les autres groupes sont limités à l'Afrique centrale. Il existe neuf sous-types ou clades (de A à D, de F à H, J et enfin K) dans le groupe M. Plusieurs formes recombinantes sont ajoutées, causant des infections multiples d'une cellule par des sous-types différents, créant des mélanges dans le génome viral. Les CRF sont des "virus mosaïques", c'est-à-dire des virus qui sont produits par des mélanges de différents sous-types. Lorsque deux virions génétiquement différents infectent une cellule, les séquences peuvent se recombiner, créant des formes recombinantes. Les comportements à risque augmentent la probabilité de contaminations multiples chez une même personne, ce qui favorise ce processus aléatoire. Une telle variabilité du VIH peut être expliquée par deux mécanismes :

1. Le taux d'erreur de la reverse transcriptase est très élevé, allant de  $10^{-3}$  à  $10^{-4}$ .

Il y a entre une et deux mutations par cycle de réplication,

2. Le virus a un taux de renouvellement très élevé (demi-vie de 48 heures), ce qui entraîne la synthèse de  $10^8$  à  $10^9$  virions par jour. L'élaboration d'un vaccin est difficile en raison de cette variabilité.

En conséquence, lorsque le système immunitaire est robuste, il y a une grande variété de variations en raison des mutations. Le virus peut alors dépasser le système immunitaire, et donc le détruit. Lorsque la variabilité diminue, la variante la plus efficace prend le dessus.

## 2.6 Traitements

Il existe de nombreuses études menées pour trouver un traitement contre le virus du SIDA. Elles utilisent les connaissances actuelles sur le cycle du virus, y compris ses méthodes de fixation et de pénétration dans les cellules cibles, son expression dans ces cellules, etc. De nombreuses méthodes de traitement sont disponibles pour empêcher le développement du

VIH à différents moments de son cycle. Des traitements visant à prévenir l'infection (bloquer l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule) sont en cours de développement, qui étaient encore inefficaces il y a peu. Les traitements actuels utilisent un mélange d'inhibiteurs de la reverse transcriptase et d'antiprotéases : ces traitements sont efficaces mais n'éliminent pas le virus de l'organisme infecté. Ils bloquent principalement la propagation du virus, ce qui nécessite un traitement à vie. Il est également attendu beaucoup de la thérapie génique, mais pour le moment, ce type de traitement n'est pas encore utilisé. En résumé, la prévention demeure la meilleure méthode de traitement.

## 2.7 Prévention

Même si la recherche est très active et que certains candidats vaccins existent, il n'y a pas de vaccin vraiment efficace contre ce virus. La seule protection efficace lors des rapports sexuels reste l'utilisation du préservatif. La prévention se fait également en utilisant des seringues à usage unique, en particulier en cas de toxicomanie par intraveineuse ou de traitement substitutif. Bien que la maladie et la prévention soient largement diffusées, il reste encore des personnes qui ne prennent pas en compte ce type de prévention.

## 2.8 Modélisation mathématique de l'infection au VIH

De plus en plus les biologistes et les médecins font appel à des mathématiciens pour une modélisation des problèmes auxquels ils sont confrontés.

Depuis les années 90, des modèles mathématiques de la dynamique de l'infection par le VIH ont été développés ([50], [51], [19], [69], [28], [33], etc). Notre compréhension de l'infection a été révolutionnée par la première contribution de ces modèles à l'analyse mathématique de la dynamique *in vivo* de l'infection. Ces recherches ont montré que la dynamique *in vivo* des virus est rapide ([28], [50]). Pendant toute la période d'infection, au moins  $10^9$  cellules virales sont produites et éliminées par jour dans le corps. Ces résultats révèlent une caractéristique jusqu'alors inconnue de l'infection par le VIH, même si la maladie progresse lentement, avec plusieurs stades qui peuvent durer des décennies.

### 2.8.1 Modèles standards

Après le traitement, les premiers modèles ont examiné la dynamique virale. Ho et al. [28] utilisent deux modèles extrêmement simples de l'interaction entre le virus et le système immunitaire. Le virus  $V$  est produit par des cellules infectées à un taux noté  $\pi$  et meurt à un taux  $\mu_V$  constant, alors l'équation différentielle s'écrit  $dV/dt = B - eK$ . Wei et

al. [69] suggèrent un modèle similaire et calculent également la demi-vie des cellules infectées productrices. Ces deux articles ont eu un impact significatif car ils ont montré que le cycle de réplication du virus est extrêmement rapide malgré le niveau constant de charge virale. Ainsi, il ne faut pas considérer la phase asymptomatique comme une pause dans l'infection, mais plutôt comme une période de renouvellement intensif du virus et des CD4.

Le modèle biomathématique de proie-prédateur (Volterra [65]) est présenté par Perelson et al. [50]. Ce modèle est devenu le modèle standard pour simuler l'interaction entre le virus et le système immunitaire. Ce modèle s'écrit sous la forme suivante en l'absence de traitement :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = r - \rho T - \sigma TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \sigma TV - \mu T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = aT^* - bV \end{cases} \quad (2.1)$$

où  $T$ , la quantité des cellules saines exprimée en  $mm^3$  et  $T^*$ , des cellules infectées exprimée en  $mm^3$  et  $V$ , copies d'ARN viral exprimant la charge virale exprimée en  $ml$  de sang. Dans ce modèle, le thymus produit des cellules CD4 saines à un taux constant  $r$  et meurent naturellement avec un taux quotidien de mortalité égal à  $\rho$ . Elles se transforment en cellules infectées à un rythme  $\sigma$  proportionnel à la charge virale et à la quantité de cellules saines.  $\mu$  est le taux de mortalité des cellules infectées ( $\mu > \rho$ ). Les cellules infectées produisent des virions à un rythme  $a$  proportionnel à la quantité de cellules infectées et meurent avec un taux de mortalité égal à  $b$ . Les valeurs  $t_T = \frac{1}{\rho}$ ,  $t_{T^*} = \frac{1}{\mu}$ ,  $t_V = \frac{1}{b}$  sont respectivement les durées de vie des CD4 sains, infectés et des virions.

### 2.8.2 Modèle de base avec RTI et incluant le retard

Le modèle de base (2.1) montre un retard intracellulaire entre l'infection d'une cellule et la production de nouvelles particules virales. Le modèle à retard suivant a été proposé par Herz et al. [26] :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = r - \rho T - \sigma TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \sigma T(t - \tau)V(t - \tau)e^{-m\tau} - \mu T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = aT^* - bV_I \end{cases} \quad (2.2)$$

Les antiprotéases et les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont les deux principaux mécanismes d'action des traitements antirétroviraux. Les antiprotéases vont induire la production de virus non-infectieux par les cellules infectées et vont donc jouer sur le paramètre  $a$  du modèle (2.1). Il convient alors de distinguer le virus infectieux  $V_I$  et le virus non-infectieux  $V_{NI}$  dans le modèle. La performance d'une antiprotéase est notée  $\eta_{PI}$  où  $0 \leq \eta_{PI} \leq 1$ . Le

modèle sous antiprotéase suivant a été présenté par Dixit & Perelson [17]

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = r - \rho T - \sigma TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = \sigma T(t - \tau)V(t - \tau)e^{-m\tau} - \mu T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = (1 - \eta_{PI})kT^* - cV_I \\ \frac{dV_{NI}(t)}{dt} = \eta_{PI}aT^* - b_V V_{NI} \end{cases} \quad (2.3)$$

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

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse bloquent (ou du moins ralentissent) la transcription inverse, ce qui empêche l'infection réussie de nouvelles cellules. Ils modifient également le taux d'infection  $\sigma$  et leur efficacité  $\eta_{RT}$  où  $0 \leq \eta_{RT} \leq 1$ . Le modèle à retard avec traitement (inhibiteur de la transcriptase inverse) suivant a été introduit par Dixit & Perelson [17] :

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = r - \rho T - (1 - \eta_{RT})\sigma TV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta_{RT})\sigma T(t - \tau)V(t - \tau)e^{-m\tau} - \mu T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = aT^* - bV_I \end{cases} \quad (2.4)$$

Les paramètres du modèle (2.3) et (2.4) sont identiques à ceux du modèle (2.1). Si  $\eta_{RT} = 0$  (resp.  $\eta_{PI} = 0$ ), Il n'y a aucune interdiction 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. [50] ont suggéré un système d'équations différentielles ordinaires tridimensionnel qui inclut des cellules T CD4 infectées ( $T^*$ ), des cellules T CD4 non infectées et des concentrations de virus ( $V$ ). Praga et al. ([52], [53]) ont proposé un modèle connu sous le nom de "modèle de cellules activées" afin de distinguer les cellules non infectées (les cellules CD4 quiescents ( $Q$ ) et les cellules CD4 activées ( $T$ ). Ce modèle s'écrit comme suit :

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

où

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) ([52], [53]).

La représentation graphique de ce modèle est décrite comme suit :

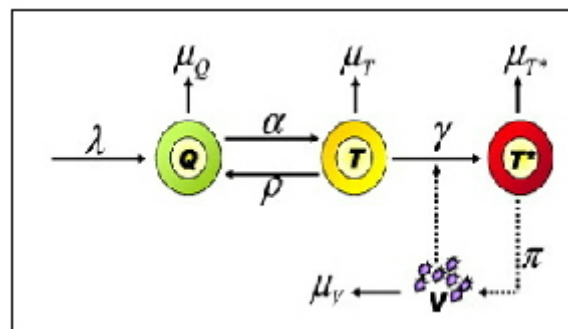


FIGURE 2.3 – Représentation graphique du "Modèle de cellules activées" ([52], [53]).

# Chapitre 3

## Analyse d'un modèle d'infection par le VIH-1

### 3.1 Introduction

En 1984, des chercheurs ont découvert le principal agent viral responsable du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), appelé virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). Le VIH-1 appartient à la famille des rétrovirus, dont le matériel génétique est l'ARN. Le VIH-1 se transmet par inoculation directe lors de contacts sexuels à risque, de transfusion de sang ou de produits sanguins contaminés, de partage d'aiguilles contaminées. Le but principal du VIH est de se copier autant de fois qu'il le peut. Cependant, le VIH ne dispose pas des mécanismes dont il a besoin pour se reproduire.. Au lieu de cela, il injecte son matériel génétique (ARN) dans une classe de cellules du système immunitaire appelées cellules T CD4<sup>+</sup>. Il utilise ensuite ces cellules comme une sorte d'usine à virus VIH ( [43], [45], [50]).

Les virus se déplacent entre les cellules de deux manières, connues sous le nom d'infection virus-cellule et la transmission cellule-cellule. Dans une infection virus-cellule, le virus est libéré dans le liquide qui entoure les cellules et se déplace de là dans la cellule suivante. Dans le cas d'une infection de cellule à cellule, le virus se déplace plutôt directement entre les cellules à travers les régions où les deux cellules entrent en contact par la formation de synapses virologiques ( [9], [35], [42], [62], [63], [38]) . Une étude clinique récente a montré que le mode de transmission de cellule à cellule peut contribuer à environ 60% à l'ensemble de l'infection virale et cette voie d'infection réduit le temps de production du virus de 0,9 fois ( [30], [31]).

Afin d'éradiquer le virus, la thérapie médicamenteuse antirétrovirale (ART) implique l'administration simultanée de deux ou plusieurs médicaments antiviraux. Il existe deux grandes classes de médicaments : les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI) et les inhibiteurs de la protéase (PI) ( [17], [33]). Le rôle de RTI est de bloquer la traduction

de l'ARN viral dans l'ADN pour l'incorporation dans le génome de l'hôte, qui empêche la production de nouvelles cellules infectées. En revanche, PI interfère avec les étapes essentielles du clivage des protéines dans les nouveaux virions, empêchant ainsi les cellules infectées de produire des particules virales infectieuses. Les médicaments RTI et PI agissent au niveau du contact du virus avec les cellules CD4<sup>+</sup> ([29], [70]).

Dans un article précédent, Kouche et al. [34] ont proposé le modèle suivant

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q - (1 - \eta)\gamma T V_I - \rho T - \mu_T T \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta)\gamma T V_I - \mu_{T^*} T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I \end{cases} \quad (3.1)$$

qui incorporent une classe nommée cellules quiescentes  $Q$  qui sont une classe de cellules CD4<sup>+</sup> du système immunitaire qui ne peuvent pas être infectées par le virus. Les auteurs distinguent les cellules  $T$  activées qui sont la cible principale du virus et les cellules  $Q$  quiescentes ou non activées qui ne peuvent pas être infectées par le virus. Dans ce modèle, il a été supposé que le système immunitaire maintient activé les cellules quiescentes au taux  $\alpha$  et revient à l'état quiescent au taux  $\rho$ . En outre, les auteurs intègrent l'effet du traitement avec des inhibiteurs de la RT via le paramètre  $\eta \in [0, 1]$  : La valeur  $\eta = 0$  correspond à l'absence de traitement tandis que  $\eta = 1$  signifie que le traitement est efficace à 100%. Dans cette thèse, notre objectif est de mettre en évidence l'effet de transmission combiné de la propagation du virus acellulaire et de cellule à cellule via un nouveau modèle dérivé du modèle (3.1) et comprenant des inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI) pour les deux voies de transmission. Nous supposons que la transmission se propage des cellules infectées et du virus libre aux seules cellules activées par contact direct. Notons par  $Q$  le compartiment des cellules quiescentes,  $T$  les cellules saines activées,  $T^*$  cellules infectées,  $V_I$  virus infectieux libre et  $V_{NI}$  le virus non infectieux. Alors le modèle que nous proposons est le suivant

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T(t) - \alpha Q(t) - \mu_Q Q(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q(t) - (1 - \eta_1)\gamma T(t)V_I(t) - (1 - \eta_2)\beta T(t)T^*(t) - \rho T(t) - \mu_T T(t) \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta_1)\gamma T(t)V_I(t) + (1 - \eta_2)\beta T(t)T^*(t) - \mu_{T^*} T^*(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_I(t) \\ \frac{dV_{NI}(t)}{dt} = (1 - \omega)\mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_{NI}(t), \end{cases} \quad (3.2)$$

où  $t > 0$  est le temps.  $\lambda$  représente la vitesse à laquelle de nouvelles cellules T CD4 sont produites. Les taux de mortalité des cellules quiescentes, des cellules saines, des cellules infectées et des virus sont désignés par  $\mu_Q$ ,  $\mu_T$ ,  $\mu_{T^*}$ ,  $\mu_V$  respectivement. Comme dans le

modèle (3.1), on note par  $\alpha$  le taux d'activation des cellules  $Q$  et  $\rho$  le taux de retour à l'état de repos.  $\beta$  désigne le taux de transmission de l'infection par le mode cellule à cellule.  $\pi$  est le nombre de virions produits par une cellule infectée. D'un point de vue mathématique, l'utilisation des RTI réduira la force de transmission de l'infection à travers les paramètres  $\eta_1$  et  $\eta_2$  qui représentent l'efficacité du médicament. Dans ce travail on donne une analyse mathématique du modèle (3.2). Le reste de ce travail est organisé comme suite. Dans la section 2, nous calculons le nombre de reproduction de base  $R_0$  du modèle (3.2) et nous trouvons que  $R_0$  est la somme du nombre de reproduction de base  $R_{01}$  déterminé par une infection virale acellulaire et celui déterminé par une infection de cellule à cellule  $R_{02}$ . En outre, l'analyse de la stabilité locale et globale de l'équilibre sain et infectieux est donnée en termes de  $R_0$ . Dans la section 3, nous introduisons un délai  $\tau$  dans le modèle (3.2) qui représente la période d'incubation de l'infection. Nous donnons une analyse de stabilité locale et globale du modèle de retard pour les points d'équilibres  $E_0$  et  $\bar{E}$ . Dans la section 4, nous donnons quelques simulations numériques et déterminons la région d'éradication de l'infection par rapport à l'efficacité des médicaments du RTI. Enfin, nous terminons la thèse par une conclusion.

## 3.2 Analyse de la stabilité des équilibres

Dans cette section, on étudie l'analyse de stabilité des équilibres du système (3.2). Puisque les quatre premières équations du système (3.2) ne dépendent pas de la dernière équation, le système peut être réduit au suivant

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T(t) - \alpha Q(t) - \mu_Q Q(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q(t) - (1 - \eta_1)\gamma T(t)V_I(t) - (1 - \eta_2)\beta T(t)T^*(t) - \rho T(t) - \mu_T T(t) \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \eta_1)\gamma T(t)V_I(t) + (1 - \eta_2)\beta T(t)T^*(t) - \mu_{T^*} T^*(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_I(t), \end{cases} \quad (3.3)$$

Pour trouver les points d'équilibre de (3.3) on résout le système algébrique :

$$\begin{aligned} \lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q &= 0, \\ \alpha Q - (1 - \eta_1)\gamma T V_I - (1 - \eta_2)\beta T T^* - \rho T - \mu_T T &= 0, \\ (1 - \eta_1)\gamma T V_I + (1 - \eta_2)\beta T T^* - \mu_{T^*} T^* &= 0, \\ \omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I &= 0. \end{aligned} \quad (3.4)$$

D'après la dernière équation de (3.4), on a  $V_I = \frac{\omega\pi\mu_{T^*}T^*}{\mu_V}$ . En remplaçant cette valeur dans la deuxième et la troisième équations de (3.4), on obtient le système réduit :

$$\begin{aligned} \alpha Q - \frac{(1-\eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu_V}TT^* - \rho T - \mu_T T - (1-\eta_2)\beta TT^* &= 0, \\ \frac{(1-\eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu_V}TT^* - \mu_{T^*}T^* + (1-\eta_2)\beta TT^* &= 0. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Si  $T^* = 0$ , alors  $V_I = 0$  et par la première équation du système (3.5), on obtient

$$Q = \frac{(\rho + \mu_T)T}{\alpha}, \quad (3.6)$$

en remplaçant cette valeur dans la première équation de (3.4), on trouve

$$T = \frac{\alpha\lambda}{\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T}. \quad (3.7)$$

De (3.6) et (3.7), on aura

$$Q = \frac{\lambda(\rho + \mu_T)}{\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T}. \quad (3.8)$$

Le système (3.3) admet alors point d'équilibre non infecté 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 (3.5) on a

$$\frac{(1-\eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu_V}T - \mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta T = 0,$$

par suite

$$T = \frac{\mu_{T^*}\mu_V}{(1-\eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V}. \quad (3.9)$$

En remplaçant la valeur de  $T$  dans la première équation de (3.4), on obtient

$$\lambda + \frac{\rho\mu_V\mu_{T^*}}{(1-\eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V} - (\alpha + \mu_Q)Q = 0,$$

alors

$$Q = \frac{\lambda(1-\eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*} + \lambda(1-\eta_2)\beta\mu_V + \rho\mu_{T^*}\mu_V}{(1-\eta_1)\gamma\omega\pi(\alpha + \mu_Q)\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V(\alpha + \mu_Q)}. \quad (3.10)$$

D'après (3.9) et (3.10) en utilisant la première équation dans (3.5) on trouve

$$T^* = \frac{\alpha\lambda}{\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{\mu_T^* \mu_V (\alpha \mu_T + \rho \mu_Q + \mu_Q \mu_T)}{\alpha \lambda \omega \gamma \pi \mu_T^* (1 - \eta_1) + \alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta \mu_V} \right),$$

ce qui nous donne

$$V_I = \frac{\alpha \lambda \omega \pi}{\mu_V (\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{\mu_T^* \mu_V (\alpha \mu_T + \rho \mu_Q + \mu_Q \mu_T)}{\alpha \lambda \omega \gamma \pi (1 - \eta_1) \mu_T^* + \alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta \mu_V} \right).$$

On définit le nombre de reproduction de base  $R_0$  du système (3.3) en utilisant la méthode des matrices génératrices ([16]). Considérons les deux matrices suivantes  $F$  et  $V$  définies par

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (1 - \eta_1) \gamma V_I + (1 - \eta_2) \beta T^* & 0 \\ 0 & 0 & (1 - \eta_2) \beta T & 0 \\ 0 & 0 & (1 - \eta_1) \gamma T & 0 \end{pmatrix},$$

$$V = \begin{pmatrix} \alpha + \mu_Q & -\alpha & 0 & 0 \\ -\rho & \rho + \mu_T & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_{T^*} & -\omega \mu_{T^*} \pi \\ 0 & 0 & 0 & \mu_V \end{pmatrix}$$

Suivant ([16]), le nombre de reproduction de base est défini comme le rayon spectral de  $FV^{-1}$  à  $E_0$ . Donc

$$R_0 = \rho (FV^{-1}) = \frac{\omega \pi (1 - \eta_1) \gamma T_0}{\mu_V} + \frac{(1 - \eta_2) \beta T_0}{\mu_{T^*}} = R_{01} + R_{02},$$

où  $R_{01} = \frac{\omega \pi (1 - \eta_1) \gamma T_0}{\mu_V}$  et  $R_{02} = \frac{(1 - \eta_2) \beta T_0}{\mu_{T^*}}$  sont le nombre de reproduction de base correspondant respectivement à l'infection virus-cellule et à la transmission cellule-cellule.

Clairement, si  $R_0 > 1$  le système (3.3) a un équilibre positif infecté  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  donné par

$$\bar{Q} = \frac{\lambda ((1 - \eta_1) \gamma \omega \pi \mu_{T^*} + (1 - \eta_2) \beta \mu_V) + \rho \mu_V \mu_{T^*}}{(\alpha + \mu_Q) ((1 - \eta_1) \gamma \omega \pi \mu_{T^*} + (1 - \eta_2) \beta \mu_V)},$$

$$\bar{T} = \frac{\mu_V \mu_{T^*}}{((1 - \eta_1) \gamma \omega \pi \mu_{T^*} + (1 - \eta_2) \beta \mu_V)},$$

$$\bar{T}^* = \frac{\alpha \lambda}{\mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right), \quad \bar{V}_I = \frac{\alpha \lambda \omega \pi}{\mu_V (\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right).$$

Le polynôme caractéristique du système (3.3) au point  $(Q, T, T^*, V_I)$  prend la forme

$$P(\zeta) = \begin{vmatrix} \zeta + \alpha + \mu_Q & -\rho & 0 & 0 \\ -\alpha & \zeta + (1 - \eta_1)\gamma V_I + \rho + \mu_T + (1 - \eta_2)\beta T^* & (1 - \eta_2)\beta T & (1 - \eta_1)\gamma T \\ 0 & -(1 - \eta_1)\gamma V_I - (1 - \eta_2)\beta T^* & \zeta + \mu_{T^*} - (1 - \eta_2)\beta T & -(1 - \eta_1)\gamma T \\ 0 & 0 & -\omega\pi\mu_{T^*} & \zeta + \mu_V \end{vmatrix}$$

ce qui conduit à l'expression suivante

$$\begin{aligned} P(\zeta) = & (\zeta + \alpha + \mu_Q) [(\zeta + (1 - \eta_1)\gamma V_I + (1 - \eta_2)\beta T^* + \rho + \mu_T) \\ & \times \{(\zeta - (1 - \eta_2)\beta T + \mu_{T^*})(\zeta + \mu_V) - \omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma T\} \\ & + (1 - \eta_2)\beta T (\zeta + \mu_V) ((1 - \eta_1)\gamma V_I + (1 - \eta_2)\beta T^*) \\ & + \omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma T ((1 - \eta_1)\gamma V_I + (1 - \eta_2)\beta T^*)] \\ & - \alpha\rho \{(\zeta - (1 - \eta_2)\beta T + \mu_{T^*})(\zeta + \mu_V) - \omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma T\}. \end{aligned} \quad (3.11)$$

**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.* D'après (3.11) le polynôme caractéristique  $P(\zeta)$  au point d'équilibre  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$  prend la forme

$$\begin{aligned} P(\zeta) = & \{\zeta^2 + (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)\zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T\} \\ & \times \left\{ \zeta^2 + \mu_{T^*} \left( \frac{\mu_V}{\mu_{T^*}} + 1 - \frac{(1 - \eta_2)\beta T_0}{\mu_{T^*}} \right) \zeta + \mu_V\mu_{T^*}(1 - R_0) \right\}. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Supposons que  $R_0 < 1$ , on a  $\left(1 - \frac{(1 - \eta_2)\beta T_0}{\mu_{T^*}}\right) \geq (1 - R_0) > 0$ , alors tous les coefficients des polynômes :

$$\begin{aligned} & \zeta^2 + (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)\zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T, \\ & \zeta^2 + \mu_{T^*} \left( \frac{\mu_V}{\mu_{T^*}} + 1 - \frac{(1 - \eta_2)\beta T_0}{\mu_{T^*}} \right) \zeta + \mu_V\mu_{T^*}(1 - R_0), \end{aligned}$$

sont positifs, alors d'après le le théorème de Routh-Hurwitz, nous concluons que toutes les racines de  $P$  ont des parties réelles négatives.  $E_0$  est donc localement asymptotiquement stable.

Si  $R_0 > 1$ , on a

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

de plus  $P(\zeta) \rightarrow +\infty$  lorsque  $\zeta \rightarrow +\infty$ . Par continuité on conclut 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*

$$(1 - \eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*} + (1 - \eta_2)\beta\mu_V > (1 - \eta_2)\beta\mu_{T^*}.$$

Alors si  $R_0 > 1$  l'équilibre infecté  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  est localement asymptotiquement stable.

*Preuve.* Le polynôme caractéristique  $P(\zeta)$  au point d'équilibre  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  prend la forme

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

où

$$\begin{aligned} a_1 &= \left[ \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)\mu_V}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \right) \times \right. \\ &\quad \left. \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right] + \left[ \left( \mu_{T^*} + \mu_V - \beta \frac{\mu_{T^*}\mu_V}{(1 - \eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*} + \beta(1 - \eta_2)\mu_V} \right) \right], \\ a_2 &= \left[ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)\mu_V}{\mu_V\mu_{T^*}} \right) \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q \right] \\ &\quad + \left[ \mu_{T^*} + \mu_V - \beta(1 - \eta_2) \frac{\mu_{T^*}\mu_V}{(1 - \eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*} + \beta(1 - \eta_2)\mu_V} \right] \\ &\quad \times \left[ \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)\mu_V}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \right) \right. \\ &\quad \times \left. \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \frac{\alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)}{(\alpha + \mu_Q)} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right], \\ a_3 &= \left[ \mu_{T^*} + \mu_V - \beta(1 - \eta_2) \frac{\mu_{T^*}\mu_V}{(1 - \eta_1)\gamma\omega\pi\mu_{T^*} + \beta(1 - \eta_2)\mu_V} \right] \\ &\quad \times \left[ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)\mu_V}{\mu_{T^*}\mu_V} \right) \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q \right] \\ &\quad + \left[ \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)\mu_V + \alpha^2\lambda\beta(1 - \eta_2) + \alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)\mu_Q}{(\alpha + \mu_Q)} \right) \times \right. \\ &\quad \left. \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right], \\ a_4 &= (\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \alpha\lambda\beta(1 - \eta_2)\mu_V) \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right). \end{aligned}$$

D'après le théorème de Routh-Hurwicz  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable si et seulement si

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

où

$$\begin{aligned}\Delta_1 &= a_1, \\ \Delta_2 &= a_1 a_2 - a_3, \\ \Delta_3 &= a_3 \Delta_2 - a_1^2 a_4, \\ \Delta_4 &= a_4 \Delta_3.\end{aligned}$$

Si  $\mu_V > \mu_{T^*}$  et  $R_0 > 1$ , alors  $a_i > 0$  pour tous  $i = 1, 2, 3, 4$ . Il faut vérifier seulement les signes de  $\Delta_i$  pour  $i = 2, 3$ . Soit

$$\begin{aligned}K &= (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T) \\ L &= \left( \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma}{\mu_V (\alpha + \mu_Q)} + \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta}{\mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)} \right) \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \\ M &= \mu_{T^*} + \mu_V - (1 - \eta_2) \beta \frac{\mu_{T^*} \mu_V}{(1 - \eta_1) \gamma \omega \pi \mu_{T^*} + \beta \mu_V}.\end{aligned}$$

Tout d'abord, un simple calcul montre que

$$\begin{aligned}\Delta_2 &= (K + L + M)(\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q + \rho\mu_Q) + M(K + L) + \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta}{\alpha + \mu_Q} \\ &\times \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) - (M(\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) - (\mu_{T^*} \mu_V)L - \\ &- \alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right)\end{aligned}$$

qui donne

$$\begin{aligned}\Delta_2 &= (K + L)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) \\ &+ \left( M(K + L + M)(K + L) + \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta}{\alpha + \mu_Q} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) - \mu_{T^*} \mu_V L \\ &- \alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right),\end{aligned}$$

ce qui implique

$$\begin{aligned}\Delta_2 &= (K + L)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) + (K + L + M)[(M - \mu_V) \\ &\times (K + L) + K\mu_V] + \mu_V L(K + L + (M - \mu_{T^*})) + \\ &(\rho + \mu_T + L + M) \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta}{\alpha + \mu_Q} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right).\end{aligned}\tag{3.13}$$

Rappeler que  $R_0 > 1$  d'après (3.13) nous pouvons voir que tous les termes sont positifs, alors

$\Delta_2 > 0$ . Nous maintenant calculer l'expression de  $\Delta_3$

$$\begin{aligned} \Delta_3 = & [(K + L)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) + \\ & a_1((M - \mu_V)(K + L) + \mu_V K) + \mu_V L(K + L + (M - \mu_{T^*})) + \\ & \frac{\alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta}{\alpha + \mu_Q}(\rho + \mu_T + L + M) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)]. \end{aligned}$$

On obtient après quelques réarrangements des termes de l'expression précédente

$$\begin{aligned} \Delta_3 = & [(M - \mu_V)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) + \mu_V(\alpha + \mu_Q)L + \mu_V\mu_T(\alpha + \mu_Q) + \\ & \rho\mu_Q\mu_V + \alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \mu_{T^*}\mu_V L] [(K + L)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \\ & \rho\mu_Q) + a_1(M - \mu_V)(\alpha + \mu_Q) + a_1(M - \mu_V)(\rho + \mu_T + L) + a_1\mu_V(\alpha + \mu_Q) + \\ & a_1\mu_V(\rho + \mu_T) + \mu_V L(K + L + (M - \mu_{T^*})) + \\ & \frac{\alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta}{\alpha + \mu_Q}(\rho + \mu_T + L + M) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)] - \\ & a_1^2(\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta\mu_V) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \end{aligned}$$

ainsi

$$\begin{aligned} \Delta_3 = & [(M - \mu_V)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) + \mu_V\mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q\mu_V + \\ & \alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)] [(K + L)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) + \\ & a_1M(\alpha + \mu_Q) + a_1((M - \mu_V)(\rho + \mu_T + L + \mu_V(\rho + \mu_T))) + \\ & \mu_V L(K + L + (M - \mu_{T^*})) + \frac{\alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta}{\alpha + \mu_Q}(\rho + \mu_T + L + M) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)] \\ & + \mu_V L[(K + L)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) + a_1\mu_V(\alpha + \mu_Q) \\ & + a_1\mu_V(\rho + \mu_T) + \mu_V L(K + L + (M - \mu_{T^*})) + \frac{\alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta}{\alpha + \mu_Q}(\rho + \mu_T + L + M)] \\ & \mu_{T^*}\mu_V L[(K + L)((\alpha + \mu_Q)L + \mu_T(\alpha + \mu_Q) + \rho\mu_Q) + \\ & a_1((M - \mu_V)(\rho + \mu_T + L) + a_1\mu_V(\rho + \mu_T) + \mu_V L(K + L + (M - \mu_{T^*}))) \\ & \frac{\alpha\lambda(1 - \eta_2)\beta}{\alpha + \mu_Q}(\rho + \mu_T + L + M) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)] \end{aligned}$$

Maintenant si  $R_0 > 1$  ( $M - \mu_V > 0$  et  $(M - \mu_{T^*}) > 0$ ) alors  $\Delta_3 > 0$ . Par le Théorème de Routh-Hurwitz nous concluons que  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable.  $\square$

### 3.3 Dynamique globale du modèle

Dans cette section, nous concentrons notre attention sur la stabilité globale de  $E_0$  et de l'équilibre infecté  $\bar{E}$  du système (3.3). Nous prouvons d'abord l'existence d'un ensemble absorbant compact pour le semiflot du système (3.3). Définir l'ensemble :

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

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)

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

avec

$$m_1 = \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q}, \quad m_2 = \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q) \left( (1 - \eta_1) \gamma \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*}}{\mu \mu_V} + \frac{\lambda}{\mu} + \rho + \mu_T \right)}.$$

**Preuve.** (i) Soit  $F(t) = Q(t) + T(t) + T^*(t)$  et  $\mu = \min(\mu_Q, \mu_T, \mu_{T^*})$ . On a du système (3.3)

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

ce qui implique avec l'utilisation du principe de comparaison

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} F(t) \leq \frac{\lambda}{\mu} = M_1. \quad (3.14)$$

Soit  $\epsilon > 0$ . alors par (3.14) il existe  $T_\epsilon > 0$  tel que pour tout  $t \geq T_\epsilon$

$$T^*(t) \leq \frac{\lambda}{\mu} + \epsilon,$$

donc

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

le principe de comparaison conduit à

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*}}{\mu \mu_V} = M_2. \quad (3.15)$$

(ii) De 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,

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} Q(t) \geq \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q} = m_1. \quad (3.16)$$

Soit maintenant  $\epsilon_1 > 0$  fixé. par (3.15)-(3.16) il existe  $T_{\epsilon_1} > 0$  tel que pour tout  $t \geq T_{\epsilon_1}$

$$Q(t) \geq m_1 - \epsilon_1, \quad T^*(t) \leq M_1 + \epsilon_1, \quad V_I(t) \leq M_2 + \epsilon_1. \quad (3.17)$$

En utilisant la deuxième équation du système (3.3) et (3.17) nous arrivons à

$$\frac{dT(t)}{dt} \geq \alpha(m_1 - \epsilon_1) - [(1 - \eta_1)\gamma(M_2 + \epsilon) + (1 - \eta_2)\beta(M_1 + \epsilon_1) + \rho + \mu_T]T(t),$$

donc comme  $\epsilon_1$  est arbitrairement petit on obtient

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} T(t) \geq \frac{\alpha\lambda}{(\alpha + \mu_Q) \left( (1 - \eta_1)\gamma \frac{\lambda\omega\pi\mu_{T^*}}{\mu\mu_V} + \frac{\lambda}{\mu} + \rho + \mu_T \right)} = m_2.$$

□

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.

Nous allons maintenant prouver la stabilité globale de l'équilibre non infecté  $E_0$ .

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

*Preuve.* On prouve d'abord que l'ensemble

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

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

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

Définir le système coopératif linéaire

$$\begin{aligned}\frac{d\tilde{Q}}{dt} &= \lambda + \rho\tilde{T} - \alpha\tilde{Q} - \mu_Q\tilde{Q} \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} &= \alpha\tilde{Q} - \rho\tilde{T} - \mu_T\tilde{T}\end{aligned}\quad (3.18)$$

par le principe de comparaison on a

$$Q(t) \leq \tilde{Q}(t), \quad T(t) \leq \tilde{T}(t), \quad (3.19)$$

pour tout  $t > 0$ . Alors (3.18) est coopératif il en découle que,  $\tilde{Q}(t) \leq Q_0$  et  $\tilde{T}(t) \leq T_0$  pour toute solution  $(\tilde{Q}, \tilde{T})$  du système (3.18) telle que  $\tilde{Q}(0) \leq Q_0$  et  $\tilde{T}(0) \leq T_0$ . Par l'inégalité (3.19) on conclut que

$$Q(t) \leq Q_0, \quad T(t) \leq T_0, \quad (3.20)$$

pour tout  $t > 0$  tel que  $Q(0) \leq Q_0$  et  $T(0) \leq T_0$ . Définissons maintenant la fonction

$$\varpi(t) = T^* + \frac{(1 - \eta_1)\gamma}{\mu_V} T_0 V_I.$$

La dérivée de  $\varpi$  lorsque  $R_0 < 1$  est donnée par

$$\begin{aligned}\frac{d\varpi}{dt} &= (1 - \eta_1)\gamma T V_I + (1 - \eta_2)\beta T T^* - \mu_{T^*} T^*(t) + \frac{\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*}}{\mu_V} T_0 T^* - (1 - \eta_1)\gamma T_0 V_I \\ &\leq (1 - \eta_2)\beta T_0 T^* - \mu_{T^*} T^*(t) + \frac{\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*}}{\mu_V} T_0 T^* \\ &= \mu_{T^*}(R_0 - 1)T^* < 0,\end{aligned}\quad (3.21)$$

$\varpi$  est alors une fonction de Lyapunov sur  $B$ . Définissons maintenant l'ensemble suivant

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

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. Par l'invariance de  $M$ ,  $\frac{d\varpi}{dt} = 0$  et par (3.21)  $T^*(t) = 0$  pour tout  $t > 0$ . La quatrième équation du système (3.3) implique alors que  $V_I(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$  et par suit  $Q(t) \rightarrow Q_0$ ,  $T(t) \rightarrow T_0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ . Maintenant, par l'invariance de  $M$ ,  $Q(t) = Q_0$ ,  $T(t) = T_0$ . donc,  $M = \{E_0\}$ . Enfin, puisque  $E_0$  est localement asymptotiquement stable, le principe d'invariance de LaSalle [37] implique que  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

Nous allons maintenant prouver la stabilité globale de l'équilibre infectieux  $\bar{E}$  en utilisant

une fonction de Lyapunov. Pour cela nous définissons

$$\begin{aligned}
A &= \alpha Q_0 > 0, \\
B &= \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1} - \rho m_2 \frac{\bar{Q}}{Q_0} - \alpha m_1 - \mu_T m_2 + (1 - \eta_2) \beta M_1 \bar{T} + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q)} + \\
&\quad + \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}^2}{m_2 \mu_V (\alpha + \mu_Q)}, \\
C &= -\frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q)} - \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}^2}{m_2 \mu_V (\alpha + \mu_Q)} < 0.
\end{aligned}$$

**Théorème 3.3.2.** *Si  $R_0 > 1$ , alors le point d'équilibre  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  est globalement asymptotiquement stable si*

$$\frac{-B - \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \leq R_0 \leq \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}.$$

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

$$\begin{aligned}
L &= \left( Q - \bar{Q} - \bar{Q} \ln \frac{Q}{\bar{Q}} \right) + \left( T - \bar{T} - \bar{T} \ln \frac{T}{\bar{T}} \right) \\
&\quad + \left( T^* - \bar{T}^* - \bar{T}^* \ln \frac{T^*}{\bar{T}^*} \right) + \frac{(1 - \eta_1) \gamma \bar{T}}{\mu_V} \left( V_I - \bar{V}_I - \bar{V}_I \ln \frac{V_I}{\bar{V}_I} \right).
\end{aligned}$$

Il résulte du système (3.3) que

$$\begin{aligned}
\dot{L} &= \dot{Q} \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right) + \dot{T} \left( 1 - \frac{\bar{T}}{T} \right) + \dot{T}^* \left( 1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*} \right) + \frac{(1 - \eta_1) \gamma \bar{T}}{\mu_V} \dot{V}_I \left( 1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I} \right) \\
&= (\lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q) \left( 1 - \frac{\bar{Q}}{Q} \right) + (\alpha Q - (1 - \eta_1) \gamma T V_I - (1 - \eta_2) \beta T T^* \\
&\quad - \rho T - \mu_T T) \left( 1 - \frac{\bar{T}}{T} \right) + ((1 - \eta_1) \gamma T V_I + (1 - \eta_2) \beta T T^* - \mu_{T^*} T^*) \\
&\quad \left( 1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*} \right) + \frac{(1 - \eta_1) \gamma \bar{T}}{\mu_V} (\omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I) \left( 1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I} \right),
\end{aligned} \tag{3.22}$$

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) on a

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

en remplaçant cette dernière expression de  $\lambda$  dans la deuxième équation de (3.22) on trouve

$$\begin{aligned} \dot{L} = & ((\alpha + \mu_Q) \bar{Q} - \rho \bar{T} + \rho T - (\alpha + \mu_Q) Q) \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right) \\ & + (\alpha Q - (1 - \eta_1) \gamma T V_I - (1 - \eta_2) \beta T T^* - \rho T - \mu_T T) \left(1 - \frac{\bar{T}}{T}\right) \\ & + ((1 - \eta_1) \gamma T V_I + (1 - \eta_2) \beta T T^* - \mu_{T^*} T^*) \left(1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*}\right) \\ & + \frac{(1 - \eta_1) \gamma \bar{T}}{\mu_V} (\omega \mu_{T^*} \pi T^* - \mu_V V_I) \left(1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I}\right) \end{aligned}$$

donc

$$\begin{aligned} \dot{L} = & -(\alpha + \mu_Q) Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} \\ & + \alpha Q - \mu_T T - \alpha Q \frac{\bar{T}}{T} + (1 - \eta_2) \beta \bar{T} T^* + \mu_T \bar{T} - \mu_{T^*} T^* \\ & - (1 - \eta_1) \gamma T V_I \frac{\bar{T}^*}{T^*} - (1 - \eta_2) \beta T \bar{T}^* + \mu_{T^*} \bar{T}^* + \frac{\omega \mu_{T^*} \pi (1 - \eta_1) \gamma \bar{T} T^*}{\mu_V} \\ & - \frac{\omega \mu_{T^*} \pi (1 - \eta_1) \gamma \bar{T} T^* \bar{V}_I}{\mu_V V_I} + (1 - \eta_1) \gamma \bar{T} \bar{V}_I. \end{aligned}$$

Maintenant comme  $\mu_{T^*} \bar{T}^* = \frac{\mu_V}{\omega \pi} V_I$ , et  $\bar{T} = \frac{\mu_V \mu_{T^*}}{(1 - \eta_1) \gamma \omega \pi \mu_{T^*} + \mu_V (1 - \eta_2) \beta}$  on obtient de la dernière équation

$$\begin{aligned} \dot{L} = & -(\alpha + \mu_Q) Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + \alpha Q \left(2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}}\right) \\ & + \left(\frac{(1 - \eta_1) \gamma \omega \pi \mu_{T^*}}{(1 - \eta_1) \gamma \omega \pi \mu_{T^*} + \mu_V (1 - \eta_2) \beta} - 1\right) \mu_{T^*} T^* + (1 - \eta_1) \gamma \bar{T} \bar{V}_I \\ & \left(3 - \frac{T V_I \bar{T}^*}{\bar{T} V_I T^*} - \frac{T^* \bar{V}_I}{\bar{T}^* V_I} - \frac{\bar{T}}{T}\right) + \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} \\ & - \alpha Q + \alpha Q \frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + (1 - \eta_2) \beta \bar{T} T^* + \mu_T \bar{T} - (1 - \eta_2) \beta T \bar{T}^* + \mu_{T^*} \bar{T}^* \\ & - 2(1 - \eta_1) \gamma \bar{T} \bar{V}_I + (1 - \eta_1) \gamma \bar{T} \bar{V}_I \frac{\bar{T}}{T}. \end{aligned} \tag{3.23}$$

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

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

ce qui donne d'après (3.23)

$$\begin{aligned} \dot{L} \leq & \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} - \alpha Q + \alpha Q \frac{T}{\bar{T}} - \mu_T T + (1 - \eta_2) \beta \bar{T} T^* + \mu_T \bar{T} \\ & - (1 - \eta_2) \beta T \bar{T}^* + \mu_{T^*} \bar{T}^* - 2(1 - \eta_1) \gamma \bar{T} \bar{V}_I + (1 - \eta_1) \gamma \bar{T} \bar{V}_I \frac{\bar{T}}{T}. \end{aligned} \quad (3.24)$$

Soit  $\epsilon > 0$  choisi ultérieurement. Par le Lemme (3.3.1) et (3.20) il existe  $T_\epsilon > 0$  tel que

$$\begin{aligned} m_1^\epsilon &= m_1 - \epsilon \leq Q(t) \leq Q_0 + \epsilon = Q_0^\epsilon, \\ m_2^\epsilon &= m_2 - \epsilon \leq T(t) \leq T_0 + \epsilon = T_0^\epsilon, \\ T^*(t) &\leq M_1 + \epsilon = M_1^\epsilon, \quad t \geq T_\epsilon. \end{aligned} \quad (3.25)$$

Par (3.24) et (3.25) on obtient

$$\begin{aligned} \dot{L} \leq & \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon + \alpha Q_0^\epsilon \frac{T_0^\epsilon}{\bar{T}} - \mu_T m_2^\epsilon \\ & + (1 - \eta_2) \beta M_1^\epsilon \bar{T} + \mu_T \bar{T} + \mu_{T^*} \bar{T}^* + \frac{1}{m_2^\epsilon} (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}^2 \bar{V}_I. \end{aligned} \quad (3.26)$$

comme  $\frac{T_0}{\bar{T}} = R_0$  et  $(1 - \eta_1) \gamma \bar{T} \bar{V}_I = \frac{(1 - \eta_1) \alpha \lambda \omega \pi \gamma}{\mu_V (\alpha + \mu_Q)} \bar{T} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$  alors on obtient de (3.26) après quelques calculs

$$\begin{aligned} \dot{L} \leq & \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon + \alpha Q_0^\epsilon \left(R_0 + \frac{\epsilon}{\bar{T}}\right) - \mu_T m_2^\epsilon + (1 - \eta_2) \beta M_1^\epsilon \bar{T} \\ & + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\ \leq & \frac{1}{R_0} \left[ \alpha Q_0^\epsilon R_0 \left(R_0 + \frac{\epsilon}{\bar{T}}\right) + \left( \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon - \mu_T m_2^\epsilon + (1 - \eta_2) \beta M_1^\epsilon \bar{T} + \mu_T \bar{T} \right. \right. \\ & \left. \left. + \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q)} + \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} \right) R_0 - \frac{\alpha \lambda}{(\alpha + \mu_Q)} - \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} \right]. \end{aligned}$$

Par l'hypothèse du théorème (3.3.2) on a  $AR_0^2 + BR_0 + C < 0$ . Alors, nous pouvons choisir  $\epsilon > 0$  assez petit pour que

$$\dot{L} \leq 0,$$

pour  $t \geq T_\epsilon$ . De plus, d'après (3.23)  $\dot{L} = 0$  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 ([37])  $\bar{E}$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

# Chapitre 4

## Analyse du modèle avec retard

### 4.1 Introduction

Pour tenir compte de la période d'incubation de l'infection, nous modifions, dans cette section, le modèle (3.3) en introduisant un délai discret  $\tau$  en supposant que les cellules deviennent infectées  $\tau$  fois des unités après l'infection initiale, Herz et al. [26] et Perelson et al. [50] 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 [9] [10, 17, 39–41, 43, 44, 67, 68]). Pour cela, nous proposons le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ(t)}{dt} = \lambda + \rho T(t) - \alpha Q(t) - \mu_Q Q(t), \\ \frac{dT(t)}{dt} = \alpha Q(t) - (1 - \eta_1) \gamma T(t) V_I(t) - \beta(1 - \eta_2) T(t) T^*(t) - \rho T(t) - \mu_T T(t), \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = e^{-\tau m} (1 - \eta_1) \gamma T(t - \tau) V_I(t - \tau) + e^{-\tau m} \beta(1 - \eta_2) T(t - \tau) T^*(t - \tau) \\ \quad - \mu_{T^*} T^*(t), \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = \omega \mu_{T^*} \pi T^*(t) - \mu_V V_I(t), \end{array} \right. \quad (4.1)$$

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 [17] and Herz et al. [26]). Tous les paramètres sont les mêmes que dans le modèle (3.3). avec les conditions initiales

$$\begin{aligned} Q(\theta) &= \phi_1(\theta), & T(\theta) &= \phi_2(\theta), & T^*(\theta) &= \phi_3(\theta), \\ V_I(\theta) &= \phi_4(\theta), & \theta &\in [-\tau, 0], \end{aligned} \quad (4.2)$$

où  $\phi_i \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+)$  avec  $\phi_i(0) > 0$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$ .

Il est bien connu par la théorie fondamentale des équations différentielles fonctionnelles (voir [23, 36]) ce système (4.1-4.2) a une solution positive unique  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  défini pour tout  $t > 0$ .

De plus, il est facile de voir que le système (4.1) a un point d'équilibre sans infection  $E_0 = (Q_0, T_0, 0, 0)$  où

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

Linéarisation du système (4.1) autour de point d'équilibre  $E_0$ , on obtient le système linéaire suivant :

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} \frac{dx_3(t)}{dt} \\ \frac{dx_4(t)}{dt} \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} (1 - \eta_2)\beta T_0 e^{-\tau m} & (1 - \eta_1)\gamma T_0 e^{-m\tau} \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_3(t - \tau) \\ x_4(t - \tau) \end{pmatrix} \\ &\quad - \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\pi\mu_{T^*} & \mu_V \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix} \\ &= BX(t - \tau) - CX(t) \end{aligned}$$

où

$$B = \begin{pmatrix} (1 - \eta_2)\beta T_0 e^{-\tau m} & (1 - \eta_1)\gamma T_0 e^{-m\tau} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} \mu_{T^*} & 0 \\ -\omega\pi\mu_{T^*} & \mu_V \end{pmatrix}.$$

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

$$L\phi := \int_0^{\infty} B e^{-Ct} \phi dt = BC^{-1}\phi,$$

le nombre de reproduction de base est alors donné par voir [36]

$$R_0 = \rho(BC^{-1}) = \frac{(1 - \eta_2)\beta\mu_V e^{-\tau m} + \omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_{T^*}\mu_V} T_0.$$

on peut voir comme dans le modèle ODE que si  $R_0 > 1$ , le système (4.1) a un point d'équilibre infecté  $\bar{E} = (\bar{Q}, \bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}_I)$  donné par

$$\begin{aligned} \bar{Q} &= \frac{\lambda(\omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma e^{-\tau m} + (1 - \eta_2)\beta\mu_V e^{-\tau m}) + \rho\mu_{T^*}\mu_V}{(\alpha + \mu_Q)(\omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma e^{-\tau m} + (1 - \eta_2)\beta\mu_V e^{-\tau m})}, \\ \bar{T} &= \frac{\mu_{T^*}\mu_V}{\omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma e^{-\tau m} + (1 - \eta_2)\beta\mu_V e^{-\tau m}}, \\ \bar{T}^* &= \frac{\alpha\lambda e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \quad \bar{V}_I = \frac{\alpha\lambda\omega\pi e^{-\tau m}}{\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right). \end{aligned}$$

## 4.2 Stabilité locale

La stabilité locale des points d'équilibre de système (4.1) est obtenue par linéarisation. Après linéarisation on obtient l'équation caractéristique :

$$\begin{aligned}
P(\zeta) &= [(\zeta + \alpha + \mu_Q)(\zeta + (1 - \eta_1)\gamma V_I + \beta(1 - \eta_2)T^* + \rho + \mu_T) - \alpha\rho] \\
&\quad \times [(\zeta - \beta(1 - \eta_2)T e^{-\tau m} e^{-\zeta\tau} + \mu_{T^*})(\zeta + \mu_V) - \omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma T e^{-\tau m} e^{-\zeta\tau}] \\
&\quad + (\zeta + \alpha + \mu_Q) \{ \beta(1 - \eta_2)T ((1 - \eta_1)\gamma V_I e^{-m\tau} e^{-\zeta\tau} + \beta(1 - \eta_2)T^* e^{-\tau m} e^{-\zeta\tau}) (\zeta + \mu_V) \\
&\quad + \omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma T ((1 - \eta_1)\gamma V_I e^{-m\tau} e^{-\zeta\tau} + \beta(1 - \eta_2)T^* e^{-\tau m} e^{-\zeta\tau}) \} \\
&= 0.
\end{aligned} \tag{4.3}$$

**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 (4.3) sera sous la forme :

$$\begin{aligned}
P(\zeta) &= [\zeta^2 + (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)\zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T] \\
&\quad \times [(\zeta - (1 - \eta_2)\beta T_0 e^{-\tau m} e^{-\zeta\tau} + \mu_{T^*})(\zeta + \mu_V) - \omega\pi\mu_{T^*}(1 - \eta_1)\gamma T_0 e^{-\tau m} e^{-\zeta\tau}] \\
&= 0.
\end{aligned}$$

On a tous les coefficients du polynôme

$$\zeta^2 + (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)\zeta + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T = 0, \tag{4.4}$$

sont positifs, alors par le théorème de Routh-Hurwitz nous concluons que l'équation (4.4) a deux racines avec des parties réelles négatives. Les autres racines sont déterminées par les solutions du polynôme quadratique

$$\zeta^2 + \mu_{T^*} \left( \frac{\mu_V}{\mu_{T^*}} + 1 - \frac{(1 - \eta_2)\beta\mu_V T_0 e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} e^{-\zeta\tau} \right) \zeta + \mu_{T^*}\mu_V (1 - R_0 e^{-\zeta\tau}) = 0. \tag{4.5}$$

Remplacer  $\tau = 0$  dans l'équation (4.5) on obtient

$$\zeta^2 + \mu_{T^*} \left( \frac{\mu_V}{\mu_{T^*}} + 1 - \frac{(1 - \eta_2)\beta\mu_V T_0}{\mu_{T^*}\mu_V} \right) \zeta + \mu_{T^*}\mu_V (1 - R_0) = 0. \tag{4.6}$$

Si  $R_0 < 1$ , tous les coefficients de l'équation (4.6) sont positifs. Alors l'équation (4.6) a deux racines avec des parties réelles négatives.

Dans le cas  $\tau > 0$ , supposons que l'équation (4.5) ait deux racines purement imaginaires

$\zeta = ix(\tau)$  ( $x > 0$ ). La séparation des parties réelles et imaginaires donne

$$\begin{aligned} x(1 - \eta_2) \beta T_0 e^{-\tau m} \sin(x(\tau)\tau) + \mu_{T^*} \mu_V R_0 \cos(x(\tau)\tau) &= \mu_V \mu_{T^*} - x^2, \\ x(1 - \eta_2) \beta T_0 e^{-\tau m} \cos(x(\tau)\tau) - \mu_{T^*} \mu_V R_0 \sin(x(\tau)\tau) &= (\mu_V + \mu_{T^*}) x. \end{aligned}$$

ce qui implique

$$x^4 + \mu_{T^*}^2 \left( \frac{\mu_V^2}{\mu_{T^*}^2} + 1 - \left( \frac{(1 - \eta_2) \beta \mu_V T_0 e^{-\tau m}}{\mu_V \mu_{T^*}} \right)^2 \right) x^2 + (\mu_V \mu_{T^*})^2 (1 - R_0^2) = 0. \quad (4.7)$$

Si  $R_0 < 1$ ,  $1 - \left( \frac{(1 - \eta_2) \beta \mu_V T_0 e^{-\tau m}}{\mu_V \mu_{T^*}} \right)^2 > (1 - R_0^2) > 0$ , alors l'équation (4.7) ne peut pas avoir des racines positives. Cela montre que (4.5) n'a pas de racine imaginaire pure. Par la théorie générale des équations différentielles à retard ([36]), toutes les racines de (4.5) ont des parties réelles négatives à condition que  $R_0 < 1$ . Ainsi si  $R_0 < 1$   $E_0$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau > 0$ .

Si  $R_0 > 1$ , on définit  $f(\zeta) = \zeta^2 + (\mu_V + \mu_{T^*} - (1 - \eta_2) \beta T_0 e^{-\tau m} e^{-\zeta \tau}) \zeta + \mu_{T^*} \mu_V (1 - R_0 e^{-\zeta \tau})$ . depuis  $f(0) = \mu_{T^*} \mu_V (1 - R_0) < 0$  et  $f(\zeta) \rightarrow +\infty$  as  $\zeta \rightarrow +\infty$ , Par continuité, on déduit que  $f(\zeta) = 0$  admet au moins une racine réelle positive. D'où, le point d'équilibre  $E_0$  est instable.  $\square$

Nous allons maintenant prouver la stabilité locale de l'équilibre infecté  $\bar{E}$ . L'équation caractéristique (4.3) du système (4.1) au point d'équilibre  $\bar{E}$ , se réduit à la forme suivante

$$P(\zeta) + Q(\zeta) e^{-\zeta \tau} = 0, \quad (4.8)$$

où

$$P(\zeta) = \zeta^4 + a_3 \zeta^3 + a_2 \zeta^2 + a_1 \zeta + a_0, \quad Q(\zeta) = b_3 \zeta^3 + b_2 \zeta^2 + b_1 \zeta + b_0, \quad (4.9)$$

avec

$$\begin{aligned}
a_3 &= \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \mu_{T^*} + \mu_V + \frac{\alpha\lambda(\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V)e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\
a_2 &= \frac{\alpha\lambda(\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V)e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + (\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_{T^*}\mu_V \\
&\quad + \left(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda(\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V)e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\right) (\mu_{T^*} + \mu_V), \\
a_1 &= \left(\frac{\alpha\lambda(\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V)e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + (\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q\right) (\mu_{T^*} + \mu_V) \\
&\quad + (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)\mu_{T^*}\mu_V + \frac{\alpha\lambda(\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V)e^{-\tau m}}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\
a_0 &= \alpha\lambda(\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V)e^{-\tau m} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + ((\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q)\mu_{T^*}\mu_V, \\
b_3 &= -\frac{(1-\eta_2)\beta\mu_{T^*}\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V}, \\
b_2 &= -\mu_{T^*}\mu_V - \frac{(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)(1-\eta_2)\beta\mu_{T^*}\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V}, \\
b_1 &= -(\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)\mu_{T^*}\mu_V - \frac{((\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q)(1-\eta_2)\beta\mu_{T^*}\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V}, \\
b_0 &= -((\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q)\mu_{T^*}\mu_V. \tag{4.10}
\end{aligned}$$

Avec le théorème (3.2.2) on a le résultat suivant : si  $R_0 > 1$  et  $\tau = 0$ ,  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable. Pour étudier l'équation (4.8), nous appliquerons la version suivante du théorème principal de Cooke and van den Driessche [8].

**Lemme 4.2.1.** *Supposons que  $P$  et  $Q$  sont des fonctions analytiques dans le demi-plan droit  $Re(\zeta) > 0$  et satisfaire aux conditions suivantes :*

1.  $P(\zeta)$  et  $Q(\zeta)$  n'ont pas de zéro imaginaire commun
2.  $\overline{P(-iy)} = P(iy)$ ,  $\overline{Q(-iy)} = Q(iy)$  pour  $y \in \mathbb{R}$
3.  $P(0) + Q(0) \neq 0$ ;
4.  $\limsup_{|\zeta| \rightarrow \infty, Re(\zeta) \geq 0} (|Q(\zeta)/P(\zeta)|) < 1$
5.  $F(y) \equiv |P(iy)|^2 - |Q(iy)|^2$  pour le réel  $y$  a au plus un nombre fini de zéros réels.

Alors l'énoncés suivants sont vrais :

1. Si l'équation  $F(\zeta) = 0$  n'a pas de racines positives, alors si (4.8) est stable sur  $\tau = 0$  il reste stable pour tous  $\tau \geq 0$ , alors que s'il est instable à  $\tau = 0$  elle reste instable pour tout  $\tau \geq 0$ .

2. Si l'équation  $F(\zeta) = 0$  a au moins une racine positive et chaque racine est simple, dans ce cas comme  $\tau$  augmente, des changements de stabilité peuvent se produire. Il existe un nombre positif  $\tau^*$  tel que (4.8) est instable pour tout  $\tau > \tau^*$ . Comme  $\tau$  varie de 0 à  $\tau^*$ , au plus un nombre fini de commutateurs de stabilité peut se produire.

**Théorème 4.2.2.** *Sous l'hypothèse du théorème 3.3.2 si  $R_0 > 1$ , le point d'équilibre infecté  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .*

**Preuve.** D'après le Théorème 3.2.2, on sait que si  $R_0 > 1$ , l'équilibre infecté  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau = 0$ . Ainsi, il suffit de vérifier les hypothèses du lemme 4.2.1. Supposer  $\zeta = iy$  ( $y > 0$ ) est une racine de l'équation caractéristique (4.8). nous avons d'abord

$$P(iy) + Q(iy) = y^4 - (a_2 + b_2)y^2 + a_0 + b_0 + i(-(a_3 + b_3)y^3 + (a_1 + b_1)y) \neq 0,$$

alors la condition (1) du lemme 4.2.1 est satisfaite. Pour la deuxième condition

$$\overline{P(-iy)} = y^4 - ia_3y^3 - a_2y^2 + ia_1y + a_0 = P(iy),$$

$$\overline{Q(-iy)} = -ib_3y^3 - b_2y^2 + ib_1y + b_0 = Q(iy).$$

La condition (2) du lemme 4.2.1 est également satisfaite. Par (4.9) et (4.10) et comme  $R_0 > 1$  on sait que

$$P(0) + Q(0) = (\alpha\lambda\omega\pi(1 - \eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1 - \eta_2)\beta\lambda\mu_Ve^{-\tau m}) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \neq 0,$$

La condition (3) est satisfaite. D'après (4.9) on a

$$\begin{aligned} \lim_{|\zeta| \rightarrow \infty} \left| \frac{Q(\zeta, \tau)}{P(\zeta, \tau)} \right| &= \lim_{|\zeta| \rightarrow \infty} \left| \frac{b_3\zeta^3 + b_2\zeta^2 + b_1\zeta + b_0}{\zeta^4 + a_3\zeta^3 + a_2\zeta^2 + a_1\zeta + a_0} \right| \\ &= \lim_{|\zeta| \rightarrow \infty} \left| \frac{b_3/\zeta + b_2/\zeta^2 + b_1/\zeta^3 + b_0/\zeta^4}{1 + a_3/\zeta + a_2/\zeta^2 + a_1/\zeta^3 + a_0/\zeta^4} \right| \\ &= 0 \end{aligned}$$

La condition (4) de lemme 4.2.1 est satisfaite. Montrer la stabilité de l'équilibre  $\bar{E}$ , il faut analyser l'existence de racines positives de l'équation suivante

$$F(\zeta) = y^8 + A_1y^6 + A_2y^4 + A_3y^2 + A_4. \quad (4.11)$$

où

$$\begin{aligned} A_1 &= a_3^2 - 2a_2 - b_3^2, & A_2 &= a_2^2 + 2a_0 - 2a_3a_1 - b_2^2 + 2b_3b_1, \\ A_3 &= a_1^2 - 2a_2a_0 + 2b_2b_0 - b_1^2, & A_4 &= a_0^2 - b_0^2. \end{aligned}$$

Clairement, l'équation (4.11) n'a pas de racines réelles positives si  $A_1, A_2, A_3$  et  $A_4$  sont tous positifs. nous allons maintenant déterminer le signe des coefficients de  $F(\zeta)$ . Premièrement, nous avons

$$\begin{aligned}
A_1 &= \left( \alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right)^2 - 2 \\
&\quad \left( \frac{\alpha\lambda(\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V)e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + (\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_{T^*}\mu_V \right) \\
&\quad + (\mu_V + \mu_{T^*})^2 - \left( \frac{(1-\eta_2)\beta\mu_{T^*}\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V} \right)^2 \\
&= (\alpha + \mu_Q)^2 + \left( \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right)^2 \\
&\quad + \mu_{T^*}^2 + \mu_V^2 + 2\alpha\rho - \left( \frac{(1-\eta_2)\beta\mu_{T^*}\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V} \right)^2 \\
&= (\alpha + \mu_Q)^2 + \left( \rho + \mu_T + \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right)^2 \\
&\quad + \mu_V^2 + \mu_{T^*}^2 \left( 1 - \left( \frac{(1-\eta_2)\beta\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V} \right)^2 \right) + 2\alpha\rho.
\end{aligned}$$

Comme  $R_0 > 1$  on voit que tous les termes de l'expression précédente sont strictement positifs, ainsi  $A_1 > 0$ .

On a pour l'expression de  $A_2$  :

$$\begin{aligned}
A_2 = & \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T \right]^2 \\
& + \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right)^2 (\mu_{T^*}^2 + \mu_V^2) \\
& + 2(\rho + \mu_T) \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) (\mu_{T^*}^2 + \mu_V^2) \\
& + 2(\mu_{T^*}^2 + \mu_V^2) \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \\
& + (\alpha + \mu_Q)^2 \mu_V^2 + (\rho + \mu_T)^2 \mu_V^2 + 2\alpha\rho\mu_V^2 \\
& - (\alpha + \mu_Q + \rho + \mu_T)^2 \mu_{T^*}^2 \left( \frac{(1-\eta_2)\beta\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V} \right)^2 \\
& + (\alpha + \mu_Q)^2 \mu_{T^*}^2 + (\rho + \mu_T)^2 \mu_{T^*}^2 + 2\alpha\rho\mu_{T^*}^2 \\
& + 2(\alpha\mu_T + \rho\mu_Q + \mu_Q\mu_T) \mu_{T^*}^2 \left( \frac{(1-\eta_2)\beta\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V} \right)^2.
\end{aligned}$$

comme  $1 > \frac{(1-\eta_2)\beta\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + \beta\mu_V}$  alors

$$\begin{aligned}
A_2 \geq & \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + (\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q \right]^2 \\
& + \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right)^2 (\mu_{T^*}^2 + \mu_V^2) \\
& + 2(\rho + \mu_T) \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) (\mu_{T^*}^2 + \mu_V^2) \\
& + 2(\mu_{T^*}^2 + \mu_V^2) \left( \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right) \\
& + (\alpha + \mu_Q)^2 \mu_V^2 + (\rho + \mu_T)^2 \mu_V^2 + 2\alpha\rho\mu_V^2.
\end{aligned}$$

Rappeler que  $R_0 > 1$ , ce qui implique que  $A_2 > 0$ .

Pour  $A_3$  on a,  $A_3 =$

$$\begin{aligned}
& (\mu_{T^*}^2 + \mu_V^2) \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*}\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + (\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q \right]^2 \\
& + \left[ \frac{\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m}}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]^2 \\
& + \frac{2(\rho + \mu_T)\mu_{T^*}\mu_V(\alpha\lambda\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*}e^{-\tau m} + \alpha(1-\eta_2)\beta\lambda\mu_V e^{-\tau m})}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\
& - \mu_{T^*}^2 ((\alpha + \mu_Q)\mu_T + \rho\mu_Q)^2 \left( \frac{(1-\eta_2)\beta\mu_V}{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} + (1-\eta_2)\beta\mu_V} \right)^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \mu_V^2 \left[ \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} e^{-\tau m} + \alpha (1 - \eta_2) \beta \lambda \mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*} \mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + (\alpha + \mu_Q) \mu_T + \rho \mu_Q \right]^2 \\
&+ \mu_{T^*}^2 \left[ \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} e^{-\tau m} + \alpha (1 - \eta_2) \beta \lambda \mu_V e^{-\tau m}}{\mu_{T^*} \mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]^2 \\
&+ \frac{2 \mu_{T^*} ((\alpha + \mu_Q) \mu_T + \rho \mu_Q) (\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} e^{-\tau m} + \alpha (1 - \eta_2) \beta \lambda \mu_V e^{-\tau m})}{\mu_V} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\
&+ \left[ \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} e^{-\tau m} + \alpha (1 - \eta_2) \beta \lambda \mu_V e^{-\tau m}}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]^2 \\
&+ \frac{2 (\rho + \mu_T) \mu_{T^*} \mu_V (\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} e^{-\tau m} + \alpha (1 - \eta_2) \beta \lambda \mu_V e^{-\tau m})}{(\alpha + \mu_Q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\
&+ \mu_{T^*}^2 ((\alpha + \mu_Q) \mu_T + \rho \mu_Q)^2 \left[ 1 - \left( \frac{(1 - \eta_2) \beta \mu_V}{\omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} + (1 - \eta_2) \beta \mu_V} \right)^2 \right].
\end{aligned}$$

comme  $R_0 > 1$ , alors  $A_3 > 0$ . Finalement,  $A_4$  peut être écrit comme

$$\begin{aligned}
A_4 &= \left[ (\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} e^{-\tau m} + \alpha (1 - \eta_2) \beta \lambda \mu_V e^{-\tau m}) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]^2 \\
&+ 2 ((\alpha + \mu_Q) \mu_T + \rho \mu_Q) \mu_{T^*} \mu_V (\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma \mu_{T^*} e^{-\tau m} + \alpha (1 - \eta_2) \beta \lambda \mu_V e^{-\tau m}) \\
&\times \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).
\end{aligned}$$

La condition  $R_0 > 1$ , alors  $A_4 > 0$ . Les coefficients de  $F(\zeta)$  sont non négatifs. Ainsi l'équation (4.11) n'a pas de racines réelles positives. D'après le théorème 3.2.2 et le lemme 4.2.1, l'équilibre infecté  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .  $\square$

### 4.3 Stabilité globale

Dans cette section, nous concentrons notre attention sur la stabilité globale de  $E_0$  et  $\bar{E}$  du système (4.1). Nous montrons d'abord l'existence d'un ensemble compact absorbant pour le système (4.1). Définir l'ensemble

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

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

**Lemme 4.3.1.** *Pour toute solution positive  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  du système (4.1) on a*

- 1.

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} F(t) \leq M_1, \quad \limsup_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \leq M_2,$$

$$\text{avec } F(t) = Q(t) + T(t) + e^{m\tau} T^*(t + \tau), \quad M_1 = \frac{\lambda e^{-m\tau}}{\mu} \quad \text{et} \quad M_2 = \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu \mu_V}.$$

2.

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

$$\text{avec } m_1 = \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q}, \quad m_2 = \frac{\alpha m_1}{(1 - \eta_2)\beta M_1 + (1 - \eta_1)\gamma M_2 + \rho + \mu_T}.$$

**Preuve.** Soit  $\mu = \min(\mu_Q, \mu_T, \mu_{T^*})$ , nous avons du système (4.1)

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

Par le principe de comparaison

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} F(t) \leq \frac{\lambda}{\mu} = M_1. \quad (4.12)$$

Soit  $\epsilon > 0$ . alors d'après (4.12) il y a  $T_\epsilon > 0$  telle que pour tout  $t \geq T_\epsilon$

$$T^*(t) \leq \frac{\lambda}{\mu} e^{-m\tau} + \epsilon,$$

donc

$$\frac{dV_I(t)}{dt} \leq \omega \pi \mu_{T^*} \left( \frac{\lambda}{\mu} e^{-m\tau} + \epsilon \right) - \mu_V V_I(t), \quad t \geq T_\epsilon,$$

le principe de comparaison conduit à

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_I(t) \leq \frac{\lambda \omega \pi \mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu \mu_V} = M_2. \quad (4.13)$$

Pour prouver la deuxième assertion, on a de la première équation du système (4.1) et depuis  $T(t) > 0$

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

Nous pouvons trouver

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} Q(t) \geq \frac{\lambda}{\alpha + \mu_Q} = m_1. \quad (4.14)$$

Soit maintenant  $\epsilon_1 > 0$  être fixé. D'après (4.13) et (4.1) il y a  $T_{\epsilon_1} > 0$  telle que pour tout  $t \geq T_{\epsilon_1}$

$$Q(t) \geq m_1 - \epsilon_1, \quad T^*(t) \leq M_1 + \epsilon_1, \quad V_I(t) \leq M_2 + \epsilon_1. \quad (4.15)$$

En utilisant la deuxième équation du système (4.1) et (4.15) nous arrivons à

$$\frac{dT(t)}{dt} \geq \alpha(m_1 - \epsilon_1) - ((1 - \eta_2)\beta(M_1 + \epsilon_1) + (1 - \eta_1)\gamma(M_2 + \epsilon_1) + \rho + \mu_T) T(t),$$

donc depuis  $\epsilon_1$  est arbitrairement petit

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} T(t) \geq \frac{\alpha m_1}{(1 - \eta_2) \beta M_1 + (1 - \eta_1) \gamma M_2 + \rho + \mu_T} = m_2.$$

□

Nous tournons maintenant vers la preuve de la stabilité globale de l'équilibre non infecté  $E_0$ .

**Théorème 4.3.1.** *Si  $R_0 < 1$ , l'équilibre non infecté  $E_0$  du système (4.1) est globalement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .*

*Preuve.* Définissons l'ensemble suivant :

$$S = \{(\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4) \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^4) : \phi_1 \leq Q_0, \phi_2 \leq T_0\},$$

Soit  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  une solution positive du système (4.1). Par la comparaison

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

pour tout  $t \geq 0$  tel que  $Q(0) \leq Q_0$  et  $T(0) \leq T_0$ . Donc  $S$  est un ensemble positivement invariant pour le système (4.1). Définissons la fonction de Lyapunov suivante

$$\begin{aligned} U(t) &= T^*(t) + \frac{(1-\eta_1)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V} T_0 V_I(t) \\ &\quad + (1-\eta_1)\gamma e^{-m\tau} \int_{t-\tau}^t T(s) V_I(s) ds + (1-\eta_2) \beta e^{-m\tau} \int_{t-\tau}^t T(s) T^*(s) ds. \end{aligned}$$

Alors, la dérivée au long de trajectoires (4.1) donner si  $R_0 < 1$

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt}(t) &= -\mu_{T^*} T^*(t) + \frac{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu_V} T_0 T^*(t) - (1-\eta_1) \gamma e^{-m\tau} T_0 V_I(t) \\ &\quad + (1-\eta_1)\gamma e^{-m\tau} T(t) V_I(t) + (1-\eta_2) \beta e^{-m\tau} T(t) T^*(t) \\ &\leq (1-\eta_2) \beta e^{-m\tau} T_0 T^*(t) + \frac{\omega\pi(1-\eta_1)\gamma\mu_{T^*} e^{-m\tau}}{\mu_V} T_0 T^*(t) - \mu_{T^*} T^*(t) \\ &= \mu_{T^*} (R_0 - 1) T^*(t) < 0. \end{aligned} \tag{4.16}$$

$U$  est alors une fonction de Lyapunov. Définissons maintenant l'ensemble suivant

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

et notons par  $M$  le plus grand ensemble de  $E$  qui est invariant par rapport au système (4.1). Il est clair que  $(Q_0, T_0, 0, 0) \in M$ ,  $M$  n'est pas vide. Soit  $(\phi, \psi, \theta, \xi) \in M$  et désigner par  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t))$  la solution correspondante. Par l'invariance de  $M$ ,  $(Q(t), T(t), T^*(t), V_I(t)) \in M$  pour tout  $t > 0$ , donc  $\frac{dU}{dt} = 0$  et par (4.3)  $T^*(t) = 0$  pour tout

$t > 0$ . La dernière équation de (4.1) implique alors que  $V_I(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$  et donc  $Q(t) \rightarrow Q_0$  et  $T(t) \rightarrow T_0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ . Maintenant par l'invariance de  $M$ ,  $Q(t) = Q_0$ ,  $T(t) = T_0$  pour tout  $t > 0$ . Donc

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

Finalement, puisque  $E_0$  est localement asymptotiquement stable par le principe d'invariance de LaSalle [37]  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

Le théorème suivant assure la stabilité globale de l'équilibre endémique.

**Théorème 4.3.2.** *Supposer que  $R_0 > 1$  et soit :*

$$\begin{aligned} A &= \alpha Q_0 > 0, \\ B &= \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon - \mu_T m_2^\epsilon + (1 - \eta_2) \beta M_1^\epsilon \bar{T} \\ &\quad + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda}{\alpha + \mu_Q} + \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} + \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)}, \\ C &= -\frac{\alpha \lambda}{\alpha + \mu_Q} - \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} - \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)} < 0. \end{aligned}$$

Alors si

$$\frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \leq R_0 \leq \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A},$$

l'équilibre infecté  $\bar{E}$  du système (4.1) est globalement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .

**Preuve.** Définir la fonction de Lyapunov  $L$  comme suit

$$\begin{aligned} L(t) &= e^{-m\tau} \left( Q(t) - \bar{Q} - \bar{Q} \ln \frac{Q(t)}{\bar{Q}} \right) + e^{-m\tau} \left( T(t) - \bar{T} - \bar{T} \ln \frac{T(t)}{\bar{T}} \right) \\ &\quad + \left( T^*(t) - \bar{T}^* - \bar{T}^* \ln \frac{T^*(t)}{\bar{T}^*} \right) + \frac{e^{-m\tau} (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}}{\mu_V} \left( V_I(t) - \bar{V}_I - \bar{V}_I \ln \frac{V_I(t)}{\bar{V}_I} \right) \\ &\quad + (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \int_{t-\tau}^t \left[ T(s) V_I(s) - \bar{T} \bar{V}_I - \bar{T} \bar{V}_I \ln \frac{T(s) V_I(s)}{\bar{T} \bar{V}_I} \right] ds \\ &\quad + (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \int_{t-\tau}^t \left[ T(s) T^*(s) - \bar{T} \bar{T}^* - \bar{T} \bar{T}^* \ln \frac{T(s) T^*(s)}{\bar{T} \bar{T}^*} \right]. \end{aligned}$$

Alors

$$\begin{aligned}
\frac{dL(t)}{dt} = & e^{-m\tau}(\lambda + \rho T - \alpha Q - \mu_Q Q) \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right) \\
& + e^{-m\tau}(\alpha Q - (1 - \eta_1)\gamma TV_I - (1 - \eta_2)\beta TT^* - \rho T - \mu_T T) \left(1 - \frac{\bar{T}}{T}\right) \\
& + ((1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}T(t - \tau)V_I(t - \tau) + (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m}T(t - \tau)T^*(t - \tau) - \mu_{T^*}T^*) \\
& \times \left(1 - \frac{\bar{T}^*}{T^*}\right) + \frac{e^{-m\tau}(1 - \eta_1)\gamma \bar{T}}{\mu_V}(\omega\mu_{T^*}\pi T^* - \mu_V V_I) \left(1 - \frac{\bar{V}_I}{V_I}\right) \\
& + (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau} \left[TV_I - T(t - \tau)V_I(t - \tau) + \bar{T}\bar{V}_I \ln \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)}{TV_I}\right] \\
& + (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m} \left[TT^* - T(t - \tau)T^*(t - \tau) + \bar{T}\bar{T}^* \ln \frac{T(t - \tau)T^*(t - \tau)}{TT^*}\right].
\end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned}
\frac{dL(t)}{dt} = & -e^{-m\tau}(\alpha + \mu_Q)Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + e^{-m\tau}\rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - e^{-m\tau}\rho T\frac{\bar{Q}}{Q} + e^{-m\tau}\alpha Q \\
& - e^{-m\tau}\mu_T T - e^{-m\tau}\alpha Q\frac{\bar{T}}{T} + (1 - \eta_2)\beta e^{-m\tau}\bar{T}T^* + e^{-m\tau}\mu_T\bar{T} - \mu_{T^*}T^* \\
& - (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}T(t - \tau)V_I(t - \tau)\frac{\bar{T}^*}{T^*} - (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m}T(t - \tau)T^*(t - \tau)\frac{\bar{T}^*}{T^*} \\
& + \mu_{T^*}\bar{T}^* + \frac{\omega\mu_{T^*}\pi(1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V}\bar{T}T^* - \frac{\omega\mu_{T^*}\pi(1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V}\bar{T}T^*\frac{\bar{V}_I}{V_I} \\
& + (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I + (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I \ln \frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)}{TV_I} \\
& + (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m}\bar{T}\bar{T}^* \ln \frac{T(t - \tau)T^*(t - \tau)}{TT^*}.
\end{aligned}$$

L'expression précédente peut être écrite à l'aide de (4.1)

$$\begin{aligned}
\frac{dL(t)}{dt} = & -e^{-m\tau}(\alpha + \mu_Q)Q \left(1 - \frac{\bar{Q}}{Q}\right)^2 + e^{-m\tau}\alpha Q \left[2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}}\right] \\
& - (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I \left[\frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)\bar{T}^*}{\bar{T}\bar{V}_I T^*} - 1 - \ln \left(\frac{T(t - \tau)V_I(t - \tau)\bar{T}^*}{\bar{T}\bar{V}_I T^*}\right)\right] \\
& - (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I \left[\frac{T^*\bar{V}_I}{T^*V_I} - 1 - \ln \frac{T^*\bar{V}_I}{T^*V_I}\right] \\
& - (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m}\bar{T}\bar{T}^* \left[\frac{T(t - \tau)T^*(t - \tau)}{\bar{T}\bar{T}^*} - 1 - \ln \left(\frac{T(t - \tau)T^*(t - \tau)}{\bar{T}\bar{T}^*}\right)\right] \\
& + \left(\frac{\omega\mu_{T^*}\pi(1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}}{\mu_V}\bar{T} - \mu_{T^*}\right)T^* \\
& - (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I \left[\frac{\bar{T}}{T} - 1 - \ln \frac{\bar{T}}{T}\right] - (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m}\bar{T}\bar{T}^* \left[\frac{\bar{T}}{T} - 1 - \ln \frac{\bar{T}}{T}\right] \\
& + (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I\frac{\bar{T}}{T} - (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I + (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m}\bar{T}\bar{T}^*\frac{\bar{T}}{T} - (1 - \eta_2) \\
& \beta e^{-\tau m}\bar{T}\bar{T}^* - (1 - \eta_1)\gamma e^{-m\tau}\bar{T}\bar{V}_I - (1 - \eta_2)\beta e^{-\tau m}\bar{T}\bar{T}^* + e^{-m\tau}\rho\bar{T}\frac{\bar{Q}}{Q} - e^{-m\tau}\rho T\frac{\bar{Q}}{Q} \\
& - e^{-m\tau}\alpha Q + e^{-m\tau}\alpha Q\frac{T}{\bar{T}} - e^{-m\tau}\mu_T T + (1 - \eta_2)\beta e^{-m\tau}\bar{T}T^* + e^{-m\tau}\mu_T\bar{T} + \mu_{T^*}\bar{T}^*,
\end{aligned}$$

donc

$$\begin{aligned}
\frac{dL(t)}{dt} \leq & e^{-m\tau} \alpha Q \left[ 2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}} \right] \\
& - (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \overline{TV}_I \times \left[ \frac{T(t-\tau)V_I(t-\tau)\bar{T}^*}{\overline{TV}_I T^*} \right. \\
& \left. - 1 - \ln \left( \frac{T(t-\tau)V_I(t-\tau)\bar{T}^*}{\overline{TV}_I T^*} \right) \right] \\
& - (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \overline{TV}_I \left[ \frac{T^* \bar{V}_I}{\overline{T^* V_I}} - 1 - \ln \frac{T^* \bar{V}_I}{\overline{T^* V_I}} \right] \\
& - (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \overline{TT^*} \left[ \frac{T(t-\tau)T^*(t-\tau)}{\overline{TT^*}} - 1 - \ln \left( \frac{T(t-\tau)T^*(t-\tau)}{\overline{TT^*}} \right) \right] \\
& - (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \overline{TV}_I \left[ \frac{\bar{T}}{T} - 1 - \ln \frac{\bar{T}}{T} \right] - (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \overline{TT^*} \left[ \frac{\bar{T}}{T} - 1 - \ln \frac{\bar{T}}{T} \right] \\
& + e^{-m\tau} \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - e^{-m\tau} \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} - e^{-m\tau} \alpha Q + e^{-m\tau} \alpha Q \frac{T}{\bar{T}} - e^{-m\tau} \mu_T T \\
& + (1 - \eta_2) \beta e^{-m\tau} \overline{TT^*} + e^{-m\tau} \mu_T \bar{T} + \mu_{T^*} \bar{T}^* - 2(1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \overline{TV}_I \\
& - 2(1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \overline{TT^*} + (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \overline{TV}_I \frac{\bar{T}}{T} + (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \overline{TT^*} \frac{\bar{T}}{T}.
\end{aligned} \tag{4.17}$$

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

$$2 - \frac{\bar{T}}{T} - \frac{T}{\bar{T}} \leq 0. \tag{4.18}$$

Comme  $g(t) = f(t) - 1 - \ln f(t) \geq 0$  pour toute fonction  $f(t) > 0$ , et  $g(t) = 0$  si et seulement si  $f(t) = 1$ . Nous concluons avec l'aide de (4.3) et (4.3)

$$\begin{aligned}
\frac{dL(t)}{dt} \leq & e^{-m\tau} \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{Q} - e^{-m\tau} \rho T \frac{\bar{Q}}{Q} - e^{-m\tau} \alpha Q + e^{-m\tau} \alpha Q \frac{T}{\bar{T}} - e^{-m\tau} \mu_T T \\
& + (1 - \eta_2) \beta e^{-m\tau} \overline{TT^*} + e^{-m\tau} \mu_T \bar{T} + \mu_{T^*} \bar{T}^* - 2(1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \overline{TV}_I \\
& - 2(1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \overline{TT^*} + (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau} \overline{TV}_I \frac{\bar{T}}{T} + (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \overline{TT^*} \frac{\bar{T}}{T}.
\end{aligned} \tag{4.19}$$

Soit  $\epsilon > 0$  à choisir plus tard. D'après le lemme 4.3.1 il y a  $T_\epsilon > 0$  telle que pour tout  $t > T_\epsilon$

$$\begin{aligned}
m_1^\epsilon &= m_1 - \epsilon \leq Q(t) \leq Q_0 + \epsilon = Q_0^\epsilon, \\
m_2^\epsilon &= m_2 - \epsilon \leq T(t) \leq T_0 + \epsilon = T_0^\epsilon, \\
T^*(t) &\leq M_1 + \epsilon = M_1^\epsilon, \quad t > T_\epsilon.
\end{aligned} \tag{4.20}$$

(4.19) et (4.20) implique pour  $t > T_\epsilon$

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} \leq e^{-m\tau} & \left[ \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon + \alpha Q_0^\epsilon \frac{T_0^\epsilon}{\bar{T}} - \mu_T m_2^\epsilon + (1 - \eta_2) \beta M_1^\epsilon \bar{T} \right. \\ & \left. + \mu_T \bar{T} + e^{m\tau} \mu_{T^*} \bar{T}^* + \frac{1}{m_2^\epsilon} (1 - \eta_1) \gamma \bar{T}^2 \bar{V}_I + \frac{1}{m_2^\epsilon} (1 - \eta_2) \beta \bar{T}^2 \bar{T}^* \right]. \end{aligned} \quad (4.21)$$

Si  $R_0 = \frac{T_0}{\bar{T}}$  alors on obtient de (4.21) après quelques calculs

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} \leq \frac{e^{-m\tau}}{R_0} & \left[ \alpha Q_0^\epsilon R_0 \left( R_0 + \frac{\epsilon}{\bar{T}} \right) + \left( \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon - \mu_T m_2^\epsilon + (1 - \eta_2) \beta M_1^\epsilon \bar{T} \right. \right. \\ & \left. \left. + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda}{\alpha + \mu_Q} + \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} + \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)} \right) R_0 \right. \\ & \left. - \frac{\alpha \lambda}{\alpha + \mu_Q} - \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} - \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)} \right]. \end{aligned}$$

Par les hypothèses du théorème 4.3.2  $AR_0^2 + BR_0 + C < 0$ . A partir de cette dernière expression, on peut choisir  $\epsilon > 0$  assez petit pour que

$$\begin{aligned} \frac{e^{-m\tau}}{R_0} & \left[ \alpha Q_0^\epsilon R_0 \left( R_0 + \frac{\epsilon}{\bar{T}} \right) + \left( \rho \bar{T} \frac{\bar{Q}}{m_1^\epsilon} - \rho m_2^\epsilon \frac{\bar{Q}}{Q_0^\epsilon} - \alpha m_1^\epsilon - \mu_T m_2^\epsilon + (1 - \eta_2) \beta M_1^\epsilon \bar{T} \right. \right. \\ & \left. \left. + \mu_T \bar{T} + \frac{\alpha \lambda}{\alpha + \mu_Q} + \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} + \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)} \right) R_0 \right. \\ & \left. - \frac{\alpha \lambda}{\alpha + \mu_Q} - \frac{\alpha \lambda \omega \pi (1 - \eta_1) \gamma e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_V (\alpha + \mu_Q)} - \frac{\alpha \lambda (1 - \eta_2) \beta e^{-\tau m} \bar{T}^2}{m_2^\epsilon \mu_{T^*} (\alpha + \mu_Q)} \right] \leq 0, \end{aligned}$$

pour  $t > T_\epsilon$ . De plus par (4.18)  $\frac{dL(t)}{dt} = 0$  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 [37]  $\bar{E}$  est globalement asymptotiquement stable.  $\square$

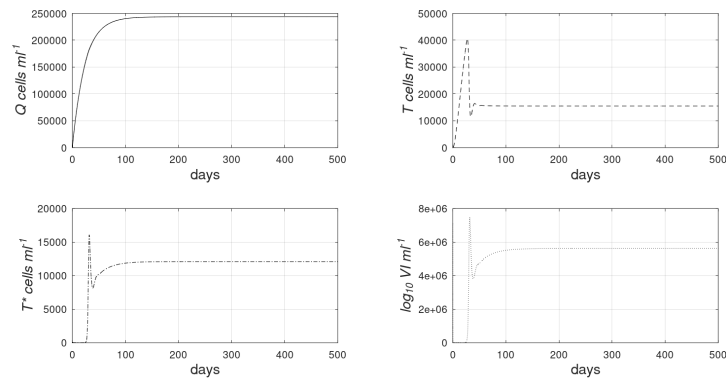
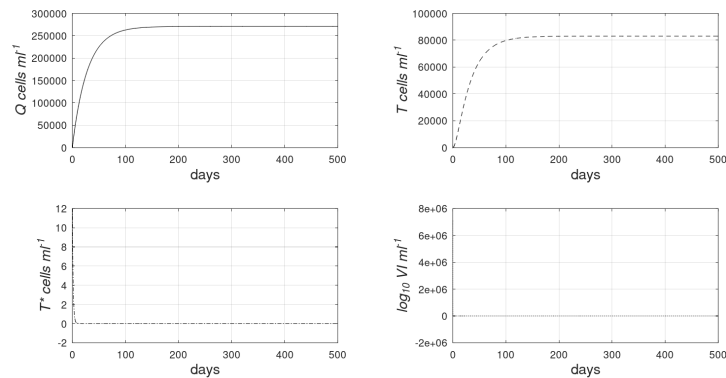
## 4.4 Simulation Numérique

Dans cette section, nous effectuons quelques simulations numériques pour illustrer nos résultats de stabilité et pour examiner l'effet du délai et l'efficacité des traitements RTI sur la charge virale. Les paramètres du modèle sont donnés dans le tableau (4.1) voir ([34], [30], [66]).

Paramètres	Signification	Valeurs
$\alpha$	Taux d'activation des cellules $Q$ (jour <sup>-1</sup> )	0.042
$\lambda$	Taux de production des cellules $Q$ (ml <sup>-1</sup> )	$10^{41}$
$\mu_{T^*}$	Taux de mortalité des cellules $T^*$ (jour <sup>-1</sup> )	0.67
$\pi$	Nombre de virions produits par une cellule $T^*$	104
$\mu_T$	Taux de mortalité des cellules $T$ (jour <sup>-1</sup> )	0.12
$\eta_{1,2}$	Efficacité du traitement	[0,1]
$\gamma$	Taux d'infection des cellules par virion $T$ (mm <sup>3</sup> jours <sup>-1</sup> )	$0.05 \times 10^{-3}$
$\beta$	Taux d'infection par transmission de cellule à cellule	$2 \times 10^{-5}(\text{jour de cellule})^{-1}$
$\mu_Q$	Taux de mortalité des cellules $Q$ (jour <sup>-1</sup> )	0.00014
$\mu_V$	Éradication des virions (jour <sup>-1</sup> )	30
$\rho$	Taux de revenir à l'état de repos (jour <sup>-1</sup> )	0.017
$\omega$	Proportion de virions infectieux	0.2
$\tau$	Période d'incubation de l'infection	0.2 - 2 jours
$m$	Fractionnelle de cellules survivant à la période d'incubation	0.05 jours

Tableau (4.1). Paramètres et valeurs du modèle (3.3).

Nous commençons d'abord par le cas du non-retard  $\tau = 0$ . Dans la figure 4.1, nous avons tracé les solutions du système 3.3 dans le cas d'absence du traitement i.e  $\eta_1 = \eta_2 = 0$  qui correspond à la valeur du nombre de reproduction de base  $R_0 = 5.39 > 1$ . comme  $\mu_V > \mu_{T^*}$  la condition du théorème 3.2.2 est satisfaite et l'équilibre endémique  $\bar{E}$  est localement asymptotiquement stable. Sous traitement RTI, si nous augmentons à la fois l'efficacité du RTI inhibant l'infection virus-cellule et cellule-cellule aux valeurs  $\eta_1 = 0.8, \eta_2 = 0.84$  qui correspondent à la valeur du nombre de reproduction de base  $R_0 = 0.97 < 1$  alors d'après le théorème 3.2.1, le point d'équilibre  $E_0$  est localement asymptotiquement stable et l'infection est éliminée (voir la figure 4.2).

FIGURE 4.1 – Simulation des solutions du modèle 3.3 en absence de médicaments  $\eta_1 = \eta_2 = 0$ .FIGURE 4.2 – Simulation sans délai des solutions du modèle 3.3 où nous avons pris  $\eta_1 = 0.8$  et  $\eta_2 = 0.84$ 

Dans la figure 4.3 nous avons tracé la région (en rouge) pour laquelle  $R_0 < 1$  qui correspond à l'éradication de l'infection. Nous pouvons observer que l'infection est éliminée lorsque l'efficacité du RTI correspondant au canal virus-cellule et cellule-cellule est supérieure à 0.66 et 0.6 respectivement.

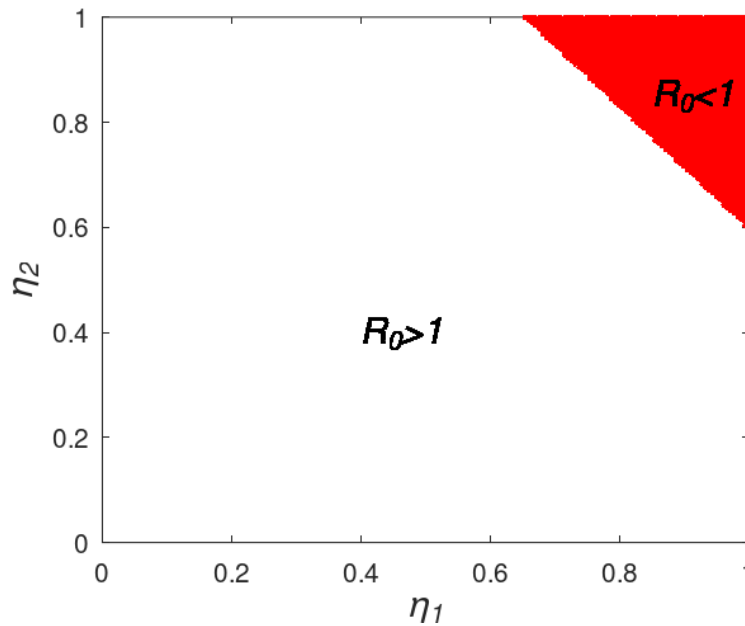
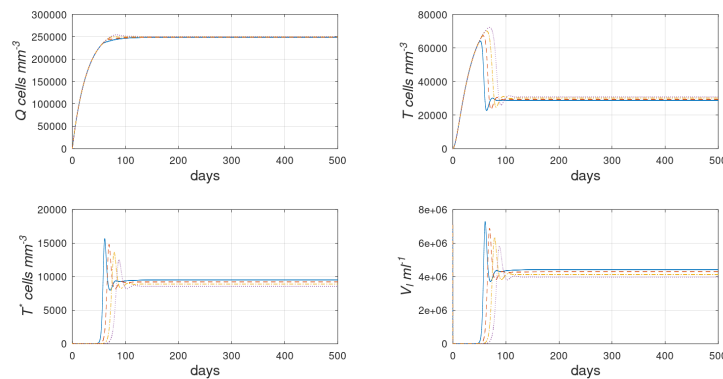


FIGURE 4.3 – Le cas sans délai : en rouge la région d'éradication de l'infection

Dans le cas du retard, nous considérons différents niveaux d'intervention thérapeutique avec différentes valeurs de retard. Puisque le temps d'incubation de l'infection est compris entre 0,5 et 2 jours ([1], [71]), nous exécutons nos simulations avec les valeurs suivantes  $\tau = 0.4, 0.8, 1.3, 1.8$ . Cas 1 : Dans le premier cas, nous supposons que l'effet de l'efficacité des médicaments est  $\eta_1 = \eta_2 = 0.45$ . Dans la figure 4.4 nous avons tracé les solutions du système 3.3 avec les valeurs de retard suivantes  $\tau = 0.2, \tau = 0.8, \tau = 1.3, \tau = 1.8$ .

FIGURE 4.4 – Solutions du système 3.3 pour  $\eta_1 = \eta_2 = 0.45$   $\tau = 0.4$  : en ligne continue (-) ;  $\tau = 0.8$  en ligne pointillée (- -) ;  $\tau = 1.3$  en traits pointillés (-.) ;  $\tau = 1.8$  en pointillé (..)

Cas 2 : Dans ce cas on garde la valeur de  $\eta_1 = 0.45$  être fixé et on augmente la valeur de  $\eta_2 = 0.8$ . Les solutions correspondantes avec différentes valeurs de retard sont tracées sur la figure 4.5.

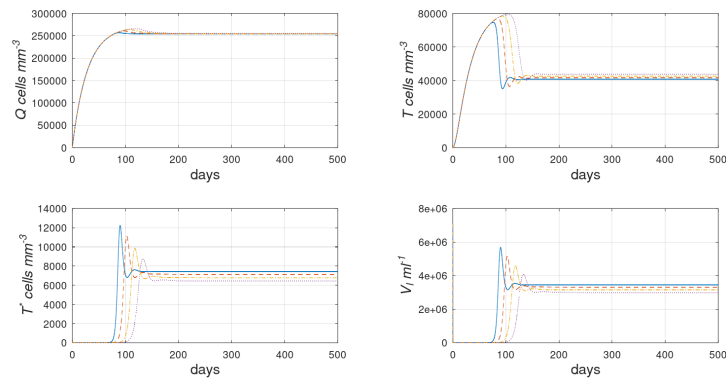


FIGURE 4.5 –  $\eta_1 = 0.45$ ,  $\eta_2 = 0.8$ ,  $\tau = 0.4$  en ligne continue (-);  $\tau = 0.8$  : en ligne pointillée (-);  $\tau = 1.3$  en traits pointillés (-.);  $\tau = 1.8$  en pointillé (:)

Cas 3 : Ici, nous avons fixé la valeur de  $\eta_2 = 0.45$  et nous augmentons  $\eta_1 = 0.85$ . Les solutions correspondantes sont tracées dans la figure 4.6

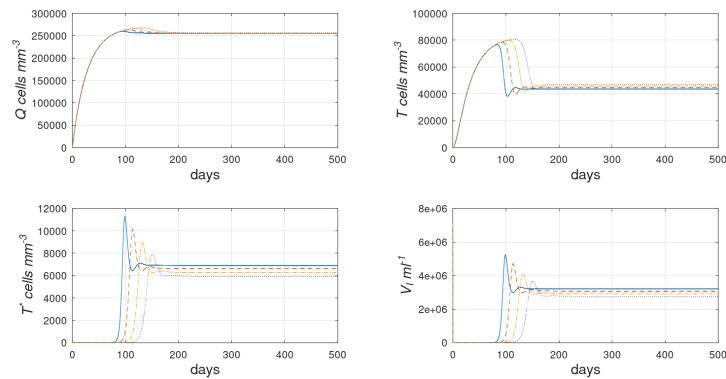


FIGURE 4.6 –  $\eta_1 = 0.8$ ,  $\eta_2 = 0.45$ ,  $\tau = 0.4$  en ligne continue (-);  $\tau = 0.8$  : en ligne pointillée (-);  $\tau = 1.3$  en traits pointillés (-.);  $\tau = 1.8$  en pointillé (:)

Cas 4 : Dans le dernier cas, nous augmentons l'efficacité du traitement RTI pour le virus à cellule et la cellule à cellule aux valeurs  $\eta_1 = \eta_2 = 0.8$ . Les solutions sont tracées dans la figure 4.7.

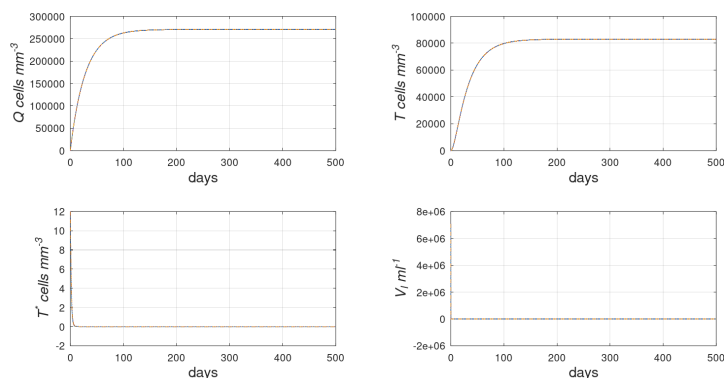


FIGURE 4.7 –  $\eta_1 = 0.8$ ,  $\eta_2 = 0.8$ ,  $\tau = 0.4$  en ligne continue (-);  $\tau = 0.8$  : en ligne pointillée (-);  $\tau = 1.3$  en traits pointillés (-.);  $\tau = 1.8$  en pointillé (:)

Des simulations numériques montrent que l'augmentation du délai va diminuer le pic de charge virale et augmenter le nombre de lymphocytes T activés. De plus, le délai semble n'avoir aucun effet sur le nombre de cellules au repos. Comme le nombre de reproduction de base du modèle retardé est multiplié par un facteur égal à  $e^{-m\tau}$  par rapport à celui du modèle non retardé, nous concluons que la région d'éradication de l'infection est plus grande que celle sans délai. Les figures 4.5 et 4.6 montrent que l'augmentation de l'efficacité des traitements RTI pour le mode de transmission virus à cellule ou cellule à cellule réduira la charge virale et le nombre de cellules  $T^*$  infectées mais n'est pas suffisante pour éradiquer l'infection. Dans la figure 4.7 où nous avons augmenté l'efficacité des traitements à la fois par voie virus-cellule et cellule-cellule, nous observons que l'infection est éliminée. Afin de quantifier la sensibilité des infections aux médicaments, nous définissons comme dans 3.3 l'indice de transmission  $T_x$  qui est définie comme la fraction de cellules infectées en présence de médicaments  $T_\eta^*(t)$  divisé par la fraction de cellules infectées en l'absence de médicaments  $T^*(t)$ . Donc

$$T_x = \frac{T_\eta^*(t)}{T^*(t)}$$

$T_x$  a deux régimes limites importants :  $T_x \simeq 0$  ce qui veut dire que peu de virus infectent chaque cellule, l'infection est sensible à l'effet des médicaments alors que dans le cas  $T_x \simeq 1$  de nombreux virus infectent chaque cellule et l'infection est insensible. Dans l'hypothèse d'un état quasi-stationnaire

$$T_x \simeq \frac{T_\eta^*(t)}{T^*(t)}.$$

où  $\bar{T}_\eta^*$  et  $\bar{T}^*$  sont respectivement les états d'équilibre des cellules infectieuses en présence et en absence de médicaments. Alors on a

$$T_x \simeq \frac{(1 - \frac{1}{R_0(\eta)})}{(1 - \frac{1}{R_0})}$$

avec

$$R_0(\eta) = \frac{(1 - \eta_2) \beta \mu_V e^{-\tau m} + \omega \pi \mu_{T^*} (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau}}{\mu_{T^*} \mu_V} T_0.$$

$$R_0 = \frac{(1 - \eta_2) \beta \mu_V e^{-\tau m} + \omega \pi \mu_{T^*} (1 - \eta_1) \gamma e^{-m\tau}}{\mu_{T^*} \mu_V} T_0.$$

Sur la figure 4.8 nous avons tracé à droite l'indice de transmission  $T_x$  par rapport à  $\eta_2$  pour différentes valeurs de  $\eta_1$  et à gauche nous avons tracé  $T_x$  par rapport à  $\eta_1$  pour différentes valeurs de  $\eta_2$ . Nous observons que les infections provenant de virus acellulaires diminuent fortement en présence de médicaments alors que l'autre graphique montre que les infections impliquant une propagation de cellule à cellule sont nettement moins sensibles aux médicaments. Les simulations de la figure 4.8 suggèrent que l'infection de cellule à cellule permet la réplication virale même sous traitement antirétroviral. Comme souligné dans d'autres études cliniques ([30], [31], [56]) la propagation de cellule à cellule conduit à l'échec du traitement et contribue potentiellement à la persistance du virus et constitue donc un obstacle à la guérison de l'infection par le VIH.

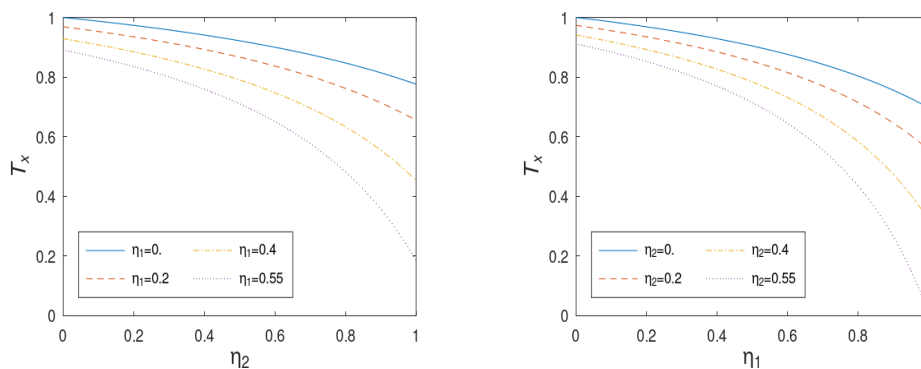


FIGURE 4.8 – Tracé de l'indice de transmission  $T_x$  : A droite par rapport à  $\eta_2$  et à gauche par rapport à  $\eta_1$  : ici nous avons pris  $\tau = 2$ .

## 4.5 Conclusion

Dans cette thèse, nous avons proposé un modèle intégrant des cellules quiescentes, qui sont une classe de cellules non activées du système immunitaire, décrivant la transmission de l'infection par le VIH-1 via les voies de transmission virus à cellule et cellule à cellule et sous traitement antirétroviral. Étant donné que le processus d'infection, quel que soit le

mode, n'est pas instantané mais est médié par un certain délai pour terminer divers processus intracellulaires, nous avons introduit dans le modèle un délai intracellulaire. Nous prouvons que le nombre de reproduction de base du modèle est constitué de la somme de la contribution de l'infection virus à cellule et de la transmission cellule à cellule. Nous avons également déterminé que le nombre de reproduction de base  $R_0$  du modèle est un paramètre seuil dans le sens où si  $R_0 < 1$ , l'infection est éliminée et lorsque  $R_0 > 1$ , l'état d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sous certaines hypothèses sur les paramètres du modèle. Des simulations numériques montrent que l'augmentation du délai intracellulaire va diminuer le pic de la charge virale et augmenter le nombre de lymphocytes T activés sains. De plus, il semble que le délai n'ait aucun effet sur les cellules au repos. Nous avons également déterminé la région d'éradication de l'infection en ce qui concerne l'efficacité du traitement pour la voie virus-cellule et cellule-cellule et avons prouvé que cette région est plus grande lorsque nous augmentons le délai. Nos simulations montrent que les infections provenant de virus acellulaires diminuent fortement en présence de médicaments antirétroviraux RTI, alors que les infections impliquant une propagation de cellule à cellule sont nettement moins sensibles aux médicaments. Cela peut s'expliquer par le fait que la voie de transmission de cellule à cellule est un mode de transmission directe qui minimise le nombre de particules virales qui ne parviennent pas à atteindre la cellule cible. De plus, la transmission de cellule à cellule peut transférer simultanément plusieurs virions vers la cellule cible. Nos simulations ont montré que l'augmentation de l'efficacité du traitement par RTI pour bloquer l'infection acellulaire n'a qu'un impact limité sur l'ensemble de l'infection par le VIH. Ce résultat est cohérent avec certaines études cliniques ([30], [56]) qui montrent que le mode d'infection de cellule à cellule est prédominant lors de l'infection. Afin d'évaluer l'efficacité des réponses immunitaires antivirales, Komarova et al. [31] ont suggéré dans leurs études *in vivo* que la transmission par voie acellulaire et de cellule à cellule contribue à peu près également à la croissance de la population virale et doit être ciblée avec le même effort. Nos travaux théoriques suggèrent que, dans le cas du traitement par RTI, l'infection acellulaire joue un rôle limité dans la propagation du virus et que la transmission de cellule à cellule devrait être ciblée plus efficacement dans les futures approches vaccinales.

# Bibliographie

- [1] Adak, D., Bairagi, N. : Analysis and computation of multi-pathways and multidelays hiv-1 infection model. *Applied Mathematical Modelling* **54**, 517-536 (2018)
- [2] A. Berman and R. Plemmons, *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*, (SIAM Philadelphia, 1979).
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] C. Chicone, *Ordinary Differential Equations with Applications*, (Springer, 1999).
- [6] E. A. Coddington and N. Levinson, *Theory of ordinary differential equations*, McGraw-Hill, New York (1955).
- [7] W.A. Coppel, *Stability and Asymptotic Behaviour of Differential Equations*, (Heat Boston, 1965).
- [8] Cooke, K.L., Driessche, P. : On zeros of some transcendental equations. *Funkcialaj Ekvacioj* **29**, 77-90 (1986).
- [9] 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.
- [10] R.V. Culshaw and S.G. Ruan, A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells, *Math. Biosci.* **165** (2000) 27.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] P. De Leenheer and S. Pilyugin, Virus dynamics : a global analysis, *SIAM. J. Appl. Math.* **63** (2003) 1313-1327.

- [14] 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).
- [15] 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.
- [16] Driessche, P., Watmough, J. : Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences* **180**, 29-48 (2002).
- [17] 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.
- [18] A. d'Onofrio, Periodically varying antiviral therapies : conditions for global stability of the virus free state, *Appl. Math. Comput.* **168** (2005) 945-953.
- [19] P. Essunger and A. S. Perelson, Modelling HIV infection of CD4+ T cell subpopulations, *J. Theor. Biol.* **170**(4) (1994) 367-391.
- [20] 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.
- [21] J. Guedj, R. Thibaut and D. Commenges, Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV, *Biometrics* **63** (2007) 198-206.
- [22] J. Guedj, R. Thibaut and D. Commenges, Practical identifiability of HIV dynamics models, *Bull. Math. Biol.* **69** (2007) 2493-2513.
- [23] J. K. Hale, Theory of Functional Differential Equations. *Springer-Verlag* N.Y. (1977).
- [24] J. K. Hale, Ordinary differential equations, second. Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., Huntington, N.Y. (1980).
- [25] J. K. Hale and S. M. Verduyn Lunel, Introduction to functional differential equations. Springer-Verlag N.Y. (1993).
- [26] 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.
- [27] M. W. Hirsch, Systems of differential equations which are competitive or cooperative : I. Limit sets, *SIAM. J. Math. Anal.* **13** (1982) 161-179.
- [28] D. D. Ho et al., Rapid turnover of plasma virion and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection, *Nature* **373** (1995) 123-126.

- [29] 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. Biosci.* **184** (2003) 164-186.
- [30] Iwami, S., Takeuchi, J.S., Nakaoka, S., Mammano, F., Clavel, F., Inaba, H., Kobayashi, T., Misawa, N., Aihara, K., Koyanagi, Y., Sato, K. : Cell-to-cell infection by hiv contributes over half of virus infection. *eLife* 4, 20121049 (2015)
- [31] Komarova, N.L., Anghelina, D., Voznesensky, I., Trinit'e, B., Levy, D.N., Wodarz, D. : Relative contribution of free-virus and synaptic transmission to the spread of hiv-1 through target cell populations. *Biol. Lett* 9, 20121049 (2013)
- [32] D. Kirschner, Using mathematics to understand HIV immune dynamics, *Notices Amer. Math. Soc.* **43** (1996) 191-202.
- [33] D. Kirschner and G. F. Webb, A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS, *Bulletin of Mathematical Biology* **58** (1996) 367-390.
- [34] 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).
- [35] Kouche, M., Ainseba, B. : A mathematical model of hiv-1 infection including the saturation effect of healthy cell proliferation. *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci* 20, 601-612 (2010)
- [36] Y. Kuang, Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics, Academic Press, San Diego, 1993.
- [37] J.P. LaSalle, The Stability of Dynamical Systems, (SIAM Philadelphia, 1976).
- [38] Lai, X., Zou, X. : Modeling hiv-1 virus dynamics with both virus-to-cell infection and cell-to -cell transmission. *SIAM. J. Appl. Math* 74, 898-917 (2014)
- [39] 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
- [40] M.Y. Li and H. Shu, Global dynamics of an in-host viral model with intracellular delay, *Bull. Math. Biol.* **72** (2010) 1492-1505.
- [41] 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.
- [42] Li, F., Wang, J. : Analysis of an hiv infection model with logistic target-cell growth and cell-to-cell transmission. *Chaos, Solitons and Fractals* 81(1), 136-145 (2015).
- [43] P.W. Nelson and A.S. Perelson, Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection, *Math. Biosci.* **179** (2002) 73-94.

- [44] 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.
- [45] M.A. Nowak and R.M. May, *Virus Dynamics* (Oxford University Press, 2000).
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] A. Perelson and P. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Review*, **41** (1999) 3-44.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] M. Prague, D. Commenges, J. Drylewicz, R. Thiébaud, Treatment monitoring of HIV-infected patients based on mechanistic models, *Biometrics* **68(3)** (2012) 902-911.
- [54] 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.
- [55] L. Rong, Z. Feng and A. Perelson, Emergence of HIV-1 drug resistance during antiretroviral treatment, *Bull. Math. Biol.*, **69** (2007) 2027-2060.
- [56] Sigal, A., Kim, J.T., Balazs, A.B., Dekel, E., Mayo, A., Milo, R., Baltimore, D. : Cell-to-cell spread of hiv permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature* **477**, 95-98 (2011).
- [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] Sattentau, Q. : Cell-to-cell spread of retroviruses. *Viruses* 2, 1306-1321 (2010)
- [63] Sattentau, Q. : Avoiding the void : cell-to-cell spread of human viruses. *Nat. Rev. Microbiol* 6, 815-826 (2008)
- [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] Wang, X., Tang, S., Song, X., Rong, L. : Mathematical analysis of an hiv latent infection model including both virus-to-cell infection and cell-to-cell transmission. *J. Biol. Dyn* 151, 455-483 (2017)
- [67] 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.
- [68] Y. Wang, Y. Zhou and J. Wu, J. Heffernan, Oscillatory viral dynamics in a delayed HIV pathogenesis model, *Math. Biosci.*, **219** (2009) 104-112.
- [69] X. Wei et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection, *Nature*, **373** (1995) 117-122.
- [70] Wun, H., Huang, Y., Acosta, E.P., Park, J.G., Yu, S., Rosenkranz, S.L., Kuritzkes, D.R., Eron, J.J., Perelson, A.S., Gerber, J.G. : Pharmacodynamics of antiretroviral agents in hiv-1 infected patients : using viral dynamics models that incorporate drug susceptibility and adherence. *J. Pharmacokinetic. Pharmacodyn* 33, 399-419(2006)
- [71] Wang, Y., Qi, K., Jiang, D. : An hiv latent infection model with cell-to-cell transmission and stochastic perturbation. *Chaos, Solitons and Fractals* 151, 111215 (2021)
- [72] X.-Q. Zhao, Dynamical systems in population biology, *Springer, Berlin*, (2003).