

**L'existence de solution périodique  
pour un modèle décrivant l'évolution  
de l'Hépatite B**

Boutehloula Siham

19 Juin 2014

# Table des Matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Préliminaires</b>	<b>4</b>
1.1	Degré topologique . . . . .	4
1.1.1	Degré topologique de Brouwer "dimension finie" . . . . .	5
1.1.2	Degré topologique de Leray-Schauder "dimension infinie" . . . . .	8
1.2	Opérateur de Fredholm . . . . .	9
1.3	Opérateur L-compact . . . . .	10
1.4	Théorème de continuation de Mawhin . . . . .	11
<b>2</b>	<b>Présentation du modèle épidémiologique du virus Hépatite B (VHB) étudié</b>	<b>12</b>
2.1	Définition de l'Hépatite B . . . . .	12
2.2	Description du modèle de VHB . . . . .	15
2.3	Analyse mathématique du système (2.2) . . . . .	16
2.4	Simulations numériques . . . . .	27
2.5	Conclusion . . . . .	29
	<b>Bibliographie</b>	<b>29</b>

# Chapitre 1

## Introduction

Les modèles mathématiques des maladies infectieuses sont importante en épidémiologie, ils permettent en effet de prévoir l'évolution d'une maladie infectieuse au sein d'une population et en fonction de divers paramètres, tel que les déplacements interne de la population et les contraintes spatio-temporelles. Ces modèles permettent également de trouver des stratégies optimales pour éviter les épidémies ou des stratégies de prévention. Au cours de la dernière décennie, plusieurs travaux ont été effectués sur la dynamique du virus de l'Hépatite B (VHB), le virus de l'Hépatite C (VHC) et le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Ces études ont fourni des idées sur la réplication virale, le taux de mortalité des cellules et l'efficacité du traitement. Dans ce travail on va présenter un modèle mathématique, qui décrit l'évolution du VHB, ce dernier est un virus extrêmement contagieux, 50 à 100 fois supérieure à celle du VIH, il se contracte par le contacte avec le sang et d'autre liquides corporels.

Le modèle mathématique proposé à l'étude est un système d'équations différentielles non-autonome, dont la dynamique virale est décrite par l'évolution temporelle des trois populations: les cellules non infectées, les cellules infectées, et les particules virales libres. on s'intéresse à l'existence des solutions périodiques de ce modèle, pour cela on utilise le théorème de continuation de Mawhin [5], qu'on va présenter dans le chapitre suivant.

Ce mémoire est composé de deux chapitres:

Le premier chapitre, est consacré à quelques définitions élémentaires et des notions mathématiques qui vont nous servir dans ce travail. En deuxième chapitre, on présente le modèle mathématique qui décrit l'évolution du VHB, son étude mathématique et on termine par des simulations numériques pour illustrer les résultats théoriques.

**Mots clés:** solution périodique, virus Hépatite B, degré topologique.

## Notations:

Ces notations seront utilisées tout au long de ce mémoire

$X$  étant un espace vectoriel normé

$C^1(\mathbb{R}^N)$  : l'ensemble des fonctions continûment différentiables

$x = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$  : élément de  $\mathbb{R}^N$

$\dot{x}(t) = \frac{dx}{dt}$  : la dérivée temporelle

$\Omega$  : un ouvert de  $X$

$\bar{\Omega}$  : la fermeture de  $\Omega$

$\partial\Omega$  : le bord du  $\Omega$

$\|\cdot\|$  : la norme dans l'espace vectoriel  $X$

dist : la distance associée à cette norme

$E$  étant un sous espace vectoriel de  $X$  on notera par

$X/E$  : l'espace quotient de  $X$  par le sous espace  $E$

$\dim(E)$  : dimension de  $E$

$\text{codim}(E)$  : codimension de  $E$

Dom (L) : domaine de définition de l'application L

$\ker(L)$  : le noyau de L

$\text{Im}(L)$  : l'image de L

$\text{Ind}(L)$  : l'indice de L

$L|_A$  : la restriction de l'application L sur l'ensemble A

det : le déterminant

$\exp(x)$  : exponentielle d'un élément  $x$

$x^T$  : le transposé du vecteur  $x$

deg : le degré topologique

Id : l'application identique

sgn : l'application signe

$J_f$  : le jacobien de f

f est  $\omega$ -périodique : f est périodique de période  $\omega$

# Chapitre 1

## Préliminaires

Ce chapitre est consacré à un bref rappel de quelques notions mathématiques relatives à l'étude des systèmes différentiels non linéaires dont on aura besoin dans la suite du travail.

### 1.1 Degré topologique

Soit  $y \in \mathbb{R}^N$ ,  $f : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$  une application au moins continue, et considérons l'équation

$$f(x) = y \tag{1.1}$$

Comment peut-on s'assurer de manière "un peu pratique" qu'il existe au moins une solution  $x$  à (1.1)?

Il y a une réponse relativement simple dans le cas où  $f$  est une application linéaire, grâce à la non nullité de déterminant de  $f$ , ceci n'est pas une condition nécessaire et suffisante, même si le déterminant de  $f$  est nul, il peut exister des solutions pour certains  $y \in \mathbb{R}^N$  mais ne sont pas stable.

Ici on s'intéresse à un invariant topologique qui possède l'avantage de déduire l'existence de zéro de  $f$  dans le cas où  $f$  est une application non-linéaire, nous souhaitons développer un outil jouant, pour des applications non-linéaires ce rôle de déterminant pour les applications linéaires: un réel "le degré topologique" qui indique par sa non-nullité que (1.1) a au moins une solution. De manière évidente, ce degré dépendra de  $f$ ,  $y$  et aussi de l'ensemble sur le quel on cherche les solutions de (1.1). Souvent en pratique, il est très simple de prouver la non nullité de degré topologique que de prouver que (1.1) a des solutions.

### 1.1.1 Degré topologique de Brouwer "dimension finie"

nous allons maintenant définir le degré topologique de Brouwer.

**Théorème 1** [7] *pour tout ouvert borné  $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ , et  $\forall y \in \mathbb{R}^N$  il existe une application  $\deg(f, \Omega, y)$  appelée le degré topologique de Brouwer satisfaisant les propriétés suivantes:*

(où,  $f : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}^N$  une application continue)

i) **normalisation:** si  $y \in \Omega$  alors  $\deg(Id, \Omega, y) = 1$ .

ii) **additivité:** si  $\Omega_1, \Omega_2$  deux ouverts disjoints bornés de  $\mathbb{R}^N$

et si  $y \notin f(\partial\Omega_1) \cup f(\partial\Omega_2)$  alors

$$\deg(f, \Omega_1 \cup \Omega_2, y) = \deg(f, \Omega_1, y) + \deg(f, \Omega_2, y).$$

iii) **la continuité:**  $\deg(f, \Omega, y)$  est continue par rapport à  $f$ , et à  $y$ .

iv) **l'invariance par translation:**  $\deg(f, \Omega, y) = \deg(f - y, \Omega, 0)$ .

**Définition 1** [8]:

Soient  $\Omega$  un ouvert borné de  $\mathbb{R}^N$  et  $f \in C^1(\bar{\Omega})$ ,  $\forall y \in \mathbb{R}^N$  tel que  $y \notin f(\partial\Omega)$ , on définit le degré topologique de  $f$  en  $y$  par

$$\begin{aligned} \deg(f, \Omega, y) &= \sum_{x \in f^{-1}(y)} \text{sgn}[\det df_x] \\ &= \sum_{x \in f^{-1}(y)} \text{sgn}[J_f(x)] \end{aligned}$$

Si  $f^{-1}(y) = \emptyset$  alors  $\deg(f, \Omega, y) = 0$ .

Nous allons énoncé une autre définition qui est équivalente à la première

**Définition 2 [8]:**

Soient  $\Omega$  un ouvert borné de  $\mathbb{R}^N$  et  $f \in C^1(\overline{\Omega})$ ,  $\forall y \in \mathbb{R}^N$  tel que  $y \notin f(\partial\Omega)$ , considérons la fonction  $\Phi \in (]0, +\infty[, \mathbb{R}^N)$  à support compact contenue dans  $]0, \alpha[$  telle que  $\int_{\mathbb{R}^N} \Phi(x) dx = 1$ , on appelle le degré topologique de Brouwer de  $f$  dans  $\Omega$  par rapport au point  $y$  le nombre

$$\deg(f, \Omega, y) = \int_{\Omega} \Phi(|f(x) - y|) J_f(x) dx$$

**Remarque 1:**

le degré topologique  $\deg(f, \Omega, y)$  est indépendant de la fonction  $\Phi$  et de support de  $\Phi$ .

**Propriétés principales de degré [8]:**

La première propriété importante de degré est sa stabilité

- i) **Stabilité par rapport à la fonction:** soient  $\Omega$  un ouvert borné de  $\mathbb{R}^N$  et  $y \in \mathbb{R}^N$ . On suppose que  $f_1, f_2 : \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}^N$  sont deux fonctions continues telles que  $y \notin f_1(\partial\Omega) \cup f_2(\partial\Omega)$ , alors si

$$\|f_1 - f_2\|_{\infty} \leq \frac{1}{4} \text{dist}(y, f_1(\partial\Omega) \cup f_2(\partial\Omega)),$$

On a

$$\deg(f_1, \Omega, y) = \deg(f_2, \Omega, y)$$

il y'a d'autres types de stabilité liées à la perturbation de la cible

- ii) **Stabilité par rapport à la cible  $y$ :** soient  $\Omega$  un ouvert borné de  $\mathbb{R}^N$  et  $f \in C(\overline{\Omega}, \mathbb{R}^N)$ . On suppose que  $y_1, y_2 \in \mathbb{R}^N$  telles que  $y_1$  et  $y_2 \notin f(\partial\Omega)$ , pour  $|y_1 - y_2|$  suffisamment petite, on a

$$\deg(f, \Omega, y_1) = \deg(f, \Omega, y_2)$$

- iii) **L'invariance du degré par homotopie:**

**Définition 3 [8]:**

Soient  $X, Y$  deux espaces topologiques et  $f, g$  deux applications continues de  $X$  dans  $Y$ , on dit que  $f$  est homotope à  $g$  dans  $Y$  s'il existe une fonction continue

$$H : [0, 1] \times X \rightarrow Y$$

telle que  $H(0, x) = f(x)$  et  $H(1, x) = g(x)$  pour tout  $x \in X$ . La fonction  $H$  est appelée une homotopie.

**Proposition 1 [8]:**

Soient  $H : [0, 1] \times \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}^N$  une fonction continue et  $y \notin H([0, 1] \times \partial\Omega)$ , où  $\Omega$  un ouvert borné de  $\mathbb{R}^N$ , alors pour tout  $t \in [0, 1]$  on a:

$$\deg(H(0, \cdot), \Omega, y) = \deg(H(t, \cdot), \Omega, y)$$

ça veut dire que  $\deg(H, \Omega, y)$  est indépendant de  $t$ .

L'intérêt principal de cette notion réside dans le fait que si deux applications sont homotopes, elles ont le même degré.

iv) **Propriété d'existence:**

si  $\deg(f, \Omega, y) \neq 0$  alors  $\exists x_0 \in \Omega$  tel que  $f(x_0) = y$   
 si  $\deg(f, \Omega, y) \neq 0$  alors  $f(\Omega)$  est un voisinage de  $y$

v) **Dépendance aux valeurs sur le bord:**

Soient  $\Omega$  un ouvert borné dans  $\mathbb{R}^N$  et  $f, g \in C(\overline{\Omega}, \mathbb{R}^N)$ , supposons que  $f = g$  sur  $\partial\Omega$  alors

$$\deg(f, \Omega, y) = \deg(g, \Omega, y)$$

Pour montrer ce résultat il suffit d'utiliser l'invariance par l'homotopie de degré topologique, tel que l'homotopie suivante:

$$H(t, x) = tf(x) + (1 - t)g(x), \quad \forall t \in [0, 1]$$



### 1.1.2 Degré topologique de Leray-Schauder "dimension infinie"

Nous cherchons ici à construire un degré ayant la même finalité que le degré de Brouwer en dimension infinie ie: un invariant topologique qui permet d'assurer l'existence de solution d'une équation de la forme  $f(x) = y$ , où  $f$  est une fonction continue d'un espace de Banach dans lui même, donc l'idée de cette partie est de généraliser la notion de degré topologique aux espaces de dimension infinie et à une classe d'application (les perturbations compactes de l'identité).

#### Définition 6 [3]:

Soient  $E$  un espace de Banach et  $T$  un opérateur compact défini sur  $\bar{\Omega}$  à valeur dans  $E$ , posons  $Q = Id - T$  cette application est appelée une perturbation compacte de l'identité.

#### Définition 7 [3]

Soient  $E$  un espace de Banach et  $\Omega$  un ouvert borné de  $E$ , soit  $T \in C(\bar{\Omega}, E)$  telle que  $T(\bar{\Omega})$  soit contenue dans un sous-espace de dimension finie  $F \subset E$  et posons  $\phi = Id - T$  cette application est appelée une perturbation de dimension finie de l'identité.

#### Définition 8 [3]:

soit  $Q$  une perturbation compacte de l'identité: ie  $Q = Id - T$ , où  $T : \bar{\Omega} \rightarrow E$  un opérateur compact et  $\forall y \in E \setminus Q(\partial\Omega)$ , on définit le degré topologique de Leray-Schauder par

$$\deg(Q, \Omega, y) = \deg(Q_\epsilon, \Omega, y)$$

où,  $Q_\epsilon$  est une perturbation compacte de l'identité en dimension finie, vérifiant pour tout  $x \in \bar{\Omega}$  tel que  $\|Q(x) - Q_\epsilon(x)\| < \epsilon$ , avec  $\epsilon = \text{dist}(y, Q(\partial\Omega))$

#### Propriétés principales du degré:

Rappelons que le degré de Leray-Schauder est une généralisation du degré de Brouwer dans un espace de dimension infinie et à une classe importante d'application (les perturbations compacte de l'identité), ce qui entraîne que les propriétés fondamentales de degré de Leray-Schauder sont similaires à celles du degré de Brouwer qu'on a déjà énoncées.

## 1.2 Opérateur de Fredholm

**Définition 1.2.1 (définition d'une projection)** [5] soit  $X$  un espace vectoriel, un opérateur linéaire  $P : X \rightarrow X$  est une projection

$$\text{si } P(P(x)) = P^2(x) = P(x), \quad \forall x \in X$$

**Proposition 1.2.2** [5] Soient  $X$  un espace vectoriel et  $P : X \rightarrow X$  une projection alors

$$\ker(P) = \text{Im}(I - P) \quad \text{et} \quad \text{Im}(P) = \ker(I - P)$$

Il suffit de prouver que  $\ker(P) = (I - P)(X)$ , et l'autre résultat est spontanément résolu en remplaçant  $P$  par  $(I - P)$

**Définition 1.2.3 (espace quotient)** [1] soit  $E$  un  $K$  espace vectoriel et  $F$  un sous-espace de  $E$ , alors le quotient de groupe abéliens  $E/F$ , dont l'ensemble sous-jacent est  $\{e + F \mid e \in E\}$  est un  $K$ -espace vectoriel appelé **espace quotient** muni de la loi interne:

$$\begin{aligned} + : E/F \times E/F &\rightarrow E/F \\ (e + F, \bar{e} + F) &\mapsto (e + F) + (\bar{e} + F) := (e + \bar{e}) + F. \end{aligned}$$

et de la loi externe

$$\begin{aligned} \cdot : K \times E/F &\rightarrow E/F \\ (\lambda, e + F) &\mapsto \lambda \cdot (e + F) := (\lambda e) + F. \end{aligned}$$

le  $K$ -homomorphisme

$$\begin{aligned} \pi_\tau : E &\rightarrow E/F \\ e &\mapsto e + F \end{aligned}$$

est appelé **application quotient** ou **projection canonique**.

**Définition 1.2.4 (codimension d'un sous espace vectoriel)** [5] soit  $X$  un espace vectoriel normé, un sous espace vectoriel fermé  $Y \subset X$  est de codimension fini dans  $X$  si l'espace quotient  $X/Y$  est de dimension finie, donc la codimension de  $Y$  dans  $X$  est la dimension de l'espace vectoriel quotient  $X/Y$ .

**Définition 1.2.5** [5] soient  $X$  et  $Y$  deux espaces de Banach, un opérateur linéaire  $L : \text{dom}(L) \subset X \rightarrow Y$  est dit de Fredholm si:

- i)  $\ker(L)$  est de dimension finie
- ii)  $\text{Im}(L)$  est fermé dans  $Y$  et de codimension finie

**Définition 1.2.6** *l'indice d'un opérateur de Fredholm est*

$$\text{ind}(L) = \dim \ker(L) - \text{co dim Im}(L)$$

*Si  $\dim \ker(L) = \text{co dim Im}(L)$  alors  $L$  est un opérateur de Fredholm d'indice zéro*

**Remarque 1.2.7** *si  $L$  est un opérateur de Fredholm d'indice zéro, alors il existe deux projections continues  $P : X \rightarrow X$  et  $Q : Y \rightarrow Y$*

telles que  $\text{Im}(P) = \ker(L)$  ,  $\text{Im}(L) = \ker(Q) = \text{Im}(I - Q)$   
par suite, il mène que

$$X = \ker(L) \oplus \ker(P) \quad , \quad Y = \text{Im}(L) \oplus \text{Im}(Q)$$

Puisque on a

$$\ker(P) = (I - P)(X)$$

on définit  $L_P$  comme la restriction de  $L$  sur  $\text{dom}(L) \cap \ker(P)$

$$L_P : \text{dom}(L) \cap \ker(P) : (I - P)(X) \rightarrow \text{lim}(L)$$

il est clair que  $L_P$  est une bijection, donc notons par  $K_p$  son inverse

$$K_p : \text{lim}(L) \rightarrow \text{dom}(L) \cap \ker(P)$$

### 1.3 Opérateur L-compact

**Définition 1.3.1 (Opérateur compact)** [3] *Soit  $X$  et  $Y$  deux espaces de Banach. un opérateur linéaire  $T : X \rightarrow Y$  est dit compact si pour tout sous-ensemble borné  $\Omega \subset X$ , son image  $T(\Omega)$  est un sous-ensemble relativement compact de  $Y$ , c'est-à-dire que l'adhérence de  $T(\Omega)$  est compacte dans  $Y$ .*

*L'ensemble des opérateurs compacts de  $X$  vers  $Y$  est noté  $K(X, Y)$ . Si  $X = Y$ , on note simplement  $K(X)$*

**Définition 1.3.2** [5] Soient  $X$  et  $Y$  deux espaces de Banach et  $N : X \rightarrow Y$  un opérateur continu, soit  $\bar{\Omega}$  un sous ensemble borné dans  $X$ , on dit que  $N$  est  $L$ -compact sur  $\bar{\Omega}$  si:

- i)  $QN : \bar{\Omega} \rightarrow Y$  est une application continue, et  $QN(\bar{\Omega})$  est borné
- ii)  $K_p(I - Q)N : \bar{\Omega} \rightarrow X$  est une application compacte

**Théorème 2 (Théorème d'Ascoli-Arzelà)** [2] Soit  $E$  un espace métrique compact,  $F$  un espace métrique complet. On désigne par  $C(E, F)$  l'espace des fonctions continues de  $E$  dans  $F$ , un sous ensemble  $M \subset C(E, F)$  est relativement compact, si et seulement s'il vérifie les deux conditions suivantes:

i)  $M$  est équicontinue, c'est-à-dire

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \delta_\varepsilon > 0, \forall t_1, t_2 \in E, \forall x \in M \text{ telle que } (|t_1 - t_2| < \delta_\varepsilon) \implies |x(t_1) - x(t_2)| < \varepsilon.$$

ii) Pour tout  $t \in E$ , l'ensemble  $M(t) = \{x(t), x(\cdot) \in M\}$  est relativement compact dans  $F$ .

Généralement pour prouver l'existence des solutions periodiques des systèmes différentiels non linéaires, nous faisons usage du théorème de continuation de Mawhin suivant:

## 1.4 Théorème de continuation de Mawhin

**Théorème 3** [5] Soient  $X$  et  $Z$  deux espaces de Banach et  $L : \text{dom}(L) \subset X \rightarrow Z$  un opérateur de Fredholm d'indice zéro,  $N : \bar{\Omega} \rightarrow Z$  est une application  $L$ -compact sur  $\bar{\Omega}$ , pour tout  $\Omega$  ouvert borné de  $X$ , et  $P, Q$  sont deux projections continues, tel que  $P : X \rightarrow X$  et  $Q : Z \rightarrow Z$ , on considère  $J$  comme l'isomorphisme définie de  $\text{Im}(Q)$  vers  $\ker(L)$ .

Supposons:

- i) pour tout  $\lambda \in ]0, 1[$ ,  $L(x) \neq \lambda N(x)$  pour tout  $x \in \partial\Omega \cap \text{dom}(L)$
- ii) pour tout  $x \in \partial\Omega \cap \ker(L)$ ,  $QN(x) \neq 0$
- iii)  $\deg(JQN(x), \Omega \cap \ker(L), 0) \neq 0$

alors l'équation  $L(x) = N(x)$  a au moins une solution dans  $\bar{\Omega} \cap \ker(L)$ .

## Chapitre 2

# Présentation du modèle épidémiologique du virus Hépatite B (VHB) étudié

L'objectif de ce chapitre est d'étudier un modèle épidémiologique qui décrit l'évolution du VHB, on va tout d'abord présenter un brève rappel sur cette maladie, on présente ensuite le modèle VHB, puis on donne des conditions suffisantes pour assurer l'existence d'au moins une solution périodique de ce modèle en se basant sur le théorème de continuation de Mawhin [5], et on termine par des simulations numériques pour illustrer les résultats analytiques obtenus.

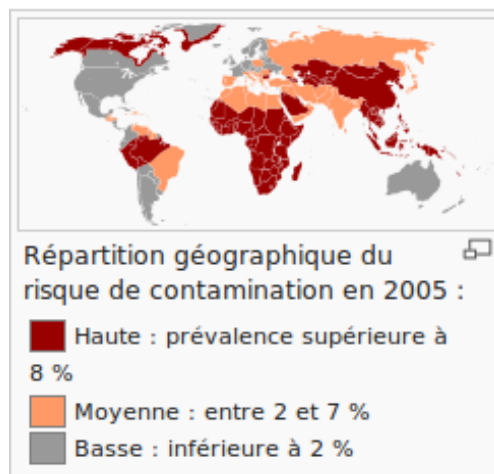
### 2.1 Définition de l'Hépatite B

L'Hépatite B est une maladie infectieuse, d'origine virale qui se traduit par une inflammation, plus ou moins détectable au niveau du foie. Elle peut atteindre les personnes de différents âges. Suivant les constatations des services concernés déclarent que la catégorie jeune est la plus menacée, et l'infection peut mener vers des complications très critiques.

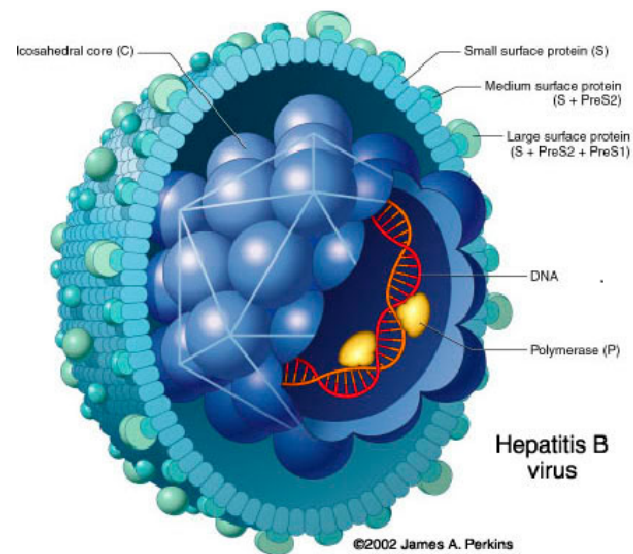
Le VHB fait partie de la famille des Hepadnaviridae [18], c'est un virus extrêmement contagieux, 50 à 100 fois supérieure à celle du VIH, il se contracte par le contact avec le sang et d'autre liquides corporels. La grande majorité des patients à savoir 90% refusent spontanément le virus dans le cas où l'Hépatite demeure sans symptômes, ou provoque une évolution rapide se déclare sous forme d'une Hépatite aiguë (guérison spontanée), pour les 10% des personnes infectées l'Hépatite devient chronique et peut mener à des complications graves telle que la cirrhose ( la destruction des cellules du foie ) ou

le cancer du foie, qui présentent la cause des décès d'un quart de ces malades, les formes chroniques peuvent se compliquer et arriver à la destruction des cellules du foie à l'origine du risque du développement du cancer du foie.

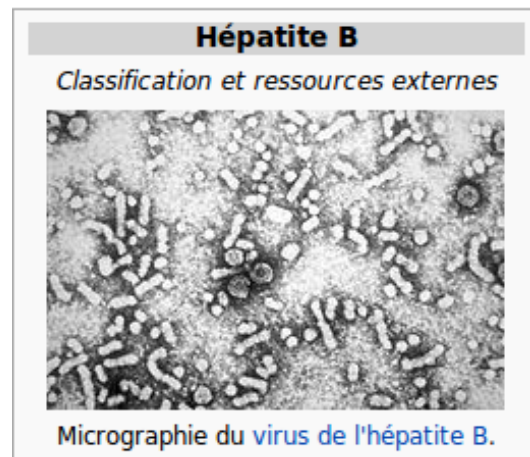
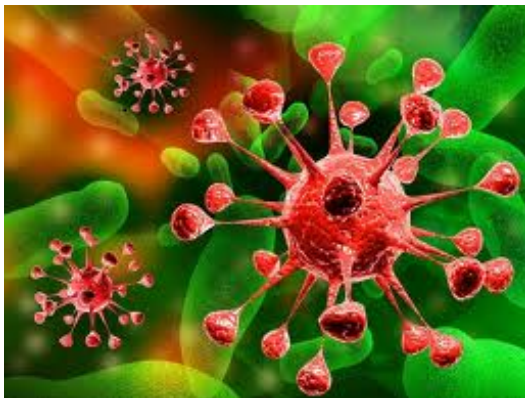
Plus de 5% des personnes infectées ne présentent aucun signe apparent durant plusieurs années ce qu'on l'appelle des porteurs (sains), donc l'Hépatite B est toujours asymptomatique dans 2/3 des cas, et les personnes atteintes sont toujours menacées d'avoir des complications au niveau du foie, les signes s'ils existent sont souvent constatés par une fatigue, une fièvre et une coloration jaune de la peau [18]. L'infection par le VHB constitue un problème de santé publique au niveau mondial. Ainsi, on estime actuellement que deux milliards d'habitants de la planète ont été infectés au cours de leurs vies et que 350 millions (8.5% de la population mondiale) sont porteurs chroniques du virus [18], la prévalence de l'Hépatite B est la plus élevée en Afrique Subsaharienne et en Asie orientale. La plupart des habitants de ces régions sont infectés par le VHB au cours de leur enfance, où 70% à 90% de la population présentent des porteurs du VHB, selon [18].

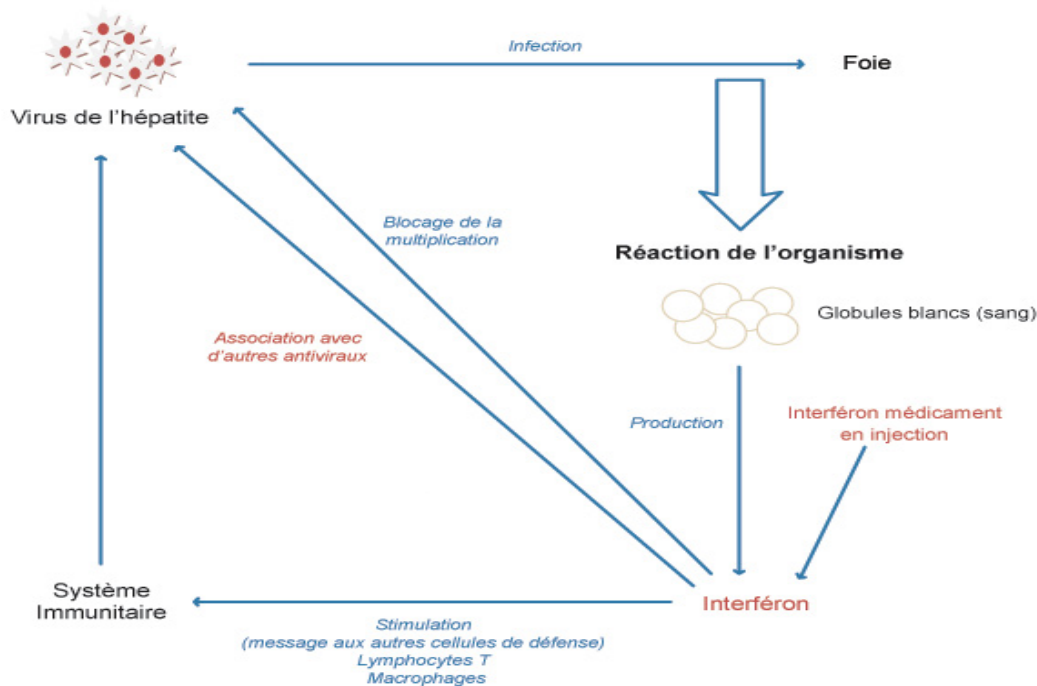


Le VHB peut survivre à l'extérieur du corps pendant au moins 7 jours. Durant ce laps de temps, il reste capable d'occasionner une infection s'il pénètre dans l'organisme d'une personne non protégée par le vaccin. La durée d'incubation du VHB varie de 45 à 180 jours et le diagnostic biologique de l'Hépatite B se fait par une prise de sang afin de découvrir certains marqueurs tel que les anticorps: anti-VHB et les antigènes (une structure moléculaire reconnue spécifique par le système immunitaire, et qui va induire la synthèse d'anticorps).



Représentation de la particule du VHB





Les différentes étapes d'activité du VHB

Les **interférons** sont des médicaments qui aident à lutter contre le VHB en augmentant la défense de l'organisme.

Les **antiviraux** agissent directement contre les virus en limitant leur multiplication afin de ralentir l'évolution de la maladie.

## 2.2 Description du modèle de VHB

Dans Nowak et al [11], ces auteurs ont proposé un système d'équations différentielles suivant pour d'écrire l'évolution du VHB

$$\begin{cases} \frac{dy_1(t)}{dt} = b - cy_1(t)y_3(t) - h_1y_1(t) \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = cy_1(t)y_3(t) - h_2y_2(t) \\ \frac{dy_3(t)}{dt} = ky_2(t) - gy_3(t) \end{cases} \quad (2.1)$$

où

$y_1(t)$ ,  $y_2(t)$ , et  $y_3(t)$  représentent les densités des cellules non infectées et



infectées et du pathogène respectivement à l'instant  $t$ .

$b$ : est le taux de natalité du cellules non infectées.

$c$ : est le taux d'infection.

$h_1, h_2$  représentent les taux de mortalité des cellules non infectées et infectées respectivement.

$\frac{1}{g}$  : la période de survie du pathogène dans le sang.

$k$ : est le taux de conversion des cellules infectées mortes en pathogène.

Par suite, dans Fang et al [4], considérant un système d'équations différentielles non-autonome suivant pour décrire l'influence de la variation périodique de l'environnement sur le developpement du VHB

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_1(t)}{dt} = b_1(t) - c(t)y_1(t)y_3(t) - h_1(t)y_1(t) \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = b_2(t) + c(t)y_1(t)y_3(t) - h_2(t)y_2(t) \\ \frac{dy_3(t)}{dt} = k(t)y_2(t) - g(t)y_3(t) \end{array} \right. \quad (2.2)$$

où,

$b_1(t), b_2(t)$  représentent les taux de natalité des cellules non infectées et infectées respectivement à l'instant  $t$ .

## 2.3 Analyse mathématique du système (2.2)

Notre objectif dans cette partie est de chercher des conditions suffisantes pour assurer l'existence d'au moins une solution périodique et positive, pour simplifier faisant les notations suivantes:

$$\bar{f} = \frac{1}{\omega} \int_0^{\omega} f(t) dt, \quad f^l = \min_{t \in [0, \omega]} f(t), \quad f^M = \max_{t \in [0, \omega]} f(t)$$

où,  $f$  est une fonction continue  $\omega$ - périodique.

**Théorème 4** *supposons que  $b_i(t), h_i(t), (i=1, 2), k(t), c(t)$  et  $g(t)$  sont des fonctions positives  $\omega$ -périodiques, alors le système (2.2) admet au moins une solution positive  $\omega$ -périodique..*

**preuve :**

La preuve du théorème (4) est basé sur le théorème de continuation de Mawhin [5],

Posons le changement de variable suivant:

$$y_i(t) = \exp(x_i(t)), \quad i = 1, 2, 3 \quad (2.3)$$

Le système (2.2) devient:

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = b_1(t) \exp(-x_1(t)) - c(t) \exp(x_3(t)) - h_1(t) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = b_2(t) \exp(-x_2(t)) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t) - x_2(t)) - h_2(t) \\ \frac{dx_3(t)}{dt} = k(t) \exp(x_2(t) - x_3(t)) - g(t) \end{cases} \quad (2.4)$$

Il est clair que si le système (2.4) admet une solution  $(x_1^*(t), x_2^*(t), x_3^*(t))$   $\omega$ -périodique alors  $(y_1^*(t), y_2^*(t), y_3^*(t))^T = (\exp(x_1^*(t)), \exp(x_2^*(t)), \exp(x_3^*(t)))^T$  est une solution positive  $\omega$ -périodique pour le système (2.2).

Soient  $X$  et  $Y$  deux espaces de Banach tel que:

$$X = Y = \{(x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T \in C(\mathbb{R}, \mathbb{R}^3) \mid x_i(t + \omega) = x_i(t), i = 1, 2, 3\},$$

muni de la norme

$$\|(x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T\| = \max_{t \in [0, \omega]} |x_1(t)| + \max_{t \in [0, \omega]} |x_2(t)| + \max_{t \in [0, \omega]} |x_3(t)|$$

On définit l'opérateur linéaire:

$$L : \text{dom}(L) \subset X \rightarrow Y, \quad L[x_1(t), x_2(t), x_3(t)] = \left[ \frac{dx_1(t)}{dt}, \frac{dx_2(t)}{dt}, \frac{dx_3(t)}{dt} \right]^T.$$

Ici

$$\text{dom}(L) = \{(x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T \in C^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^3)\}$$

On considère l'opérateur  $N$  définie par:

$$N : X \rightarrow Y$$

$$N \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1(t) \exp(-x_1(t)) - c(t) \exp(x_3(t)) - h_1(t) \\ b_2(t) \exp(-x_2(t)) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t) - x_2(t)) - h_2(t) \\ k(t) \exp(x_2(t) - x_3(t)) - g(t) \end{bmatrix}$$

On définit les projections  $P$  et  $Q$  telles que:

$$P \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = Q \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\omega} \int_0^\omega x_1(t) dt \\ \frac{1}{\omega} \int_0^\omega x_2(t) dt \\ \frac{1}{\omega} \int_0^\omega x_3(t) dt \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} \in X$$

il est clair que

$$\begin{aligned} \ker(L) &= \{(x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T \in X : (x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T = (c_1, c_2, c_3) \in \mathbb{R}^3\} \\ &= \mathbb{R}^3. \end{aligned}$$

On observe que  $\dim \ker(L) = 3 < \infty$

Remarquons que:

$$\begin{aligned} \text{Im}(L) &= \{\forall (z_1(t), z_2(t), z_3(t))^T \in Y, \exists (x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T \in X : z_i(t) = L(x_i(t)), i = 1, 2, 3\} \\ &= \{(z_1(t), z_2(t), z_3(t))^T \in Y : z_i(t) = x_i'(t), i = 1, 2, 3\} \\ &= \{(z_1(t), z_2(t), z_3(t))^T \in Y : \int_0^\omega z_i(t) dt = 0, i = 1, 2, 3\} \end{aligned}$$

est fermé dans  $Y$ , et par suite

$$\dim \ker(L) = \text{co dim Im}(L) = 3$$

ainsi  $L$  est un opérateur de Fredholm d'indice zéro.

Soit  $L_p$  la restriction de  $L$  à  $\text{dom}(L) \cap \ker(P)$ , alors  $L_p$  est une application bijective à valeurs dans  $\text{Im}(L)$ , donc elle admet une fonction inverse qu'on notera

$$K_p : \text{Im}(L) \rightarrow \text{dom}(L) \cap \ker(P).$$

On pose

$$\begin{aligned} L(x(t)) &= z(t) \Rightarrow \dot{x}(t) = z(t) \\ &\Rightarrow \int_0^t \dot{x}(s) ds = \int_0^t z(s) ds \\ &\Rightarrow x(t) - x(0) = \int_0^t z(s) ds \\ &\Rightarrow x(t) = \int_0^t z(s) ds + x(0). \end{aligned}$$

Puisque  $x \in \ker P$

$$\begin{aligned} \int_0^\omega x(t)dt &= \int_0^\omega \left[ \int_0^t z(s)ds + x(0) \right] dt \\ 0 &= \int_0^\omega \int_0^t z(s)dsdt + \omega x(0) \\ x(0) &= -\frac{1}{\omega} \int_0^\omega \int_0^t z(s)dsdt. \end{aligned}$$

Par suite

$$x(t) = \int_0^t z(s)ds - \frac{1}{\omega} \int_0^\omega \int_0^t z(s)dsdt$$

Donc

$$K_P \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \int_0^t z_1(s)ds - \frac{1}{\omega} \int_0^\omega \int_0^t z_1(s)dsdt \\ \int_0^t z_2(s)ds - \frac{1}{\omega} \int_0^\omega \int_0^t z_2(s)dsdt \\ \int_0^t z_3(s)ds - \frac{1}{\omega} \int_0^\omega \int_0^t z_3(t)dsdt \end{bmatrix}$$

et

$$QN \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\omega} \int_0^\omega [b_1(t) \exp(-x_1(t)) - c(t) \exp(x_3(t)) - h_1(t)] dt \\ \frac{1}{\omega} \int_0^\omega [b_2(t) \exp(-x_2(t)) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t) - x_2(t)) - h_2(t)] dt \\ \frac{1}{\omega} \int_0^\omega [k(t) \exp(x_2(t) - x_3(t)) - g(t)] dt \end{bmatrix}$$

La forme intégrale de deux termes  $QN$  et  $K_P(I - Q)N$  implique que  $QN$  et  $K_P(I - Q)N$  sont des opérateurs continus dans  $X$ . Par le théorème d'Ascoli-Arzela, on montre que  $QN(\overline{\Omega})$  et  $K_P(I - Q)N(\overline{\Omega})$  sont relativement compacts pour tout  $\Omega$  borné de  $X$ , ce qui entraîne que  $N$  est un opérateur  $L$ -compact sur  $\overline{\Omega}$ .

Afin d'appliquer le théorème de continuation de Mawhin [5], on aura besoin les estimations suivantes:

Considérons l'équation suivante  $Lx = \lambda Nx$ ,  $\lambda \in ]0, 1[$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1(t)}{dt} = \lambda[b_1(t) \exp(-x_1(t)) - c(t) \exp(x_3(t)) - h_1(t)] \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = \lambda[b_2(t) \exp(-x_2(t)) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t) - x_2(t)) - h_2(t)] \\ \frac{dx_3(t)}{dt} = \lambda[k(t) \exp(x_2(t) - x_3(t)) - g(t)] \end{array} \right. \quad (2.5)$$

Dans cette partie nous allons montrer que si  $(x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T \in X$  est une solution  $\omega$ -périodique du système (2.5) alors  $(x_1(t), x_2(t), x_3(t))$  est uniformément bornée.

Intégrons les trois équations du système (2.5) sur  $[0, \omega]$  on trouve:

$$\int_0^\omega b_1(t) \exp(-x_1(t)) dt = \int_0^\omega (c(t) \exp(x_3(t)) + h_1(t)) dt \quad (2.6)$$

$$\int_0^\omega (b_2(t) \exp(-x_2(t)) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t) - x_2(t))) dt = \int_0^\omega h_2(t) dt \quad (2.7)$$

et

$$\int_0^\omega (k(t) \exp(x_2(t) - x_3(t))) dt = \int_0^\omega g(t) dt \quad (2.8)$$

à partir du système (2.5) et d'équations (2.6), (2.7) et (2.8) on obtient

$$\begin{aligned} \int_0^\omega |x_1'(t) dt| &< \int_0^\omega b_1(t) \exp(-x_1(t)) dt + \int_0^\omega (c(t) \exp(x_3(t)) + h_1(t)) dt \\ &= 2 \int_0^\omega (c(t) \exp(x_3(t)) + h_1(t)) dt, \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\begin{aligned} \int_0^\omega |x_2'(t) dt| &< \int_0^\omega (b_2(t) \exp(-x_2(t)) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t) - x_2(t))) dt + \int_0^\omega h_2(t) dt \\ &= 2 \int_0^\omega h_2(t) dt = 2\omega \bar{h}_2 \stackrel{def}{=} d_2, \end{aligned} \quad (2.10)$$

et

$$\begin{aligned} \int_0^\omega |x_3'(t) dt| &< \int_0^\omega k(t) \exp(x_2(t) - x_3(t)) dt + \int_0^\omega g(t) dt \\ &< 2 \int_0^\omega g(t) dt = 2\omega \bar{g} \stackrel{def}{=} d_3, \end{aligned} \quad (2.11)$$

le système (2.5) implique que:

$$\int_0^\omega b_1(t)dt = \int_0^\omega (c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t)) + h_1(t) \exp(x_1(t)))dt \quad (2.12)$$

$$\int_0^\omega (b_2(t) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t)))dt = \int_0^\omega h_2(t) \exp(x_2(t))dt \quad (2.13)$$

$$\int_0^\omega k(t) \exp(x_2(t))dt = \int_0^\omega g(t) \exp(x_3(t))dt \quad (2.14)$$

à partir de (2.12) on obtient:

$$\int_0^\omega h_1^l \exp(x_1(t))dt < \int_0^\omega h_1(t) \exp(x_1(t))dt < \int_0^\omega (c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t)) + h_1(t) \exp(x_1(t)))dt$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow \int_0^\omega \exp(x_1(t))dt &< \frac{1}{h_1^l} \int_0^\omega (c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t)) + h_1(t) \exp(x_1(t)))dt \\ &= \frac{1}{h_1^l} \int_0^\omega b_1(t)dt = \frac{\omega \bar{b}_1}{h_1^l} \stackrel{def}{=} \rho_1 \end{aligned} \quad (2.15)$$

D'après (2.13), il résulte que:

$$\begin{aligned} h_2^l \int_0^\omega \exp(x_2(t))dt &< \int_0^\omega h_2(t) \exp(x_2(t))dt \\ &= \int_0^\omega (b_2(t) + c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t)))dt \quad (2.16) \\ &= \omega \bar{b}_2 + \int_0^\omega c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t))dt. \end{aligned}$$

D'après (2.12), on voit que,

$$\int_0^\omega c(t) \exp(x_1(t) + x_3(t))dt < \int_0^\omega b_1(t)dt = \omega \bar{b}_1 \quad (2.17)$$

De là, on a

$$\int_0^\omega \exp(x_2(t))dt < \frac{\omega(\bar{b}_1 + \bar{b}_2)}{h_2^l} \stackrel{def}{=} \rho_2. \quad (2.18)$$

D'après (2.14), on trouve

$$\begin{aligned}
g^l \int_0^\omega \exp(x_3(t)) dt &< \int_0^\omega g(t) \exp(x_3(t)) dt \\
&= \int_0^\omega k(t) \exp(x_2(t)) dt < k^M \int_0^\omega \exp(x_2(t)) dt \\
&< \frac{\omega k^M (\bar{b}_1 + \bar{b}_2)}{h_2^l} \tag{2.19}
\end{aligned}$$

ce qui nous permet d'écrire

$$\int_0^\omega \exp(x_3(t)) dt < \frac{\omega k^M (\bar{b}_1 + \bar{b}_2)}{h_2^l g^l} \stackrel{def}{=} \rho_3. \tag{2.20}$$

D'après (2.9) et (2.20), on a

$$\begin{aligned}
\int_0^\omega |x_1'(t) dt| &< 2 \int_0^\omega (c(t) \exp(x_3(t)) + h_1(t)) dt \\
&< 2 \left( c^M \int_0^\omega \exp(x_3(t)) dt + \omega \bar{h}_1 \right) \tag{2.21} \\
&< \frac{2\omega k^M c^M (\bar{b}_1 + \bar{b}_2)}{h_2^l g^l} + 2\omega \bar{h}_1 \stackrel{def}{=} d_1.
\end{aligned}$$

à partir de (2.15), (2.18) et (2.20):  $\exists \xi_i \in [0, \omega]$ ,  $i = 1, 2, 3$  tel que

$$x_1(\xi_1) < \ln \frac{\rho_1}{\omega}, x_2(\xi_2) < \ln \frac{\rho_2}{\omega}, x_3(\xi_3) < \ln \frac{\rho_3}{\omega}. \tag{2.22}$$

d'autre part on a:

$$\int_\xi^t x'(s) ds = x(t) - x(\xi)$$

cela nous ramène à dire

$$x(t) - x(\xi) = \int_\xi^t x'(s) ds < \int_0^\omega x'(s) ds < \int_0^\omega |x'(s)| ds, \quad \forall \xi \in [0, \omega]$$

pour tout  $\xi \in [0, \omega]$ , et tout  $t \in [0, \omega]$ , il résulte de (2.10), (2.11), (2.21) et (2.22) que:

$$x_1(t) < x_1(\xi_1) + \int_0^\omega |x_1'(t)| dt < \ln \frac{\rho_1}{\omega} + d_1, \quad (2.23)$$

$$x_2(t) < x_2(\xi_2) + \int_0^\omega |x_2'(t)| dt < \ln \frac{\rho_2}{\omega} + d_2, \quad (2.24)$$

et

$$x_3(t) < x_3(\xi_3) + \int_0^\omega |x_3'(t)| dt < \ln \frac{\rho_3}{\omega} + d_3, \quad (2.25)$$

Choisissant  $t_i \in [0, \omega]$ ,  $i = 1, 2, 3$ , telles que

$$x_1(t_1) = \min_{t \in [0, \omega]} x_1(t), \quad x_2(t_2) = \min_{t \in [0, \omega]} x_2(t), \quad x_3(t_3) = \min_{t \in [0, \omega]} x_3(t),$$

alors d'après le système (2.5), on a

$$b_1(t_1) \exp(-x_1(t_1)) - c(t_1) \exp(x_3(t_1)) - h_1(t_1) = 0, \quad (2.26)$$

$$b_2(t_2) \exp(-x_2(t_2)) + c(t_2) \exp(x_1(t_2) + x_3(t_2) - x_2(t_2)) - h_2(t_2) = 0, \quad (2.27)$$

et

$$k(t_3) \exp(x_2(t_3) - x_3(t_3)) - g(t_3) = 0. \quad (2.28)$$

L'équation (2.27) implique que

$$b_2(t_2) - h_2(t_2) \exp(x_2(t_2)) < 0 \Rightarrow h_2(t_2) \exp(x_2(t_2)) > b_2(t_2)$$

ce qui entraîne que

$$h_2^M \exp(x_2(t_2)) > h_2(t_2) \exp(x_2(t_2)) > b_2(t_2) > b_2^l$$

ceci donne

$$\exp(x_2(t_2)) > \frac{b_2^l}{h_2^M} \stackrel{def}{=} \delta_2. \quad (2.29)$$

D'autre part, l'équation (2.28) implique que

$$g^M \exp(x_3(t_3)) > g(t_3) \exp(x_3(t_3)) = k(t_3) \exp(x_2(t_3)) > k^l \exp(x_2(t_2))$$



il en résulte que

$$\exp(x_3(t_3)) > \frac{k^l \exp(x_2(t_2))}{g^M} > \frac{k^l b_2^l}{g^M h_2^M} \stackrel{def}{=} \delta_3. \quad (2.30)$$

D'après (2.25), (2.26), on a

$$\begin{aligned} b_1^l < b_1(t_1) &= c(t_1) \exp(x_1(t_1) + x_3(t_1)) + h_1(t_1) \exp(x_1(t_1)) \\ &< (c^M \exp(x_3(t_1)) + h_1^M) \exp(x_1(t_1)) \\ &< \left( c^M \exp\left(\ln \frac{\rho_3}{\omega} + d_3\right) + h_1^M \right) \exp(x_1(t_1)). \end{aligned} \quad (2.31)$$

il résulte que,

$$\exp(x_1(t_1)) > \frac{b_1^l}{c^M \exp\left(\ln \left| \frac{\rho_3}{\omega} \right| + d_3\right) + h_1^M} = \frac{\omega b_1^l}{c^M \exp(d_3) \rho_3 + \omega h_1^M} \quad (2.32)$$

D'après (2.29), (2.30), (2.32), on a

$$x_1(t_1) > \ln \delta_1, \quad x_2(t_2) > \ln \delta_2, \quad x_3(t_3) > \ln \delta_3. \quad (2.33)$$

Donc a partir de (2.23), (2.24), (2.25) et (2.33), on trouve:

$$|x_1(t)| < \max\{|\ln \delta_1|, \left| \ln \frac{\rho_1}{\omega} \right| + d_1\} \stackrel{def}{=} r_1,$$

$$|x_2(t)| < \max\{|\ln \delta_2|, \left| \ln \frac{\rho_2}{\omega} \right| + d_2\} \stackrel{def}{=} r_2,$$

et

$$|x_3(t)| < \max\{|\ln \delta_3|, \left| \ln \frac{\rho_3}{\omega} \right| + d_3\} \stackrel{def}{=} r_3.$$

de cette manière, on a montré que  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$ ,  $x_3(t)$  sont uniformément bornées par les quantités respectives  $r_1$ ,  $r_2$ , et  $r_3$ .

Notons par  $M = r_1 + r_2 + r_3$ ,

On définit l'ensemble ouvert borné  $\Omega$  comme suit:

$$\Omega = \{(x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T \in X : \|(x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T\| < M\}.$$

Montrons que  $\Omega$  vérifie les trois conditions du théorème de Mawhin,

- i) il est clair que,  $r_i$ , ( $i = 1, 2, 3$ ) sont indépendants de  $\lambda$ . Delà la première condition du théorème de Mawhin est satisfaite.
- ii) si  $x \in \partial\Omega \cap \ker(L) = \partial\Omega \cap \mathbb{R}^3$ , alors  $(x_1, x_2, x_3)^T$  est un vecteur constant de  $\mathbb{R}^3$ , avec  $\|(x_1, x_2, x_3)^T\| = M$ , on a  $QN(x) = 0$

$$\begin{cases} \bar{b}_1 \exp(-x_1) - \bar{c} \exp(x_3) - \bar{h}_1 = 0 \\ \bar{b}_2 \exp(-x_2) - \bar{h}_2 + \mu \bar{c} \exp(x_1 + x_3 - x_2) = 0 \\ \bar{k} \exp(x_2 - x_3) - \bar{g} = 0 \end{cases} \quad (2.34)$$

D'après (2.18), (2.22), (2.29), (2.30) et à partir du système (2.34) on obtient:

$$\delta_1 \leq \frac{\omega \bar{b}_1}{\bar{c} \rho_3 + \omega \bar{h}_1} < \exp(x_1) < \frac{\bar{b}_1}{\bar{h}_1} \leq \frac{\rho_1}{\omega}$$

$$\delta_2 \leq \frac{\bar{b}_2}{\bar{h}_2} < \exp(x_2) < \frac{\bar{b}_1 + \bar{b}_2}{\bar{h}_2} \leq \frac{\rho_2}{\omega}$$

et

$$\delta_3 \leq \frac{\bar{b}_2 \bar{k}}{\bar{h}_2 \bar{g}} < \exp(x_3) < \frac{(\bar{b}_1 + \bar{b}_2) \bar{k}}{\bar{h}_2 \bar{g}} \leq \frac{\rho_3}{\omega}$$

suite à ceci

$$|x_1(t)| < \max\{|\ln \delta_1|, \left| \ln \frac{\rho_1}{\omega} \right|\},$$

$$|x_2(t)| < \max\{|\ln \delta_2|, \left| \ln \frac{\rho_2}{\omega} \right|\},$$

et

$$|x_3(t)| < \max\{|\ln \delta_3|, \left| \ln \frac{\rho_3}{\omega} \right|\},$$

Or

$$\begin{aligned} \|(x_1, x_2, x_3)^T\| &= \max |x_1(t)| + \max |x_2(t)| + \max |x_3(t)| \\ &< \max\{|\ln \delta_1|, \left| \ln \frac{\rho_1}{\omega} \right|\} + \max\{|\ln \delta_2|, \left| \ln \frac{\rho_2}{\omega} \right|\} \\ &\quad + \max\{|\ln \delta_3|, \left| \ln \frac{\rho_3}{\omega} \right|\} \\ &< r_1 + r_2 + r_3 < M \end{aligned}$$

ce qui conterdit le fait que  $\|(x_1, x_2, x_3)^T\| = M$ ,

Alors  $\forall x \in \partial\Omega \cap \ker(L) = \partial\Omega \cap \mathbb{R}^3$ , on a  $QN(x) \neq 0$

iii) calcule du degré topologique :

Soit  $J = Id : \text{Im}(Q) \rightarrow \ker(L)$  l'application identique,

On considère l'application  $\phi$  défini par:

$$\phi : \text{dom}(L) \times [0, 1] \rightarrow X$$

$$\phi(x_1, x_2, x_3, \mu) = \begin{bmatrix} \bar{b}_1 \exp(-x_1) - \bar{c} \exp(x_3) - h_1 \\ \bar{b}_2 \exp(-x_2) - h_2 \\ \bar{k} \exp(x_2 - x_3) - g \end{bmatrix} + \mu \begin{bmatrix} 0 \\ \bar{c} \exp(x_1 + x_3 - x_2) \\ 0 \end{bmatrix},$$

où,  $\mu \in [0, 1]$  est un paramètre réel.

Il est clair que

$$\phi(x_1, x_2, x_3, \mu) \neq 0, \forall x \in \partial\Omega \cap \ker(L)$$

la propriété d'invariance par homotopie du degré entraîne que

$$\begin{aligned} \deg(JQN(x_1, x_2, x_3)^T, \Omega \cap \ker(L), (0, 0, 0)^T) &= \deg(\phi(x_1, x_2, x_3, 1), \Omega \cap \ker(L), (0, 0, 0)^T) \\ &= \deg(\phi(x_1, x_2, x_3, 0), \Omega \cap \ker(L), (0, 0, 0)^T) \end{aligned}$$

puisque le système d'équation algébrique suivant :

$$\begin{cases} \bar{b}_1 \exp(-x_1) - \bar{c} \exp(x_3) - \bar{h}_1 = 0 \\ \bar{b}_2 \exp(-x_2) - \bar{h}_2 = 0 \\ \bar{k} \exp(x_2 - x_3) - \bar{g} = 0 \end{cases}$$

admet  $(x_1^*, x_2^*, x_3^*)^T = (\ln \frac{\bar{b}_1 \bar{g} \bar{h}_2}{\bar{c} \bar{k} \bar{b}_2 + \bar{h}_1 \bar{g} \bar{h}_2}, \ln \frac{\bar{b}_2}{\bar{h}_2}, \ln \frac{\bar{k} \bar{b}_2}{\bar{g} \bar{h}_2})^T$  comme une seule solution dans  $\partial\Omega \cap \ker(L)$ , on a

$$\begin{aligned} &\deg((\bar{b}_1 \exp(-x_1) - \bar{c} \exp(x_3) - \bar{h}_1, \bar{b}_2 \exp(-x_2) - \bar{h}_2, \bar{k} \exp(x_2 - x_3) - \bar{g})^T, \Omega \cap \ker(L), 0_{\mathbb{R}^3}) \\ &= \text{sign} \begin{vmatrix} -\bar{b}_1 \exp(-x_1^*) & 0 & -\bar{c} \exp(x_3^*) \\ 0 & -\bar{b}_2 \exp(-x_2^*) & 0 \\ 0 & \bar{k} \exp(x_2^* - x_3^*) & -\bar{k} \exp(x_2^* - x_3^*) \end{vmatrix} \\ &= \text{sign}(-\bar{b}_1 \bar{b}_2 \bar{k} \exp(-x_1^* - x_3^*)) \\ &= -1 \neq 0. \end{aligned}$$

Ce qui achève la preuve du troisième condition, et par suite la démonstration du théorème. ■

## 2.4 Simulations numériques

Dans cette section, nous faisons la simulation numérique du système (2.2) autour des solutions périodiques, les valeurs des paramètres utilisées dans les programmes sont regroupés dans le tableau ci dessous:

<b>Notation</b>	<b>Définition du paramètre</b>
$b_1(t) = 5.77 \times 10^5 (\sin(\frac{\pi t}{12}) + 1.1)$	le taux de naissance de $y_1$
$b_2(t) = 5.77 \times 10^5 (\sin(\frac{\pi t}{12}) + 1.1)$	le taux de naissance de $y_2$
$h_1(t) = 0.3 \times 10^{-4} (\cos(\frac{\pi t}{12}) + 1.1)$	le taux de mortalité de $y_1$
$h_2(t) = 0.043 (\cos(\frac{\pi t}{12}) + 1.1)$	le taux de mortalité de $y_2$
$c(t) = 4 \times 10^{-8} (\sin(\frac{\pi t}{12}) + 1.1)$	le taux d'infection
$g(t) = 0.65 (\sin(\frac{\pi t}{12}) + 1.1)$	le taux de mortalité de $y_3$
$k(t) = 5.54 (\cos(\frac{\pi t}{12}) + 1.1)$	le taux de conversion de $y_2$ en $y_3$

où,  $b_1(t), b_2(t), c(t), h_1(t), h_2(t), k(t)$  et  $g(t)$  sont des fonctions positives 24-périodiques. Prenons les conditions initiales:  $y_1(0) = 1.92 \times 10^4, y_2(0) = 0, y_3(0) = 400$ .

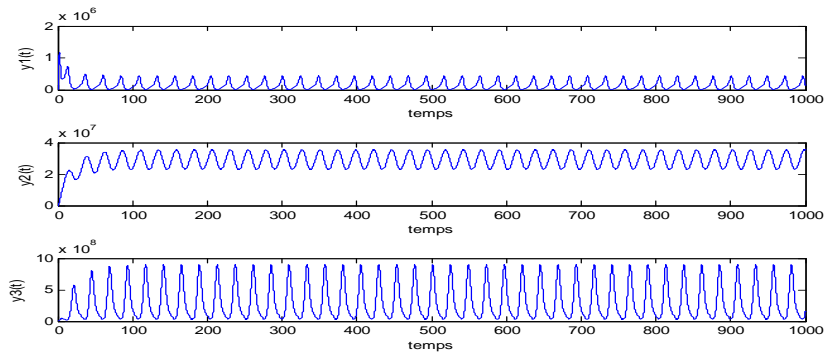


fig 1: la solution de système (2.2) en fonction de temps

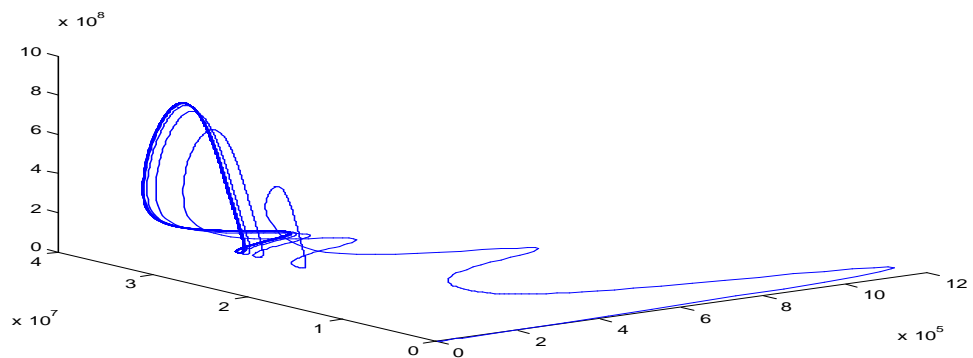


fig 2: plan de phase de système (2.2)

## 2.5 Conclusion

Dans ce mémoire, nous avons étudié un modèle mathématique de la dynamique virale du VHB, précisément nous avons examiné de près le modèle mathématique de base du VHB à coefficients périodiques, dont l'objectif principal est de donner des conditions suffisantes pour assurer l'existence d'une solution périodique et positive. Ce résultat reflète l'apparition d'une infection chronique de l'Hépatite B. De point de vue biologique l'éradication complète du virus, est possible avant l'intégration de L'ADN du VHB en génome hépatocytaire, de façon d'éviter la construction d'une cirrhose et par là-même l'apparition du cancer, mais si le VHB apparaît plus compliqué à traité et si son éradication demeure actuellement utopique du fait de son intégration hépatocytaire, le virus ne peut être éradiquer ce qui provoque l'apparition d'une infection chronique.

# Bibliographie

- [1] A Arnold, C Lassueur. Opérateurs de Fredholm, 2005
- [2] H Brezis, Analyse Fonctionnelle: Théorie et application. Masson, Paris, 1983.
- [3] M Cuesta. Analyse Fonctionnelle Non linéaire et application en équations différentielles, 2009/2010
- [4] H Fang, M Wang, T Zhou. Existence of positive periodic solution of a Hepatitis B virus infection model, 24/01/2013. Mathematical Methods in the Applied Sciences. DOI: 10.1002/mma.3074.
- [5] R Gaines, J Mawhin. Coincidence degree and nonlinear differential equations. Springer-Verlag: Berlin, 1977.
- [6] SA Gourley, Y Kuang, JD Nagy. Dynamics of a delay differential equation model of Hepatitis B virus infection. Journal of Biological Dynamics 2008; 2: 140-153. DOI: 10.1080/17513750701769873.
- [7] D Jérôme, Degrés topologiques et applications, 20/06/2006.
- [8] O Kavian, Introduction à la théorie des points critiques, Nancy, 20 Juillet 1993.
- [9] A Korobeinikov. Global properties of basic virus dynamics models. Bulletin of mathematical Biology 2004; **66**: 879-883. DOI: 10.1016/j.bulm.2004.02.001.
- [10] MA Nowak, CRM Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. Science 1996; **272**:74-79. DOI : 10.1126/science.272.5258.74.
- [11] MA Nowak, S Bonhoeffer, AM Hill, R Boehme, HC Thomas, H Mcdade. Viral dynamics in Hepatitis B virus infection. Proceedings

of the National Academy of Sciences of the United States of America 1996;**93**:4398-4402.

- [12] J Pang, J cui, J Hui. The importance of immune responses in a model of Hepatitis B virus. *Nonlinear Dynamics* 2012; **67**(1):723-734. DOI: 10.1007/s11071-011-0022-6.
- [13] J Pang, J Cui, X Zhou. Dynamical behavior of a Hepatitis B virus transmission model with vaccination. *Journal of Theoretical Biology* 2009; **272**: 74-79. DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.05.038.
- [14] X Tian, Xu R. Asymptotic properties of a Hepatitis B virus infection model with time delay. *Discrete Dynamics in Nature and Society* 2010; **2010**:1-21. Article ID 182340. DOI: 10.1155/2010/182340.
- [15] K Wang, A Fan, A Torres. Global properties of an improved Hepatitis B virus model. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 2010; **11**:3131-3138. DOI: 10.1016/j.nonrwa.2009.11.008.
- [16] R Xu, Z Ma. An HBV model with diffusion and time delay. *Journal of Theoretical Biology* 2009; **257** :499-509. DOI:10.1016/j.jtbi.2009.01.001.
- [17] S Zhang, Y Zhou. The analysis and application of an HBV model. *Applied Mathematical Modelling* 2012;**36**(3):1302-1312. DOI: 10.1016/j.apm.2011.07.087.
- [18] Organisation Mondiale de la Santé (OMS)  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>