



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité: Contrôle non Linéaire

Par :

Mme Bemoussat née Rahmoun Amel

Sur le thème

Etude Comparative de Plusieurs Techniques de Contrôles Appliquées à un Modèle de Transmission de la Maladie du SIDA.

Soutenue publiquement le 26/02/2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr BOUGUIMA Sidi Mohammed	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme BENMERZOUK Djamila	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de thèse
Mr LAKMECHE Abdelkader	Professeur	Université de Sidi Belabbes	Examineur
Mr YADI Karim	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr MAHDJOUR Tewfik	MC (A)	Université de Tlemcen	Examineur
Mr AINSEBA Bedreddine	Professeur	Université de Bordeaux	Examineur

*Laboratoire Systèmes Dynamiques et Applications (SDA)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Remerciements

*Je remercie le bon Dieu de m'avoir permis et aidé à arriver jusque là...et même si ce n'ai pas correcte de l'écrire sur ce bout de papier, Je l'écris quand même pour attester devant les lecteurs que c'est **lui et seulement lui** qui a fait que cette thèse soit.*

Un très grand merci au Pr Bedr'Eddine Ainseba, chaque conversation avec toi, chaque phrase prononcée de ta part rajoutait un peu plus à mes connaissances, alors merci, merci beaucoup.

Je tiens aussi à remercier Mme Djamila Benmerzouk pour son chaleureux accueil à chaque fois, son précieux temps dédié à mon encadrement, son engagement sans failles à cette entreprise et son soutien moral dans les moments les plus durs.

Je remercie très chaleureusement les membres du jury un à un pour leur dévouement à l'évaluation de mon travail.

Un très grand merci très spécial à toi papa...

Merci à toutes mes amies et à toute ma famille, particulièrement ma belle sœur Amel, pour son aide, mes amies intimes Amel (oui, encore !), Sihem, Wahiba et Sarah pour leur soutien

Merci aux personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*À mon père,
À la mémoire de ma mère,
Mais surtout...
À mon fils : Moulay-Réda.*

Table des Matières

0.1	Introduction	4
1	L'infection par le VIH	8
1.1	Contexte de la problématique	8
1.1.1	Virus de l'immunodéficience humaine	8
1.1.2	Une pandémie internationale	9
1.1.3	Le SIDA en Algérie	10
1.1.4	Le SIDA à Tlemcen	10
1.2	Un peu de Biologie	11
1.2.1	Quelques définitions	11
1.2.2	Structure du virus VIH	14
1.2.3	Transmission	15
1.2.4	Cycle de réplication	15
1.2.5	Variantes génétiques du VIH	19
1.2.6	Epidémiologie	20
1.2.7	Suivi infectieux	22
1.3	Traitements	23
1.3.1	La HAART (Highly Active Anti-Retroviral Treatment)	23
1.3.2	Traitement à base de venin d'abeilles	24
1.3.3	Traitement par emprisonnement dans les macrophages	25
1.3.4	Traitement par neutralisation du corécepteur CCR5	25
1.3.5	Traitement par utilisation d'un gel vaginal	25
1.3.6	Traitement en utilisant la protéine CXCL4	25
1.3.7	Traitement par une composante de Cannabis	26
1.3.8	Traitement par Interleukine 2	26
1.3.9	Prévention, traitement d'urgence et Espoir de Vaccin	26
2	Analyse du modèle mathématique	28
2.1	Introduction	28
2.2	Modélisation	28
2.3	Existence locale et globale et unicité de la solution	30
2.4	Détermination des états d'équilibre	31

2.5	Le nombre de reproduction basique R_0	32
2.6	Etude de la stabilité locale des points d'équilibre	34
2.7	Etude des dynamiques globales	38
2.7.1	Quelques propriétés	38
2.7.2	Stabilité globale au point d'équilibre sain	46
2.7.3	Stabilité globale au point d'équilibre chronique	48
2.8	Simulations Numériques	53
3	Analyse de bifurcation	57
3.1	Introduction	57
3.2	Position du problème	57
3.3	Formulation abstraite du problème	62
3.4	Analyse de bifurcation	66
3.4.1	Analyse de l'équation auxiliaire	69
3.4.2	Analyse de l'équation de bifurcation	70
3.5	Simulations Numériques	74
4	Le modèle contrôlé	75
4.1	Introduction	75
4.2	Position du problème	76
4.2.1	Etude de la contrôlabilité locale	80
4.3	Critère Linéaire	81
4.3.1	Détermination du contrôle optimal	81
4.3.2	Simulations numériques	84
4.3.3	Conclusion	93
4.4	Critère quadratique	93
4.4.1	Détermination du contrôle optimal	96
4.4.2	Simulations numériques	98
4.4.3	Conclusion	105
4.5	Conclusion générale	108
4.6	Perspectives	109
5	Annexe	110
5.1	Persistance uniforme	110
5.2	Mesure de Lozinskii et matrices composées additives secondes	111
5.3	Critère de Routh-Hurwitz	113
5.4	Principe d'invariance de LaSalle	114
5.5	Théorème de Poincaré-Bendixson	115

5.6	Systèmes Compétitifs et Coopératifs	115
5.7	Opérateurs de Fredholm	117
5.8	Théorème des fonctions implicites	117
5.9	Critère de contrôlabilité locale de Kalman	118
5.10	Principe du minimum de Pontryaguine	118
5.11	Algorithmes numériques utilisés aux simulations Numériques	120
5.11.1	Rung-Kutta d'ordre 4	120
5.11.2	Euler implicite	120
	Bibliographie	122

0.1 Introduction

La recherche fondamentale sur le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) a pour objectif de contribuer à une meilleure connaissance de ce virus, de l'immunopathologie liée à l'infection qu'il cause et de mieux comprendre les mécanismes qui induisent sa persistance. Elle est à l'origine de nouvelles stratégies thérapeutiques pouvant permettre de limiter l'évolution de la maladie et de l'épidémie et pourquoi pas, dans l'avenir, d'y mettre fin.

La recherche clinique élabore de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cadre d'essais se déroulant en conformité avec les protocoles cliniques, en partenariat avec le milieu associatif et l'industrie pharmaceutique.

Les progrès dans la prise en charge ne sauraient faire oublier l'importance de la prévention. Les chercheurs en santé publique, en sciences humaines et sociales ont un rôle déterminant dans l'étude des comportements de prévention et l'accès aux traitements.

Par ailleurs, la recherche sur le vaccin préventif contre le sida reste une priorité. Elle est d'ordre fondamental, mais aussi clinique. Afin de mettre au point un vaccin qui soit accessible à tous, les chercheurs doivent progresser dans la connaissance des mécanismes immunitaires, tout en continuant à améliorer les candidats-vaccins et à évaluer, dans le cadre d'essais rigoureux, leur tolérance et leur capacité immunogène. De nombreuses équipes dans le monde sont mobilisées depuis plusieurs années sur ces problèmes faisant du VIH le virus le plus étudié au monde !

On dispose aujourd'hui de nombreux traitements contre le SIDA. Malheureusement, aucun ne permet de guérir de cette maladie. En quelques années pourtant, la recherche a fait d'immenses progrès.

Le but des traitements anti-VIH est d'empêcher la prolifération du virus en bloquant une des étapes de sa multiplication. Ces molécules ne permettent pas actuellement d'éradiquer le virus. Elles ont d'abord été administrées sous forme de trithérapies. Désormais, on parle de multi-thérapies et les associations vont de deux à cinq médicaments (ou plus) selon les cas.

Dans un premier temps, on constate que les effets secondaires importants de ces

médicaments diminuent la régularité des prises (l'observance) des patients. On observe fréquemment des effets non souhaités et gênants de plusieurs types : diarrhées, nausées, neuropathies (affection des cellules nerveuses), lipodystrophie (modification de la répartition des graisses dans le corps: creusement des joues, amas de graisses au niveau du cou ou du ventre), effets psychiques (vertiges, troubles d'humeur, dépression). Ces effets doivent être pris en compte dans le suivi du patient.

Les traitements du VIH ne sont efficaces que si on respecte à 95 % les horaires de prises, sans jamais interrompre le traitement. Il est parfois difficile de respecter ce programme à la lettre tout en ayant une vie sociale. Cela représente pour le patient une lutte continue l'obligeant à être astreint à une hygiène de vie spécifique à son traitement.

Le meilleur moyen de parvenir à offrir une vie plus facile au patient, en réduisant les effets secondaires tout en gardant l'efficacité du traitement serait d'optimiser la dose médicamenteuse.

C'est pourquoi, nous proposons une étude mathématique rigoureuse pour comparer les effets des médicaments connus ou encore en phase d'essai clinique, sur un modèle simplifié de transmission du virus. Nous nous sommes donné comme objectif de garantir l'efficacité du traitement tout en diminuant les doses administrées et/ou son coût.

A cette fin, nous avons choisi de considérer un modèle simplifié de transmission du virus VIH *in vivo*, puis de modéliser les différents traitements déjà utilisés en milieu hospitalier ou encore en recherche clinique, sous forme de contrôles injectés dans le modèle. La simplicité de ce dernier favorise l'étude numérique du système contrôlé et la possibilité de tester différentes fonctions-coût. Nous avons aussi donné une grande importance au débat préoccupant dans la littérature entre le boostage des cellules saines et la diminution de la charge virale: pour certains cliniciens, il serait plus intéressant d'accélérer la croissance et la prolifération des CD4, tandis que d'autres se soucient plus de l'épuisement virale.

Dans le premier chapitre, un résumé sur l'aspect biologique de la problématique est donné, le but étant qu'un lecteur non initié à la biologie puisse cerner la situation, on y parle de la manière dont l'infection se contracte et évolue à l'intérieur du corps humain;

du suivi infectieux; des traitements disponibles actuellement et des traitements encore en recherche pour lutter contre cette maladie.

Cette introduction biologique servira de base pour le choix du modèle mathématique présenté dans le deuxième chapitre, on propose d'abord une vue globale sur l'état de l'art actuel de la discipline, ensuite une étude mathématique qualitative pour déduire les propriétés fondamentales du modèle : la stabilité locale et globale de ses points d'équilibre, sa compétitivité et sa persistance uniforme, on utilisera notamment, l'approche géométrique dite aussi l'approche de la mesure de Lozinskii pour l'étude de stabilité globale du point endémique.

Dans le troisième chapitre, une étude de bifurcation topologique est proposée, on utilise la méthode de Lyapunov-Schmidt pour analyser l'existence (ou non), ainsi que le nombre de branches de solutions associées à une solution primaire. Notre attention s'est posée sur le paramètre qui représente le taux de multiplication des cellules saines, qui s'est révélé être effectivement, un paramètre de bifurcation topologique, c'est-à-dire que sous certaines conditions et pour certaines valeurs de ce paramètre, nous avons une bifurcation de la solution du modèle considéré en deux branches de solutions.

Dans le quatrième chapitre, on introduit les différentes techniques de contrôle appliquées au modèle considéré, ainsi que leurs interprétations biologiques. Un critère linéaire nous donne un contrôle du type bang-bang, ensuite un critère quadratique nous mène à un contrôle continu borné. Dans tous les cas, nous faisons une étude comparative entre la minimisation des cellules infectées, la minimisation des virus circulant dans le sang et la maximisation des cellules saines, avec chaque contrôle séparément, puis avec tous les contrôles à la fois. Des simulations numériques pour chaque cas sont proposées.

Nous nous sommes intéressés aussi au dilemme qui concerne le "boostage des cellules saines" contre "la diminution de la charge virale" et nous nous sommes forgé un avis là dessus grâce aux simulations numériques, nous avons alors vu que les deux stratégies étaient susceptibles de donner de bons résultats et que seul le praticien est vraiment capable de choisir la politique à adopter et ceci suivant les cas cliniques de ses patients.

Enfin, en annexe, on rappelle les outils mathématiques fondamentaux utilisés tout au long de cette thèse et un lien bibliographique pour trouver plus d'informations détaillées sur les concepts cités.

Chapitre 1

L'infection par le VIH

1.1 Contexte de la problématique

1.1.1 Virus de l'immunodéficience humaine

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'Homme. Il est transmis par plusieurs fluides corporels: sang, sécrétions vaginales, sperme, liquide pré-éjaculatoire ou lait maternel. C'est le responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire, le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes [54].

Bien qu'il existe des traitements antirétroviraux luttant contre le VIH et retardant l'apparition du SIDA, (réduisant ainsi la mortalité et la morbidité), il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin ou traitement définitif. La prévention, qui passe notamment par les rapports sexuels protégés et la connaissance de son statut sérologique de manière à éviter de transmettre l'infections à autrui, est le moyen de lutte le plus efficace à l'heure actuelle.

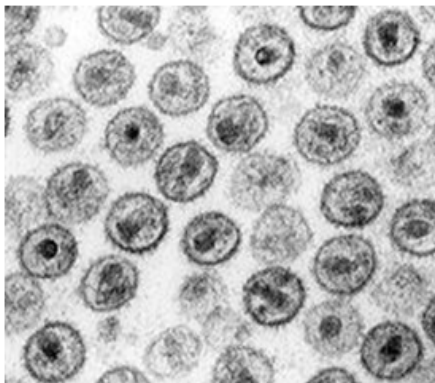


Fig.1 : Le VIH en microscopie électronique à transmission, image de 1985 [46].

1.1.2 Une pandémie internationale

La communauté internationale prend conscience de la gravité de l'épidémie (qui s'est transformée rapidement en pandémie) et c'est ainsi que, le 26 octobre 1987, l'assemblée générale des Nations Unies vote une résolution invitant tous les États et toutes les agences onusiennes à coopérer pour lutter contre cette pandémie. Depuis, la lutte contre le VIH/SIDA est devenue une priorité pour l'ONU à travers son programme ONUSIDA, ainsi que pour nombre de gouvernements. La communauté scientifique est également très active en vue de mettre au point un vaccin [54].

Bien que l'AZT (un antirétroviral actif contre le VIH) ait été utilisé dès 1986 pour lutter contre le VIH, il faudra attendre le milieu des années 1990 pour qu'arrivent sur le marché des traitements vraiment efficaces contre la réplication du VIH, communément nommée "trithérapie": ces traitements combinent plusieurs médicaments pour combattre le VIH sur plusieurs fronts à la fois (plus d'explication plus loin dans le texte). Le développement de tests biologiques, permettant d'estimer la charge virale, a grandement participé à l'efficacité de ces traitements, aboutissant à modifier en conséquence la trithérapie, pour la rendre la plus efficace possible [54].

Les dernières statistiques mondiales faites en 2015 [46], révèlent -entre autre- que 78 millions de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie et

35 millions de personnes sont décédées de maladies liées au SIDA depuis le début de l'épidémie. Pour l'année 2015, il s'avère que 36,7 millions de personnes sont séropositives, dont 2,1 millions de personnes ont été nouvellement infectées.

1.1.3 Le SIDA en Algérie

Le nombre de personnes atteintes du SIDA ne cesse d'augmenter dans notre pays [3]. Chaque année, de nouveaux cas viennent s'ajouter au nombre de malades. Selon l'Association pour l'information sur les drogues et le SIDA (AIDS Algérie) qui cite des données épidémiologiques récentes, l'Algérie, malgré une faible prévalence, compte plus de 6.000¹ personnes infectées par le VIH-SIDA (cas confirmés), dont près de 2000 jeunes.

Cette association organise une campagne itinérante d'information et de sensibilisation sur le VIH/SIDA, financée dans le cadre de la coopération entre l'Algérie et le FNUAP, (Le Fonds des Nations Unies pour les Activités de la Population) avec l'appui de l'ONUSIDA, il s'agit à travers cette campagne, de renforcer l'accès à la prévention du VIH auprès des populations vulnérables et de préciser que les objectifs assignés sont de réduire les risques de transmission en intensifiant la prévention, en améliorant l'accès à une information de qualité pour le public ciblé et en impliquant des leaders associatifs et communautaires dans la lutte contre le SIDA.

Classé parmi les pays où l'épidémie est à faible prévalence, l'Algérie enregistre un taux d'infection au virus à 1% par an. La consommation de drogues injectables semble être un facteur de risque de plus en plus important, bien que le nombre de cas enregistrés soit stationnaire depuis 2001. La transmission mère- enfant est aussi un des facteurs importants de contamination.

1.1.4 Le SIDA à Tlemcen

[Ces données ont été recueillies à l'hôpital de Tlemcen, 2015].

¹Nous tenons à signaler que les chiffres cités ici sont les chiffres officiels, très contestés par des praticiens.

Les campagnes de sensibilisation à la région de Tlemcen se résument à la journée mondiale du SIDA et se passent durant des conférences dans les universités ou les cités universitaires, en plus de quelques portes ouvertes d'informations.

Les donneurs de sang sont tous automatiquement contrôlés par le laboratoire de l'hôpital de Tlemcen, qui utilise le test « ELISA² », pour le dépistage, puis celui du « WESTERN BLOT³ » pour confirmation. Nous savons maintenant que le type de VIH le plus répandu à Tlemcen est le VIH-1.

Année	Féminin	Masculin	Total
2007	2	4	6
2008	3	3	6
2009	4	5	9
2010	1	6	7
2011	4	3	7
2012	7	4	12
2013	7	3	10

TABLEAU 1: Bilan des cas de SIDA enregistrés à l'hôpital de Tlemcen.

1.2 Un peu de Biologie

L'essentiel de cette partie est inspiré de [54].

1.2.1 Quelques définitions

- **Atome:** *plus petite partie d'un corps pouvant réagir chimiquement.*
- **Molécule:** *assemblage d'au moins deux atomes.*
- **Protéine:** *Assemblage de molécules.*

²ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay: un examen de laboratoire pour détecter la présence d'anticorps.

³Une méthode de biologie moléculaire permettant la détection et l'identification de protéines spécifiques dans un échantillon biologique, c'est un outil de diagnostic complémentaire.

- **ADN** (*acide désoxyribonucléique*): molécule présente dans toutes les cellules vivantes qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement d'un organisme.
- **ARN** (*acide ribonucléique*): molécule présente dans toutes les cellules vivantes et certains virus, dérivée de l'ADN et permettant la « fabrication » des protéines vivantes.
- **Enzyme**: protéine capable d'accélérer une réaction chimique sans intervenir dans cette dernière.
- **Transcriptase**: enzyme qui favorise la transcription de l'ADN vers l'ARN.
- **Transcriptase inverse**: enzyme, souvent d'origine virale, qui favorise la transcription de l'ARN vers l'ADN.
- **Rétrovirus**: virus dont le patrimoine génétique est constitué d'ARN.
- **Antirétroviraux** (ARV): médicaments utilisés pour combattre les infections dues à des rétrovirus.
- **Système immunitaire** : c'est un système biologique constitué d'un ensemble coordonné d'éléments de reconnaissance et de défense qui détruit les pathogènes : virus, bactéries, parasites, certaines particules ou molécules « étrangères » (dont certains poisons). Le système immunitaire est responsable du phénomène de rejet de greffe par exemple.

On dénombre plusieurs variantes de systèmes immunitaires parmi les espèces animales et parfois plusieurs systèmes immunitaires collaborent au sein d'un même organisme.

Les principaux acteurs du système immunitaire sont les cellules immunitaires appelées lymphocytes (ou globules blancs) produites par des cellules souches au sein de la moelle osseuse rouge.

Il existe deux types de mécanismes de défense :

a) Le mécanisme de défense **inné** (naturel ou non spécifique), comme la protection de la peau, les muqueuses, l'acidité gastrique ou les larmes.

b) Les mécanismes de défense **spécifique** (ou adaptative), comme l'action dirigée des lymphocytes et la production d'anticorps spécifiques.

On appelle réponse immunitaire l'activation des mécanismes du système immunitaire face à la reconnaissance d'agents étrangers, agressifs ou pas, ou à un dysfonctionnement de l'organisme.

- **Lymphocytes T ou cellules T:** ce sont une catégorie de cellules globules blancs. Elles jouent un rôle important dans la réponse immunitaire spécifique. "T" est l'abréviation de thymus⁴: l'organe dans lequel leur développement s'achève. Elles sont responsables de l'immunité cellulaire, par exemple, des cellules infectées par un virus ou des cellules cancéreuses reconnues comme des cellules étrangères à l'organisme sont détruites par un processus complexe, grâce aux lymphocytes T.
- **Les macrophages:** ce sont des cellules infiltrant les tissus et elles participent à l'immunité innée en tant que défense non-spécifique et qui sont capables de participer à l'immunité adaptative aussi, ce sont de grosses cellules arrondies avec un noyau excentré et des vacuoles dans leur cytoplasme, la durée de vie d'un macrophage va de plusieurs mois à des années. Elles ne se divisent pas.
- **Les Natural Killers :** ce sont des cellules du type lymphocytes indispensables au système immunitaire qui produisent des réactions rapides à la présence de cellules infectées par un virus.

⁴Le thymus fait partie des organes lymphoïdes. Son volume diminue après la deuxième année de la vie.

1.2.2 Structure du virus VIH

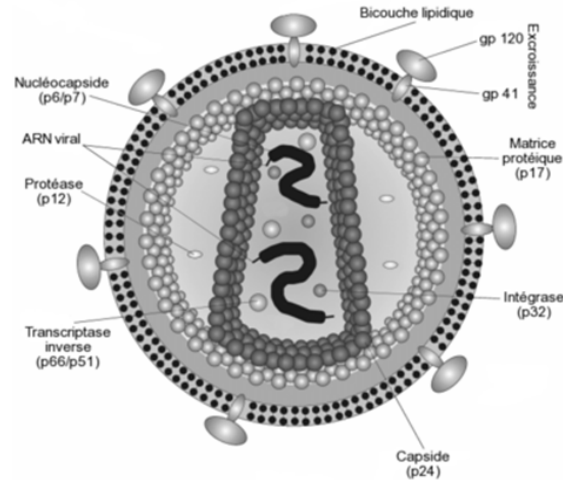


Fig.2 Une représentation du Virus de l'Immunodéficience Humaine [54].

Le VIH est un rétrovirus du genre des lentivirus (du latin lenti, signifiant lent) qui se caractérise par une longue période d'incubation avec, par conséquent, une évolution lente de la maladie.

C'est un virus sphérique d'un diamètre moyen de 145 nanomètres. Comme de nombreux virus, il dispose d'une enveloppe lipidique (Env). Chaque protéine Env est formée de 2 sous-unités : une sous-unité de surface gp120 et une sous-unité transmembranaire gp41. Lors de l'attachement du virus à la cellule, la protéine Env gp120 se lie à un récepteur présent sur la surface des cellules $CD4^+$ du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH n'infecte que des cellules ayant ce récepteur à leur surface, qui sont en très grande majorité les lymphocytes T- $CD4^+$ et les macrophages.

À l'intérieur de l'enveloppe virale, se trouve la capside (CA) qui contient le génome du VIH.

Ce dernier est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire, accompagné des enzymes suivantes:

- La transcriptase inverse ou rétrotranscriptase qui rétrotranscrit l'ARN viral en ADN viral.

- L'intégrase qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire.
- La protéase qui participe à l'assemblage du virus.

Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux car elles sont spécifiques aux rétrovirus.

1.2.3 Transmission

Voie d'exposition	Nombre de contamination pour dix mille expositions à une source infectée
Transfusion sanguine	9000
Accouchement	2500
Partage de seringues chez les toxicomanes	67
Rapport sexuel sans préservatifs	73
Blessure percutanée par aiguille	30

TABLEAU 2: Risque de transmission du VIH-1 selon la voie d'exposition [46]

Les trois modes de contaminations sont:

1) Sanguin: sang contaminé, contact avec du matériel contaminé chez les toxicomanes par injection, les tatouages par une mauvaise hygiène du matériel, les transfusés, le personnel de santé et les dentistes.

2) La transmission mère-enfant, durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. Sans traitement et avec un accouchement naturel, le taux de transmission varie, selon les études, entre 10 et 40 %. C'est durant l'accouchement que les risques d'infection sont les plus élevés (65 % de tous les cas d'infection). Un traitement et la pratique éventuelle d'une césarienne peuvent faire baisser ce chiffre à 1 % [46].

3) Les rapports sexuels non protégés.

1.2.4 Cycle de réplication

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4⁺ à leur surface. Ainsi, les lymphocytes T-CD4⁺, les macrophages, les cellules dendritiques et les

cellules cérébrales peuvent être infectées par le VIH. La réplication virale a lieu dans plusieurs tissus. Elle se déroule en plusieurs étapes [54] :

Etape 1: La fixation ou attachement

Cette étape repose sur une reconnaissance entre les protéines de la surface virale gp120 et les récepteurs CD4⁺ de la cellule cible. Après l'union avec un récepteur CD4⁺, la protéine virale gp120 change de conformation et est attiré vers un corécepteur devant également être présent sur la molécule CD4⁺. Plus d'une dizaine de corécepteurs ont été identifiés, mais les principaux sont les CXCR4 et les CCR5.

Etape 2: La fusion

Intervient juste après l'union de la protéine virale gp120 avec le corécepteur. Cette union libère la protéine gp41, qui se fixe sur la membrane cytoplasmique. Par repli sur elle-même, gp41 attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique, ce qui conduit à la fusion des membranes cellulaire et virale.

Etape 3: La pénétration et la décapsidation

Ainsi, la protéine gp120 est responsable de l'attachement et la protéine virale gp41 est responsable de la fusion, survient alors la pénétration de la capsid virale au sein de la cellule.

La capsid du VIH pénètre dans le cytoplasme de la cellule, une fois à l'intérieur, elle se désagrège, libérant les deux brins d'ARN et les enzymes qu'elle contient.

Etape 4: La transcription inverse

Cette étape est spécifique aux rétrovirus. En effet, ces derniers ayant pour génome de l'ARN et non de l'ADN, une opération de transcription inverse (ou rétrotranscription) intervient afin de convertir l'ARN viral en une molécule d'ADN en double hélice, seule structure compatible avec celle de l'ADN cellulaire, dans lequel le génome viral doit être intégré pour assurer la réplication du virus. Cette transcription inverse est

réalisée par une enzyme virale : la transcriptase inverse. Après pénétration de la capside dans le cytoplasme, la transcriptase inverse parcourt l'ARN viral et le transcrit en une première molécule d'ADN simple-chaîne. Après un processus chimique complexe, un ADN en double hélice final est produit à partir de l'ADN simple-chaîne dit ADN bicaténaire ou ADN double-brin. Une particularité de la transcriptase inverse c'est de ne pas être fidèle dans sa transcription et de souvent faire des erreurs. C'est la raison pour laquelle le VIH a une très grande variabilité génétique.

Etape 5: L'intégration

L'ADN ainsi produit s'intègre ensuite dans le génome de la cellule cible sous l'effet de l'enzyme intégrase. Signalons ici que le processus actif selon lequel se passe cette intégration est encore mal compris.

Etape 6: La formation d'un ARN messenger

Les deux brins d'ADN de la cellule s'écartent localement sous l'effet de l'enzyme polymérase. Des bases azotées libres du noyau viennent prendre la complémentarité de la séquence et se polymérisent⁵ en une chaîne monobrin appelée l'ARNm (messenger).

Etape 7: La traduction de l'ARNm

Une fois sorti du noyau par l'un des pores nucléaires, l'ARNm vient se glisser entre deux sous-unités du ribosome⁶. Des blocs (longues chaînes de protéines) pour des nouveaux virus sont alors synthétisés et l'enzyme Protéase découpe ces blocs en petites chaînes de protéines, une étape clé pour créer des virus infectieux.

⁵C'est le procédé par lequel des petites molécules réagissent entre elles pour former des molécules de masses molaires plus élevées.

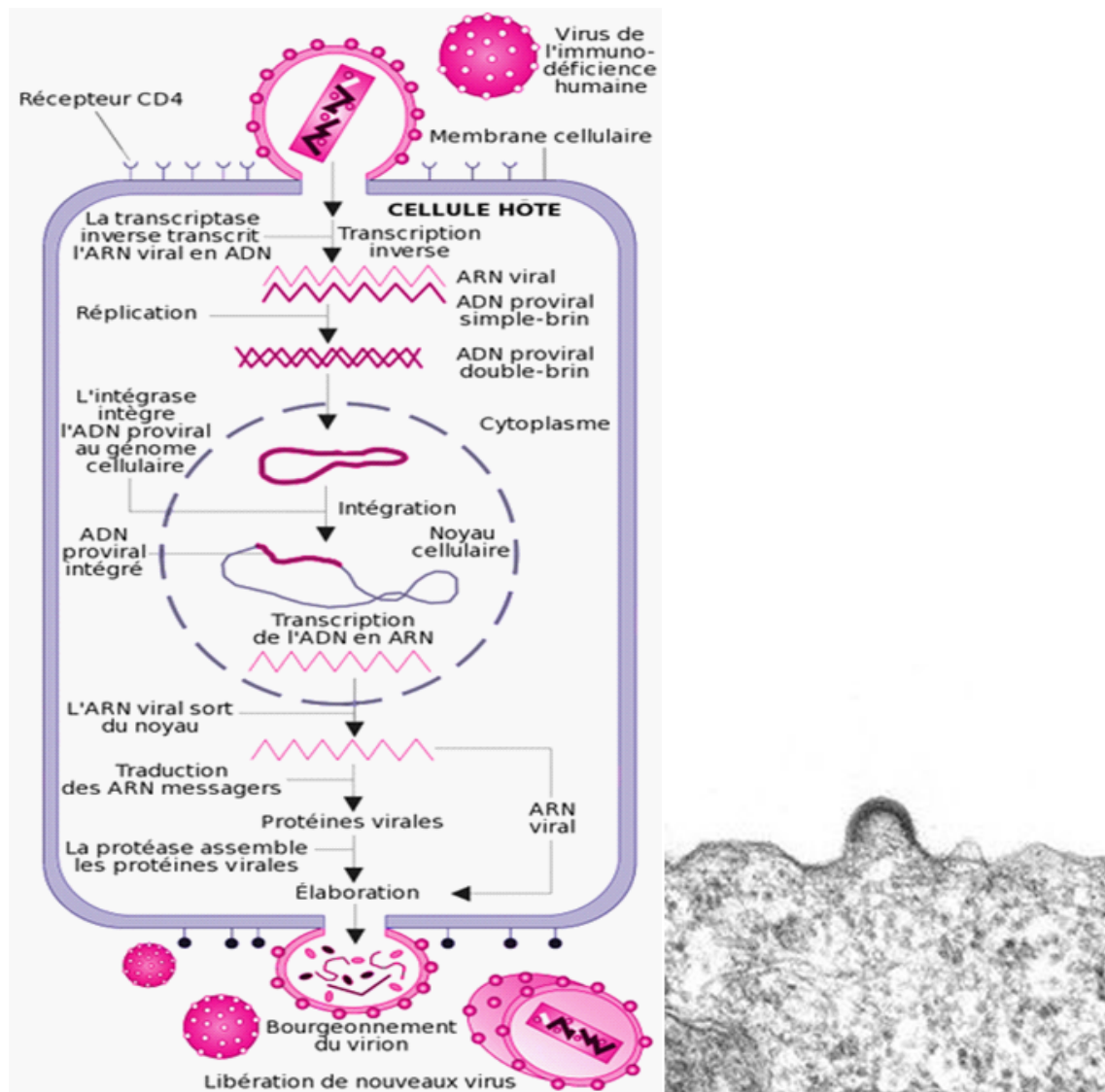
⁶Les ribosomes sont des complexes composés de protéines et d'ARN, présents dans les cellules. Leur fonction est de synthétiser les protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messenger.

Etape 8: Assemblage

Deux brins simples d'ARN et les enzymes de réplication vont s'unir et permettre l'assemblage d'une structure globulaire conduisant à la formation d'une nouvelle particule virale immature, c'est la capsid.

Etape 9: Le bourgeonnement et la maturation

La capsid sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire, on appelle cette étape le bourgeonnement. Ensuite, le virion nouvellement relâché, subit instantanément une maturation par la formation de ses membranes virales et devient donc complètement formé et capable d'infecter les cellules saines avoisinantes.



(a)

(b)

Fig.3 (a) Cycle de réplication du Virus de l'Immunodéficience Humaine [54].

(b) Bourgeoisement d'un virus sur un lymphocyte en culture [54].

1.2.5 Variantes génétiques du VIH

Le VIH est un virus qui a une variabilité génétique très importante et présente ainsi une très grande diversité. Deux types ont été découverts :

- VIH-1, le plus présent dans le monde.
- VIH-2, moins contagieux que le VIH-1. Il sévit principalement en Afrique de l'Ouest. Il comprend le VIH-2A et le VIH-2B.

Au sein de chaque type existe plusieurs groupes qui, à leur tour, comportent des sous-types.

Bien que la variabilité génétique au sein d'un même groupe ne semble pas modifier, de manière significative, la pathogénicité ni la progression de l'infection, elle pose tout de même de sérieux problèmes pour :

- La mise au point d'un vaccin efficace sur tous les groupes du VIH.
- La mesure de la charge virale.
- La mise au point d'un test VIH.

1.2.6 Epidémiologie

L'infection par le VIH évolue en plusieurs phases, comme le montre la figure suivante:

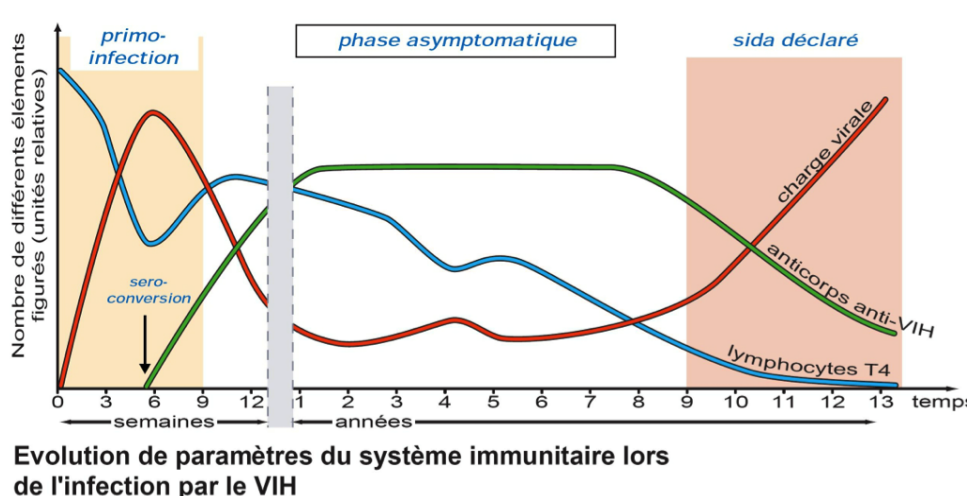


Fig.4 L'évolution de l'infection par le VIH [40].

Ce diagramme montre l'évolution typique de l'infection par le virus VIH en cas de non traitement. En rouge, le nombre de copies de l'ARN viral par mm^3 de plasma et en bleu, le nombre de lymphocytes T4 par mm^3 de plasma et en vert la quantité des anticorps anti-VIH présents dans le sang, on constate les quatre périodes principales suivantes :

- La primo-infection (dans 50 à 75 % des cas) avec ou sans symptômes, phase de séroconversion qui suit la contamination.
- Phase de latence, parfois accompagnée d'un état de lymphadénopathie généralisée (une pathologie qui affecte le nœud lymphatique et qui se manifeste par une hypertrophie du ganglion lymphatique).
- Phase à symptômes mineurs par exemple une diarrhée constante, un état de fatigue général, peau raide, difficulté de concentration etc...
- Phase d'immunodépression profonde, ou stade de SIDA généralement symptomatique, (apparition de taches sur la peau, difficultés respiratoires, maigreur, changement des traits du visage etc...).

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement dans l'organisme avec une production quotidienne de dix milliards de virus [40], entraînant la destruction d'environ cinq milliards de lymphocytes T CD4^+ . Cette réplification se stabilise, après quelques semaines à un niveau plus ou moins important selon les sujets. Le système immunitaire, hyper activé, compense partiellement la destruction massive des lymphocytes T CD4^+ en augmentant leur production mais l'infection au VIH persiste malgré tout, avec l'émergence et la sélection de virus mutants qui échappent à la réponse immunitaire de l'hôte.

Pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4^+ semblent se renouveler rapidement malgré leur destruction par le virus, jusqu'à ce que l'épuisement des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permette plus leur régénération. Après dix à quinze ans d'évolution spontanée sans traitement, le sujet est immunodéprimé (stade Sida), des pathologies infectieuses ou tumorales rares (dites opportunistes) surviennent et

conduisent au décès. Actuellement les traitements antirétroviraux évitent ou retardent l'évolution vers le stade SIDA en maintenant les niveaux de réplication du virus au plus bas possible.

La destruction du système immunitaire et la progression clinique avec apparition de maladies opportunistes sont directement liées au taux sanguin des lymphocytes T CD4⁺. L'efficacité des traitements antirétroviraux est évaluée par le niveau de réplication virale mesurée par la charge virale VIH, la mesure de taux de lymphocytes T CD4⁺ (immunodépression) et par l'état clinique du patient.

1.2.7 Suivi infectieux

Une fois la séropositivité établie, un suivi régulier de l'infection doit être effectué pour assurer une bonne prise en charge de la maladie et ainsi évaluer au mieux l'état du malade. Deux facteurs sont pris en compte:

- *Le taux de lymphocytes T4*: permet de définir le niveau de l'infection, car il mesure le déficit immunitaire occasionné par la présence du VIH. Cette numération correspond au nombre de cellules T4 présentes dans le sang. Un taux normal chez l'Homme se situe entre 600 et 1 200 T4/mm³. On considère que :
 - * Autour de 500/mm³, le patient peut vivre dans des conditions normales et ne nécessite pas de traitement.
 - * Autour de 350/mm³, un traitement antiviral est recommandé, le résultat attendu étant la baisse de la charge virale permettant la remontée du taux de T4.
 - * En dessous de 200/mm³, le patient est fortement immunodéprimé et a un risque important de souffrir de multiples maladies opportunistes liées au SIDA. Le traitement antiviral ainsi qu'une antibioprophylaxie (utilisation thérapeutique d'un antibiotique pour prévenir la survenue d'une infection considérée comme dangereuse), sont alors indispensables pour éviter ces complications.

- *La charge virale*: indique le nombre de virus dans l'organisme, la différence entre deux mesures de charge virale espacées dans le temps permet d'évaluer la vitesse de réplication du VIH et, par voie de conséquence, la progression de l'infection. Cette mesure peut varier grandement selon les méthodes employées et, pour cette raison, il est important que toutes les évaluations de charge virale soient effectuées dans le même laboratoire avec la même technique, une variation supérieure ou égale à 0,5 est significative.

1.3 Traitements

1.3.1 La HAART (Highly Active Anti-Retroviral Treatment)

C'est un cocktail d'antirétroviraux qui constitue l'arsenal thérapeutique contre le VIH et qui s'étoffe progressivement. Une vingtaine de médicaments antirétroviraux sont disponibles à partir de 2006 et ont pour but d'agir sur différents mécanismes : d'une part, les enzymes du VIH nécessaires à sa réplication et, d'autre part, ses mécanismes d'entrée dans la cellule.

Même si ces médicaments ont des effets secondaires passagers ou permanents, il faut savoir que, correctement suivis, ils ont une efficacité relativement importante.

La HAART est une combinaison de plusieurs antirétroviraux et c'est au médecin de définir le traitement adéquat à la condition du patient. Nous citons les :

a) Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ils empêchent la synthèse d'ADN à partir de l'ARN viral, ils sont classés en deux types: les **nucléosidiques** et les **non nucléosidiques**⁷. Le premier traitement utilisé contre la maladie et possiblement le plus connu, est l'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse appelé **AZT** (ou **ZDV**), il est efficace dans plus de 50 % des cas, il réduit de façon très significative (de 2/3) la transmission de l'infection par le VIH dans le 2ème trimestre de la grossesse, enfin, il diminue de 80% le risque de

⁷La différence entre eux se situe à leurs domaines d'action, chacun agit sur des particules précises.

transmission du VIH lors d'une blessure professionnelle avec accident d'exposition au sang, voir [16].

b) Inhibiteurs de la protéase

Ils agissent en inhibant l'action de la protéase virale qui permet le découpage et l'assemblage des protéines virales, processus indispensable à l'obtention de virus infectieux. On obtient alors des virus incapables d'infecter de nouvelles cellules, [1, 15, 47].

c) Inhibiteurs d'intégrase

Ces inhibiteurs bloquent l'action de l'intégrase et empêchent ainsi le génome viral de se lier à celui de la cellule cible, [1, 15, 47].

d) Inhibiteurs de fusion

Ils interviennent au début du cycle de réplication du VIH en bloquant ses protéines de surface ou en perturbant les corécepteurs des cellules qu'il cible. Des résultats très prometteurs dans les essais cliniques ont été obtenus avec des effets secondaires plutôt faibles, mais ce sont des "grandes" particules, qui doivent être administrées par injection, ce qui limite sérieusement leurs utilité, voir [19].

1.3.2 Traitement à base de venin d'abeilles

Des chercheurs ont montré l'existence de Nanoparticules portant une toxine qui se trouve dans le venin d'abeille pouvant détruire le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) tout en laissant les cellules environnantes saines, voir [20].

En effet, le venin d'abeille contient une toxine puissante appelée mélittine qui fusionne avec l'enveloppe virale et y perce des trous. L'avantage de cette approche est que la nanoparticule attaque une partie essentielle de la structure du virus, ce qui peut constituer un potentiel pour l'utilisation de nanoparticules avec mélittine comme traitement. Les nanoparticules peuvent être injectées par voie intraveineuse et sont en mesure d'éliminer le VIH du sang.

1.3.3 Traitement par emprisonnement dans les macrophages

Les macrophages infectés par le virus représentent des réservoirs qui accumulent les virions nouvellement formés dans des compartiments internes. Des anticorps appelés « anti-CD36 » inhibent la libération des virions à partir de macrophages infectés par le VIH-1 et empêchent la transmission du virus aux cellules T CD4 +. L'effet des anticorps est puissant, rapide, et induit la rétention des virions au sein des Macrophages, par conséquent, la présence du VIH-1 dans les macrophages peut être résolue sur le plan thérapeutique en utilisant des anticorps « anti-CD36 » pour empêcher la dissémination virale, voir [6, 29] par exemple pour plus de détails.

1.3.4 Traitement par neutralisation du corécepteur CCR5

Le cas très médiatisé du "patient de Berlin", seul homme à avoir guéri du SIDA par la greffe d'une moelle osseuse d'un donneur naturellement immunisé contre le VIH (un donneur pour qui le corécepteur CCR5 est dysfonctionnel de manière innée), a suscité un essai thérapeutique dans lequel les cellules des patients étaient génétiquement modifiées pour apporter les avantages de la mutation CCR5 et ont été re-transfusées en tant que potentiel traitement anti-VIH, voir [7, 50].

En avril 2016, une équipe de chercheurs chinois a annoncé avoir réussi à introduire des CCR5 génétiquement modifiés dans l'ADN d'embryons humains, voir [24].

1.3.5 Traitement par utilisation d'un gel vaginal

L'utilisation de gel microbicide peut bloquer l'infection par le virus. Actuellement en expérimentation pour l'utilisation humaine, il a donné des résultats encourageant sur les singes, comme expliqué dans [12].

1.3.6 Traitement en utilisant la protéine CXCL4

Le mécanisme et la composition de la protéine CXCL4 sont totalement différents des autres protéines déjà connues et régularisant le mouvement des cellules immunitaires. En fait, la protéine CXCL4 s'attache directement au virus et est capable de

prévenir son entrée dans la cellule hôte, voir les travaux dans [4].

1.3.7 Traitement par une composante de Cannabis

On peut aussi envisager l'utilisation d'une composante de cannabis connue pour ralentir la maladie dans les états avancés du SIDA, voir [10]. En effet, la consommation régulière de Cannabis chez les sidéens, non seulement atténue la douleur mais retarde aussi l'évolution de la maladie, car elle "endorme", c'est-à-dire qu'elle "atténue le fonctionnement" du corécepteur CCR4, présent sur la surface cellulaire, ce qui réduit la pénétration virale dans la cellule hôte.

1.3.8 Traitement par Interleukine 2

L'interleukin2, notée IL-2, est une cytokine naturellement présente dans le corps humain, qui peut être aussi fabriquée chimiquement et qui représente un véritable espoir vu les résultats obtenus en tests cliniques. Ces derniers ont révélé sa capacité à renforcer le système immunitaire à des stades différents de la maladie (SIDA). Une de ses performances particulière est de restaurer les "Natural Killers" défectueuses, voir [18, 35, 48].

1.3.9 Prévention, traitement d'urgence et Espoir de Vaccin

*)La PrEP⁸ (prophylaxie Pré-Exposition): une nouvelle stratégie de prévention du VIH, son principe est simple : il s'agit de proposer à une personne qui n'a pas le VIH, qui est à haut risque de le contracter, un médicament actif contre ce virus afin de réduire voire d'empêcher le risque de le contracter.

Ce principe n'est pas nouveau: la PrEP protège du VIH comme certains médicaments protègent du paludisme ou comme une pilule contraceptive prévient d'une grossesse non-désirée.

On utilise un seul médicament pour la PrEP du VIH, nommé Truvada. C'est l'association de deux molécules anti-VIH, qui bloquent sa réplication à un stade très

⁸Pr=pré, E=Exposition, P=Prophylaxie, c-à-d traitement préventif pour empêcher une infection de se produire.

précoce de pénétration dans la cellule cible. Ainsi, en cas d'exposition, ils réduisent le risque de contamination [17].

*) Le TPE (Traitement Post Exposition): concerne toute personne qui pense avoir pris un risque pouvant l'amener à être infectée par le VIH, Pour cela, il est important qu'un traitement post-exposition débute très tôt, si possible dans les 4 premières heures et jusqu'à 48 heures après un rapport non protégé par exemple, avant que l'infection ne se déclare et empêche les traitements anti-VIH d'éliminer le virus. Le TPE est administré par un médecin, aux urgences hospitalières, il peut aider le système immunitaire à bloquer la réplication (multiplication) du virus dans les cellules infectées du corps. Les cellules à l'origine infectées pourraient alors mourir naturellement et rapidement, sans reproduire d'autres copies du virus, voir [38].

*) Le vaccin [33]: un nouveau pas a été franchi dans la recherche contre le Sida, (avril 2016). Un anticorps a été découvert qui permet au corps de protéger ses cellules contre le virus lorsqu'il tente de les infecter, Pour la 2e phase de l'essai qui a débuté en novembre 2016, les scientifiques ont recruté 5400 hommes et femmes sud-africains à haut risque, âgés de 18 à 25 ans. Il s'agit de déterminer l'efficacité du vaccin testé. Les résultats définitifs sont attendus dans 5 ans.

Chapitre 2

Analyse du modèle mathématique

Ce chapitre est la première partie de la publication [42].

2.1 Introduction

Les progrès scientifiques récents ont en grande partie augmenté la connaissance de la dynamique de reproduction virale et des réactions immunitaires virales spécifiques. Il existe beaucoup de modèles mathématiques stochastiques et déterministes qui tentent de décrire ces phénomènes définis par des Équations Différentielles Ordinaires linéaires, non-linéaires, avec ou sans retard et considérant de nombreux facteurs parmi les multiples compartiments biologiques possibles avec leurs interactions possibles. Nous renvoyons le lecteur à [11] pour une vue générale plus complète sur la collection de modèles mathématiques utilisés concernant l'infection par le VIH.

2.2 Modélisation

Rappelons que lorsque l'infection par le VIH survient, le virus s'attache à la cellule T CD4⁺, y pénètre puis change son ARN en un ADN grâce à l'enzyme transcriptase inverse présente dans le virus lui-même. Le nouvel ADN s'insère à l'ADN de la cellule humaine grâce à l'enzyme Intégrase, s'en suit alors une étape de multiplication et d'assemblage des différentes protéines du virus qui formeront des virions relâchés par

la cellule hôte par bourgeonnement (voir chapitre 1).

Bien que le mécanisme de prolifération des cellules T soit encore largement inconnu, la plupart des modèles traduisant l'interaction entre le virus VIH-1 et le système immunitaire exhibent un terme source constant représentant le nombre de cellules T CD4⁺ dans le sang, qui est diminué par leur taux de mort naturelle. Dans ces modèles, la dynamique des cellules saines (sans aucune interaction avec le virus) est gouvernée par une équation de la forme: $\dot{S} = \delta - \alpha S$ [37]. Les auteurs dans [40] considèrent un terme logistique pour limiter la prolifération des cellules saines, ce qui donne une équation de la forme: $\dot{S} = \delta - \alpha S + bS(1 - \frac{S}{K})$. D'autres auteurs, [39] par exemple, prennent en compte la saturation du système immunitaire aussi bien par des cellules saines que par les cellules infectées, ce qui donne une équation de la forme: $\dot{S} = \delta - \alpha S + bS(1 - \frac{S+I}{K})$, une étude générale sur ce modèle utilisé pour l'infection par le VIH-1 et une analyse qualitative est donnée dans [11].

Pour notre part, contrairement à nos prédécesseurs, nous avons représenté la dynamique des cellules saines par un comportement logistique en négligeant le terme source, cela nous a permis de prendre en considération le fait que le thymus ou la moelle osseuse peuvent fabriquer de nouvelles cellules saines si nécessaire, au lieu de prétendre que leur nombre est fixé et constant quelque soit l'infection contre laquelle lutte le corps.

On considère alors le modèle mathématique décrivant l'interaction entre le système immunitaire et le virus VIH-1 défini par:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)(1 - \frac{S(t)}{K}) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = -cI(t) + \beta S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -dV(t) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases} \quad (M)$$

où $S(t)$ représente la concentration des cellules T-CD4⁺ saines (pas encore infectées) à l'instant $t \in J = [0, T]$; $I(t)$ représente la concentration des cellules T-CD4⁺ infectées par le virus à l'instant t et $V(t)$ représente la concentration des virus libres circulant dans le sang au même moment, (à l'instant t).

Le paramètre b est le taux de reproduction des cellules saines, K représente le

nombre maximal de cellules immunitaires $CD4^+$ pouvant subsister ensemble, dans les réservoirs du corps humain (comme le thymus) ou circulant dans le sang, appelé capacité milieu du système.

Le paramètre β est un taux constant de cellules saines rencontrant un virus et deviennent infectées, qu'on appelle taux d'infection ou encore force d'infection.

Les paramètres c et d sont les taux de mortalité des cellules infectées et des virus respectivement.

Le paramètre r est le nombre de virus relâchés par une seule cellule infectée durant son laps de temps de vie.

Notre modèle possède un sens biologique si sa solution est non négative à chaque instant t , ce qui se traduit mathématiquement par le fait que le cône positif est positivement invariant par le système (M) , c'est une propriété que vérifie notre système, (nous le montrerons plus tard).

Les conditions initiales sont fixées, on suppose $S_0 \leq K$ et $b < K$ ainsi que $r \gg 1$ pour être réaliste. Tous les paramètres du système sont strictement positifs et résumés dans le tableau qui suit:

Paramètre	Signification	Valeur	Unité	Références
b	Taux de reproduction des cellules saines	0.03	cellules par jour	[15]
K	Capacité d'accueil des cellules saines	10^3	cellules par mm^3	Estimé
c	Taux de mortalité des cellules infectées	0.24	cellules par jour	[15]
β	Taux d'infection	2.4×10^{-5}	mm^3 par jour	[15]
d	Taux de mortalité des virus	2.4	virus par jour	[26]
r	Virus relâchés par une cellule infectée	3000	nombre de virions	[26]

TABLEAU 3: Description des paramètres du système (M) .

2.3 Existence locale et globale et unicité de la solution

Le second membre du modèle (M) étant continûment différentiable sur le cône positif, il est donc localement Lipschitzien sur ce domaine. Le théorème d'existence locale de Cauchy-Lipschitz [25] assure l'existence locale dans ce cas, d'une solution locale unique dans ce domaine.

Ensuite, dans le paragraphe 2.5.1 (lemme 2.1 page 38), nous montrons que les solutions du modèle (M) sont confinées dans un compact du cône positif, ce qui implique l'existence globale d'une solution unique conformément au théorème d'existence globale donné dans [25], (théorème 3.3 pp 94).

Nous sommes intéressé par les solutions positives du modèle.

2.4 Détermination des états d'équilibre

Pour trouver les états d'équilibre de (M) , on doit résoudre le système suivant:

$$\begin{cases} bS(1 - \frac{S}{K}) - \beta SV = 0 & (1) \\ -cI + \beta SV = 0 & (2) \\ -dV + rcI = 0 & (3) \end{cases}$$

On a :

De la première équation, on obtient $S = 0$ ou $b(1 - \frac{S}{K}) - \beta V = 0$

- Si $S = 0$, de (2) on aura $I = 0$ et de (3) on aura $V = 0$, ce qui donne l'origine comme point d'équilibre, $E_0(0, 0, 0)$.
- Si $b(1 - \frac{S}{K}) - \beta V = 0$ alors:

$$S = K \left(1 - \frac{\beta V}{b}\right) \quad (2.1)$$

En tirant I de (3), on trouve:

$$I = \frac{d}{rc} V \quad (2.2)$$

En remplaçant S et I respectivement par (2.1) et (2.2) dans (2), on aura:

$$V = 0 \text{ ou bien } \frac{-d}{r} + \beta K \left(1 - \frac{\beta V}{b}\right) = 0$$

i) Si $V = 0$, on remplace dans (2.1) et (2.2), on trouve $I = 0$ et $S = K$, ce qui donne le deuxième point d'équilibre possible, $E_1(K, 0, 0)$.

ii) Si $\frac{-d}{r} + \beta K \left(1 - \frac{\beta}{b}V\right) = 0$ alors $V = \frac{b}{\beta} \left(1 - \frac{d}{r\beta K}\right)$, en remplaçant dans (2.1) et (2.2), on trouve : $I = \frac{db}{cr\beta} \left(1 - \frac{d}{r\beta K}\right)$, puis $S = \frac{d}{r\beta}$, ce qui nous donne le troisième point d'équilibre: E^* :

$$E^* \left(\frac{d}{r\beta}, \frac{db}{cr\beta} \left(1 - \frac{d}{r\beta K}\right), \frac{b}{\beta} \left(1 - \frac{d}{r\beta K}\right) \right)$$

En résumé, (M) a trois équilibres possibles:

1/ L'équilibre "trivial" $E_0(0, 0, 0)$: il correspond à l'extinction de toutes les cellules (saines, infectées, virus).

2/ L'équilibre dit "sain" $E_1(K, 0, 0)$: il correspond à un corps en bonne santé, où il n'y a aucune infection par le VIH.

3/ L'équilibre dit "endémique", existe si et seulement si $\frac{r\beta K}{d} > 1$ et est donné par:

$$E^*(S^*, I^*, V^*) \text{ avec } S^* = \frac{d}{r\beta}, I^* = \frac{db}{cr\beta} \left(1 - \frac{d}{r\beta K}\right), V^* = \frac{b}{\beta} \left(1 - \frac{d}{r\beta K}\right).$$

Il correspond à une coexistence entre la population des cellules saines, des cellules infectées et des virus.

2.5 Le nombre de reproduction basique R_0

Dans les modèles épidémiologiques, une des questions essentielles qui se pose souvent est la suivante: étant donnés les paramètres du système donné, l'infection va-t-elle se propager ou pas? Et si oui, à quel point sera-t-elle sévère?

Quelques réponses à ces questions sont données grâce à la notion du " Nombre de reproduction basique" noté R_0 , c'est le nombre d'infections secondaires qui apparaissent dans un environnement hôte sain causées par l'introduction d'une seule cellule infectée durant son laps de temps de vie.

R_0 est donc un seuil tel que si $R_0 \leq 1$ alors l'infection disparaît et aucune épidémie ne peut arriver, tandis que si $R_0 > 1$ alors plus d'une infection secondaire est produite après une première contamination. Clairement l'infection va se propager et une épidémie s'en suit.

En suivant la méthodologie dans [13], nous allons calculer le nombre de reproduction basique R_0 associé à notre modèle (M). R_0 est le rayon spectral de la "matrice de la génération suivante".

Pour cela, écrivons (M) comme un modèle épidémiologique avec trois compartiments: S , I et V , sous la forme suivante:

$$\frac{dx}{dt} = F(x) - V(x)$$

où:

$$V(x) = V^-(x) - V^+(x)$$

Où $x = (S, I, V)^T$. et $F, V^-, V^+ : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ sont définies par:

$F(x) = (0, \beta SV, 0)$ est le taux d'apparition de nouvelles cellules infectées dans chaque compartiment.

$V^+(x) = (bS(1 - \frac{S}{K}), 0, rcI)$ est le taux de transfert de cellules dans chaque compartiment, (cellules entrantes).

$V^-(x) = (\beta SV, cI, dV)$ est le taux de transfert de cellules en dehors de chaque compartiment (cellules sortantes).

Notons par $\frac{\partial F}{\partial x}, \frac{\partial V}{\partial x}$ les matrices Jacobiennes de F et V respectivement.

En épidémiologie, la matrice $\frac{\partial F}{\partial x} \left(\frac{\partial V}{\partial x} \right)^{-1}$ prise au point d'équilibre sain E_1 est appelée matrice de la "génération suivante" du modèle considéré [13]; son rayon spectral est -par définition- le nombre de reproduction basique R_0 .

Dans notre cas, on a:

$$\frac{\partial F}{\partial x} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \beta V & 0 & \beta S \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \frac{\partial V}{\partial x} = \begin{pmatrix} \beta V - b(1 - \frac{2S}{K}) & 0 & \beta S \\ 0 & c & 0 \\ 0 & -rc & d \end{pmatrix}$$

Ces matrices calculées au point $E_1 = (K, 0, 0)$, donnent :

$$\frac{\partial F}{\partial x} |_{E_1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta K \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ et } \frac{\partial V}{\partial x} |_{E_1} = \begin{pmatrix} b & 0 & \beta K \\ 0 & c & 0 \\ 0 & -rc & d \end{pmatrix}$$

$$\left(\frac{\partial V}{\partial x} \right)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{b} & \frac{-r\beta K}{bd} & \frac{-\beta K}{bd} \\ 0 & \frac{1}{c} & 0 \\ 0 & \frac{r}{d} & \frac{1}{d} \end{pmatrix}$$

Donc:

$$\frac{\partial F}{\partial x} \left(\frac{\partial V}{\partial x} \right)^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r\beta K}{d} & \frac{\beta K}{d} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Qui admet le polynôme caractéristique suivant:

$$Q(\lambda) = -\lambda^2 \left(\lambda - \frac{r\beta K}{d} \right)$$

Et les valeurs propres associées:

$$\lambda_{1,2} = 0, \lambda_3 = \frac{r\beta K}{d}$$

Le rayon spectral de la matrice de génération suivante $\frac{\partial F}{\partial x} \left(\frac{\partial V}{\partial x} \right)^{-1}$ est $\frac{r\beta K}{d}$.

On déduit alors le nombre de reproduction basique R_0 pour le modèle (M) :

$$R_0 = \frac{r\beta K}{d}$$

Dans la section qui suit, on démontre que la stabilité de notre modèle (M) est largement influencée par les valeurs que peut prendre le nombre R_0 .

2.6 Etude de la stabilité locale des points d'équilibre

Notons par $J(E)$ la matrice Jacobienne du système (M) en un point quelconque noté $E(S, I, V)$:

$$J(E) = \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V & 0 & -\beta S \\ \beta V & -c & \beta S \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

On propose le résultat suivant:

Proposition 2.1

a) E_0 est un point selle instable, avec une variété stable bidimensionnelle et une variété instable unidimensionnelle.

b) E_1 est localement asymptotiquement stable si $R_0 < 1$ et un point selle instable, (avec une variété stable bidimensionnelle et une variété instable unidimensionnelle), si $R_0 > 1$.

c) E^* (quand il existe i.e si $R_0 > 1$), est un point localement asymptotiquement stable si et seulement si $1 < R_0 < R$ avec

$$R = \frac{2b(c+d)}{-[(c+d)^2 + cd] + \sqrt{[(c+d)^2 + cd]^2 + 4bcd(c+d)}}. \quad (2.3)$$

Preuve

a) Etude de la stabilité locale au point $E_0(0, 0, 0)$

La matrice Jacobienne en ce point est donnée par :

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} b & 0 & 0 \\ 0 & -c & 0 \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de cette matrice sont : $\lambda_1 = b > 0$, $\lambda_2 = -c$ et $\lambda_3 = -d$.

Donc l'équilibre trivial E_0 est un point selle, avec une variété stable bidimensionnelle et une variété instable unidimensionnelle.

b) Etude de la stabilité locale au point $E_1(K, 0, 0)$

La matrice Jacobienne en ce point est donnée par:

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -b & 0 & -\beta K \\ 0 & -c & \beta K \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

Et son polynôme caractéristique est :

$$p(\lambda) = -(b + \lambda)[\lambda^2 + (c + d)\lambda + cd - rc\beta K]$$

Qui admet $\lambda_1 = -b$ comme une racine réelle négative.

En utilisant le critère de Routh-Hurwitz (voir [32]), E_1 est localement asymptotiquement stable ssi $cd - rc\beta K > 0$, ou, de manière équivalente:

$$cd \left(1 - \frac{r\beta K}{d}\right) > 0$$

Donc, si $R_0 < 1$, E_1 est localement asymptotiquement stable et si $R_0 > 1$, E_1 devient un point selle avec une variété stable bidimensionnelle et une variété instable unidimensionnelle.

c) Etude de la stabilité locale au point $E^*(S^*, I^*, V^*)$

Nous avons déjà observé que E^* existe si et seulement si $R_0 > 1$; nous allons donner, dans ce qui suit, les conditions nécessaires et suffisantes sur les paramètres du système (M) pour lesquelles E^* est localement asymptotiquement stable, on a:

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} \frac{-bd}{r\beta K} & 0 & -\frac{d}{r} \\ b(1 - \frac{d}{r\beta K}) & -c & \frac{d}{r} \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

En remplaçant $\frac{d}{r\beta K}$ par $\frac{1}{R_0}$, on trouve:

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} \frac{-b}{R_0} & 0 & -\frac{d}{r} \\ b(1 - \frac{1}{R_0}) & -c & \frac{d}{r} \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

Dont le polynôme caractéristique est donné par:

$$p(\lambda) = -\left[\lambda^3 + \left(c + d + \frac{b}{R_0}\right)\lambda^2 + \frac{b(c+d)}{R_0}\lambda + cdb\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\right]$$

Comme $R_0 > 1$, tous les coefficients de $p(\lambda)$ sont négatifs.

Utilisons le critère de stabilité de Routh-Hurwitz (rappelé en annexe). Selon ce critère le point endémique est localement asymptotiquement stable si et seulement si l'inégalité suivante :

$$\left(c + d + \frac{b}{R_0}\right)\frac{b(c+d)}{R_0} > cdb\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$$

est vérifiée.

Le réel b étant positif, considérons

$$\Delta = \left(c + d + \frac{b}{R_0}\right)\frac{(c+d)}{R_0} - cd\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$$

Et étudions son signe en fonction de $\rho = \frac{1}{R_0}$.

Posons (pour simplifier) $A = c + d$, $B = cd$, maintenant:

$$\Delta = bA\rho^2 + (A^2 + B)\rho - B$$

Δ est un trinôme de degré 2 en ρ , de discriminant strictement positif:

$$\blacktriangle = (A^2 + B)^2 + 4bBA$$

et les deux racines:

$$\rho_1 = \frac{-(A^2 + B) - \sqrt{\blacktriangle}}{2bA} \quad \text{et} \quad \rho_2 = \frac{-(A^2 + B) + \sqrt{\blacktriangle}}{2bA}$$

ρ_1 est strictement négatif, en revanche, ρ_2 est strictement positif, (car $4bBA > 0$).

La condition nécessaire et suffisante pour que Δ soit positif est que:

$$\rho_2 < \rho < 1$$

Notre condition s'écrit donc de façon équivalente:

$$\frac{1}{\rho_2} > R_0 > 1$$

En posant $R = \frac{1}{\rho_2}$, nous obtenons le point c) de la proposition. ■

Remarque 2.1 *Le cas $R_0 = 1$ n'est pas considéré ici car dans ce cas il se ramène à $E^* = E_1$. Résumons:*

**) Si $0 < R_0 < 1$, nous avons deux équilibres, le premier (E_0) instable et le second (E_1) localement asymptotiquement stable.*

**) Si $1 < R_0$, le premier point d'équilibre (E_0) est instable, le deuxième point d'équilibre (E_1) est instable et on a l'existence d'un troisième point d'équilibre (E^*) localement asymptotiquement stable pour $1 < R_0 < R$.*

**) Si $R < R_0$, les trois points d'équilibre (E^*) sont instables.*

2.7 Etude des dynamiques globales

2.7.1 Quelques propriétés

Nous présentons dans cette section quelques propriétés que vérifie le modèle (M), qui nous seront utiles pour l'étude de la stabilité globale des points d'équilibre sain et endémique. Des rappels des définitions et des notions utilisées dans cette section ainsi que leurs références sont données en annexe.

a) Le modèle (M) est dissipatif

Dans cette section, nous étudions le comportement global du système (M), le lemme ci-dessous concerne la dissipativité de (M):

Lemme 2.1

1. *Le cône positif est positivement invariant par (M).*
2. *Il existe des constantes strictement positives m_1, m_2 indépendantes des conditions initiales telles que le compact:*

$$\Gamma = \{(S, I, V) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq S \leq K, 0 \leq I \leq m_1, 0 \leq V \leq m_2\}.$$

est positivement invariant et attire toutes les trajectoires qui démarrent dans le cône positif.

Preuve

1. Considérons le cône positif

$$M = \mathbb{R}_+^3 = \{(S, I, V) \in \mathbb{R}^3 / S \geq 0, I \geq 0, V \geq 0\}$$

Dans lequel, les inégalités suivantes sont vérifiées:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} & \Big|_{S=0} = 0 \\ \frac{dI}{dt} & \Big|_{I=0} = \beta SV \geq 0 \\ \frac{dV}{dt} & \Big|_{V=0} = rcI \geq 0 \end{aligned}$$

Ceci montre que le champ de vecteurs se dirige vers l'intérieur de $\mathbb{R}_+^3, \forall t \geq 0$, alors chaque trajectoire qui commence dans \mathbb{R}_+^3 ne quitte pas ce cône à n'importe quel instant positif (postérieur à l'instant initial), donc le cône positif est bien *positivement invariant*.

2. Pour la bornitude supérieure des solutions, puisque $\beta S(t)V(t) \geq 0, \forall t \geq 0$, on aura d'après la première équation du système (M):

$$\frac{dS(t)}{dt} \leq bS(t) \left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) \quad (2.4)$$

La solution de l'équation $\dot{S} = bS(t) \left(1 - \frac{S(t)}{K}\right)$ est donnée explicitement par:

$$S(t) = \frac{S_0 K}{S_0 + (K - S_0) e^{-bt}}$$

Cette expression montre que la densité de la population de ce modèle tend vers K , quand $t \rightarrow +\infty$, par comparaison, on arrive à:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} S(t) \leq K$$

Ensuite, en sommant les deux premières équations du modèle (M), on trouve:

$$\dot{S} + \dot{I} = bS \left(1 - \frac{S}{K}\right) - cI$$

La fonction logistique admet un maximum $M = \frac{bK}{4}$, donc

$$\dot{S} + \dot{I} \leq M - cI \quad (2.5)$$

D'où:

$$\left(\dot{S} + \dot{I} \right) + c(S + I) \leq M + cS$$

Ce qui fait que :

$$\left(\dot{S} + \dot{I} \right) + c(S + I) \leq M + cK$$

On pose $m' = M + cK > 0$ et $W = S + I$, on trouve:

$$\dot{W} + cW \leq m'$$

Par comparaison, on arrive à:

$$\forall t \geq 0, \quad W(t) \leq \frac{m'}{c} + \left(W_0 - \frac{m'}{c} \right) e^{-ct}$$

Ce qui fait que:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} W(t) \leq \frac{m'}{c}$$

On en conclut donc que $S + I$ est borné, ce qui implique la bornitude de I , donc:

$$\exists m_1 > 0 / \forall t \geq 0, I(t) \leq m_1.$$

ou alors:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} I(t) \leq m_1$$

Maintenant, en remplaçant dans la troisième équation du système (M), on obtient $\dot{V} + dV \leq rcm_1$.

Par comparaison, on obtient:

$$\forall t \geq 0, \quad V(t) \leq \frac{rcm_1}{d} + \left(V_0 - \frac{rcm_1}{d} \right) e^{-dt}$$

Il s'en suit que:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) \leq \frac{rcm_1}{d}$$

En posant $m_2 = \frac{rcm_1}{d}$, on arrive à:

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} S(t) \leq K, \quad \limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) \leq m_1, \quad \limsup_{t \rightarrow +\infty} V(t) \leq m_2$$

On définit maintenant l'ensemble:

$$\Gamma = \{(S, I, V) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq S \leq K, 0 \leq I \leq m_1, 0 \leq V \leq m_2\}.$$

Toutes les solutions de (M) qui démarrent dans \mathbb{R}_+^3 sont confinées dans Γ .

L'ensemble Γ est **compact** et **positivement invariant** par rapport au système (M) , (puisque'il attire toutes les solutions de (M) qui démarrent dans le cône positif), il est donc **attractant**, ce qui fait que le modèle (M) est **dissipatif**. ■

b) Le modèle (M) est compétitif

Pour un rappel sur les systèmes coopératifs et compétitifs, voir l'annexe.

Lemme 2.2

Soit le cône *polyhedral*¹ suivant:

$$C = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 / x \geq 0, z \geq 0, y \leq 0\},$$

(M) est compétitif par rapport au cône C .

Preuve

Il suffit d'effectuer le changement de variables $I \rightarrow -I$ pour avoir le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)(1 - \frac{S(t)}{K}) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = cI(t) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -dV(t) - rcI(t) \end{cases}$$

Qui a pour matrice Jacobienne la matrice suivante:

$$\tilde{J}(E) = \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V & 0 & -\beta S \\ -\beta V & c & -\beta S \\ 0 & -rc & -d \end{pmatrix}$$

$\tilde{J}(E)$ est une matrice de Metzler (c'est-à-dire, une matrice dont les termes hors diagonaux sont tous non positifs sur C) ce qui veut dire que le système est compétitif par rapport au cône C , d'après [31, 49]. ■

¹Polyhédral veut dire intersection d'une famille finie de demi espaces.

Remarque 2.2 Dans [31], on montre que les systèmes compétitifs de dimension 3 possèdent la propriété de Poincaré-Bendixson.

c) Le modèle (M) est uniformément persistant

Dans le but de prouver la persistance uniforme du modèle (M) quand $R_0 > 1$, (c'est-à-dire lorsque le point endémique existe), on a besoin de quelques définitions de la théorie des systèmes dynamiques, elles sont rappelées en annexe, mais nous donnons ici la définition fondamentale suivante, ainsi que le lemme qui va nous permettre de caractériser cette propriété pour notre système:

Définition 2.1

$$\text{Soit le système } (M) \begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ x(0) = x_0 \end{cases}.$$

(M) est dit uniformément persistant si: $\exists \varepsilon > 0$ tel que, pour toutes les solutions $x(t, x_0)$ de ce système qui démarrent au point x_0 on ait:

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \|x(t, x_0)\| \geq \varepsilon$$

Soit (M, d) un espace métrique, qui peut être écrit comme la réunion de deux sous espaces disjoints M_1 et M_2 :

$$M = M_1 \cup M_2, \quad \text{et} \quad M_1 \cap M_2 = \emptyset$$

Lemme 2.3 [51]

Supposons que M_1 est un sous ensemble ouvert de M et que le semiflot $\Phi : [0, \infty[\times M_1 \rightarrow M_1$ qui vérifie:

$$\Phi_t \circ \Phi_s = \Phi_{t+s}, \quad t, s \geq 0, \quad \Phi_0(x) = x, \forall x \in M_1$$

est dissipatif, on pose:

$$\begin{aligned} A_\partial &= \bigcup_{y \in Y} \omega(y) \text{ où } \omega(y) \text{ est l'ensemble } \omega\text{-limite des solutions qui commencent en } y. \\ Y &= \{x \in M_2, \Phi_t(x) \in M_2, \forall t > 0\} \end{aligned}$$

Si A_∂ admet un recouvrement acyclique isolé $\bigcup_{i=1}^n P_i$ tel que chaque P_i $i = 1, \dots, n$ est un répulseur faible de M_1 , alors M_2 est un répulseur uniforme fort de M_1 . (Voir les définitions des répulseurs faibles et forts en annexe).

Proposition 2.2

Dans ce qui suit, on note par x le point (S, I, V) et par $x(t, x_0)$ la solution de (M) qui démarre en $x_0(S_0, I_0, V_0)$.

Si $R_0 > 1$, alors le système (M) est uniformément persistant dans Γ , i.e.:

$$\exists \varepsilon > 0 \text{ indépendant des conditions initiales tel que } \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t, x_0) \geq \varepsilon$$

Preuve

Appliquons le lemme donné en [51] (et rappelé en annexe).

Posons $M = \{(S, I, V) \in \mathbb{R}^3 : S \geq 0, I \geq 0, V \geq 0\}$ le cône positif de \mathbb{R}^3 et écrivons $M = M_1 \cup M_2$ où : $M_1 = \overset{\circ}{M}$ et $M_2 = \partial M$, précisons que $M_1 \cap M_2 = \emptyset$.

Notons par $\omega(x_0)$ l'ensemble oméga-limite des solutions de (M) démarrant en un point $x_0(S_0, I_0, V_0) \in M$. On doit en premier lieu identifier l'ensemble suivant:

$$A_\partial = \bigcup_{x_0 \in Y} \omega(x_0) \text{ où } Y = \{x_0 \in M_2, \text{ tel que } x(t, x_0) \in M_2, \forall t > 0\}$$

C'est l'ensemble de tous les points ω -limites des solutions qui démarrent sur le bord du cône positif et qui y restent pour toujours.

1. **Cas 1:** $S_0 = 0$, ($\forall I_0$ et V_0), cette valeur initiale, combinée avec le fait que $\dot{S} \leq bS(1 - \frac{S}{K})$ donne la solution triviale $S(t) \equiv 0$, en remplaçant dans la deuxième équation du système (M) , on aura: $\dot{I} = -cI$ dont la solution est $I(t) = I_0 e^{-ct}$ donc $I(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0$, puis en remplaçant dans la troisième équation du système (M) , on obtient $\dot{V} + dV = rcI$.

Soit $\varepsilon > 0$, il existe alors un $t_1 > 0$: assez grand tel que $\forall t > t_1$ on a $I(t) \leq \varepsilon$.

Donc $\forall t > t_1$ on a $\dot{V}(t) + dV(t) \leq rc\varepsilon$.

Par comparaison, on obtient:

$$V(t) \leq \frac{rc\varepsilon}{d} + \left(V_0 - \frac{rc\varepsilon}{d}\right) e^{-dt}$$

Le ε pouvant être choisi aussi petit que l'on veut, on conclut que $V(t) \rightarrow 0$, quand $t \rightarrow \infty$.

Remarque: ce cas dit que s'il n'y a aucune cellule saine au départ, alors il n'y aura jamais aucune cellule saine et donc aucune infection possible. Dans ce cas, le point oméga limite se réduit à l'origine $\{E_0\}$.

2. **Cas 2:** $S_0 \neq 0$, $I_0 = 0$ et $V_0 = 0$, là, de la première équation du modèle (M), on obtient $S(t) \rightarrow K$ quand $t \rightarrow \infty$, puis, de la deuxième et la troisième équation de notre modèle, on obtient:

$$\begin{aligned} \dot{I} + \dot{V} &= c(r-1)I + (\beta S - d)V \\ &\leq c(r-1)I + (\beta K - d)V \end{aligned}$$

On arrive donc à :

$$\dot{I} + \dot{V} \leq \alpha(I + V)$$

où $\alpha = \max(c(r-1), (\beta K - d))$. Ce qui fait que $(I + V) \leq (I_0 + V_0)e^{-\alpha t}$, on obtient finalement : $I(t) = V(t) = 0, \forall t \geq 0$.

Remarque: biologiquement, cela correspond à un corps sain sans aucune infection par le VIH. Dans ce cas, le point oméga limite se réduit à $\{E_1\}$.

En combinant les deux cas, on conclut que Y est la réunion du plan d'équation $S = 0$ et de l'axe des saines d'équation $I = V = 0$. En plus,

$$A_\partial = \{E_0\} \cup \{E_1\}.$$

Par conséquent, les ensembles $\{E_1\}$ et $\{E_0\}$ forment un recouvrement de points isolés et acycliques de A_∂ , (ne pas oublier qu'ici $R_0 > 1$ donc $\{E_1\}$ et $\{E_0\}$ sont hyperboliques, donc isolés et acycliques parce qu'il n'y a clairement aucune chaîne fermée dans M_2 qui relie E_i à lui-même, pour $i = 0, 1$).

Il reste à prouver que $\{E_0\}$ et $\{E_1\}$ sont des répulseurs faibles de M_1 c'est-à-dire que:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} d(x(t, x_0), E_i) > 0, \quad \forall x_0 \in M_1, i = 0, 1 \quad (2.6)$$

1. Pour $\{E_0\}$

On montre que $\forall x_0 \in M_1, \limsup_{t \rightarrow \infty} d(x(t, x_0), E_0) > 0$, en raisonnant par l'absurde, supposons qu'il existe un point $\hat{x} \in M_1$ et une solution $\hat{x}(t, \hat{x})$ qui démarre en ce point telle que $\hat{x}(t, \hat{x}) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0$, c'est-à-dire que:

$$(\hat{S}(t), \hat{I}(t), \hat{V}(t)) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} (0, 0, 0).$$

De la première équation du modèle (M) , on obtient:

$$\frac{d(\ln \hat{S})}{dt} = b \left(1 - \frac{\hat{S}}{K} \right) - \beta \hat{V}$$

Donc, il existe un $\tilde{t} > 0$ tel que: $\forall t > \tilde{t}, \frac{d(\ln \hat{S})}{dt} \simeq b \geq 0$, (puisque \hat{S} et $\hat{V} \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0$). Cela veut dire que $\hat{S} \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} +\infty$, ce qui est une contradiction, d'où le résultat.

2. Pour $\{E_1\}$: adoptons une approche différente du premier cas, mais tout d'abord, on propose le résultat suivant:**Lemme:**

Si

$$W^S(E_1) \cap M_1 = \emptyset \tag{2.7}$$

Alors

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} d(x(t, x_0), E_1) > 0, \quad \forall x_0 \in M_1 \tag{2.8}$$

Où $W^S(E_1)$ représente la variété stable de E_1 .

Preuve du lemme:

Raisonnons encore par l'absurde et supposons que (2.7) est vérifiée, mais que (2.8) n'est pas vérifiée pour une certaine solution $x(t, \hat{x}_0)$ partant du point $\hat{x}_0 \in M_1$, or le cône positif est positivement invariant, il vient:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} d(x(t, \hat{x}_0), E_1) = \liminf_{t \rightarrow \infty} d(x(t, \hat{x}_0), E_1) = 0$$

Et donc:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t, \hat{x}_0) = E_1$$

Ce qui est clairement impossible si (2.7) est vérifiée.

Maintenant, pour prouver que (2.7) est vérifiée, procédons au calcul effectif de la variété stable associée au point d'équilibre sain E_1 . Calculons alors les vecteurs propres associés aux valeurs propres strictement négatives de la matrice Jacobienne prise au point d'équilibre sain E_1 :

Rappelons que lorsque $R_0 > 1$, nous avons deux valeurs propres négatives: $(-b)$ et une deuxième qu'on notera (λ_-) , Où:

$$\lambda_- = \frac{-(c+d) - \sqrt{\Delta}}{2} \text{ et } \Delta = (c+d)^2 - 4(cd - rc\beta K)$$

$W^S(E_1)$ est engendrée par les deux vecteurs propres:

$$v_{(-b)} = (1, 0, 0)^T \text{ et } v_{\lambda_-} = \left(-\frac{\lambda_- + c}{\lambda_- + b}, 1, \frac{rc}{\lambda_- + d} \right)^T.$$

puisque $(\lambda_- + d)$ reste négative, v_{λ_-} pointe en dehors du cône positif, donc $W^S(E_1)$ ne peut pas rentrer en son intérieur et donc $W^S(E_1) \cap M_1 = \emptyset$.

Nous avons un recouvrement isolé et acyclique de A_∂ par des sous ensembles de M_2 qui sont des répulseurs faibles de M_1 . Donc M_2 est un répulseur uniforme fort de M_1 (voir [51] ou l'annexe), de là s'en suit la persistance uniforme du système (M) . ■

Remarque 2.3

La persistance uniforme du modèle (M) veut dire biologiquement que l'infection par le VIH-1 est CHRONIQUE. Les espèces ne vont pas vers l'extinction.

2.7.2 Stabilité globale au point d'équilibre sain

Théorème 2.1

Le point d'équilibre sain $E_1(K, 0, 0)$ est globalement asymptotiquement stable dans Γ si $R_0 < 1$.

Preuve

Pour cette démonstration, nous allons utiliser le principe d'invariance de LaSalle (voir l'annexe), considérons encore le domaine:

$$\Gamma = \{(S, I, V) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq S \leq K, 0 \leq I \leq m_1, 0 \leq V \leq m_2\}.$$

Et soit la fonction:

$$\mathcal{L}(S, I, V) = \alpha_1(S - K) - \alpha_1 K \ln\left(\frac{S}{K}\right) + \alpha_2 I + \alpha_3 V$$

Où α_1, α_2 et α_3 sont des constantes strictement positives à définir dans les étapes suivantes.

Remarquons que $\mathcal{L}(S, I, V)$ prend la valeur zéro au point d'équilibre $E_1(K, 0, 0)$ et qu'elle est toujours strictement positive pour tous les autres points de Γ , en effet, puisque $S \leq K$, alors les premiers termes de \mathcal{L} vont s'écrire:

$$\begin{aligned} & \alpha_1(S - K) - \alpha_1 K \ln\left(\frac{S}{K}\right) \\ = & \alpha_1 K \left(\frac{S}{K} - 1 - \ln\left(\frac{S}{K}\right) \right) \end{aligned}$$

Une simple étude de la fonction: $\Lambda(\mu) = \mu - 1 - \ln(\mu)$ avec $\mu \leq 1$ nous assure le résultat.

\mathcal{L} est donc une fonction définie positive sur Γ .

La différentiation de \mathcal{L} par rapport à t le long des solutions de (M) donne :

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{L}}{dt} &= \alpha_1 \dot{S} - \alpha_1 K \frac{\dot{S}}{S} + \alpha_2 \dot{I} + \alpha_3 \dot{V} \\ &= \alpha_1 \frac{\dot{S}}{S} (S - K) + \alpha_2 \dot{I} + \alpha_3 \dot{V} \\ &= \alpha_1 \left[b \left(1 - \frac{S}{K}\right) - \beta V \right] (S - K) + \alpha_2 [-cI + \beta SV] + \alpha_3 [-dV + rcI] \\ &= \alpha_1 \left[-\frac{b}{K} (S - K)^2 \right] - \alpha_1 \beta V (S - K) + \alpha_2 \beta SV - \alpha_2 cI + \alpha_3 rcI - \alpha_3 dV \\ &= -\frac{b}{K} \alpha_1 (S - K)^2 - \alpha_1 \beta V S + \alpha_1 \beta V K + \alpha_2 \beta SV - \alpha_2 cI + \alpha_3 rcI - \alpha_3 dV \\ &= -\frac{b}{K} \alpha_1 (S - K)^2 - (\alpha_1 - \alpha_2) \beta V S - (\alpha_3 d - \alpha_1 \beta K) V - c(\alpha_2 - \alpha_3 r) I \end{aligned}$$

Une condition suffisante pour que $\dot{\mathcal{L}}$ soit négative est que:

$$\begin{cases} (\alpha_1 - \alpha_2) \geq 0 \\ (\alpha_3 d - \alpha_1 \beta K) \geq 0 \\ (\alpha_2 - \alpha_3 r) \geq 0 \end{cases}$$

Ou alors:

$$\begin{cases} \alpha_1 \geq \alpha_2 \\ \alpha_1 \leq \frac{d}{\beta K} \alpha_3 \\ \alpha_2 \geq \alpha_3 r \end{cases}$$

Les constantes positives α_1, α_2 et α_3 peuvent alors être arbitrairement choisies de façon à vérifier:

$$0 < \alpha_3 r \leq \alpha_2 \leq \alpha_1 \leq \frac{d}{\beta K} \alpha_3$$

Ceci n'est possible que si $\alpha_3 r < \frac{d}{\beta K} \alpha_3$ c'est-à-dire que si $R_0 < 1$.

En plus, le plus grand ensemble invariant dans l'espace des $\{(S, I, V) \in \Gamma / \dot{\mathcal{L}}(S, I, V) = 0\}$ est $\{E_1\}$.

Le principe d'invariance de LaSalle [28] (voir rappel en annexe) implique que toute solution dans Γ converge vers E_1 .

L'attractivité globale de E_1 avec sa stabilité locale démontrée dans la section précédente donne sa stabilité asymptotique globale. ■

2.7.3 Stabilité globale au point d'équilibre chronique

Nous allons maintenant étudier la stabilité globale du point chronique E^* , en utilisant le critère de la mesure de Lozinskii [30, 31] et les propriétés déjà établies de notre modèle (M) , nous proposons le résultat suivant:

Théorème 2.2

1. Pour $1 < R_0 < R$, (où R est donné par l'expression (2.3)), le point d'équilibre chronique E^* du modèle (M) est globalement asymptotiquement stable par rapport aux solutions qui ne démarrent pas sur l'ensemble

$$Y = \{(S, I, V) / S = 0 \text{ ou bien } I = V = 0\}.$$

2. De plus, quand $R_0 > R$, le point d'équilibre chronique E^* du modèle (M) est instable et des solutions périodiques apparaissent dont au moins une est orbitalement asymptotiquement stable.

Preuve

De la section précédente, on sait que le système (M) possède un point d'équilibre unique E^* à l'intérieur du cône positif M_1 , ce dernier est -rappelons le - positivement invariant, donc l'ensemble oméga-limite des solutions ne démarrant pas sur l'ensemble:

$$Y = \{(S, I, V) / S = 0 \text{ ou bien } I = V = 0\}$$

est inclus dans M_1 . On affirme que les seuls ensembles oméga-limite possibles des solutions ne démarrant pas sur Y sont soit $\{E^*\}$, soit des orbites périodiques non triviales. En effet: si un ensemble oméga-limite d'une solution (ne démarrant pas sur Y) ne contient pas E^* , alors il ne peut contenir un autre point d'équilibre, puisque E^* est unique dans M_1 . Donc, conformément à l'extension du théorème de Poincaré-Bendixson pour les systèmes compétitifs [49], il doit être une orbite périodique non triviale.

D'un autre coté, si un ensemble oméga-limite contient E^* alors il est égal à $\{E^*\}$, car dans ce cas E^* est localement asymptotiquement stable.

1. Nous montrons maintenant que si E^* est localement asymptotiquement stable, alors, il l'est aussi globalement. Utilisons pour cela le théorème 3.5, p 1079 de [30], que nous rapellons dans ce qui suit:

D'après la section précédente, les hypothèses suivantes sont vérifiées:

(A1) E^* est le seul équilibre de (M) dans M_1 quand $R_0 > 1$.

(A2) M_1 est simplement connexe.²

(A3) Grâce à la persistance uniforme de (M) , il existe un ensemble compact et absorbant $\bar{\Gamma} = \{(S, I, V) \in \mathbb{R}^3 : \varepsilon \leq S \leq K, \varepsilon \leq I \leq m_1, \varepsilon \leq V \leq m_2\} \subset M_1$, avec $\varepsilon > 0$ assez petit.

Ce sont les hypothèses du théorème 3.5, p 1079 de [30]. Cependant, il reste à trouver une fonction matricielle $x \rightarrow A(x)$ à valeurs réelles, d'ordre (3×3) , qui est C^1 dans M_1 , une norme vectorielle $|\cdot|$ sur \mathbb{R}^3 et une mesure de Lozinskii (voir rappel en annexe) μ définie par rapport à $|\cdot|$ telles que la quantité \bar{q}_2 donnée par:

$$\bar{q}_2 = \limsup_{t \rightarrow \infty} \sup_{x_0 \in \bar{\Gamma}} \frac{1}{t} \int_0^t \mu(B(x(s, x_0))) ds \quad (2.9)$$

soit strictement négative, où B est la matrice définie par:

$$B = A_f A^{-1} + A J^{[2]} \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right) A^{-1} \quad (2.10)$$

²Un ensemble est simplement connexe si chaque lacet, c'est à dire un chemin continu et fermé, tracé dans cet ensemble, peut être réduit par homotopie (c'est à dire continûment) à un point.

A_f est la matrice obtenue en remplaçant chaque entrée a_{ij} dans A par sa dérivée suivant la direction de f , $\frac{\partial a_{ij}}{\partial x} f$ (ou d'une manière équivalente $A_f = (DA)(f)$) et $J^{[2]} \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)$ est la matrice additive composée seconde de $\frac{\partial f}{\partial x}$, (voir l'annexe pour une définition des matrices composées additives secondes).

Rappelons la Jacobienne de notre modèle:

$$J = \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V & 0 & -\beta S \\ \beta V & -c & \beta S \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

Calculons maintenant la matrice additive composée seconde $J^{[2]}$ de la matrice Jacobienne de (M) :

$$J^{[2]} = \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V - c & \beta S & \beta S \\ rc & b - \frac{2b}{K}S - \beta V - d & 0 \\ 0 & \beta V & -c - d \end{pmatrix}$$

Choisissons ensuite:

$$A(S, I, V) = \text{diago} \left(1, \frac{I}{V}, \frac{I}{V} \right) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{I}{V} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{I}{V} \end{pmatrix}$$

Donc: $A^{-1} = \text{diago} \left(1, \frac{V}{I}, \frac{V}{I} \right)$ et $A_f = \text{diago} \left(0, \left(\frac{I}{V} \right)_f, \left(\frac{I}{V} \right)_f \right)$, où $\left(\frac{I}{V} \right)_f$ est la dérivée de $\frac{I}{V}$ dans la direction de f .

Ce qui fait que:

$$A_f A^{-1} = \text{diago} \left(0, \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f, \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f \right)$$

$$\text{et: } AJ^{[2]} = \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V - c & \beta S & \beta S \\ rc \frac{I}{V} & \frac{I}{V} (b - \frac{2b}{K}S - \beta V - d) & 0 \\ 0 & \frac{I}{V} (\beta V) & \frac{I}{V} (-c - d) \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned} B &= A_f A^{-1} + AJ^{[2]} A^{-1} \\ &= \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V - c & \beta S \frac{V}{I} & \beta S \frac{V}{I} \\ rc \frac{I}{V} & b - \frac{2b}{K}S - \beta V - d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f & 0 \\ 0 & \beta V & -c - d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f \end{pmatrix} \end{aligned}$$

La matrice B peut être écrite sous forme bloc:

$$B = \begin{pmatrix} B_{11} & B_{12} \\ B_{21} & B_{22} \end{pmatrix}$$

Où:

$$B_{11} = \left(b - \frac{2b}{K}S - \beta V - c \right), \quad B_{12} = \left(\beta S \frac{V}{I} \quad \beta S \frac{V}{I} \right),$$

$$B_{21} = \begin{pmatrix} rc \frac{I}{V} \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad B_{22} = \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V - d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f & 0 \\ \beta V & -c - d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f \end{pmatrix}.$$

Soit $\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \end{pmatrix}$ un vecteur quelconque de \mathbb{R}^3 , choisissons une norme dans \mathbb{R}^3 définie par: $\left| \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \end{pmatrix} \right| = \max \{ |a_{11}|, |a_{12}| + |a_{13}| \}$ et soit μ sa mesure de Lozinskii correspondante.

On a l'estimation suivante donnée dans [30]:

$$\mu(B) \leq \max \{ g_1, g_2 \}$$

Où:

$$g_1 = B_{11} + |B_{12}| \quad \text{et} \quad g_2 = |B_{21}| + \mu_1(B_{22})$$

Avec μ_1 est la mesure de Lozinskii des matrices carrées de dimension (2×2) , induite par la norme l_1 dans \mathbb{R}^2 .

Comme dans notre cas:

$$B_{11} = b - \frac{2b}{K}S - \beta V - c, \quad |B_{12}| = \beta S \frac{V}{I}, \quad |B_{21}| = rc \frac{I}{V},$$

$$\begin{aligned} \text{et } \mu_1(B_{22}) &\leq \max \left\{ b - \frac{2b}{K}S - d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f, -c - d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f \right\} \\ &\leq -d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f + \max \left\{ b - \frac{2b}{K}S, -c \right\}. \end{aligned}$$

Donc:

$$\begin{cases} g_1 = b - \frac{2b}{K}S - \beta V - c + \beta S \frac{V}{I} \\ g_2 \leq rc \frac{I}{V} - d + \frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f + \max \{ b - \frac{2b}{K}S, -c \} \end{cases} \quad (2.11)$$

Or:

$$\frac{V}{I} \left(\frac{I}{V} \right)_f = \frac{V}{I} \left(\frac{\dot{I}V - V\dot{I}}{V^2} \right) = \frac{\dot{I}}{I} - \frac{\dot{V}}{V} \quad (2.12)$$

Des équations (2) et (3) du système (M), on a:

$$\begin{cases} \beta \frac{SV}{I} = \frac{\dot{I}}{I} + c \\ rc \frac{I}{V} = \frac{\dot{V}}{V} + d \end{cases} \quad (2.13)$$

En remplaçant (2.12) et (2.13) dans (2.11), on obtient:

$$\begin{cases} g_1 = b - \frac{2b}{K}S - \beta V - c + \frac{\dot{I}}{I} + c \\ g_2 \leq \frac{\dot{V}}{V} + d - d + \frac{\dot{I}}{I} - \frac{\dot{V}}{V} + \max \{b(1 - \frac{2}{K}S), -c\} \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} g_1 = \frac{\dot{I}}{I} + b(1 - \frac{2}{K}S) - \beta V \\ g_2 \leq \frac{\dot{I}}{I} + \max \{b(1 - \frac{2}{K}S), -c\} \end{cases}$$

Pour t assez grand, on a : $b(1 - \frac{2}{K}S) \leq -\varepsilon' < 0$.

Puis, la persistance uniforme du modèle (M) implique qu'il existe un $\varepsilon > 0$ tel que $V \geq \varepsilon$.

Ce qui veut dire que:

$$\begin{cases} g_1 \leq \frac{\dot{I}}{I} - \gamma_1 \quad \text{où } \gamma_1 = \varepsilon' + \beta\varepsilon > 0 \\ g_2 \leq \frac{\dot{I}}{I} - \gamma_2 \quad \text{où } \gamma_2 = \min \{\varepsilon', c\} > 0 \end{cases}$$

Puisque $\mu(B) \leq \max \{g_1, g_2\}$ alors:

$$\mu(B) \leq \frac{\dot{I}}{I} - \delta \quad \text{où } \delta = \min(\gamma_1, \gamma_2) > 0$$

Le long de chaque solution $x(t, x_0)$ de (M) telle que $x_0 \in \bar{\Gamma}$, on a:

$$\int_0^t \mu(B) ds \leq \int_0^t \left(\frac{\dot{I}}{I} - \delta \right) ds$$

$$\frac{1}{t} \int_0^t \mu(B) ds \leq \frac{1}{t} \log \frac{I(t)}{I(0)} - \delta$$

Donc $\sup_{x_0 \in \bar{\Gamma}} \frac{1}{t} \int_0^t \mu(B) ds \leq \sup_{x_0 \in \bar{\Gamma}} \frac{1}{t} \log \frac{m_1}{I(0)} - \delta$, en passant à la limite sup quand $t \rightarrow +\infty$ on trouve:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \sup_{x_0 \in \bar{\Gamma}} \frac{1}{t} \int_0^t \mu(B) ds \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} \sup_{x_0 \in \bar{\Gamma}} \frac{1}{t} \log \frac{m_1}{I(0)} - \delta$$

Ce qui implique que:

$$\bar{q}_2 < -\delta < 0 \text{ d'où le résultat.}$$

2. Quand $R_0 > R$, le point d'équilibre chronique E^* du modèle (M) est instable et des solutions périodiques apparaissent. Dans [56] on montre que si, en plus des hypothèses (A1)-(A3) on a :

(A4) (M) est irréductible.

(A5) La jacobienne de (M) au point E^* a un déterminant négatif.

(A6) La fonction qui définit le second membre de (M) est analytique.

Alors il existe une orbite périodique orbitalement asymptotiquement stable quand le point E^* est instable.

Reprenons $J(E)$ la matrice Jacobienne du système (M) en un point quelconque noté $E = (S, I, V)$:

$$J(E) = \begin{pmatrix} b - \frac{2b}{K}S - \beta V & 0 & -\beta S \\ \beta V & -c & \beta S \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

Une condition suffisante pour que le système (M) soit irréductible (i.e de matrice Jacobienne irréductible) est qu'il existe un $p \in \mathbb{N}$ tel que $J(E)^p$ ait tous ses coefficients non nuls, il suffit d'élever $J(E)$ au carré pour vérifier cette condition, (A4) est donc vérifiée par notre système.

Puis $\det J(E^*) = -dcb \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) < 0$, donc (A5) est vérifiée et puisque (A6) est évidente, le résultat s'en suit. ■

Nous pouvons alors énoncer le corollaire suivant:

Corollaire 2.1

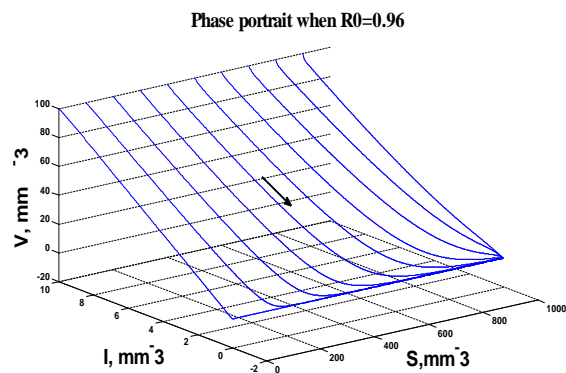
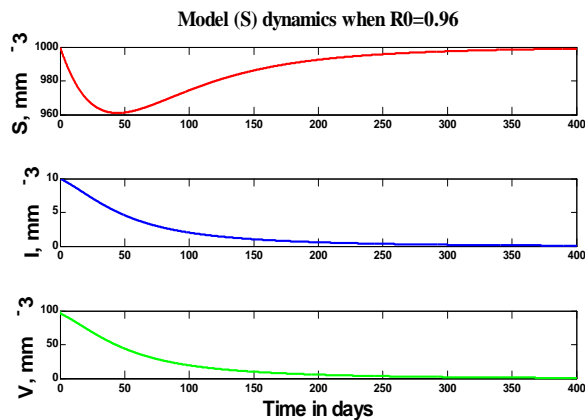
Le modèle (M) subit une bifurcation transcritique pour la valeur $R_0 = 1$, suivie d'une bifurcation de type Poincaré -Andronov-Hopf supercritique quand $R_0 = R$.

2.8 Simulations Numériques

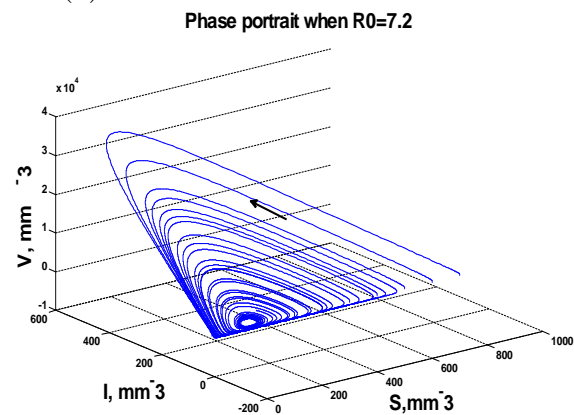
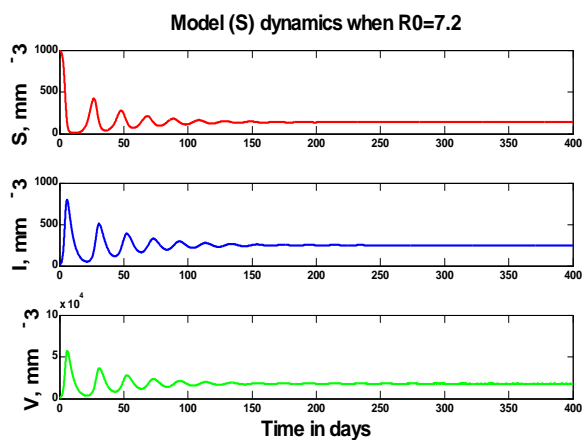
Nous simulons le modèle (M) pour visualiser son comportement, nous utilisons pour cela le logiciel Matlab.

On distingue trois cas suivant les valeurs du paramètre R_0 , comme démontré dans l'étude théorique sur la stabilité dans les sections précédentes.

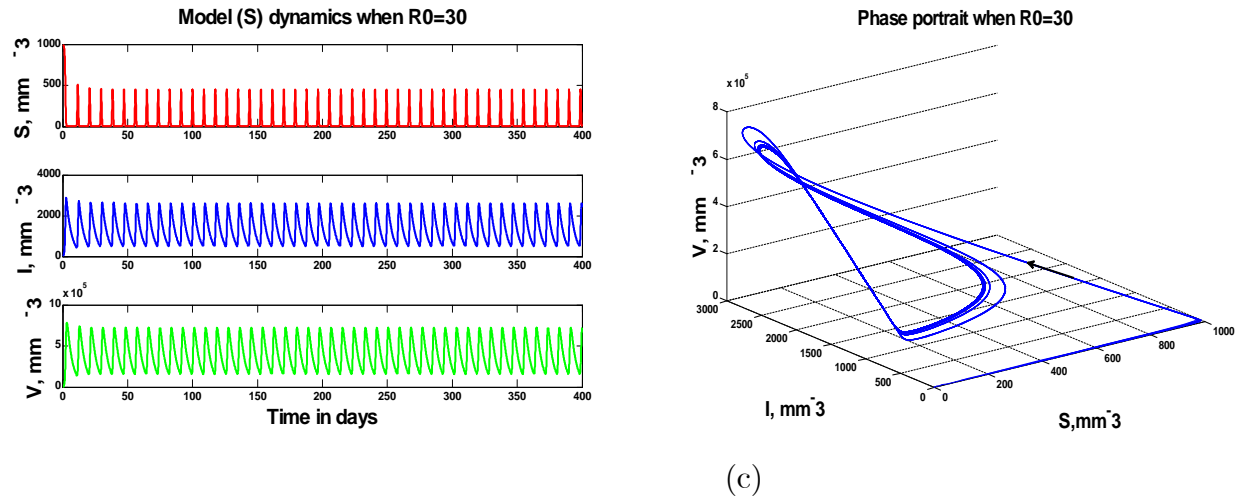
Les conditions initiales choisies sont $S_0 = 1000/mm^3$, $I_0 = 10/mm^3$, $V_0 = 100/mm^3$, [estimées]:



(a)



(b)



(c)
 Fig. 5 : à gauche : les dynamiques du modèle (M) suivant les valeurs de R_0 .
 à droite : les espaces de phases correspondants.

La figure 5 montre:

- à gauche, le comportement des cellules saines et infectées, ainsi que les virus en libre circulation dans le sang.
- à droite, l'espace de phase correspondant.

- Dans (a), les paramètres choisis sont: $d = 5, c = 0.24, \beta = 0.000024, b = 0.03, r = 200, K = 1000$, [estimées], ce qui donne $R_0 = 0.96 < 1$, nous voyons clairement que l'infection disparaît.
- Dans (b), les paramètres choisis sont: $d = 5, c = 0.24, \beta = 0.000024, b = 0.03, r = 1500, K = 1000$, [estimées], ce choix de paramètres nous permet d'avoir: $1 < (R_0 = 7.2) < (R = 15.90)$. On a la stabilité globale du point positif.
- Dans (c), les paramètres choisis sont: $d = 5, c = 0.24, \beta = 0.000024, b = 0.03, r = 3000, K = 1000$, [estimées], ce qui donne $1 < (R = 15.90) < (R_0 = 30)$. On remarque l'apparition d'une solution périodique.

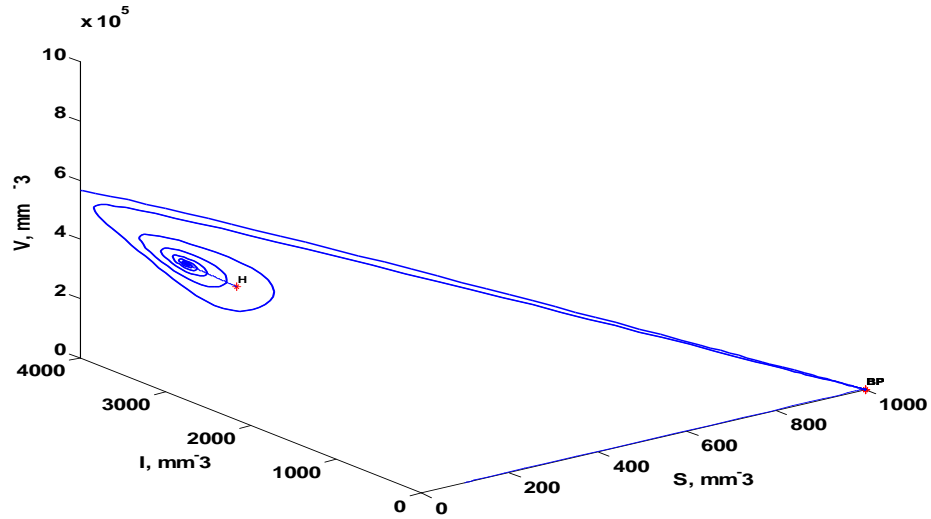


Fig.6 : Résumé des points de bifurcation du modèle (M) par Matcont

Nous avons utilisé la boîte à outil Matcont de Matlab pour obtenir la figure 6, nous avons la confirmation numérique du corollaire 2.1.

(BP) veut dire "Branching Point", c'est-à-dire un point à partir du quel le système subit une bifurcation transcritique et (H) veut dire un point à partir du quel on a une bifurcation du type "Hopf".

Chapitre 3

Analyse de bifurcation

Ce chapitre a fait l'objet de la publication [44].

3.1 Introduction

Dans ce chapitre, on propose une analyse de bifurcation des solutions de notre modèle (M) autour du point d'équilibre chronique E^* . Cela est fait par l'approche de Lyapounov-Schmidt [9]. On montre que le paramètre b (qui représente le taux de réplication des cellules saines $CD4^+$) est un paramètre de bifurcation (sous certaines conditions), c'est-à-dire que pour certaines valeurs de ce paramètre, le système admet deux branches de solutions qui bifurquent à partir d'une solution spécifique et pour d'autres valeurs de ce paramètre, le système n'admet aucune solution. Cela veut dire essentiellement que le taux de réplication des cellules saines b a un effet crucial sur la dynamique et les propriétés qualitatives du modèle (M) ainsi que sur sa stabilité structurelle.

3.2 Position du problème

Rappelons notre système (M) décrivant l'interaction entre le virus VIH et le système immunitaire:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)\left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = -cI(t) + \beta S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -dV(t) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases} \quad (M)$$

Dans le but d'écrire le problème dans le contexte approprié de l'analyse de bifurcation par l'approche de Lyapunov-Schmidt, introduisons quelques notations et considérations.

Soit:

$$\begin{aligned} F & : M \rightarrow \mathbb{R}^3 \\ x & \mapsto F(x) = \begin{pmatrix} bS\left(1 - \frac{S}{K}\right) - \beta SV \\ \beta SV - cI \\ rcI - dV \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Où $t \in J = [0, T]$ et $x : J \rightarrow M = \mathbb{R}_+^3$, $x(t) = (S(t), I(t), V(t))^T$.

Puisque F est au moins de classe C^2 dans M , considérons le Développement de Taylor de F autour du point d'équilibre chronique $E^* = (S^*, I^*, V^*)^T$ à l'ordre 2, il est donné par:

$$F(x) = \sum_{j=1}^3 \frac{\partial F}{\partial x_j}(E^*)(x_j - E_j^*) + \frac{1}{2} \sum_{j,k=1}^3 \frac{\partial^2 F}{\partial x_j \partial x_k}(E^*)(x_j - E_j^*)(x_k - E_k^*) + o(\|x - E^*\|^2) \quad (3.1)$$

Pour simplifier les notations, on pose:

$$x = (x_1, x_2, x_3) = (S, I, V)^T \text{ et } o(\|x - E^*\|^2) = \begin{pmatrix} o_1(\|x - E^*\|^2) \\ o_2(\|x - E^*\|^2) \\ o_3(\|x - E^*\|^2) \end{pmatrix}$$

tel que:

$$o_i(\|x - E^*\|^2) \rightarrow 0 \text{ quand } \|x - E^*\|^2 \rightarrow 0, i = 1, 2, 3.$$

La partie linéaire de la formule (3.1) est définie par la matrice:

$$\frac{\partial F}{\partial x}(E^*) = J(E^*) = \begin{pmatrix} b(1 - \frac{2S^*}{K}) - \beta V^* & 0 & -\beta S^* \\ \beta V^* & -c & \beta S^* \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix}$$

Rappelons que

$$E^*(S^*, I^*, V^*) \text{ avec } S^* = \frac{d}{r\beta}, \quad I^* = \frac{db}{cr\beta}(1 - \frac{d}{r\beta K}), \quad V^* = \frac{b}{\beta}(1 - \frac{d}{r\beta K}).$$

En posant $\frac{d}{r\beta K} = \frac{1}{R_0}$, on trouve:

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} \frac{-b}{R_0} & 0 & -\frac{d}{r} \\ b(1 - \frac{1}{R_0}) & -c & \frac{d}{r} \\ 0 & rc & -d \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

On obtient alors:

$$\sum_{j=1}^3 \frac{\partial F}{\partial x_j}(E^*)(x_j - E_j^*) = J(E^*)(x - E^*)$$

Notons la partie non linéaire de la formule (3.1) par γ :

$$\begin{aligned} \gamma(x(t) - E^*, b) &= \frac{1}{2} \sum_{j,k=1}^3 \frac{\partial^2 F}{\partial x_j \partial x_k}(E^*)(x_j - E_j^*)(x_k - E_k^*) + o(\|x - E^*\|^2) \\ &= \frac{1}{2} \left[\frac{\partial^2 F}{\partial S^2}(E^*)(S - S^*)^2 + \frac{\partial^2 F}{\partial I^2}(E^*)(I - I^*)^2 + \frac{\partial^2 F}{\partial V^2}(E^*)(V - V^*)^2 \right] + \\ &\quad \left[\frac{\partial^2 F}{\partial S \partial I}(E^*)(S - S^*)(I - I^*) + \frac{\partial^2 F}{\partial S \partial V}(E^*)(S - S^*)(V - V^*) \right. \\ &\quad \left. + \frac{\partial^2 F}{\partial I \partial V}(E^*)(I - I^*)(V - V^*) \right] + o(\|x - E^*\|^2) \end{aligned}$$

Puisque:

$$\frac{\partial^2 F}{\partial I^2} = \frac{\partial^2 F}{\partial V^2} = \frac{\partial^2 F}{\partial S \partial I} = \frac{\partial^2 F}{\partial I \partial V} = 0, \quad \frac{\partial^2 F}{\partial S^2} = \begin{pmatrix} \frac{-2b}{K} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ et } \frac{\partial^2 F}{\partial S \partial V} = \begin{pmatrix} -\beta \\ \beta \\ 0 \end{pmatrix}$$

On obtient:

$$\gamma(x(t) - E^*, b) = \begin{pmatrix} \frac{-b}{K}(S - S^*)^2 - \beta(S - S^*)(V - V^*) \\ \beta(S - S^*)(V - V^*) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

F est maintenant réécrite au voisinage de E^* comme suit:

$$F(x) = J(E^*)(x - E^*) + \gamma(x(t) - E^*, b) + o(\|x - E^*\|^2)$$

Où $J(E^*)$ est donnée par (3.2) et γ est donnée par (3.3)

γ rassemble toutes les non linéarités du développement de Taylor de F autour du point d'équilibre chronique E^* et b est maintenant considéré comme un paramètre de bifurcation du système (M) défini dans un sous ensemble borné, noté B de \mathbb{R}_+^* .

Autour du point d'équilibre chronique E^* , le problème de Cauchy associé à (M) est donné par:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = J(E^*)(x - E^*) + \gamma(x(t) - E^*, b) \\ x(t_0) = E^* \end{cases} \quad (3.4)$$

Proposition 3.1

La fonction non linéaire:

$$\begin{aligned} \gamma : M \times B &\rightarrow \mathbb{R}^3 \\ (x, b) &\rightarrow \gamma(x, b) \end{aligned}$$

Satisfait les propriétés suivantes:

(H-1) γ est de classe C^2 en x .

(H-2) $\gamma(E^*, b) = \frac{\partial \gamma}{\partial x}(E^*, b) = 0, \forall b \in B$.

(H-3) $\left(\frac{\partial^2 \gamma}{\partial x^2}(E^*, b)\right) \neq 0$, pour $b \in V_b \subset B$.

Preuve

(H-1) est immédiate, ainsi que $\gamma(E^*, b) = 0, \forall b \in B$ (première égalité de **(H-2)**)

Pour montrer que $\frac{\partial \gamma}{\partial x}(E^*, b) = 0, \forall b \in B$ (deuxième égalité de **(H-2)**) et **(H-3)**, il suffit de calculer les dérivées partielles premières et deuxièmes de γ pour s'en convaincre:

$$\frac{\partial \gamma}{\partial S} = \begin{pmatrix} \frac{-2b}{K}(S - S^*) - \beta(V - V^*) \\ \beta(V - V^*) \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \frac{\partial \gamma}{\partial I} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \frac{\partial \gamma}{\partial V} = \begin{pmatrix} -\beta(S - S^*) \\ \beta(S - S^*) \\ 0 \end{pmatrix}$$

Donc $\frac{\partial \gamma}{\partial x}(E^*, b) \equiv 0, \forall b \in B$.

Puis:

$$\frac{\partial^2 \gamma}{\partial S^2} = \begin{pmatrix} \frac{-2b}{K} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \frac{\partial^2 \gamma}{\partial I^2} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \frac{\partial^2 \gamma}{\partial V^2} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$\frac{\partial^2 \gamma}{\partial S \partial I} = \frac{\partial^2 \gamma}{\partial V \partial I} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \frac{\partial^2 \gamma}{\partial S \partial V} = \begin{pmatrix} -\beta \\ \beta \\ 0 \end{pmatrix}$$

■

Notre but est d'analyser, suivant la méthode de Lyapunov-Schmidt [9] et suivant les variations du paramètre b , le nombre de solutions de (3.4) dans le voisinage d'une solution non triviale, notée $x_L(\cdot)$ du système linéaire associé donné par:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = J(E^*)(x(t) - E^*) \\ x(t_0) = (0, \alpha, 0) \end{cases} \quad (3.5)$$

Pour cela, une formulation abstraite est proposée permettant de prendre en considération des projections appropriées, le but étant d'obtenir un système de deux équations, une équation auxiliaire et une équation de bifurcation. La première sera définie dans un espace de Banach (donc en dimension infinie) et nous montrerons qu'elle admet une solution unique, grâce au théorème des fonctions implicites [27], la deuxième est définie dans \mathbb{R} , elle est la clé pour l'étude de bifurcation, elle nous permettra de déduire le nombre de solutions bifurquant de la solution $x_L(\cdot)$ de (3.5).

Remarque 3.1

Notons que beaucoup de problèmes peuvent être étudiés dans ce contexte, en se basant sur la méthode de Lyapounov-Schmidt, mais le cas le plus intéressant correspond à une équation de bifurcation définie en dimension 1. C'est exactement le cas dans notre étude.

3.3 Formulation abstraite du problème

Les espaces suivants sont utilisés dans la suite:

- $Y = C(J, \mathbb{R}^3)$ est l'ensemble des fonctions continues définies sur J ayant des valeurs dans \mathbb{R}^3 . La norme de convergence uniforme est considérée sur Y :

$$y \in Y : \|y\|_\infty = \sup_{t \in J} \|y(t)\|_0$$

Où $\|\cdot\|_0$ une norme quelconque définie sur \mathbb{R}^3 , (rappelons que toutes les normes définies sur \mathbb{R}^3 sont équivalentes).

- $X = C^1(J, \mathbb{R}^3)$ est l'ensemble des fonctions C^1 définies sur J à valeurs dans \mathbb{R}^3 . La norme sur X est définie par:

$$x \in X : \|x\| = \|x\|_\infty + \|\dot{x}\|_\infty$$

$(X, \|\cdot\|)$, $(Y, \|\cdot\|_\infty)$ sont des espaces de Banach, (voir [8]).

Comme nous allons comparer les solutions du système linéaire (3.5) aux solutions du système non linéaire correspondant (3.4), il est utile de rappeler le résultat suivant, connu sous le nom d'alternative de Fredholm [45]:

Proposition 3.2

1. Toute solution du problème non linéaire (3.4) est donnée par:

$$x^*(t) = \Phi(t, t_0)x(t_0) + \int_{t_0}^t \Phi(t, \tau)\gamma(x(\tau, b))d\tau \quad (3.6)$$

où $\Phi(t, t_0)$ est la matrice fondamentale associée à (3.5).

2. Si le problème linéaire (3.5) admet une solution non triviale de la forme:

$$x_L(t) = \Phi(t, t_0)x(t_0) \quad (3.7)$$

Alors le problème non linéaire (3.4) admet une solution si et seulement si:

$$\int_{t_0}^t \langle \gamma(x(\tau, b)), x_L(\tau) \rangle d\tau = 0 \quad (3.8)$$

Où \langle, \rangle est le produit vectoriel dans \mathbb{R}^3 .

Maintenant, pour utiliser l'approche de Lyapounov-Schmidt [9], on réécrit le problème dans un contexte abstrait:

D'abord, on définit l'opérateur linéaire:

$$\begin{aligned} \mathcal{L} : X &\rightarrow Y \\ (\mathcal{L}x)(t) &= x(t) - \Phi(t, t_0)x(t_0) \end{aligned} \quad (3.9)$$

Ensuite on définit l'opérateur non linéaire de Nemystskii [34] associé à γ par:

$$\begin{aligned} N : X \times B &\rightarrow Y \\ N(x, b)(t) &= \int_{t_0}^t \Phi(t, \tau)\gamma(x(\tau, b))d\tau \end{aligned} \quad (3.10)$$

A partir de ces propositions et définitions, on obtient:

Proposition 3.3

Le problème (3.4) est équivalent à l'équation abstraite suivante:

$$\mathcal{L}x = N(x, b) \quad , \quad x \in X \text{ et } b \in B. \quad (3.11)$$

Dans le sens où chaque solution de (3.11) est une solution de (3.4) et réciproquement.

Preuve

Cela est immédiatement déduit des expressions (3.6),(3.9) et (3.10). ■

• **Cas 1 : Les conditions initiales (S^*, I^*, V^*) sont fixées**

Si les conditions initiales S^*, I^*, V^* sont fixées, alors par une simple translation:

$$S' = S - S^*, I' = I - I^*, V' = V - V^*,$$

le problème devient centré à l'origine $(0, 0, 0)$, donc le problème de Cauchy linéaire (3.5) devient:

$$\begin{cases} \mathcal{L}x = 0 \\ x(t_0) = 0 \end{cases} \quad (3.12)$$

(3.12) admet pour seule solution, la solution triviale, donc $\ker \mathcal{L} = \{0\}$, ce qui implique que l'opérateur linéaire \mathcal{L} est inversible. Dans ce cas, le problème (3.11) devient équivalent au problème suivant:

$$x = \mathcal{L}^{-1}N(x, b) \quad (3.13)$$

Dans le sens où trouver les solutions de (3.13) revient à trouver les solutions de (3.11) et réciproquement.

Maintenant, on définit l'opérateur G par:

$$\begin{aligned} G : X \times B &\rightarrow Y \\ (x, b) &\mapsto G(x, b) = x - \mathcal{L}^{-1}N(x, b) \end{aligned}$$

La résolution du problème (3.13) est équivalente à la résolution de l'équation abstraite suivante:

$$G(x, b) = 0 \quad (3.14)$$

L'hypothèse **(H-2)** donne:

$$G(0, b) = 0 \text{ car } N(0, b) = 0$$

De plus $\frac{\partial G}{\partial x}(0, b) = Id$ d'après **(H-2)**, où $\frac{\partial G}{\partial x}$ est la dérivée au sens de Frechet de G par rapport à x et Id est l'opérateur identité sur X .

Par le théorème des fonctions implicites, (voir rappel en Annexe ou bien [27]), il existe un voisinage V_0 de $x_L \equiv 0$, dans X et un voisinage V_{b_0} de $b = b_0$ dans B et une application unique:

$$x^* : V_{b_0} \rightarrow V_{x_0}$$

solution de:

$$G(x^*(b), b) = 0, b \in V_{b_0}.$$

Il est clair que dans ce cas, il n'y a aucune bifurcation possible dans le voisinage de la branche de solution unique $x^*(b)$, $b \in V_{b_0}$.

• **Cas 2 : La condition initiale I^* n'est pas connue**

L'étude de ce cas est justifiée par le fait que le même nombre initial de virus peut donner lieu à des nombres de cellules infectées différents suivant les individus, c'est pourquoi nous avons choisi de considérer I^* comme un paramètre variable et d'étudier le comportement du système dynamique (M) lorsqu'on considère ce problème de données manquantes par rapport à la condition initiale I^* .

Remarquons que dans ce cas, le problème linéaire (3.5) admet une solution de la forme:

$$\tilde{x}_L(t) = \Phi(t, t_0) \begin{pmatrix} S^* \\ I^* \\ V^* \end{pmatrix}$$

Dans ce cas,

$$\begin{aligned} \tilde{x}_L(t) &= \Phi_1(t, t_0)S^* + \Phi_2(t, t_0)I^* + \Phi_3(t, t_0)V^* \\ &= (\Phi_1(t, t_0)S^* + \Phi_3(t, t_0)V^*) + \Phi_2(t, t_0)I^* \end{aligned} \quad (3.15)$$

Où $\Phi_i, i = 1, 2, 3$ sont les vecteurs colonnes de la matrice fondamentale Φ . I^* est maintenant considéré comme un paramètre réel, que nous noterons pour simplifier α dorénavant. $\ker \mathcal{L}$ est en réalité engendré par $\Phi_2(., t_0)$ seulement, on notera alors encore $x_L(.) = \Phi_2(., t_0)$ pour simplifier les notations.

3.4 Analyse de bifurcation

Dans cette section, on montre qu'une bifurcation topologique de la solution du modèle (3.4) apparait.

Analysons l'existence de bifurcation des solutions du système non linéaire (M) , on se met donc dans le **cas 2** de la section précédente, le problème linéaire (3.5) admet alors une solution non triviale, le noyau de l'opérateur \mathcal{L} est engendré par Φ_2 de dimension 1 et une bifurcation de solutions peut apparaitre.

On a le résultat suivant qui nous sera utile par la suite:

Proposition 3.4

1. \mathcal{L} est un opérateur linéaire, continu et borné.
2. $\dim \ker \mathcal{L} = \text{codim } \text{Im } \mathcal{L} = 1$, ce qui veut dire que \mathcal{L} est un opérateur de Fredholm d'indice 0.
3. $\exists X_1 \text{ tq } X = \ker \mathcal{L} \oplus X_1$ et $\exists Y_1 \text{ tq } Y = \text{Im } \mathcal{L} \oplus Y_1$ vérifiant:

$$\forall x \in X \quad \exists \alpha \in \mathbb{R} \quad \exists v \in X_1 \quad : \quad x = \alpha x_L + v$$

$$\forall N \in Y \quad \exists N_1 \in \text{Im } \mathcal{L}, \quad \exists N_2 \in Y_1 \quad : \quad N = N_1 + N_2$$

Preuve

1. La linéarité et la continuité de \mathcal{L} résultent de sa définition, s'en suit alors la bornitude, (voir les définitions et les propriétés des opérateurs de Fredholm en annexe).

2. $\ker \mathcal{L}$ est engendré par Φ_2 , donc $\dim(\ker \mathcal{L}) = 1$ et de l'alternative de Fredholm [45], le problème $\mathcal{L}x = N(x, b)$ admet une solution si et seulement si:

$$\int_0^T \langle N(x, b)(t), x_L(t) \rangle dt = 0$$

Donc $\dim \ker \mathcal{L} = \text{codim Im } \mathcal{L} = 1$, ce qui implique que \mathcal{L} est un opérateur de Fredholm et $\text{Indice } \mathcal{L} = 0$.

3. Comme $\ker \mathcal{L}$ et $\text{Im } \mathcal{L}$ ont une dimension finie et une codimension finie respectivement et sachant qu'ils sont fermés, on peut alors définir des projections continues sur chacun d'entre eux. Considérons donc:

$$\begin{aligned} P_0 : X &\rightarrow \ker \mathcal{L} \\ x &\rightarrow (P_0 x)(t) = m \left(\int_0^T \langle x(M), x_L(M) \rangle ds \right) x_L(t) \end{aligned} \quad (3.16)$$

Où $m = \left(\int_0^T \|x_L(M)\|_0^2 ds \right)^{-2}$ est choisie de façon à normaliser $P_0 x$.

P_0 est une projection sur $\ker \mathcal{L}$, et:

$$\forall x \in X : x = x_1 + v$$

Où $x_1 \in \ker \mathcal{L}$ et $v \in X_1 = \ker \mathcal{L}^\perp$.

Donc, on a $\forall x \in X : x = \alpha x_L + v$ où $\alpha \in \mathbb{R}$ et v est tel que:

$$\int_0^T \langle v(M), x_L(M) \rangle ds = 0.$$

■

On note $N(x, b) = N$ pour simplifier et on définit la projection suivante:

$$\begin{aligned} P_1 : Y &\rightarrow \text{Im } \mathcal{L} \\ N &\rightarrow (P_1 N)(t) = N(t) - \left(\int_0^T \langle N(M), x_L(M) \rangle ds \right) x_L(t) \end{aligned} \quad (3.17)$$

Donc, $\forall N \in Y : N(t) = N_1(t) + N_2(t)$, où $N_1 \in \text{Im } \mathcal{L}$ et $N_2 \in Y_1 = \text{Im } \mathcal{L}^\perp$.

Ces projections impliquent que la restriction de \mathcal{L} notée par $L : X_1 \longrightarrow \text{Im } \mathcal{L}$ est inversible, de plus, l'opérateur:

$$K = L^{-1} : P_1 Y \longrightarrow (Id - P_0) X$$

est continu.

et:

$$LK = Id \text{ sur } \text{Im } \mathcal{L} \text{ et } KL = (Id - P_0) \text{ sur } X_1$$

Par conséquent, par l'alternative de Fredholm [45], il vient:

Lemme 3.1

La fonction $x = KP_1 N$ est une solution du système suivant:

$$\begin{cases} Lx = P_1 N \\ P_0 K(P_1 N) = 0 \end{cases} \quad (3.18)$$

et toute solution du problème (3.4) est donnée par: $x = \alpha x_L + KP_1 N$, où $\alpha \in \mathbb{R}$ et $KP_1 N \in (Id - P_0)X$.

Preuve

L'équation $\mathcal{L}x = N$ admet une solution si et seulement si $(Id - P_1)N = 0$, dans ce cas, il existe une solution x de (3.18) telle que $P_0 x = 0$. ■

Ce lemme nous permet de proposer les lemmes suivants:

Lemme 3.2

Le problème (3.18) est équivalent à:

$$\mathcal{L}(\alpha x_L + v) = N(\alpha x_L + v, b), \quad \alpha \in \mathbb{R}, \quad v \in (Id - P_0)X, \quad b \in B \quad (3.19)$$

Dans le sens où toute solution de (3.18) est une solution de (3.19) et réciproquement.

Preuve

Grâce aux projections P_1, P_0, K et en considérant que $v = KP_1N$, on obtient immédiatement (3.19). ■

On a alors le résultat qui suit:

Lemme 3.3

x est une solution du problème (3.19) si et seulement si $x = \alpha x_L + v$, où $(v, \alpha, b) \in (Id - P_0)X \times \mathbb{R} \times B$ est une solution du système suivant:

$$\begin{cases} v = KP_1N(\alpha x_L + v, b) & (a) \\ 0 = (Id - P_1)N(\alpha x_L + v, b) & (b) \end{cases} \quad (3.20)$$

Preuve

Ceci est une conséquence directe de l'application des projections P_0, P_1, K et l'alternative de Fredholm à l'équation (3.19).

■

Remarque 3.2

(3.20.a) est dite l'équation auxiliaire, (3.20.b) est dite équation de bifurcation.

En fait, cette formulation de notre problème transforme la résolution du problème (3.19) donné en **dimension infinie** à la résolution d'un système de deux équations, la première étant l'équation auxiliaire qui est définie en dimension infinie et qui admet une **solution unique** v^* et la deuxième est l'équation de bifurcation qui est résolue tout simplement dans \mathbb{R} .

3.4.1 Analyse de l'équation auxiliaire

Pour analyser l'équation auxiliaire (3.20.a), On considère l'opérateur suivant:

$$\psi : (Id - P_0)X \times \mathbb{R} \times B \rightarrow (Id - P_0)X$$

Défini par:

$$\psi(v, \alpha, b) = v - KP_1N(\alpha x_L + v, b) \quad (3.21)$$

cet opérateur est défini en réécrivant (3.20.a) et l'analyse de l'équation auxiliaire est équivalente à l'analyse de l'équation $\psi(v, \alpha, b) = 0$.

D'après les hypothèses **(H-1)**, **(H-2)**, ψ est C^2 par rapport à v et vérifie les conditions suivantes:

- $\psi(0, 0, b) = 0$.
- $D_v\psi(0, 0, b) = Id|_{(Id-P_0)X}$, où D_v est la dérivée partielle de Frechet de ψ relativement à v .

Maintenant, appliquons le théorème des fonctions implicites [27], pour l'analyse de l'équation abstraite (3.21), on a alors:

Proposition 3.5

Il existe un voisinage V_v de $v = 0$ dans $(Id - P_0)X$, un voisinage V_α de $\alpha = 0$ dans \mathbb{R} et un voisinage V_b of $b = b_0$ dans B tels que pour $(\alpha, b) \in V_\alpha \times V_b$, l'équation auxiliaire (3.20a) admet une solution unique $v^ : V_\alpha \times V_b \longrightarrow V_v$ vérifiant $v^*(0, b_0) = 0$ si et seulement si (α, b) est une solution de l'équation de bifurcation (3.20.b).*

Preuve

En effet, les hypothèses du théorème des fonctions implicites étant vérifiées pour (3.21), en remplaçant v^* solution de (3.21) dans le système (3.20) on aura le résultat.

■

3.4.2 Analyse de l'équation de bifurcation

Comme v est déterminé de manière unique dans V_v , la solution de (3.19) peut être écrite comme:

$$x = \alpha x_L + v^*(\alpha, b), \alpha \in V_\alpha, b \in V_b \quad (3.22)$$

où v^* est remplacé par v dans l'expression de x dans (3.22), donc le nombre de solutions de (3.19) est exactement déterminé par le nombre de solutions α de l'équation de bifurcation (3.20.b). En d'autres termes, le système (3.20) admet une solution si et seulement si α satisfait l'équation de bifurcation (3.20.b) qui est réécrite en détails comme suit:

$$E(\alpha, b) = \int_0^T \langle \gamma(\alpha x_L(M) + v^*(\alpha, b)(M)), b, s \rangle, x_L(M) \rangle ds = 0, \quad (3.23)$$

Par l'hypothèse **H-3**, deux cas pour la résolution de (3.23) sont possibles:

Cas 1

$\exists (\alpha_0, b_0) \in V_\alpha \times V_b$ tel que:

$$\begin{cases} E(\alpha_0, b_0) = 0 \\ \frac{\partial E(\alpha_0, b_0)}{\partial \alpha} \neq 0 \end{cases}$$

Dans ce cas, le théorème des fonctions implicites [27], assure qu'il existe un voisinage v_{α_0} de α_0 dans V_α , un voisinage v_{b_0} de b_0 dans V_b et une application unique $\alpha^* : v_{b_0} \longrightarrow v_{\alpha_0}$ solution de $E(\alpha^*(b), b) = 0, \forall b \in v_{b_0}$ telle que $\alpha^*(b_0) = \alpha_0$.

Donc le problème (3.19) admet une branche de solution autour de x_L donnée par: $x^* = \alpha^*(b)x_L + v^*(\alpha^*(b), b)$, $b \in v_{b_0} \subset B$ et il n'y a pas de bifurcation de solution autour de x_L .

Cela veut dire que la solution du problème non linéaire (3.4) est une branche de solution en fonction de b et c'est un prolongement continu de la solution du problème linéaire (3.5), cette continuité est donnée relativement à b (défini dans un certain voisinage v_{b_0} de B).

Cas 2

La condition du premier cas n'est pas satisfaite, c'est-à-dire:

$\exists v_\alpha \times v_b \subset V_\alpha \times V_b$ tel que:

$$\forall (\alpha, b) \in v_\alpha \times v_b : E(\alpha, b) = 0 \implies \frac{\partial E(\alpha, b)}{\partial \alpha} = 0.$$

Donc, le théorème des fonctions implicites ne peut pas être appliqué et des bifurcations de solutions peuvent apparaître, par contre, l'hypothèse **(H-3)** implique que:

$$\frac{\partial^2 E(\alpha_0, b_0)}{\partial \alpha^2} \neq 0 \quad (3.24)$$

Considérons alors le développement de Taylor quadratique de $E(., b)$ pour α autour de $\alpha_0 \in v_{\alpha_0}$ et $b \in v_{b_0}$ donné par:

$$E(\alpha, b) = E(\alpha_0, b) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 E}{\partial \alpha^2}(\alpha_0, b)(\alpha - \alpha_0)^2 + o(|\alpha|^2) \quad (3.25)$$

Où $o(|\alpha|^2) \rightarrow 0$ quand $\alpha \rightarrow \alpha_0$.

En prenant b très petit au voisinage de b_0 , le problème de bifurcation se ramène à analyser l'équation suivante:

$$E(\alpha, b) = 0 \quad (3.26)$$

Remarquons que si $\frac{\partial^2 E(\alpha_0, b_0)}{\partial \alpha^2}(\alpha_0) > 0$ alors α_0 est un minimum pour $E(\alpha, b)$ et que si $\frac{\partial^2 E(\alpha_0, b_0)}{\partial \alpha^2}(\alpha_0) < 0$ alors α_0 est un maximum pour $E(\alpha, .)$

Par conséquent, nous avons cinq possibilités:

- Si $\frac{\partial^2 E}{\partial \alpha^2}(\alpha_0, b_0) > 0$ et $E(\alpha_0, b_0) < 0$ alors l'équation (3.26) admet deux solutions dans le voisinage de α_0 .
- Si $\frac{\partial^2 E}{\partial \alpha^2}(\alpha_0, b_0) < 0$ et $E(\alpha_0, b_0) > 0$ alors l'équation (3.26) admet deux solutions dans le voisinage de α_0 .
- Si $\frac{\partial^2 E}{\partial \alpha^2}(\alpha_0, b_0) > 0$ et $E(\alpha_0, b_0) > 0$ alors l'équation (3.26) n'admet aucune solution dans le voisinage de α_0 .
- Si $\frac{\partial^2 E}{\partial \alpha^2}(\alpha_0, b_0) < 0$ et $E(\alpha_0, b_0) < 0$ alors l'équation (3.26) n'admet aucune solution dans le voisinage de α_0 .
- Si $E(\alpha_0, b_0) = 0$ alors l'équation (3.26) admet une solution unique α^* dans le voisinage de α_0 .

A la lumière de l'étude effectuée plus haut, on propose le théorème suivant qui regroupe tous les résultats obtenus:

Théorème 3.1

Sous les hypothèses (H-1), (H-2), (H-3), il existe un voisinage v_b du paramètre b dans B tel que:

1. Cas 1

Si $E(\alpha_0, b_0) = 0$, alors le système (3.4) admet une branche de solution unique de la forme $x = \alpha x_L + v^*(\alpha, b)$, $\forall b \in v_b \subset B, \forall \alpha \in v_0$, dans le voisinage de α_0 dans \mathbb{R} .

2. Cas 2

Si $E(\alpha_0, b_0) \frac{\partial^2 E(\alpha_0, b_0)}{\partial \alpha^2} < 0$, alors le système (3.4) admet deux branches de solutions distinctes qui bifurquent de x_L (la solution non triviale du problème linéaire associé). Les deux solutions ont la forme particulière $x_1 = \alpha_1 x_L + v^*(\alpha_1, b)$ et $x_2 = \alpha_2 x_L + v^*(\alpha_2, b)$.

3. Cas 3

Si $E(\alpha_0, b_0) \frac{\partial^2 E(\alpha_0, b_0)}{\partial \alpha^2} > 0$, alors le système (3.4) n'a aucune solution dans le voisinage de x_L de la forme $\alpha x_L + v^*$.

Cela veut dire que pour la classe de non linéarités du système (3.4) vérifiant les hypothèses (H- i), $i = 1, 2, 3$, un phénomène de bifurcation apparaît quand b varie autour de b_0 , la branche de solution du système (3.4) peut se décomposer en deux branches de solutions (cas 2) ou bien continue de la même façon uniformément avec la dynamique du système linéaire associé (cas 1) ou bien cette branche disparaît complètement (cas 3).

3.5 Simulations Numériques

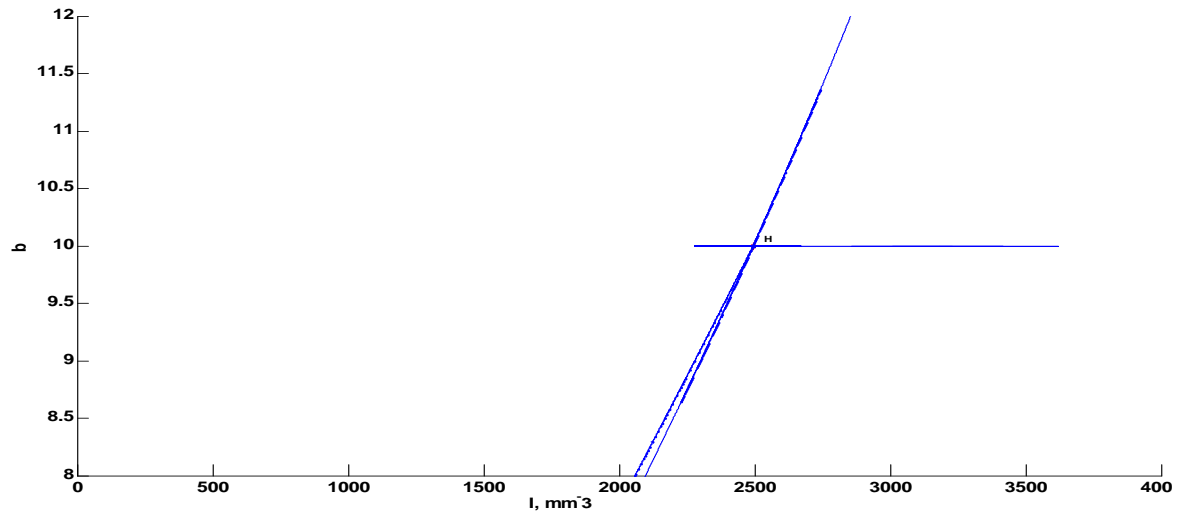


Fig.7 : Bifurcation d'une solution.

Les paramètres choisis sont: $d = 5, c = 0.24, \beta = 0.000024, b$ variable dans $[8, 12], r = 3000, K = 1000$, [estimées].

La figure 7 a été obtenue grâce à la boîte à outil Matcont de Matlab, elle montre une solution qui bifurque à partir du point Hopf dans le plan (I, b) . Nous pouvons voir l'unique branche de solution se décomposer en deux branches de solution au voisinage de la valeur $b = 10$.

Chapitre 4

Le modèle contrôlé

4.1 Introduction

La théorie du contrôle optimal est utilisée pour prendre des décisions concernant les systèmes dynamiques en général et des modèles biologiques en particulier. Le résultat désiré et la performance des actions de contrôle dépendent des situations associées.

Pontriaguine a développé dans [41], une base théorique pour le calcul du contrôle optimal pour des systèmes d'équations différentielles ordinaires.

De là, la théorie, les domaines d'applications et les algorithmes numériques correspondants n'ont cessé de progresser. Le principe du maximum de Pontriaguine est souvent utilisé pour trouver ou ajuster le contrôle dans un modèle avec l'intention de réaliser un but désiré et cela dans différents domaines: automatique, mécanique, biologie etc...

En ce qui nous concerne (et sans aspirer à l'exhaustivité), nous citons quelques exemples, comme le travail présenté dans [2] et qui détermine un contrôle optimal pour la résistance et la réponse sous-optimale, dans un modèle représentant l'évolution de la leucémie chronique dans le corps. Dans [23], les auteurs illustrent une stratégie de traitement avec des drogues dans un modèle immunologique et montrent les conséquences du changement de la forme de la fonction objectif. Dans [15], un modèle VIH est considéré et une stratégie de traitement optimale par chimiothérapie est mise

au point. Les auteurs dans [5] ont obtenu des résultats analytiques importants pour le contrôle optimal appliqué aux modèles épidémiques simples du type SIR¹, incluant comme contrôle la vaccination, la mise en quarantaine et les campagnes de prévention. Un système de contrôle pour l'immunisation des sujets sensibles dans le modèle épidémique Kermack - McKendrick est proposé dans [36] et une vue générale sur le contrôle des parasites et des maladies infectieuses dans [53].

Actuellement, les scientifiques ont réalisé qu'il est peu probable qu'une seule approche permette de guérir l'infection par le VIH, voir [7]. Plusieurs formes de traitements doivent être considérées simultanément pour réduire la mortalité et/ou la morbidité des personnes séropositives.

Dans la partie suivante, nous proposons une modélisation tenant en compte les traitements cités en chapitre 1 (sous le titre "traitements"), par des contrôles que nous injectons dans le modèle étudié au chapitre 2. Nous proposons ensuite des simulations numériques pour comparer leur efficacité.

4.2 Position du problème

Cette partie a fait l'objet de l'article cité dans la référence [43].

Pour contrer la maladie, nous pensons -à priori- qu'il faut réduire le nombre de virus dans le sang, réduire l'entrée à la cellule et se débarrasser le plus possible des cellules infectées. On propose donc de contrôler le modèle (M) représentant l'évolution de l'infection par le VIH, par trois contrôles différents². Le premier contrôle agit sur les virus pour augmenter leur taux de mortalité, le deuxième contrôle agit sur l'étape de pénétration dans la cellule hôte en diminuant le paramètre représentant le contact entre les cellules saines et les virus, le troisième contrôle agit sur les cellules infectées pour augmenter leur taux de mortalité. Nous détaillons tout cela dans la suite.

a) Le premier contrôle est appliqué directement sur le virus, pour augmenter son

¹SIR: Modèle avec 3 équations différentielles qui modélisent les populations Saines, Infectées et Résistantes.

²Tous les contrôles cités dans ce chapitre ont été introduits en chapitre 1, dans la partie intitulée "traitements".

taux de mortalité. Il est matérialisé par des traitements récents comme l'injection de nanoparticules qui comportent une toxine trouvée dans le venin d'abeilles, capable de détruire les particules du VIH en laissant les cellules avoisinantes intactes, voir [20]. On peut aussi utiliser des anticorps pour emprisonner le virus dans les macrophages sans qu'il n'ait la possibilité d'en sortir [6], ou alors on peut envisager l'association de ces traitements en même temps.

Quand l'effet de la thérapie du premier contrôle est pris en considération, le modèle (M) s'écrit:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)\left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = -cI(t) + \beta S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -\tilde{d}V(t) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases}$$

Où $\tilde{d} = (1 + \zeta)d$ et ζ représente l'efficacité de la thérapie administrée pour augmenter le taux de mortalité naturel du virus, donc ζ peut être considéré comme un contrôle indépendant noté u_1 , qui peut être généralisé à une fonction du temps t , on obtient le premier système contrôlé:

$$\dot{x}(t) = F_1(x(t), u_1(t)) \Leftrightarrow \begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)\left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = -cI(t) + \beta S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -dV(t)(1 + u_1(t)) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases} \quad (M1)$$

Les caractéristiques du contrôle $u_1(\cdot)$ seront définies plus loin dans le texte.

b) Le second contrôle est employé pour compromettre l'entrée du virus dans la cellule hôte, qui est la première étape de l'infection, il sera donc appliqué au terme βSV dans le système (M). Cela peut être matérialisé par un vaccin [33] ou par des inhibiteurs de fusion ou encore par l'injection de cellules-T CD4⁺ dans lesquelles le gène CCR5 est rendu dysfonctionnel de manière permanente (voir [24, 50]). Une alternative possible est l'utilisation de gel microbicide qui peut bloquer l'infection par le virus ³, comme expliqué dans [12] ou alors l'utilisation de la protéine CXCL4 qui

³Actuellement en expérimentation pour l'utilisation humaine, a donné des résultats encourageant

s'attache directement au virus et prévient son entrée dans la cellule hôte [4]. Enfin, on montre dans [10] que la consommation régulière de cannabis chez les patients sidéens ralentie l'évolution de la maladie en agissant sur les corécepteurs CXCR4, en réduisant leur activation au moment de la rencontre avec une particule virale.

Le modèle contrôlé associé à (M) s'écrit alors:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)\left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) - \tilde{\beta}S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = -cI(t) + \tilde{\beta}S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -dV(t) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases}$$

Où $\tilde{\beta} = (1 - \vartheta)\beta$, ϑ représente l'efficacité de la thérapie pour décroître le taux de pénétration du virus dans la cellule-T CD4⁺ et qui peut être considéré comme un contrôle indépendant noté u_2 , ce qui nous mène à notre second système contrôlé:

$$\dot{x}(t) = F_2(x(t), u_2(t)) \Leftrightarrow \begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)\left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) - \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \\ \dot{I}(t) = -cI(t) + \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \\ \dot{V}(t) = -dV(t) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases} \quad (\text{M2})$$

c) Concernant le troisième contrôle, on cherche un moyen pour réduire le nombre de cellules infectées, ce qui peut s'effectuer par une chimiothérapie, généralement appliquée sur le patient dès que les maladies opportunistes liées au SIDA se déclarent, le plus connu est l'AZT [16], il sera donc appliqué sur le terme $-cI$ dans le système (M) pour augmenter le nombre c . Le système contrôlé associé dans ce cas s'écrit:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)\left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = -\tilde{c}I(t) + \beta S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -dV(t) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases}$$

sur les singes.

Où $\tilde{c} = (1 + \varsigma)c$ et ς mesure l'efficacité du traitement pour augmenter le taux de mort naturelle des cellules infectées. Le troisième contrôle u_3 est donc introduit et on obtient ainsi notre troisième système contrôlé:

$$\dot{x}(t) = F_3(x(t), u_3(t)) \Leftrightarrow \begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)(1 - \frac{S(t)}{K}) - \beta S(t)V(t) \\ \dot{I}(t) = -cI(t)(1 + u_3(t)) + \beta S(t)V(t) \\ \dot{V}(t) = -dV(t) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases} \quad (M3)$$

d) Quand tous les contrôles cités plus haut sont appliqués en même temps, cela donne:

$$\dot{x}(t) = F(x(t), u_i(t)) ; i = 1, 2, 3 \Leftrightarrow \begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)(1 - \frac{S(t)}{K}) - \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \\ \dot{I}(t) = -cI(t)(1 + u_3(t)) + \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \\ \dot{V}(t) = -dV(t)(1 + u_1(t)) + rcI(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases} \quad (Mc)$$

En réalité, on a incorporé des traitements à efficacité dépendantes du temps via les contrôles $u_i(\cdot)$, $i = 1, 2, 3$. En posant $u_i(t) \equiv 0$, $i = 1, 2, 3$ dans (M_c) , on aura un modèle de transmission de la maladie sans aucun contrôle (c-à-d le modèle (M) non contrôlé). Remarquons aussi que les valeurs de $u_i > 1$, pour $i = 2, 3$ correspondent à un traitement pouvant être cytotoxique⁴ ce qui n'est pas le cas de u_1 , en effet, ce contrôle est supposé affecter seulement les particules du virus sans avoir aucun effet sur les cellules saines ou même infectées, voilà pourquoi sa valeur peut être bornée par une constante L qui peut être plus grande que 1.

En vue de tout cela, considérons l'ensemble des contrôles défini par:

$$U = \left\{ \begin{array}{l} u_i(\cdot) \text{ Lebesgue mesurable pour } i = \overline{1, 3}; \quad a \leq u_1(t) \leq L, \quad (L > 1) \quad , \\ \text{et} \quad 0 < a \leq u_i(t) \leq b < 1 \quad , \quad \text{pour } i = 2, 3, \quad t \in [0, T] \end{array} \right\}$$

⁴La cytotoxicité c'est la qualité d'être toxique aux cellules. Comme exemples, nous pouvons citer des substances chimiques, des venins, ou même des cellules immunitaires.

C'est l'ensemble des contrôles admissibles pour notre système (M).

Rappelons que le problème de contrôle optimal se décompose en deux parties:

- Déterminer une trajectoire optimale joignant un état initial à une cible, il faut d'abord savoir si cette cible est contrôlable, c'est-à-dire savoir si le modèle est "contrôlable".
- Chercher ensuite parmi toutes les trajectoires possibles, celles qui sont optimales. Voilà pourquoi cette partie est consacrée à l'étude de contrôlabilité (locale) des systèmes précédents.

4.2.1 Etude de la contrôlabilité locale

On propose en premier lieu une étude de contrôlabilité locale du système (M_c) autour de tous les points d'équilibre du système (M):

Proposition 4.1

Le système (M_c) est non contrôlable autour des points d'équilibre trivial et sain et cela quelque soit le contrôle appliqué.

Preuve

Pour un rappel du critère de contrôlabilité locale de Kalman, voir l'annexe.

On a:

$$A_c = \frac{\partial F}{\partial x} = \begin{pmatrix} b(1 - \frac{2S}{K}) - \beta V(1 - u_2) & 0 & -\beta S(1 - u_2) \\ \beta V(1 - u_2) & -c(1 + u_3) & \beta S(1 - u_2) \\ 0 & rc & -d(1 + u_1) \end{pmatrix},$$

$$B_c = \frac{\partial F}{\partial u_i} = \begin{pmatrix} 0 & \beta SV & 0 \\ 0 & -\beta SV & -cI \\ -dV & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad i = 1, 2, 3$$

Il suffit de remarquer que $B_c|_{(0,0,0)} = B_c|_{(K,0,0)} = 0$, donc d'après le critère de Kalman, on a le résultat.

Ce résultat est très compréhensible, puisqu'au voisinage du point origine et du point d'équilibre sain, il n'y a pas d'infection, il n'y a donc "rien" à contrôler ! ■

Proposition 4.2

Le système (M_c) est localement contrôlable au voisinage du point endémique E^ et cela quelque soit le contrôle appliqué.*

Preuve

Dans ce cas on a:

$$\det B_c = dc\beta S^* V^{*2} I^* \neq 0$$

Donc la matrice de Kalman $\mathfrak{C} = (B_c \ A_c B_c \ A_c^2 B_c)$ est de *rang* = 3, cela veut dire que (M_c) est localement contrôlable autour du point d'équilibre chronique. ■

4.3 Critère Linéaire

Dans cette section, nous allons calculer les contrôles optimaux pour:

- 1/ Minimiser le nombre de cellules infectées dans le corps.
- 2/ Minimiser le nombre de virus libres en circulation dans le sang.
- 3/ Maximiser le nombre de cellules saines.

Considérons alors les fonctions "objectif" suivantes:

$$\begin{cases} J_I(u_i) = \int_0^T I(t) dt \\ J_V(u_i) = \int_0^T V(t) dt \\ J_S(u_i) = \int_0^T S(t) dt \end{cases} \quad i = 1, 2, 3.$$

4.3.1 Détermination du contrôle optimal

Utilisons le principe de maximum de Pontriaguine (voir [41, 52]) pour calculer le contrôle optimal. On considère alors l'Hamiltonien associé au système (M_c) défini par:

$$\begin{aligned} H(t, x, \lambda, u) = & L(t) + \lambda_1(t) \left[bS(t) \left(1 - \frac{S(t)}{K} \right) - \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \right] \\ & + \lambda_2(t) [-cI(t)(1 + u_3(t)) + \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t))] \\ & + \lambda_3(t) [rcI(t) - dV(t)(1 + u_1(t))] \end{aligned}$$

Où $L(\cdot)$ représente la fonction "objectif" à optimiser, i.e:

$$L(t) = \begin{cases} -I(t) \text{ pour minimiser la population des cellules infectées} \\ -V(t) \text{ pour minimiser la population des virus libres} \\ S(t) \text{ pour maximiser la population des cellules saines} \end{cases} \quad (4.1)$$

Cherchons un vecteur $u = (u_1^*, u_2^*, u_3^*)$ de contrôles optimaux qui vérifie:

$$\begin{cases} J_I(u_i^*) = \min_{u_i \in U} \int_0^T I(t) dt \\ J_V(u_i^*) = \min_{u_i \in U} \int_0^T V(t) dt \\ J_S(u_i^*) = \max_{u_i \in U} \int_0^T S(t) dt \end{cases} \quad i = 1, 2, 3.$$

Théorème 4.1 *Il existe des contrôles optimaux uniques u_i^* , $i = 1, 2, 3$ et des solutions correspondantes qui optimisent les fonctions "objectif" (4.1), sur U dans chaque cas. De plus, il existe des fonctions adjointes λ_i , $i = 1, 2, 3$, vérifiant:*

$$\dot{\lambda}_i(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_i}, i = 1, 2, 3.$$

$$\text{et les conditions de transversalité : } \dot{\lambda}_i(T) = 0, i = 1, 2, 3.$$

Preuve

a) **Existence de contrôles optimaux:** Il existe un contrôle optimal pour notre modèle (dans tous les cas) par le fait que les espaces de l'état et du contrôle sont compacts, que le problème optimal est convexe, que les solutions sont bornées et que f est régulière (i.e au moins de classe C^1). (voir théorème 6.2.1, page 97 de [52]).

b) **Détermination des contrôles optimaux :** on pose $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)^T$.

Le système adjoint associé s'écrit sous forme matricielle comme suit:

$$\begin{cases} \dot{\lambda}(t) = A(t)\lambda(t) + B \\ \lambda_1(T) = \lambda_2(T) = \lambda_3(T) = 0 \text{ (conditions de transversalité)} \end{cases} \quad (M'_c)$$

Où:

$$A(t) = \begin{pmatrix} \beta V(1 - u_2(t)) - b \left(1 - \frac{2S(t)}{K}\right) & -\beta V(1 - u_2(t)) & 0 \\ 0 & c(1 + u_3(t)) & -rc \\ \beta S(t)(1 - u_2(t)) & -\beta S(t)(1 - u_2(t)) & d(1 + u_1(t)) \end{pmatrix}$$

Et:

$$B = \begin{cases} \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}^T & \text{quand on minimise la densité des cellules infectées.} \\ \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^T & \text{quand on minimise le nombre de virus dans le sang.} \\ \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \end{pmatrix}^T & \text{quand on maximise la densité des cellules saines.} \end{cases}$$

Calculons les contrôles optimaux par le principe de maximum de Pontriaguine [41].

Rappelons que quand u_i est actif, alors $u_j = 0$ pour $j \neq i$, $i, j = 1, 2, 3$.

Illustrons la méthodologie pour le calcul de u_1^* , le contrôle est optimal s'il vérifie le principe du maximum [41]:

$$H(t, x, \lambda, u_1^*) = \max_{u_1 \in U} H(t, x, \lambda, u_1).$$

Le principe de maximum de Pontriaguine [41] donne:

$$-dV(t)\lambda_3(t)u_1^*(t) = \max_{u_1 \in U} (-dV(t)\lambda_3(t)u_1(t))$$

d et V étant toujours strictement positifs, posons $\varphi(t) = -\lambda_3(t)$ la fonction de commutations dite aussi fonction "switch", rappelons que les instants de commutations sont les zéros de la fonction switch φ , (voir l'annexe).

On arrive alors à la caractérisation de notre contrôle optimal bang-bang:

$$u_1^*(t) = \begin{cases} u_{\min} & \text{si } \varphi(t) < 0 \\ u_{\max} & \text{si } \varphi(t) > 0 \\ \text{indéfini} & \text{si } \varphi(t) = 0 \end{cases}$$

On obtient:

$$u_1^*(t) = \begin{cases} a & \text{si } \lambda_3(t) > 0 \\ L & \text{si } \lambda_3(t) < 0 \\ \text{indéfini} & \text{si } \lambda_3(t) = 0 \end{cases}$$

De la même façon, on obtient les expressions de u_2^* et de u_3^* . On arrive donc à la

caractérisation du contrôle bang-bang optimal:

$$\begin{aligned}
 u_1^*(t) &= \begin{cases} a & \text{si } \lambda_3(t) > 0 \\ L & \text{si } \lambda_3(t) < 0 \\ \text{indéfini} & \text{si } \lambda_3(t) = 0 \end{cases} \\
 u_2^*(t) &= \begin{cases} a & \text{si } \lambda_2(t) - \lambda_1(t) < 0 \\ b & \text{si } \lambda_2(t) - \lambda_1(t) > 0 \\ \text{indéfini} & \text{si } \lambda_2(t) - \lambda_1(t) = 0 \end{cases} \\
 u_3^*(t) &= \begin{cases} a & \text{si } \lambda_2(t) > 0 \\ b & \text{si } \lambda_2(t) < 0 \\ \text{indéfini} & \text{si } \lambda_2(t) = 0 \end{cases}
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

c) **Unicité des contrôles optimaux:** Le système optimal est construit par le couplage du système d'état (M_c) muni de ses conditions initiales et le système adjoint muni de ses conditions de transversalité finales (M'_c). Puisque les solutions du système d'état et du système adjoint sont bornées, le coté droit des équations d'état et adjointes devient Lipschitz, ce qui garantit que la solution du système optimal (4.2) est unique et ceci implique l'unicité du vecteur de contrôle $u = (u_1^*, u_2^*, u_3^*)$. ■

4.3.2 Simulations numériques

Nous discutons maintenant des simulations numériques du système optimal ainsi que les contrôles optimaux correspondants et nous donnons des interprétations pour des cas différents.

La stratégie de traitement optimal est obtenue en résolvant le système optimal qui comporte six EDOs, les équations d'état et les équations d'état adjoint ((M_c) et (M'_c)). Une méthode itérative est utilisée pour résoudre le système optimal, en commençant par résoudre les équations d'état avec une initialisation aléatoire du contrôle sur le temps de simulation choisi et cela grâce à un schéma en avant (conditions d'état initiales) de Runge-Kutta d'ordre quatre, suivi par un schéma en arrière (conditions finales des états adjoints) d'Euler implicite pour résoudre les équations d'état adjoint. S'en suit alors une étape d'actualisation des contrôles à partir de la caractérisation

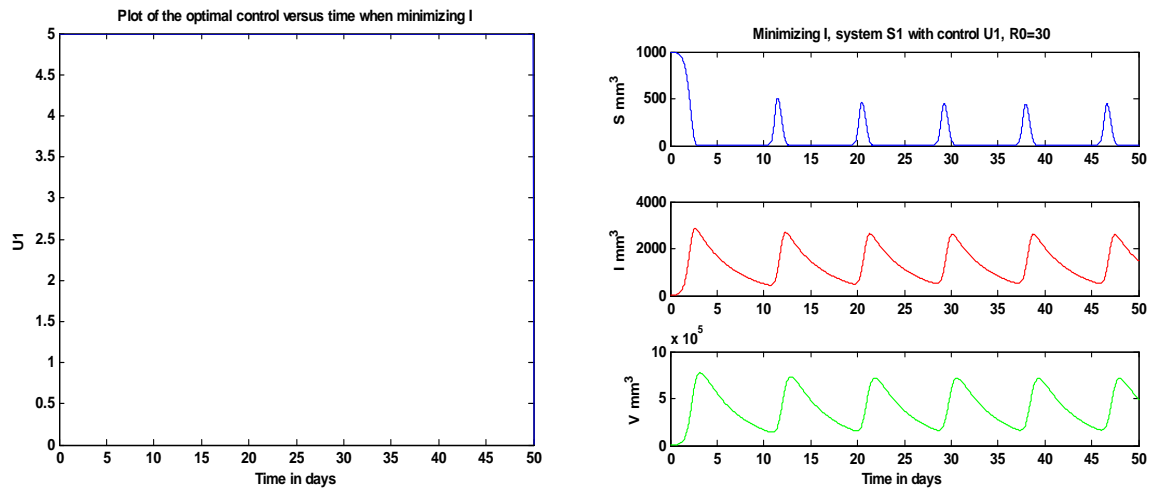
(4.2). Ce processus est répété et les itérations sont stoppées si les valeurs des inconnues à l'itération précédente sont très proches de leurs valeurs à l'itération courante.

Les paramètres du tableau 3 (page 30) ont été utilisés ici, les conditions initiales sont $S_0 = 1000, I_0 = 10, V_0 = 100$ [estimées], les variables d'état adjoint final sont égales à zéro dans tous les cas, $a = 0.01$ et $b = 0.9, L = 5$ [valeurs estimées] dans tous les cas.

Les figures suivantes montrent, sur le coté gauche, les graphes des contrôles optimaux $u_i, i = \overline{1,3}$, en fonction du temps et sur le coté droit la densité correspondante des cellules saines et infectées ainsi que les virus en libre circulation dans le sang, en minimisant la population des cellules infectées, (quand u_i est actif, alors $u_j = 0$ pour $j \neq i, i, j = \overline{1,3}$).

A) Minimisation des cellules infectées

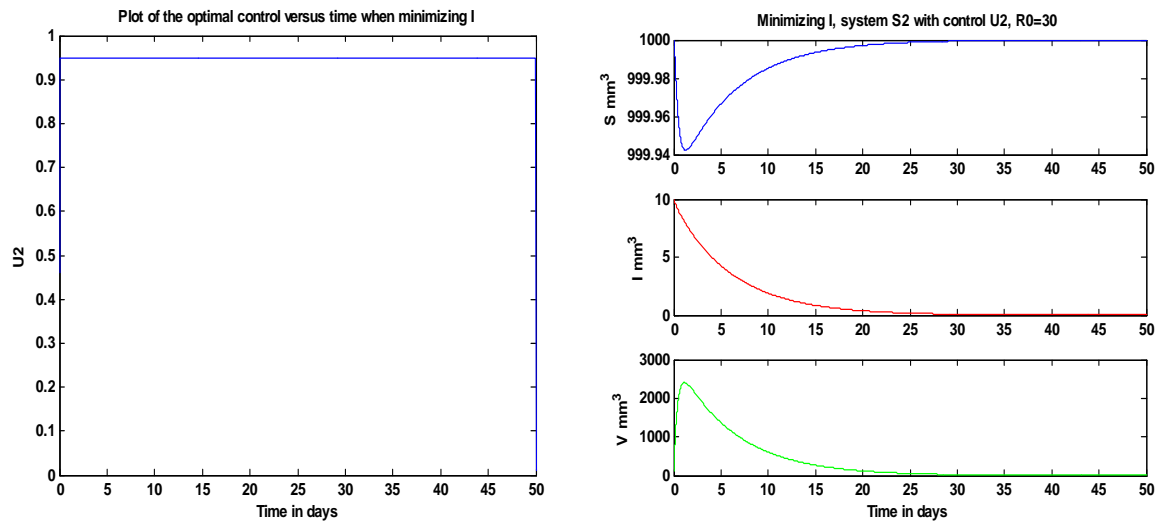
Fig. 8 : Minimisation des cellules infectées sous le premier contrôle



Interprétation des résultats:

Bien que le premier contrôle soit toujours sur sa valeur maximale et réduit efficacement le nombre de cellules infectées, il n'est pas vraiment efficace sur l'infection dans son ensemble.

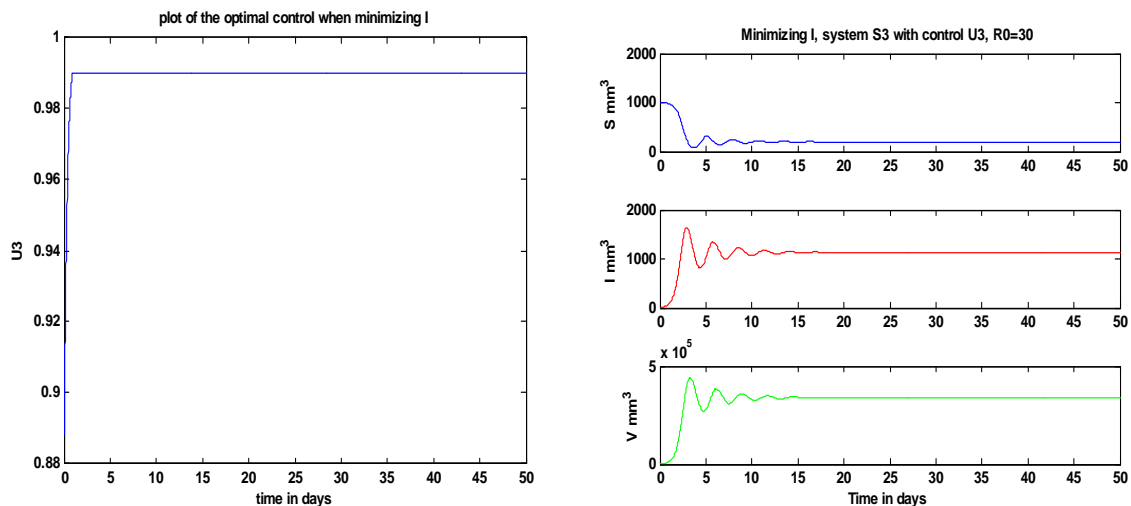
Fig. 9 : Minimisation des cellules infectées sous le deuxième contrôle



Interprétation des résultats:

D'un autre côté, le deuxième contrôle, qui est aussi toujours sur sa valeur maximale, est très efficace et a un effet instantané permettant d'éliminer les virus et les cellules infectées et augmentant ainsi les cellules saines à leur valeur maximale.

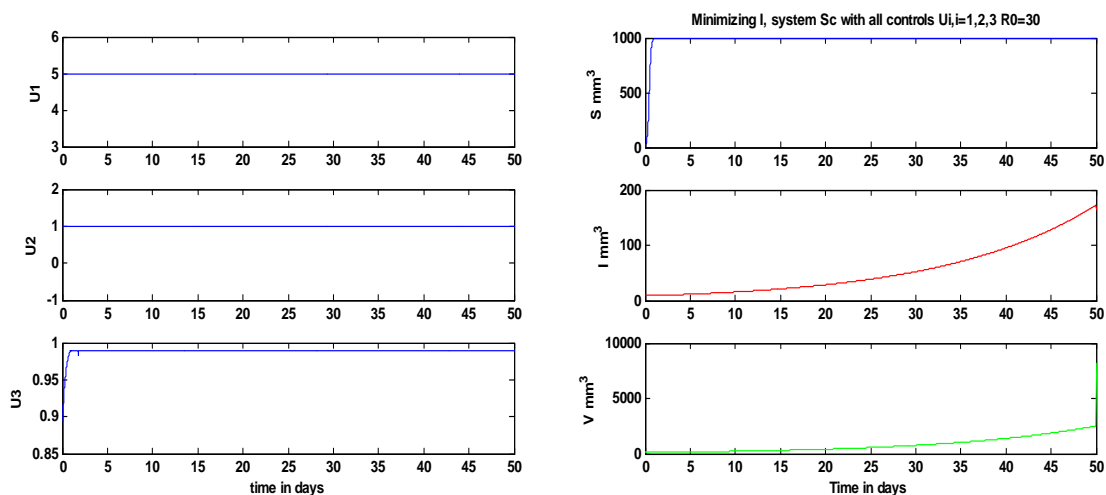
Fig. 10 : Minimisation des cellules infectées sous le troisième contrôle



Interprétation des résultats:

Le troisième contrôle se stabilise presque instantanément en sa valeur maximale, il est très efficace pour réduire les cellules infectées comme désiré, mais en parallèle, les cellules saines se stabilisent en un niveau plutôt bas et les virus se stabilisent en un niveau relativement élevé, voilà pourquoi ce contrôle est considéré comme pas très efficace.

Fig.11 : Minimisation des cellules infectées sous tous les contrôles en même temps

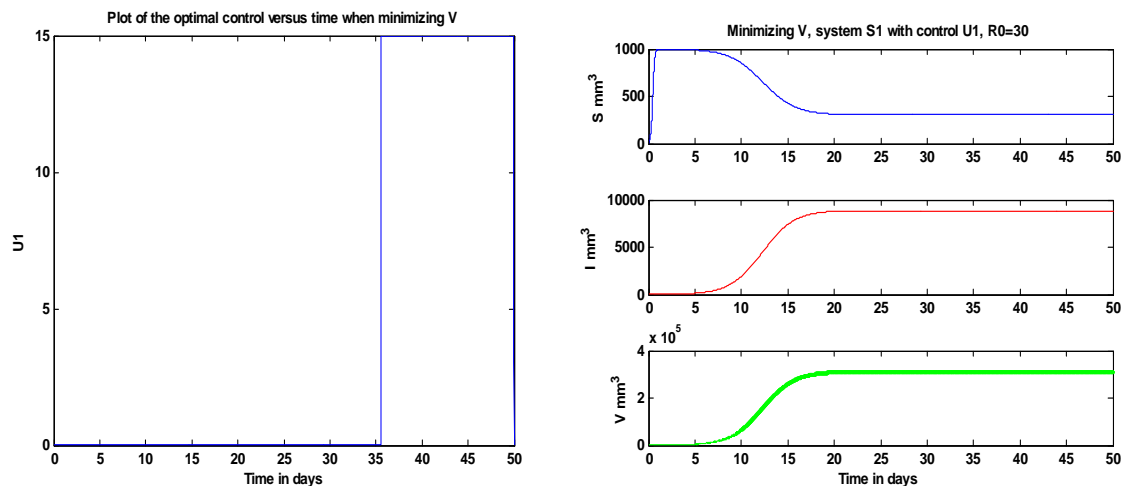


Interprétation des résultats:

Quand tous les contrôles sont appliqués en même temps, ils sont - sans surprise - à leurs valeurs maximales, l'infection est plutôt bien contrôlée au début mais on voit bien sur la dernière image (à droite) que les cellules infectées comme les virus ont une croissance lente et progressive qui fini par devenir majeure tandis qu'un déclin brutal des cellules saines s'en suit vers le 50^{ème} jour, ce qui annonce une rechute inévitable.

B) Minimisation des virus

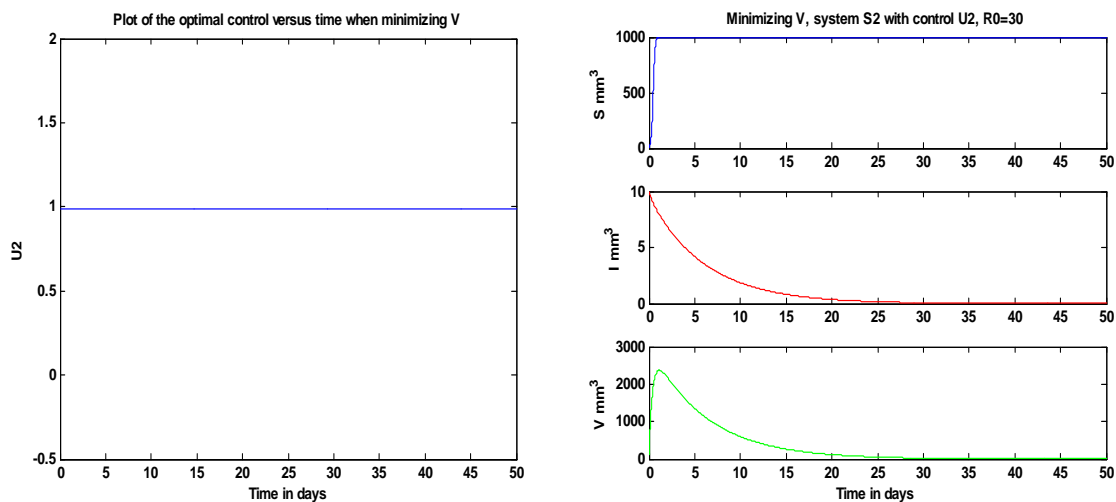
Fig. 12 : Minimisation des virus sous le premier contrôle



Interprétation des résultats:

Le premier contrôle est sur sa valeur minimale jusqu'au 35^{ième} jour où il grimpe à sa valeur maximale, il est plutôt efficace pour réduire le nombre des virus qui se stabilise autour de $3 \times 10^5 \text{ mm}^3$. Plus généralement, l'infection dans son ensemble est conduite à un point où les cellules saines se stabilisent en un niveau bas et les cellules infectées ainsi que les virus qui se stabilisent à un niveau élevé. On peut dire donc que ce contrôle est "momentanément" efficace.

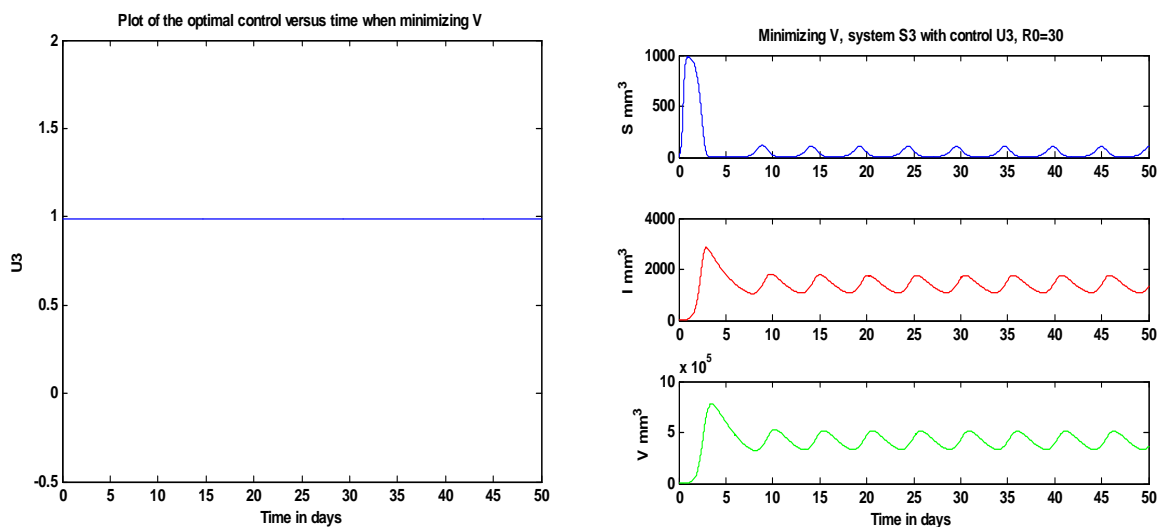
Fig. 13 : Minimisation des virus sous le deuxième contrôle



Interprétation des résultats:

Encore une fois, le contrôle u_2 est très efficace.

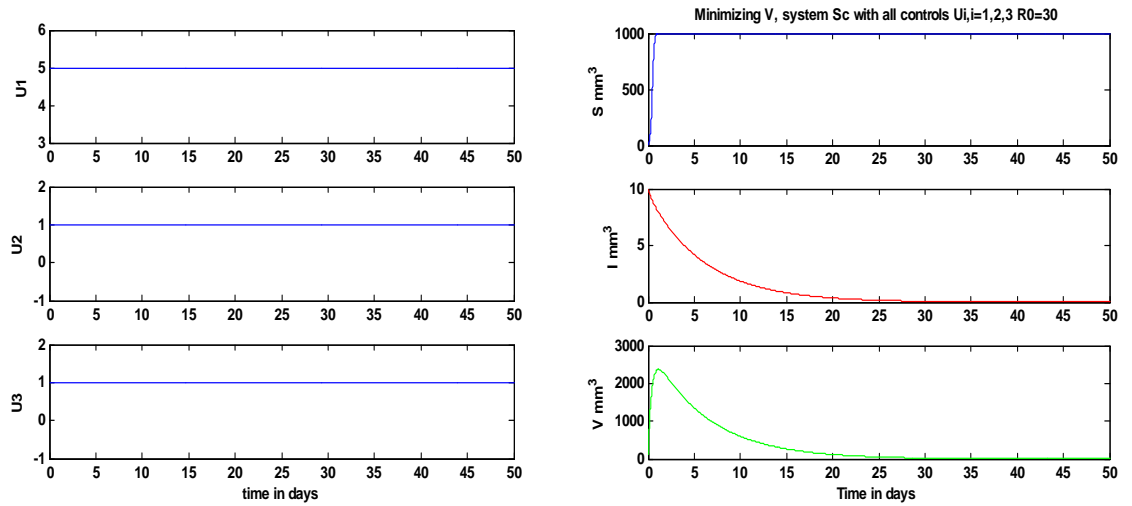
Fig. 14 : Minimisation des virus sous le troisième contrôle



Interprétation des résultats:

Le contrôle u_3 ici donne de très mauvais résultats en comparaison avec le cas de la "minimisation des cellules infectés" car les oscillations sur l'image reflètent une instabilité. En plus, le taux des virus n'est absolument pas minimisé.

Fig. 15 : Minimisation des virus sous tous les contrôles en même temps

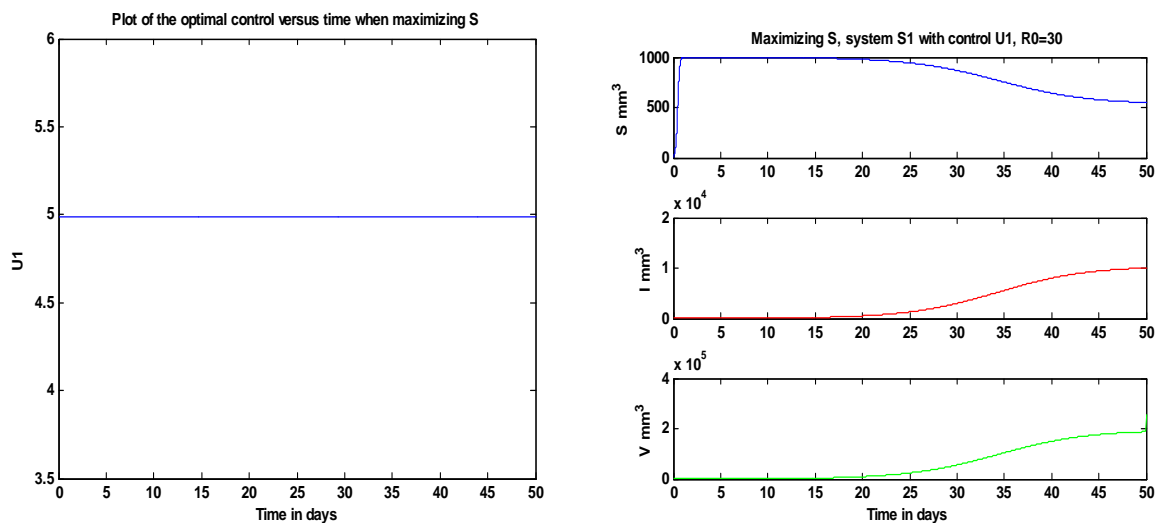


Interprétation des résultats :

Finalement, l'utilisation des trois contrôles simultanément semble être parfaitement efficace.

C/ Maximisation des cellules saines

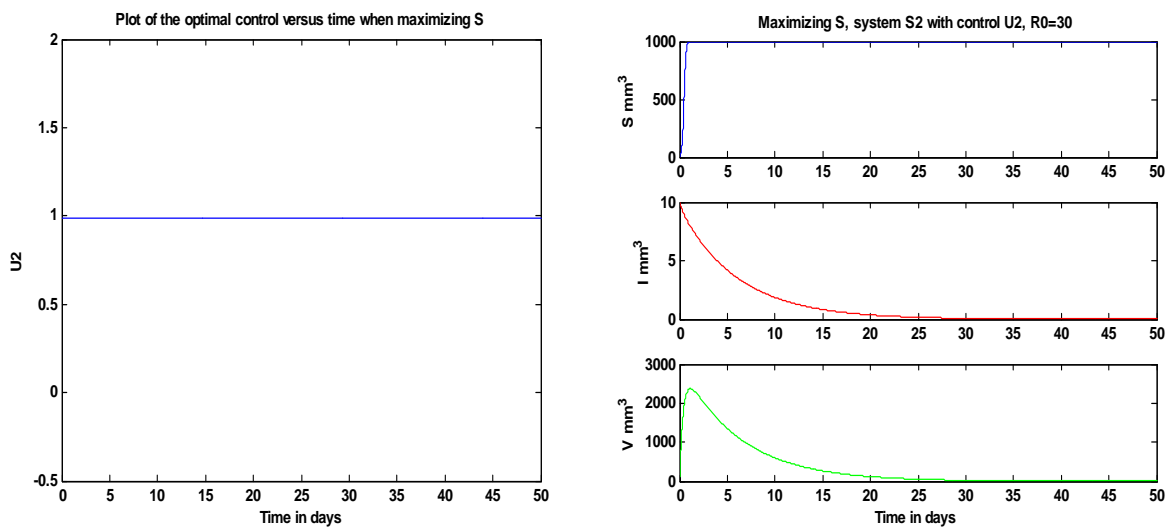
Fig. 16 : Maximisation des cellules saines sous le premier contrôle



Interprétation des résultats:

En maximisant les cellules saines, le contrôle u_1 fonctionne bien et garde l'infection muette jusqu'au jour 30, à partir duquel on remarque un déclin du nombre des cellules saines et un accroissement instantané des cellules infectées et des virus.

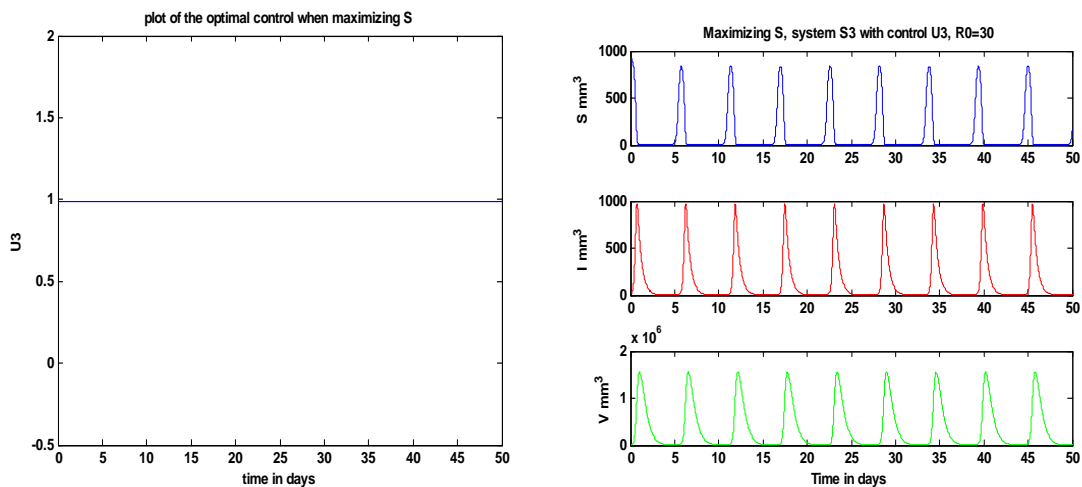
Fig. 17 : Maximisation des cellules saines sous le deuxième contrôle



Interprétation des résultats :

Le contrôle u_2 est très efficace comme dans les cas précédents.

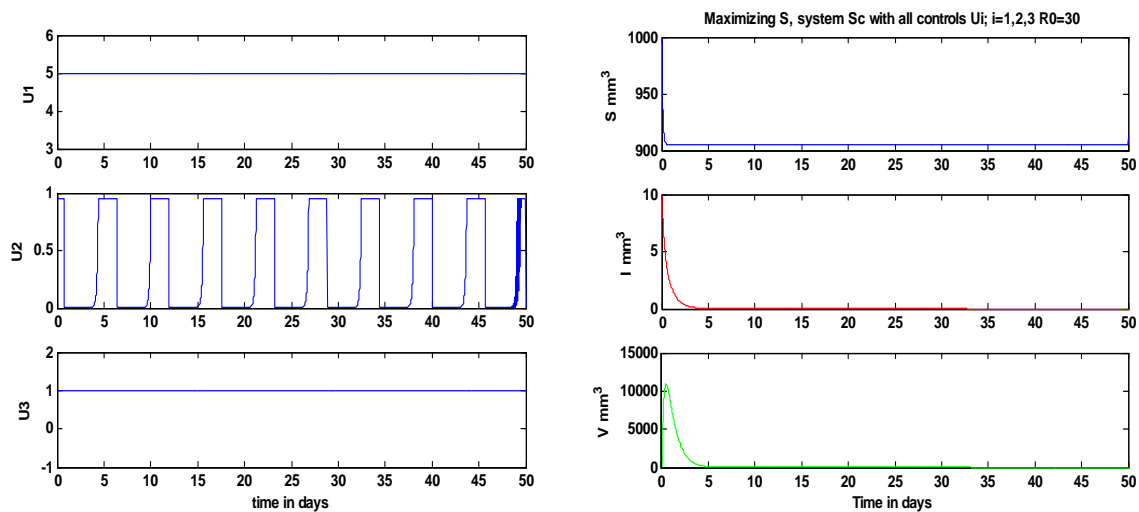
Fig. 18 : Maximisation des cellules saines sous le troisième contrôle



Interprétation des résultats :

Le contrôle u_3 n'est absolument pas efficace dans ce contexte, même si le nombre des infectées est réduit, les oscillations qui apparaissent suggèrent une instabilité, c'est-à-dire que l'infection n'est pas correctement contrôlée.

Fig. 19 : Maximisation des cellules saines sous tous les contrôles



Interprétation des résultats:

Le pouvoir des contrôles réunis en même temps se démontre encore une fois sur la dernière figure, où on remarque une stabilisation des cellules saines autour de $900/\text{mm}^3$ et une stabilisation des cellules infectées et des virus à des taux très bas convergeant vers 0. Ceci prouve que l'infection est bien contrôlée, malheureusement, on constate un chahutage du deuxième contrôle rendant son implémentation ardue.

4.3.3 Conclusion

Les simulations numériques effectuées dans tous les cas pour le contrôle bang-bang, ont révélé d'une manière générale une très bonne action du deuxième contrôle u_2 , mais une très mauvaise efficacité des contrôles u_1 et u_3 .

Nous pouvons expliquer ces résultats biologiquement comme suit: la mauvaise action du premier contrôle u_1 peut être dû au fait que le nombre de virus nouvellement nés est toujours très grand par rapport au taux modifié de mort naturelle de ces derniers. Quand au troisième contrôle u_3 , agir sur les cellules infectées sans aucune intervention sur les virus va, à long terme, diminuer toutes les cellules du corps puisque les saines se convertissent en infectées et sont donc éliminées par le contrôle u_3 . Ce contrôle a exactement la même action que le virus lui même! Ce qui va dans le sens de l'infection et non pas dans son éradication, en d'autres termes, ce contrôle renforce l'infection plutôt qu'il ne la contrarie.

Dans tous les cas, l'association des trois contrôles en même temps est préférable.

4.4 Critère quadratique

Cette section a fait l'objet de la deuxième partie de l'article cité dans la référence [42].

Pour être plus efficace, on propose dans cette partie des contrôles différents, en tenant compte des résultats obtenus dans la section précédente, on garde u_2 qui donne de très bons résultats sous le contrôle bang-bang et qui représente des inhibiteurs de fusion (ou d'entrée), sous toutes les formes possibles de ce traitement, (déjà citées dans la partie précédente), mais on change u_1 et u_3 et on améliore les fonctions "objectifs".

Cette fois, le premier contrôle u_1 a pour but de booster le système immunitaire, un traitement par IL-2 [18, 35, 48] est donc un candidat parfait, il est appliqué sur le terme logistique dans le modèle (M) , pour augmenter le paramètre b .

Le deuxième contrôle est employé exactement de la même manière que précédemment, voir la section précédente et les liens bibliographiques correspondants.

Le troisième contrôle représente maintenant un traitement «classique» par HAART, (Highly Active Anti-Retroviral Therapy), c'est un cocktail de drogues plus connu sous le nom de trithérapie ou multithérapie, formé par les RTI (inhibiteurs de la Transcriptase inverse), Pi (inhibiteurs de la protéase), éventuellement des Ii (inhibiteurs de l'Intégrase) également, (voir chapitre 1 pour plus d'explications sur ces inhibiteurs). Mais leurs effets secondaires sont très mal vécus physiquement et psychiquement par les patients car ils redistribuent la masse grasseuse du corps humain de manière drastique, ce qui change considérablement l'apparence des personnes qui en sont sujets, en plus d'autres effets indésirables comme des diarrhées très fortes et des peaux très sèches [19]. Ce traitement augmente le nombre de virus mal formés (et donc non infectieux) qui bourgeonnent de la cellule infectée, il est donc appliqué sur le terme $rcI(t)$ dans le système (M) pour réduire le paramètre r .

Tous ces contrôles appliqués ensemble donnent le système contrôlé suivant:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bS(t)\left(1 - \frac{S(t)}{K}\right)(1 + u_1(t)) - \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \\ \dot{I}(t) = -cI(t) + \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \\ \dot{V}(t) = rcI(t)(1 - u_3(t)) - dV(t) \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, V(0) = V_0 \end{cases} \quad (M_c)$$

On cherche à minimiser la densité des cellules infectées $I(\cdot)$, ainsi que le nombre de virus en libre circulation dans le sang $V(\cdot)$ et à maximiser la concentration des cellules saines $S(\cdot)$. Tout cela en minimisant les doses de traitement administré $u_i(\cdot)$, nous considérons donc les coûts suivants:

$$\begin{cases} J_I(u_i) = \int_0^T (I(t) + \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) dt \\ J_V(u_i) = \int_0^T (V(t) + \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) dt \\ J_S(u_i) = \int_0^T (S(t) - \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) dt \end{cases} \quad i = \overline{1,3}.$$

Les coefficients θ_i , $i = \overline{1,3}$ sont des poids constants sur les contrôles et incluent une mesure de la toxicité des médicaments sur le corps: plus le coût est élevé plus la toxicité est grande.

L'ensemble des contrôles admissibles est défini comme suit:

$$U = \left\{ \begin{array}{l} u_i(\cdot) \text{ est Lebesgue mesurable, } i = \overline{1,3}. a \leq u_1(\cdot) \leq L, (L > 1) \\ \text{et } 0 < a \leq u_i(\cdot) \leq b < 1, \text{ pour } i = 2,3 \quad t \in [0, T] \end{array} \right\}$$

Nous cherchons donc des contrôles optimaux qui vérifient, pour $i = \overline{1,3}$:

$$\begin{cases} J_I(u_i^*) = \min_{u_i \in U} \int_0^T (I(t) + \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) dt \\ J_V(u_i^*) = \min_{u_i \in U} \int_0^T (V(t) + \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) dt \\ J_S(u_i^*) = \max_{u_i \in U} \int_0^T (S(t) - \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) dt \end{cases}$$

Remarque 4.1 *Comme pour la section précédente, on remarque qu'en prenant $u_i(\cdot) \equiv 0$, $i = \overline{1,3}$ dans (M_c) on aura un modèle non contrôlée (i.e. la dynamique de la maladie est sans traitement).*

Remarque 4.2 *Par la même méthode présentée dans la section précédente (critère linéaire), nous pouvons arriver à la même conclusion de contrôlabilité locale au voisinage des points d'équilibre pour le nouveau (M_c) de cette section.*

Notre objectif cette fois est de se faire un avis concernant le dilemme connu en virologie de manière générale: certains chercheurs pensent qu'il est préférable d'agir sur la maladie en diminuant la charge virale, d'autres au contraire, pensent qu'il

vaudrai mieux trouver un moyen pour aider le corps à se défendre par lui même dès qu'il s'agit de virus . Devons nous donc aider le corps à se défendre par lui même? Ce qui revient à booster le système immunitaire, ou bien se focaliser sur l'infection, même si les traitements envisagés sont "lourds"; pouvons nous dispenser le patient de cette peine qu'est la multithérapie en aidant le système immunitaire à se régénérer tout seul? Ou est-ce un "trop" grand risque à prendre?

Dans ce qui suit, nous allons comparer, grâce aux simulations numériques, l'action d'un traitement boostant le système immunitaire par Interleukin représenté par le contrôle u_1 et celui par HAART représenté par u_2 et u_3 simultanément. Nous comparons aussi les résultats quand les trois contrôles sont appliqués en même temps.

4.4.1 Détermination du contrôle optimal

Le système Hamiltonien associé à (M_c) est:

$$\begin{aligned} H(t, x, \lambda, u) = & L(t) + \lambda_1(t) \left[bS(t) \left(1 - \frac{S(t)}{K} \right) (1 + u_1(t)) - \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t)) \right] \\ & + \lambda_2(t) [-cI(t) + \beta S(t)V(t)(1 - u_2(t))] \\ & + \lambda_3(t) [rcI(t)(1 - u_3(t)) - dV(t)] \end{aligned}$$

Où $L(\cdot)$ représente la fonction objectif à optimiser, définie par:

$$L(t) = \begin{cases} - (I(t) + \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) & \text{pour minimiser les cellules infectées.} \\ - (V(t) + \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) & \text{pour minimiser les virus.} \\ (S(t) - \frac{1}{2}\theta_i u_i^2(t)) & \text{pour maximiser les cellules saines.} \end{cases} \quad i = \overline{1, 3} \quad (4.3)$$

Théorème 4.2 *Il existe des contrôles optimaux uniques u_i^* , $i = 1, 2, 3$ et des solutions correspondantes qui optimisent les fonctions "objectif" (4.3), sur U dans chaque cas. De plus, il existe des variables adjointes λ_i , $i = 1, 2, 3$. vérifiant:*

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_i(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_i}, i = 1, 2, 3. \\ \text{Et les conditions de transversalité : } \dot{\lambda}_i(T) = 0, i = 1, 2, 3. \end{cases}$$

Preuve

Existence et unicité : Le même argument d'existence et d'unicité utilisé dans la section précédente concernant le contrôle bang-bang s'applique aussi dans cette partie.

Détermination des contrôles optimaux: les systèmes adjoints associés pour toutes les fonctions "objectif" $L(\cdot)$ dans (4.3), peuvent être écrits (en gardant les même notations utilisées dans la section précédente pour simplifier) comme:

$$\begin{cases} \dot{\lambda}(t) = A(t)\lambda(t) + B \\ \lambda_1(T) = \lambda_2(T) = \lambda_3(T) = 0 \text{ (conditions de transversalité).} \end{cases} \quad (M'_c)$$

Où cette fois:

$$A(t) = \begin{pmatrix} \beta V(1 - u_2(t)) - b \left(1 - \frac{2S(t)}{K}\right) (1 + u_1(t)) & -\beta V(1 - u_2(t)) & 0 \\ 0 & c & -rc(1 - u_3(t)) \\ \beta S(t)(1 - u_2(t)) & -\beta S(t)(1 - u_2(t)) & d \end{pmatrix}$$

Et

$$B = \begin{cases} \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}^T & \text{quand on minimise la densité des cellules infectées.} \\ \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^T & \text{quand on minimise le nombre de virus dans le sang.} \\ \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \end{pmatrix}^T & \text{quand on maximise la densité des cellules saines.} \end{cases}$$

Appliquons le principe du maximum de Pontriaguine pour calculer le contrôle optimal. La condition nécessaire d'optimalité $\frac{\partial H}{\partial u_i}(t, x, \lambda, u_i^*) = 0, \quad i = 1, 2, 3$ donne:

$$\begin{cases} -\theta_1 u_1^*(t) + b \lambda_1(t) S(t) \left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) = 0 \Rightarrow u_1^*(t) = \frac{b}{\theta_1} \lambda_1(t) S(t) \left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) \\ -\theta_2 u_2^*(t) + \beta S(t) V(t) (\lambda_1(t) - \lambda_2(t)) = 0 \Rightarrow u_2^*(t) = \frac{\beta}{\theta_2} S(t) V(t) (\lambda_1(t) - \lambda_2(t)) \\ -\theta_3 u_3^*(t) - rc \lambda_3(t) I(t) = 0 \Rightarrow u_3^*(t) = \frac{-rc}{\theta_3} \lambda_3(t) I(t) \end{cases}$$

Finalement, en utilisant les hypothèses de bornitude sur l'ensemble de contrôle, on obtient, pour tous les cas:

$$\begin{cases} u_1^*(t) = \min \left\{ \max \left(a, \frac{b}{\theta_1} \lambda_1(t) S(t) \left(1 - \frac{S(t)}{K}\right) \right), L \right\} \\ u_2^*(t) = \min \left\{ \max \left(a, \frac{\beta}{\theta_2} S(t) V(t) (\lambda_1(t) - \lambda_2(t)) \right), b \right\} \\ u_3^*(t) = \min \left\{ \max \left(a, \frac{-rc}{\theta_3} \lambda_3(t) I(t) \right), b \right\} \end{cases} \quad (4.4)$$

■

4.4.2 Simulations numériques

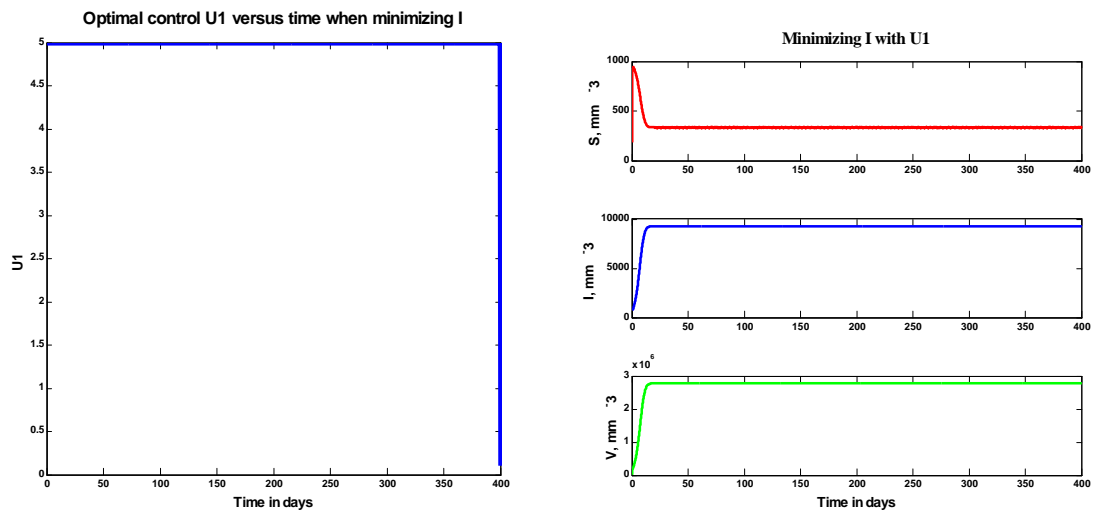
Le système d'optimalité se compose de 6 EDOs, ((M_c) et (S'_c) ensemble). Le processus numérique utilisé est exactement le même que pour la section précédente, sauf que les contrôles sont mis à jour à partir de la caractérisation (4.4).

Puisque toute intervention (médicale) est susceptible d'avoir lieu lorsque le compte des cellules T CD4⁺ est en-dessous de 200mm^{-3} , (350 ou même 500mm^{-3} , en fonction de la politique de traitement du VIH du pays), les conditions initiales considérées sont: $S_0 = 180, I_0 = 750, V_0 = 1e6$ [55], les variables adjointes finales sont nulles dans tous les cas, les paramètres du tableau 3 (page 30) ont été utilisés et les coûts du poids considérés sont: $\theta_1 = 1e-3; \theta_2 = 1e3; \theta_3 = 1e3$ [valeurs estimées]; nous prenons $a = 0.01$ et $b = 0.5, L = 5$ [valeurs estimées] dans tous les cas.

Sur le côté gauche, les figures suivantes montrent les plots des contrôles optimaux $u_i, i = \overline{1, 3}$, en fonction du temps. Sur le côté droit, elles montrent les densités correspondantes des différentes populations de cellules dans le système contrôlé associé.

A/ Minimisation la population de cellules infectées

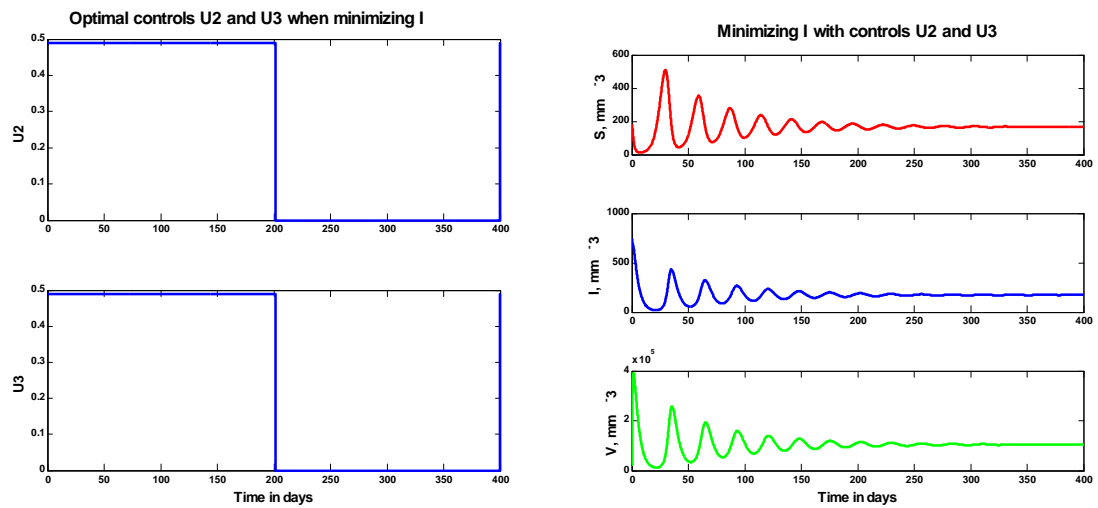
Fig.20 : Minimisation des cellules infectées sous le premier contrôle



Interprétation des résultats:

Le premier contrôle se trouve sur sa valeur maximale tout le long de la période de simulation. Elle stabilise le nombre de cellules saines après environ un mois de traitement, autour de $400/\text{mm}^3$, ce qui est décevant compte tenu des objectifs de traitement attendus. En outre, elle n'est pas très efficace sur le nombre de cellules infectées, ni sur le nombre de virus circulant car ils se sont stabilisés à des niveaux assez élevés: $10^4/\text{mm}^3$ et $3 \times 10^6/\text{mm}^3$ respectivement.

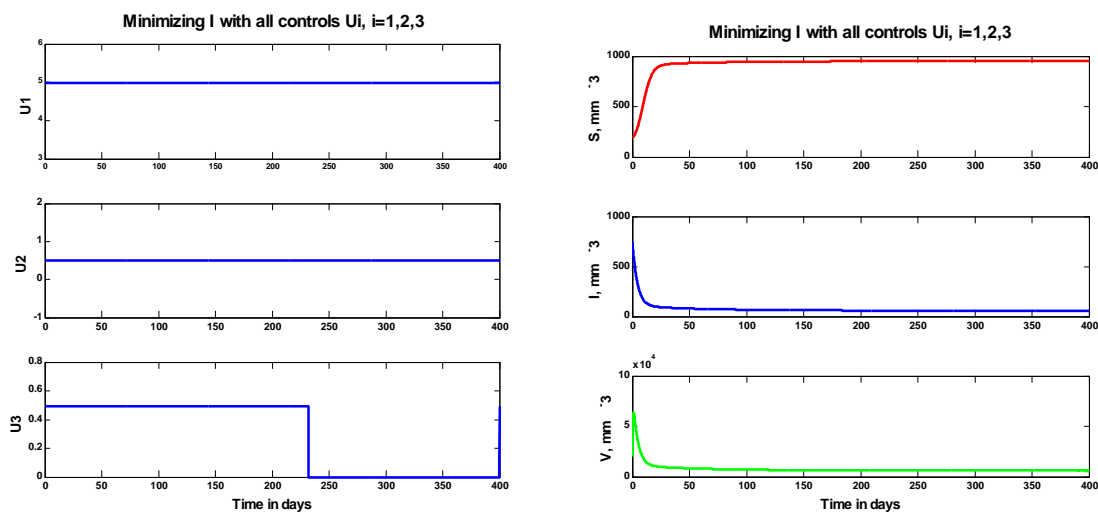
Fig.21 : Minimisation des cellules infectées sous le deuxième et le troisième contrôle



Interprétation des résultats:

D'autre part, le deuxième et troisième contrôles ensemble, passent à la valeur minimale dès la moitié du temps de traitement. Ils sont suffisants pour réduire la population de cellules infectées, ainsi que les virus libres. Ces densités, après quelques oscillations, se sont stabilisées à $200/\text{mm}^3$ et $10^5/\text{mm}^3$ respectivement, ce qui est satisfaisant. Malheureusement, les cellules saines se sont stabilisées à un niveau bas ($200/\text{mm}^3$).

Fig.22 : Minimisation des cellules infectées sous tous les contrôles

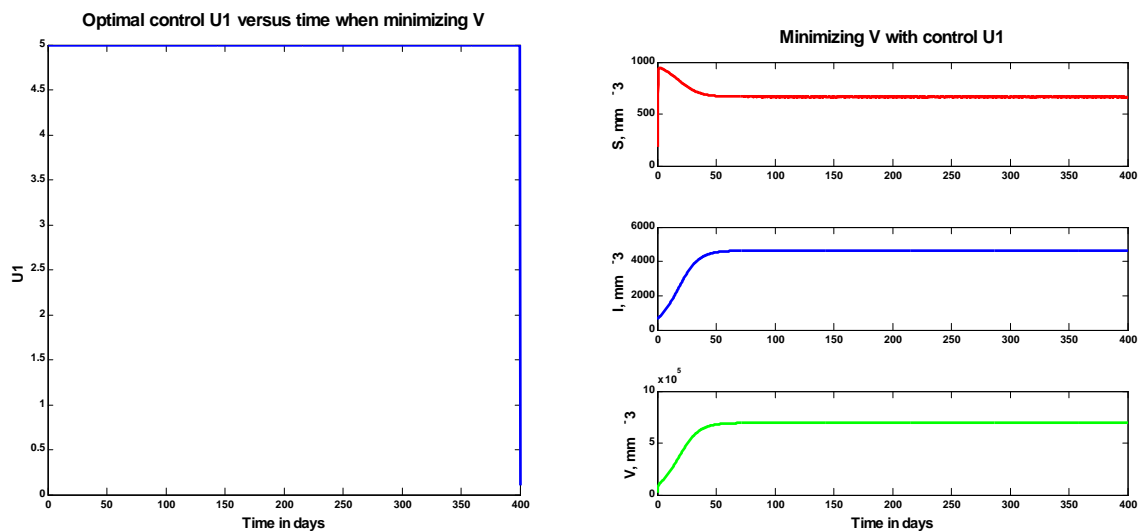


Interprétation des résultats:

L'utilisation des trois contrôles en même temps semble être la meilleure façon de contrôler l'infection globalement. Dans ce cas, les cellules saines se stabilisent à un niveau élevé et les cellules infectées ainsi que les virus qui passent à des niveaux indétectables. De plus le contrôle u_3 passe à sa valeur minimale après 230 jours de traitement, ce qui est non négligeable, puisque u_3 est cytotoxique.

B/ Minimisation des virus

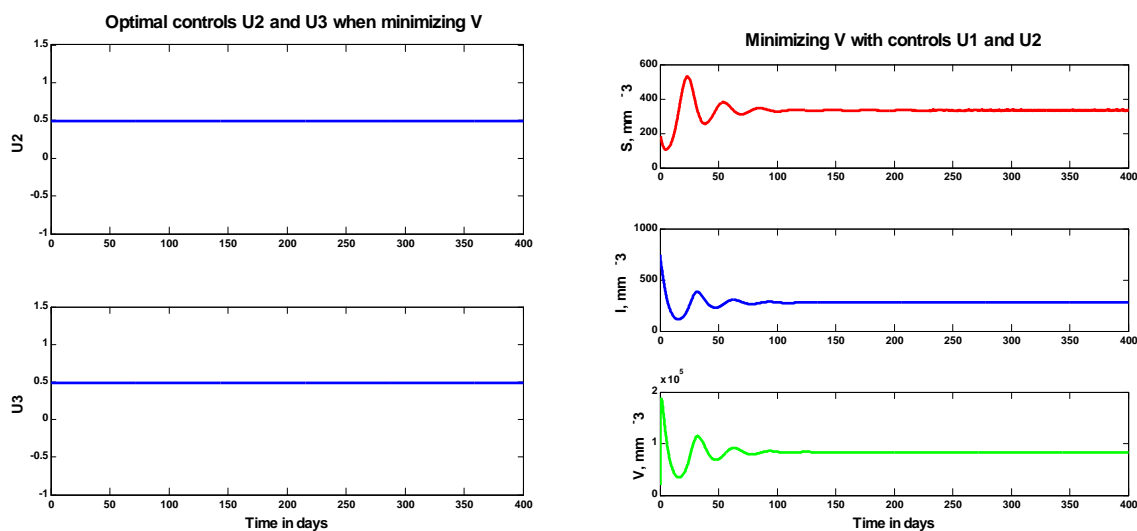
Fig.23 : Minimisation des virus sous le premier contrôle



Interprétation des résultats:

Lorsqu'on minimise le nombre de virus, le premier contrôle reste sur sa valeur maximale toute la période temporelle et la population des cellules saines augmente de manière significative et se stabilise à un niveau satisfaisant (environ $700/\text{mm}^3$). On remarque des résultats relativement meilleurs par rapport au cas "minimiser les cellules infectées" pour la quantité de cellules infectées (environ $5000/\text{mm}^3$), ainsi que les virus libres (qui se stabilisent autour de $6 \times 10^5/\text{mm}^3$). Mais même ainsi, ces quantités sont beaucoup plus élevées que l'objectif souhaité, donc ce contrôle (utilisé seul), n'est pas très efficace.

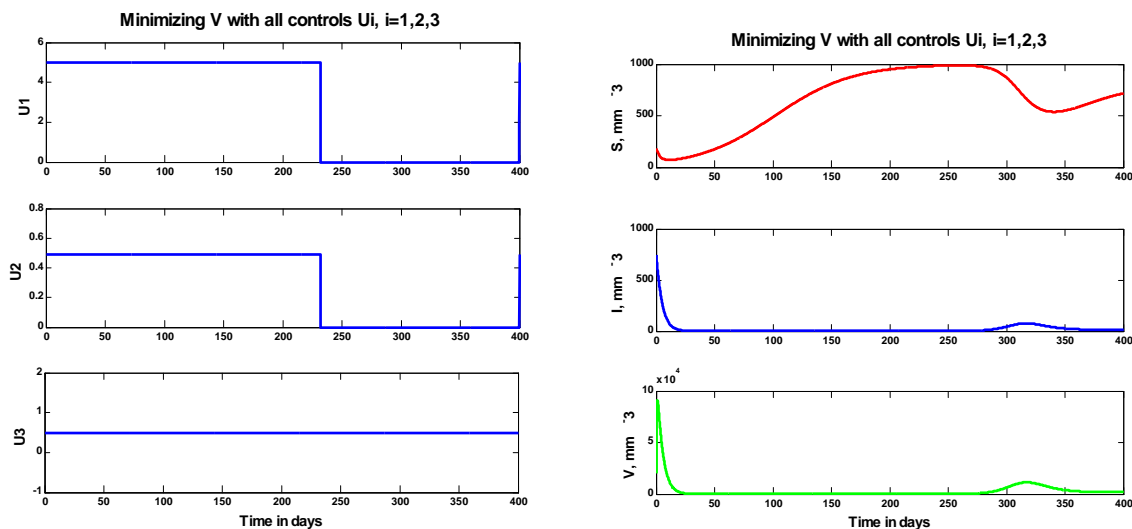
Fig.24 : Minimisation des virus sous le deuxième et le troisième contrôle



Interprétation des résultats:

Même si les deuxième et troisième contrôles ensemble sont à leur valeurs maximales pendant toute la période de traitement, ils ne sont pas très efficaces pour ramener la concentration des cellules saines au niveau atteint par le premier contrôle, cependant, ils ont réussi à faire baisser la quantité de cellules infectées et les virus à un niveau satisfaisant, ($400/\text{mm}^3$ et $<10^5/\text{mm}^3$ respectivement).

Fig.25 : Minimisation des virus sous tous les contrôles

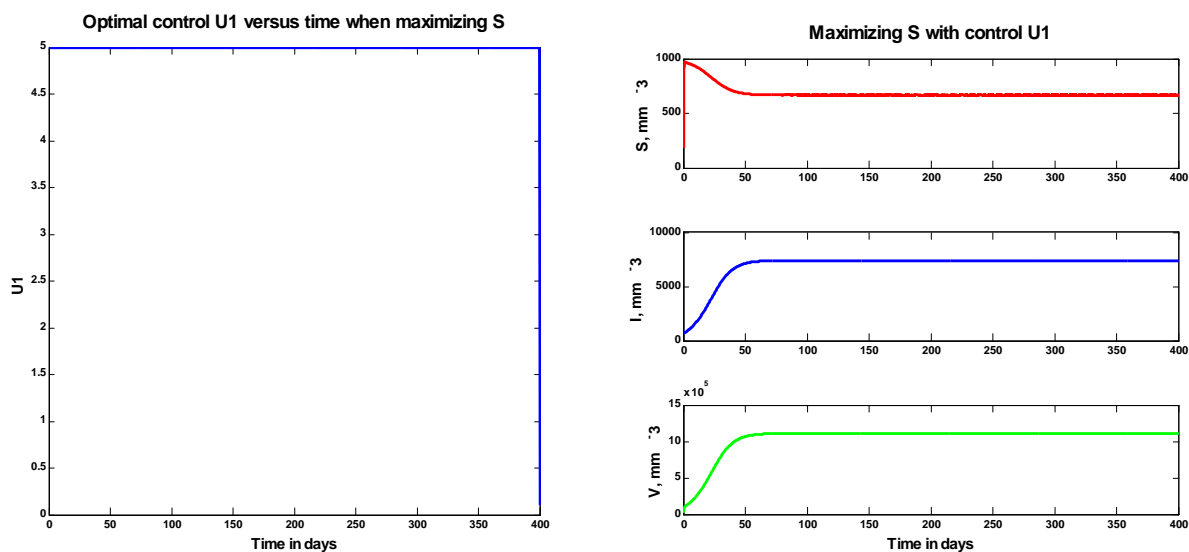


Interprétation des résultats:

Enfin, en utilisant les trois contrôles en même temps, on obtient un "résultat intéressant", puisque la figure N°26 montre une courbe très proche de la courbe évoluant vers un état d'équilibre sain. Notons l'utilisation de doses minimales pour u_1 et u_2 après 230 jours de traitement, seulement u_3 est actif à sa valeur maximale pendant toute la période de traitement et puisque u_2 est cytotoxique, ce n'est pas négligeable.

C/ Maximisation des cellules saines

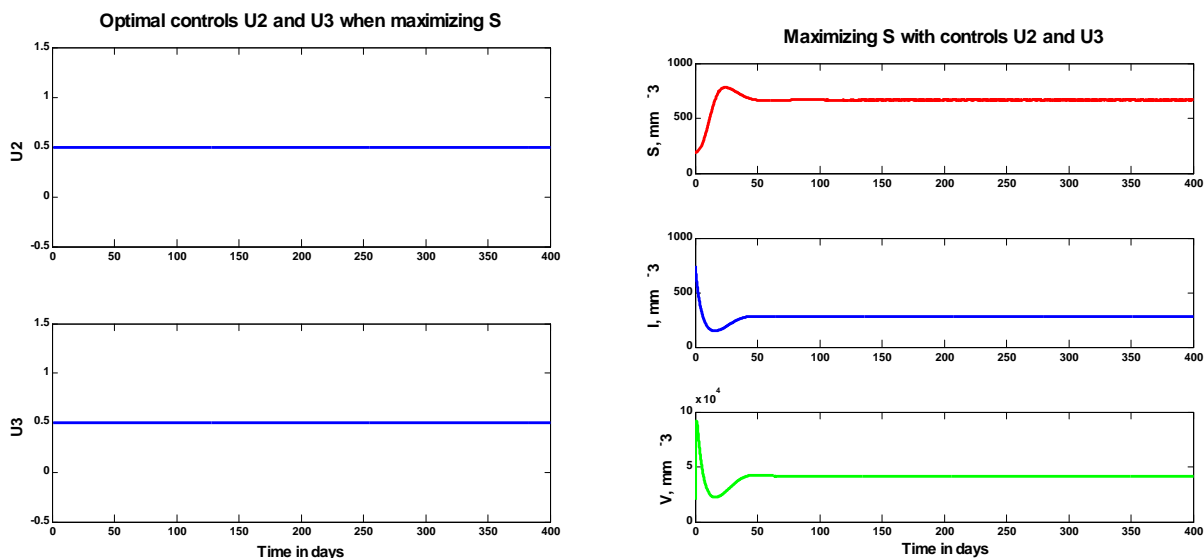
Fig.26 : Maximisation des cellules saines sous le premier contrôle



Interprétation des résultats:

Encore une fois, le contrôle u_1 est sur sa valeur maximale pour toute la durée de traitement et stimule les cellules saines de manière efficace, mais on remarque un niveau élevé de cellules infectées ($6000/\text{mm}^3$) et des virus libres, (autour de $10^6/\text{mm}^3$). Ces quantités sont légèrement inférieures au cas de "minimisation des cellules infectées" mais encore inacceptables pour un traitement efficace.

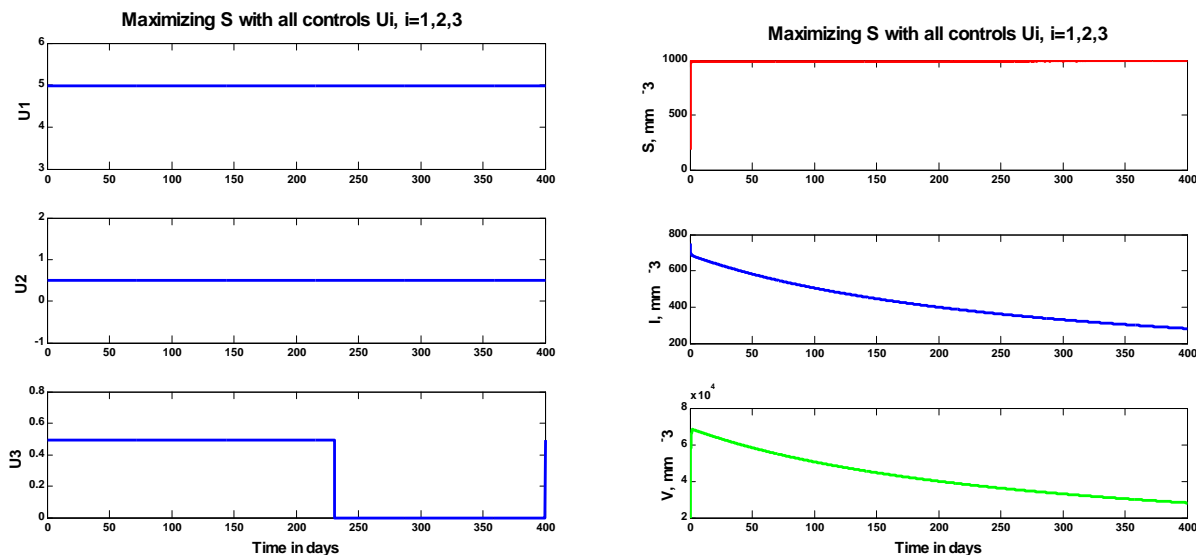
Fig.27 : Maximisation des cellules saines sous le deuxième et le troisième contrôle



Interprétation des résultats:

Dans le contexte de maximisation des cellules saines, les deuxième et troisième contrôles donnent des résultats très intéressants, ils ont pu ramener les cellules saines à un niveau élevé ($600/\text{mm}^3$), les cellules infectées et les virus sont sur le niveau le plus bas jamais obtenu par ces contrôles, ($250/\text{mm}^3$ et $4 \times 10^4/\text{mm}^3$). Notons que les contrôles u_2 et u_3 restent sur leurs valeurs maximales durant toute la période de temps de traitement considéré.

Fig.28 : Maximiser les cellules saines sous tous les contrôles



Interprétation des résultats:

L'application de tous les contrôles simultanément est très efficace car le nombre de cellules saines a atteint la valeur maximale instantanément après le début du traitement. La population de cellules infectées ainsi que les virus sont soumis à un déclin continu sur la période de simulation. Remarquons le relâchement du contrôle u_3 après 230 jours du traitement, ce qui est un grand gain vu que ce médicament est cytotoxique.

4.4.3 Conclusion

Dans [48], l'utilisation de fortes doses d'IL-2 administrée toutes les 6 à -8 semaines dans le traitement du VIH, similaire à son utilisation dans le traitement du cancer, a été jugée inefficace dans la prévention de la progression vers un diagnostic de SIDA. La conclusion de cette recherche est en accord avec nos simulations, qui ont révélé que, même si elle stimule la prolifération des cellules saines de manière significative, l'utilisation unique du traitement par l'IL-2 n'est pas efficace sur l'ensemble de l'infection par le virus VIH-1, quelque soit l'objectif à atteindre (minimisation des cellules infectées, minimisation des virus ou maximisation des cellules saines).

D'autre part, l'utilisation d'une combinaison avec une thérapie antirétrovirale peut stabiliser l'infection, en diminuant les quantités des cellules infectées et des virus à des niveaux indétectables, tout en maintenant la concentration des cellules saines à un niveau relativement acceptable.

Les simulations ont donné des résultats très intéressants dans tous les cas, après l'application des deux traitements, avec notre modèle. Dans le cas de la "maximisation des cellules saines" par exemple, on remarque l'annulation du troisième contrôle (Pi et RTI) au 230^{ème} jour de traitement, tandis que dans le cas de la "minimisation de la population de virus", on remarque la relaxation des premier et deuxième contrôles (IL-2 et les inhibiteurs d'entrée) dès le 240^{ème} jour. Il revient donc aux chercheurs de différents horizons de travailler ensemble pour la mise au point d'une stratégie de traitement en fonction des données cliniques des patients (tolérance et effets secondaires), de choisir le contrôle approprié à annuler. Bien sûr, d'autres discussions avec les scientifiques interdisciplinaires de la biologie, de la médecine et de la pharmacologie sont cruciales pour réaliser et perfectionner un modèle qui intégrera tous les traitements étudiés de manière optimale.

Les chiffres nous permettent de conclure aussi sur une certaine équivalence entre fonctions "objectif" considérées dans ce travail, par exemple, elles sont toutes équivalentes quand on applique les deux thérapies en même temps, mais en appliquant le traitement par l'Interleukine 2 (contrôle u_1) seul, "minimiser les virus" est équivalent à "maximiser les cellules saines", alors que sous le traitement par HAART seulement, (contrôles u_2 et u_3), "minimiser les virus" est équivalent à "minimiser la population de cellules infectées".

Quand au célèbre dilemme de "stimulation immunitaire" contre "appauvrissement virale", les simulations montrent que pour obtenir les deux à la fois (croissance de CD4 et épuisement virale), il est nécessaire d'utiliser un traitement complet (IL-2 + HAART). Cela dit, pour des raisons cliniques, les médecins ne peuvent pas coupler l'IL-2 et la HAART, ils doivent alors faire un choix thérapeutique, s'ils préfèrent booster au maximum le taux de CD4, les simulations indiquent qu'ils doivent utiliser le contrôle u_1 (IL-2) avec les fonctions "objectif": "minimiser la population de virus", ou bien "maximiser la population de cellules saines". S'ils décident au contraire

d'appauvrir au maximum le nombre de virus circulant dans le sang, les simulations leur suggèrent d'utiliser les contrôles u_2 et u_3 (HAART) simultanément, avec la fonction objectif "maximiser la population des cellules saines".

4.5 Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons présenté la problématique en termes de biologie concernant le virus VIH et son traitement, nous avons rappelé les notions biologiques importantes à connaître ainsi que leurs significations et les informations historiques et actuelles nécessaires pour la conduite de notre recherche.

Ensuite, nous avons étudié le modèle considéré, qui représente la transmission du virus d'immunodéficience humaine *in vivo*. Nous avons étudié ses qualités structurelles ainsi que la stabilité locale et globale de ses points d'équilibre. Il s'est avéré que notre modèle est dissipatif, compétitif, uniformément persistant, qu'il subit une bifurcation transcritique ou une bifurcation de Hopf supercritique suivant les valeurs d'un certain paramètre que nous avons préalablement calculé.

Nous avons effectué une étude de bifurcation topologique en utilisant la méthode de Lyapunov-Schmidt et nous avons prouvé que le taux de croissance des cellules saines est un paramètre de bifurcation topologique. En effet, nous avons pu démontrer que la solution du système considéré se décompose en deux branches de solutions sous certaines conditions et pour certaines valeurs du taux de croissance des cellules saines.

Enfin, nous avons incorporé différents contrôles, représentant différents traitements, actuellement prescrits aux malades ou encore en expérimentation. Pour se faire, nous avons cherché la meilleure technique possible pour optimiser les résultats de plusieurs manières. Nous avons -grâce aux simulations numériques- prouvé qu'un critère linéaire du contrôle optimal donnait des résultats assez faibles dans la plupart des cas, sauf pour une prévention de la contamination cellulaire. Par contre, un critère quadratique prenant en compte la thérapie ainsi que son coup et sa toxicité, donnait globalement de meilleurs résultats, tout en restant très efficace pour la prévention de la contamination à l'échelle cellulaire.

Nous avons également exploré le dilemme concernant le boostage du système immunitaire et la diminution de la charge virale. Pour notre modèle, nous avons constaté qu'un contrôle permettant de booster les cellules saines tout en diminuant la charge virale est tout à fait possible sur le plan théorique.

Nous avons alors proposé certaines combinaisons des contrôles, pour permettre un

renouvellement et un rajeunissement de quelques acteurs du système immunitaire ou pour diminuer la charge virale.

4.6 Perspectives

Nous pensons devoir faire une étude complémentaire de stabilité dans le cas $R_0 = 1$ grâce au théorème de la variété centre, pour connaître le comportement du modèle (M) quand R_0 traverse ce seuil.

Il faudrait aussi faire une comparaison entre les résultats obtenus avec le modèle proposé par Perelson dans [40] avec le terme linéaire représentant la dynamique des cellules saines et notre modèle avec la fonction logistique. Une autre possibilité est de considérer un modèle avec une fonction de Holding qui prendrait en compte l'action des *TCD8* et des macrophages dans la lutte du système immunitaire contre le virus VIH.

Nous voudrions aussi faire une étude complète sur l'existence (ou pas) des contrôles singuliers, ensuite, injecter un contrôle classique dont le calcul repose sur les dérivées de Lie successives, puis un contrôle hybride après avoir écrit notre système dans le contexte des automates hybrides.

Enfin, pour une meilleure précision de modélisation, nous espérons pouvoir introduire un paramètre de retard qui prendrait en compte le temps passé entre l'infection et la réaction du système immunitaire, puis passer à un modèle structuré en âge et en espace où l'infection par le VIH dépendra de l'âge des cellules ainsi que de leurs positions dans le corps humain.

Chapitre 5

Annexe

5.1 Persistance uniforme

Voir [51].

Soit (M, d) un espace métrique, qui peut être écrit comme la réunion de deux sous espaces disjoints M_1 et M_2 :

$$M = M_1 \cup M_2, \quad \text{et} \quad M_1 \cap M_2 = \emptyset$$

1. Un semiflot continu sur M_1 est une application continue $\Phi : [0, \infty[\times M_1 \rightarrow M_1$ qui vérifie:

$$\Phi_t \circ \Phi_s = \Phi_{t+s}, \quad t, s \geq 0, \quad \Phi_0(x) = x, \forall x \in M_1$$

Où Φ_t représente l'application de M_1 vers M_1 donnée par:

$$\Phi_t(x) = \Phi(t, x)$$

2. Le semiflot Φ est dit **dissipatif** s'il existe un ensemble borné $B \subset M$ tel que:

$$d(\Phi_t(x), B) \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} 0 \text{ pour tout } x \in M_1$$

Ici la distance d'un point $x \in X$ et d'un ensemble Y est donnée par: $d(x, Y) = \inf_{y \in Y} d(x, y)$.

3. Un sous ensemble Θ de M_2 est dit **répulseur faible** de M_1 , si:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} d(\Phi_t(x), \Theta) > 0, \quad \forall x \in M_1$$

4. Un sous ensemble Θ de M est dit un **répulseur uniforme fort** de M_1 , s'il existe un $\varepsilon > 0$ tel que:

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(\Phi_t(x), \Theta) > \varepsilon, \quad \forall x \in M_1$$

Lemme 5.1 [51]

Soit M_1 un sous ensemble ouvert de M et le semiflot Φ dissipatif, on pose:

$$A_\partial = \bigcup_{y \in Y} \omega(y) \text{ où } \omega(y) \text{ est l'ensemble } \omega\text{-limite des solutions qui commencent en } y.$$

$$Y = \{x \in M_2, \Phi_t(x) \in M_2, \forall t > 0\}$$

Si A_∂ admet un recouvrement acyclique $\bigcup_{i=1}^n P_i$ tel que chaque P_i $i = 1, \dots, n$ est un répulseur faible isolé de M_1 , alors M_2 est un répulseur uniforme fort de M_1 . Dans ce cas, on dit que le semiflot Φ est uniformément persistant.

5.2 Mesure de Lozinskii et matrices composées additives secondes

Voir [32].

- La mesure de Lozinskii $\mu(B)$ d'une matrice $B_{(n \times n)}$ par rapport à la norme $|\cdot|$ est définie par:

$$\mu(B) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|Id + hB| - 1}{h}$$

- La matrice composée additive seconde $J^{[2]}(M)$ de la matrice $M = (a_{ij})$ de format $(m \times m)$ est donnée par:

$$J^{[2]}(M) = \begin{cases} a_{11} + a_{22} = \text{trace}(M) & \text{si } m = 2 \\ \begin{pmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ -a_{13} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{pmatrix} & \text{si } m = 3 \\ \begin{pmatrix} a_{11}+a_{22} & a_{23} & a_{24} & -a_{13} & -a_{14} & 0 \\ a_{32} & a_{11}+a_{33} & a_{34} & a_{12} & 0 & -a_{14} \\ a_{42} & a_{43} & a_{11}+a_{44} & 0 & a_{12} & a_{13} \\ -a_{31} & a_{21} & 0 & a_{22}+a_{33} & a_{34} & -a_{24} \\ -a_{41} & 0 & a_{21} & a_{43} & a_{22}+a_{44} & a_{23} \\ 0 & -a_{41} & a_{31} & -a_{42} & a_{32} & a_{33}+a_{44} \end{pmatrix} & \text{si } m = 4 \end{cases}$$

Voir [32] pour plus de détails sur les matrices additives composées et leurs applications.

Théorème 3.5 pp1979 de [30]:

Soit $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ vérifiant les conditions d'existence et d'unicité d'une

$$x \mapsto f(x)$$

solution globale du problème de Cauchy: (1) $\begin{cases} x' = f(x) \\ x(0) = x_0 \end{cases}$

Notons cette solution par $x(t, x_0)$ et supposons que \bar{x} est un point d'équilibre de (1).

Sous les hypothèses:

- (H1) D est un ouvert simplement connexe de \mathbb{R}^n .
- (H2) \bar{x} est l'unique équilibre dans D
- (H3) Il existe un compact absorbant $K \subset D$.

Le point d'équilibre est globalement asymptotiquement stable si la quantité $\bar{q}_2 = \limsup_{t \rightarrow \infty} \sup_{x_0 \in \Gamma} \frac{1}{t} \int_0^t \mu(B(x(s, x_0))) ds$ est strictement négative, où B est la matrice définie par: $B = A_f A^{-1} + A J^{[2]} \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right) A^{-1}$

Si nécessaire, une case vide est prise égale à zéro. Le calcul des lignes est poursuivi jusqu'à ce que la première colonne soit remplie.

Énoncé du critère

Le système est asymptotiquement stable si et seulement si tous les termes de la première colonne sont strictement positifs.

Propriétés de la méthode

- Il y a autant de racines à partie réelle positive que de changements de signe dans la première colonne.
- L'apparition de lignes de zéros indique l'existence de racines imaginaires pures (par paires). Dans ce cas, correspondant à un système oscillant, on continue le tableau en remplaçant la ligne nulle par les coefficients obtenus en dérivant le polynôme reconstitué à partir de la ligne supérieure, les racines imaginaires pures étant les racines imaginaires de ce polynôme reconstitué.

5.4 Principe d'invariance de LaSalle

Voir [28].

Considérons le système:

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

Soient $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ un fonction C^1 et $c : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue. On note $L_t V$ la dérivée orbitale de V :

$$L_t V = \sum_{i=1}^n f_i(x) \frac{\partial V}{\partial x_i}$$

où $f(x) = (f_1(x), \dots, f_n(x))$.

Supposons que $L_t V(x) > -c(x)$; pour tout $x \in \mathbb{R}^n$; on définit les entités suivantes:

$$A = \{x \in \mathbb{R}^n : c(x) > 0\}, m = \inf_{x \in A} V(x)$$

$$\bar{\Omega}_m = \{x \in \mathbb{R}^n : m \leq V(x)\}$$

Et:

$$E = \{x \in \mathbb{R}^n : L_t V(x) = 0\} \cup \bar{\Omega}_m$$

Soit B le plus grand ensemble invariant inclus dans E , alors toutes les solutions du système, bornées pour $t \geq 0$, convergent vers l'ensemble invariant B quand $t \rightarrow \infty$.

5.5 Théorème de Poincaré-Bendixson

Voir [25].

Soit Ω un ouvert de \mathbb{R}^2 et f un champ vectoriel défini sur Ω , à valeurs dans \mathbb{R}^2 continument différentiable.

Soit l'équation différentielle autonome suivante :

$$\dot{x} = f(x) \quad (1)$$

Supposons que la fonction $s(t)$ définie sur \mathbb{R} est une solution maximale de l'équation (1). C'est-à-dire que la fonction s est définie sur un intervalle I et qu'il n'existe aucune autre fonction définie sur un intervalle J , confondue avec s sur I , telle que J contienne strictement I et qui soit solution de l'équation (1).

Théorème de Poincaré-Bendixson Si s est à valeurs dans un compact K inclus dans Ω , alors **soit** cette fonction converge vers une limite, **soit** son comportement asymptotique est une fonction périodique appelée cycle limite.

5.6 Systèmes Compétitifs et Coopératifs

Voir [22].

Soit $K \subset \mathbb{R}^n$ un cône fermé d'intérieur non vide, on note par K^* son cône dual, c'est-à-dire:

$$K^* = \{\lambda \in \mathbb{R}^n / \langle \lambda, x \rangle \geq 0, \forall x \in K\}$$

$\langle \cdot, \cdot \rangle$ est le produit scalaire intérieur de \mathbb{R}^n .

Soit A une matrice $(n \times n)$,

Définition 5.1 A est dite coopérative par rapport au cône K si:

$$\forall x \in K, \forall \lambda \in K^* \text{ vérifiant } \langle \lambda, x \rangle = 0 \text{ alors } \langle \lambda, Ax \rangle \geq 0 \quad (5.1)$$

Si $(-A)$ vérifie la propriété (5.1), alors A est dite compétitive.

Soit un système d'équations différentielles ordinaires:

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \quad (5.2)$$

Où f est continûment différentiable:

Définition 5.2 Le système (5.2) est dit coopératif (compétitif) si sa matrice Jacobienne est une matrice coopérative (compétitive).

Définition 5.3 [31]

Un système autonome $\dot{x} = f(x)$ est dit compétitif dans un domaine $D \subset \mathbb{R}^n$ s'il existe une matrice diagonale $H = \text{diag}(\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)$ où $\varepsilon_i = 1$ ou -1 , pour $i = \overline{1, n}$ vérifiant: $\forall x \in D, (H \frac{\partial f}{\partial x} H)$ est une matrice de Metzler.

En plus, si D est convexe, le flot du système autonome $\dot{x} = f(x)$ préserve pour $t < 0$, l'ordre partiel dans \mathbb{R}^n défini par rapport au cône : $K = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n : \varepsilon_i x_i \geq 0, i = 1, \dots, n\}$.

Le changement de variable $y = Hx$ transforme le système compétitif

5.7 Opérateurs de Fredholm

Voir [45].

Définition 5.4 *Un opérateur entre espaces vectoriels topologiques est dit borné si l'image d'une partie bornée est bornée aussi. C'est toujours le cas pour un opérateur linéaire continu.*

Définition 5.5 *Soit L un opérateur **borné** entre deux espaces de Banach $L : X \rightarrow Y$*

L est dit opérateur de Fredholm si son noyau est de dimension finie et son image de codimension finie. On peut alors définir l'indice de l'opérateur comme:

$$\text{Ind}(L) = \dim(\ker(L)) - \text{codim}(\text{Im}(L))$$

*Sous ces hypothèses, l'espace image de L est **fermé**.*

5.8 Théorème des fonctions implicites

Voir [27].

On trouve des énoncés différents de ce théorème. En dimension 2, il prend la forme suivante:

Soit f une fonction de classe C^p (avec $p > 0$) définie sur un ouvert U de \mathbb{R}^2 et à valeurs dans \mathbb{R} . Soit (x_0, y_0) un point de U tel que $f(x_0, y_0) = 0$ et tel que la dérivée partielle de f , par rapport à la deuxième variable, ne soit pas nulle en (x_0, y_0) . Il existe une fonction réelle Ψ de classe C^p , définie sur un intervalle ouvert réel W contenant x_0 et un voisinage ouvert V de (x_0, y_0) dans $U \cap (W \times \mathbb{R})$, tels que l'équivalence suivante soit vraie:

$$\forall (x, y) \in V \quad f(x, y) = 0 \Leftrightarrow \Psi(x) = y$$

La condition $\Psi(x_0) = y_0$ n'est pas explicitée car elle n'est qu'un cas particulier de l'équivalence. La dérivée de Ψ au point x_0 est donnée par la formule:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial x}(x_0) = \frac{\frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0)}{\frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0)}$$

5.9 Critère de contrôlabilité locale de Kalman

Voir [52].

Soit le système contrôlé, stationnaire et non linéaire suivant:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, u) \\ f(0) = 0 \end{cases} \quad (5.3)$$

On appelle linéarisé du système (M) autour du point d'équilibre (0, 0) le système contrôlé:

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + Bu \\ x(0) = 0 \end{cases} \quad (5.4)$$

Où $A = \frac{\partial f}{\partial x}(0, 0)$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(0, 0)$

$x \in \mathbb{R}^n$ est dit l'état du système et $u \in \mathbb{R}^m$ est dit le contrôle.

Théorème 5.1

Le système (5.4) est contrôlable si et seulement si la matrice $\mathfrak{C} = (B, AB, A^2B \dots A^{n-1}B)$ est de rang n .

\mathfrak{C} est dite matrice de Kalman et la condition $rg \mathfrak{C} = n$ est dite condition de Kalman.

Théorème 5.2

si (5.4) est contrôlable, alors (5.3) est localement contrôlable au voisinage du point (0, 0).

5.10 Principe du minimum de Pontriyaguine

Ici, les conditions nécessaires sont montrées pour la minimisation d'une fonctionnelle. Soit x l'état du système dynamique avec l'entrée u suivant:

$$\dot{x} = f(x, u), x(0) = x_0, u(t) \in U[0, T]$$

Où U est l'ensemble des contrôles admissibles et T est le temps terminal (c'est-à-dire final) du système.

Le contrôle $u \in U$ doit être choisi pour tout $t \in [0, T]$.

A fin de minimiser la fonctionnelle objectif J définie par:

$$J = \Psi(x(T)) + \int_0^T L(x(t), u(t)) dt$$

les contraintes sur la dynamique du système peuvent être jointes au Lagrangien L , en introduisant le vecteur multiplicateur dans le temps λ , dont les éléments sont appelés les états adjoints du système.

Cela motive la construction du Hamiltonien H défini pour tout $t \in [0, T]$ par:

$$H(x(t), u(t), \lambda(t), t) = \lambda^T(t) f(x(t), u(t)) + L(x(t), u(t))$$

où λ^T est la transposée de λ .

Le principe du minimum de Pontryaguine indique que la trajectoire d'état optimale x^* , le contrôle optimal u^* et le vecteur multiplicateur Lagrange correspondant λ^* doivent minimiser l'Hamiltonien H de sorte que:

$$H(x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t) \leq H(x^*(t), u(t), \lambda^*(t), t) \quad ((1))$$

pour tout temps $t \in [0, T]$ et pour toutes les entrées de contrôle admissibles $u \in U$.

Il doit également être vérifié :

$$\Psi_T(x(T)) + H(T) = 0. \quad ((2))$$

De plus, les équations adjointes :

$$-\dot{\lambda}^T(t) = H(x^*(t), u^*(t), \lambda(t), t) = \lambda^T(t) f_x(x^*(t), u^*(t)) + L_x(x^*(t), u^*(t)) \quad ((3))$$

doivent être satisfaites.

Si l'état final $x(T)$ n'est pas fixe (c'est-à-dire que sa variation différentielle n'est pas nulle), il faut aussi que les états adjoints terminaux soient tels que:

$$\lambda^T(T) = \Psi_x(x(T)) \quad ((4))$$

Ces quatre conditions dans (1) - (4) sont les conditions nécessaires pour un contrôle optimal. Notez que (4) ne s'applique que lorsque $x(T)$ est libre. Si elle est fixe, alors cette condition n'est pas nécessaire pour un optimum.

5.11 Algorithmes numériques utilisés aux simulations Numériques

Soit le système
$$\begin{cases} \dot{y} = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases} .$$

5.11.1 Rung-Kutta d'ordre 4

L'algorithme de Rung-Kutta d'ordre 4 est donné par l'équation:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(k_1 + k_2 + k_3 + k_4)$$

où :

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t_n, y_n) \\ k_2 &= f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_1\right) \\ k_3 &= f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_2\right) \\ k_4 &= f(t_n + h, y_n + hk_3) \end{aligned}$$

5.11.2 Euler implicite

L'algorithme d'Euler implicite est donné par:

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_{n+1}, y_{n+1})$$

Bibliographie

- [1] Adams B. M, Bambs H. T, Kwon H. D et al. "*Dynamic Multidrug Therapies for HIV : Optimal and STI Control approaches*", Mathematical Bioscience Engineering, Vol 1, N° 2, pp 223, (2004).
- [2] Ainsba B, Benosman C, "*Optimal Control for Resistance and Suboptimal Response in CML*", Mathematical Biosciences, N° 227, pp 81-93, (2010).
- [3] -APCS- Association de Protection Contre le SIDA en Algérie, site web à l'adresse: <http://www.pcpalgerie.org/?Association-de-Protection-Contre>.
- [4] Auerbach D. J et al. "*Identification of the platelet-derived chemokine CXCL4/PF-4 as a broad-spectrum HIV-1 inhibitor*", Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, DOI: 10.1073/pnas.1207314109, (2012).
- [5] Behncke H, "*Optimal Control of Deterministic Dynamics*", Optimal Control in Applied Mathematics, Vol 21, pp 269-285, (2000).
- [6] Berre S, Gaudin Ret al. "*CD36-specific antibodies block release of HIV-1 from infected primary macrophages and its transmission to T cells*", The Journal of Experimental Medicine, Vol 210, N° 12 pp 2523-2538, (2013).
- [7] Blick G et al. "*Cytosan Enhancement of SB-728-T Engraftment: a strategy to improve anti-HIV response*", Conference on Retroviruses and Opportunistic infections: Seattle; abstract 434, (2015).
- [8] Brezis H, "*Analyse fonctionnelle: théorie et applications*", Dunod, Paris, (1999).

- [9] Chow S. N, Hale J. K, "*Methods of Bifurcation Theory*", Springer Verlag, New York, (1982).
- [10] Costantino C. M, Gupta A, Yewdall A. W et al. "*Cannabinoid Receptor 2-Mediated Attenuation of CXCR4-tropic HIV Infection in Primary CD4 + T Cells*", PLoS ONE, 10.1371/journal.pone.0033961,(2012).
- [11] De Leenheer P, Smith H. L, "*Virus Dynamics: a Global Analysis*", SIAM Journal Of Applied Mathematics, Vol 63, N° 4, PP 1313-1327, (2003).
- [12] Dereuddre-Bosquet N, Morellato-Castillo L, Brouwers J et al. "*MiniCD4 Microbicide Prevents HIV Infection of Human Mucosal Explants and Vaginal Transmission of SHIV162P3 in Cynomolgus Macaques*", DOI: 10.1371/journal.ppat.1003071, (2012).
- [13] Diekmann O, Heesterbeek J. A. P, Metz J, "*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, Vol 29, N° 4, pp 365-382, (1990).
- [14] Fiedler B, "*Handbook of dynamical systems*", Vol 2, Gulf Professional Publishing, (2002).
- [15] Fister K, Lenhart S, McNally J.S, "*Optimizing Chemotherapy in an HIV Mode*", Electronic Journal of Differential Equations, N° 32, pp 1-12, (1998).
- [16] Gallot R, Hiroaki M, Weinhold J, Furman P.A et Al. "*3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An Antiviral Agent That Inhibits the Infectivity and Cytopathic Effect of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus in vitro*", PNAS;N°82;pp 7096-7100, (1985) .
- [17] Grant R.M, Lama J.R et al. "*Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men*", The New England Journal of Medicine, DOI: 10.1056/NEJMoa1011205, Vol 363, pp2587-2599, (2010).

- [18] Henney H. S, Kuribayashi K, Kern D. E et al. "*Interleukin-2 augments natural killer cell activity*", Nature, Vol 291, pp 335 - 338; doi:10.1038/291335a0, (1981).
- [19] Hernandez Vargas E. A, "*A control theoretic approach to mitigate viral escape in HIV*", Doctoral Thesis, Hamilton institute, National University of Ireland, Maynooth, (2011).
- [20] Hood J. L, Jallouk A. P, Campbell N et al. "*Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity*", Antiviral Therapy;N°18 pp 95–103 (doi: 10.3851/IMP2346), (2013).
- [21] Horn R. A, Johnson C. A, "*Matrix Analysis*", Cambridge University Press, (1985).
- [22] Huang L, Yi T, Zou X, "*On Dynamics of Generalized Competitive and Cooperative Systems*", Tohoku Mathematical Journal, Vol 58 , pp 89-100, (2006).
- [23] Joshi H, Lenhart S, Li M.Y et al. "*Optimal Control Methods Applied to Disease Models*", Mathematics Subject Classification Primary, N° 35K55, 49K20, 92D25, (1991).
- [24] Kang, X. et al. "*Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing*", Journal of Assisted Reproduction and Genetics <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0710-8>, (2016).
- [25] Khalil H. K, "*Nonlinear Systems*", Prentice Hall, Second Edition, (1996).
- [26] Kirschner D. E, Webb F, Cloyd M, "*Model of HIV-1 Disease Progression Based on Virus-Induced Lymph Node Homing and Homing-Induced Apoptosis of CD4+ Lymphocytes*", Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes, Vol 24, pp352-362, (2000).
- [27] Lang S, "*Analyse Réelle*", Paris, InterEditions, (ISBN 978-2-72960059-4), (1977).
- [28] LaSalle J. P, "*The Stability of Dynamical Systems*", Regional conferences, Series of Applied Mathematics, SIAM, Philadelphia, (1976).

- [29] Li M. Y, Ablan S. D, Miao C et al. "*TIM-family proteins inhibit HIV-1 release*", Proceedings of the National Academy of Sciences; DOI: 10.1073/pnas.1404851111, (2014).
- [30] Li M. Y, Muldowney J. S, "*A Geometric Approach to Global Stability Problems*", SIAM Journal of Mathematical Analysis, Vol 27, N°4, PP 1070-1083, (1996).
- [31] Li M. Y, Muldowney J. S, "*Global Stability for the SEIR Model in Epidemiology*", Elsevier Science, Mathematical Biosciences Vol 125, pp 155-164, (1995)
- [32] Li M. Y, Wang L, "*A Criterion for Stability of Matrices*", Journal of Mathematical Analysis and Applications , Vol 225, pp 249-264, (1998).
- [33] Loret E.P, Darque. A, Jouve. E et al. "Intradermal injection of a Tat Oyi-based therapeutic HIV vaccine reduces of 1.5 log copies/mL the HIV RNA rebound median and no HIV DNA rebound following cART interruption in a phase I/II randomized controlled clinical trial", Retrovirology, Vol 13, issue 21, DOI: 10.1186/s12977-016-0251-3, (2016).
- [34] Marsden J. Qualitative methods in bifurcation theory. Bulletin of the American Mathematical Society 1978; 84(6):1125–1148.
- [35] Mollet L, Autran B, "*Lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus de l'immunodéficience humaine*", Virologie, Vol 5, N° 1, pp 23-34, (2001).
- [36] Morton R, Wickwire K.H, "*On the Optimal Control of a Deterministic Epidemic*", Advances in Applicable Probability, N° 6, pp 622-635, (1974).
- [37] Nowak M. A, May R. M, "*Virus Dynamics*", Oxford University Press, New York, (2000).
- [38] Pavel S, Burty Ch, Alcaraz I, "Severe liver toxicity following post-exposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen". AIDS; 21 : 268-9, (2007).

- [39] Perelson A. S, Kirschner D. E, De Boer R, "*Dynamics of HIV Infection of CD4⁺ T-cells*", Mathematical Bioscience, Vol 114, pp 81-125, (1993).
- [40] Perelson A. S, Nelson P, "*Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo*", SIAM Review, Vol 41, N° 1, pp 3-44, (1999).
- [41] Pontriaguine L. S, Boltyanskii V. G, Gamkrelidze R. V et al. "*The Mathematical Theory of Optimal Processes*", Gordon and Breach Sciences Publishers, (1986).
- [42] Rahmoun A, Ainseba B, Benmerzouk D, "*Optimal Control Applied on an HIV-1 Within Host Model*", Mathematical Methodes in the Applied Sciences, Vol 39, issue 8, pp 2118-2135, (2016).
- [43] Rahmoun A, Ainseba B, Benmerzouk D, "*Bang-Bang Control Applied on an HIV-1 Within Host Model*", Mediterranean Journal of Modeling and Simulation, Vol 5, issue 1, pp 59-75, (2016).
- [44] Rahmoun A, Benmerzouk D, Ainseba B, "*Bifurcation Analysis of the HIV-1 Within Host Model*", Mathematical Methodes in the Applied Sciences, Vol 39, issue 8, pp 1924-1934, (2016).
- [45] Ramm A. G, "*A Simple Proof of the Fredholm Alternative and a Characterization of the Fredholm Operators*", The Mathematical Association Of America, pp855-860, (2001).
- [46] Rapport de ONU sur le SIDA de 2016, : http://sgreport.unaids.org/pdf/20160423_SGreport_HLM_fr.pdf, (2016)
- [47] Rong L, Feng Z, Perelson A. S, "*Emergence of HIV-1 Drug Resistance During Retroviral Treatment*", Bulletin of Mathematical Biology, Vol 69, pp 2027-2060, (2007).
- [48] Shaker M A, Younes H M. "*Interleukin-2: evaluation of routes of administration and current delivery systems in cancer therapy*". J Pharm Sci: 98 (7): 2268–98: doi:10.1002/jps.21596. PMID 19009549, (2009).

- [49] Smith H. L, "*Monotone Dynamical Systems*", Mathematical Surveys and Monographs, Vol 41, American Mathematical. Society, Providence, RI, 174 pp ISB N^o-8218-0393-X, (1995).
- [50] Tebas P, Stein M. D, Winson M. D et al. "*Gene Editing of CCR5 in Autologous CD4 T Cells of Persons Infected with HIV*", The New England Journal of Medicine, 370:901-910, DOI: 10.1056/NEJMoa1300662, (2014).
- [51] Thieme H. R, "*Persistence under relaxed point-dissipativity (with application to an endemic model)*", SIAM, Journal on Mathematical Analysis, Vol 24, issue (2), N^o407, (1993).
- [52] Trélat E, "*Contrôle Optimal : Théorie et applications*", Laboratoire AN-EDP, Université Paris-sud, (2005).
- [53] Wickwire K. H, "*Mathematical Models for the Control of Pests and infectious diseases : a survey*", Theoretical Population Biology, N^o11, pp 182-238, (1977).
- [54] "*Wikipedia*", cite web: https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_1%27immunod%C3%A9ficiency_humaine
- [55] www.aidsinfo.nih.gov : (2015) .
- [56] Zhu H-R, Smith H-L, "Stable Periodic Orbits for a Class of Three Dimensional Competitive Systems", Journal of differential equations, N^o 110, pp 143-156, (1994).

Liste des Figures

Page

Fig.1: Le VIH en microscopie électronique à transmission, image de 1985.	9
Fig.2: Une représentation du Virus de l'Immunodéficience Humaine.	14
Fig.3:	
(a) Cycle de réplication du Virus de l'Immunodéficience Humaine.	
(b) Bourgeonnement d'un virus sur un lymphocyte en culture.	19
Fig.4: L'évolution de l'infection par le VIH.	20
Fig.5:	54
à gauche : les dynamiques du modèle (S) suivant les valeurs de R_0 .	
à droite : les plans de phases correspondants.	
Fig.6: Résumé des points de bifurcation du modèle (S).	56
Fig.7: Bifurcation d'une solution.	74
Fig.8: Minimisation des cellules infectées sous le premier contrôle.	85
Fig.9: Minimisation des cellules infectées sous le deuxième contrôle.	86
Fig.10: Minimisation des cellules infectées sous le troisième contrôle.	87
Fig.11: Minimisation des cellules infectées sous tous les contrôles en même temps.	87
Fig.12: Minimisation des virus sous le premier contrôle.	88
Fig.13: Minimisation des virus sous le deuxième contrôle.	89
Fig.14: Minimisation des virus sous le troisième contrôle.	89
Fig.15: Minimisation des virus sous tous les contrôles en même temps.	90
Fig.16: Maximisation des cellules saines sous le premier contrôle.	91
Fig.17: Maximisation des cellules saines sous le deuxième contrôle.	91
Fig.18: Maximisation des cellules saines sous le troisième contrôle.	92
Fig.19: Maximisation des cellules saines sous tous les contrôles.	92
Fig.20: Minimisation des cellules infectées sous le premier contrôle.	98
Fig.21: Minimisation des cellules infectées sous le deuxième et le troisième contrôle.	99
Fig.22: Minimisation des cellules infectées sous tous les contrôles.	99
Fig.23: Minimisation des virus sous le premier contrôle.	100
Fig.24: Minimisation des virus sous le deuxième et le troisième contrôle.	101
Fig.25: Minimisation des virus sous tous les contrôles.	102
Fig.26: Maximisation des cellules saines sous le premier contrôle.	103
Fig.27: Maximisation des cellules saines sous le deuxième et le troisième contrôle.	104
Fig.28: Maximisation des cellules saines sous tous les contrôles.	104

Liste des Tableaux

Page

Tableau 1: Bilan des cas de SIDA enregistrés à l'hôpital de Tlemcen.	11
Tableau 2: Risque de transmission du VIH-1 selon la voie d'exposition.	15
Tableau 3: Description des paramètres du système (S).	30

Résumé

Dans ce travail, nous abordons un modèle de transmission du virus VIH in vivo. Après une introduction biologique qui rappelle les principales informations à connaître sur le sujet, nous passons à l'étude qualitative du modèle en question, nous faisons le point sur ses propriétés structurelles ainsi que la stabilité locale et globale de ces points d'équilibre, nous utilisons la méthode de la mesure de Lozinskii pour la stabilité globale du point endémique. Ensuite, une étude de bifurcation topologique est proposée, en utilisant la méthode de Lyapunov-Shmidt, nous montrons que le taux de croissance des cellules saines est un paramètre de bifurcation topologique, c'est-à-dire que, pour certaines valeurs de ce paramètre nous pouvons avoir une décomposition de la solution du système en deux sous branches de solutions. Puis, nous incorporons des contrôles qui représentent les différents traitements administrés dans le cadre de l'infection par le VIH, nous comparons alors, deux critères : le critère linéaire et le critère quadratique. Nous simulons ensuite le système et discutons les différents résultats.

Summary

In this work, we discuss a model of HIV transmission virus in vivo. After a biological introduction recalling the most important informations to know about the subject, we turn to the model's in question qualitative study, we take stock of its structural properties, as well as local and global stability of its equilibrium points. We use the Lozinskii measure method to study the overall stability of the endemic item. Then a topological bifurcation study is proposed, using the Lyapunov-Shmidt method, we show that the healthy cell growth rate is a parameter of topological bifurcation, that is to say, that for certain values of this parameter we can have a decomposition of the system's solution into two branches of solutions. After that, we incorporate different controls that represent the various administered treatments as part of the HIV infection cure. We focus our study on comparing two objective functional types: the linear type and the quadratic type. We then simulate the system and discuss different results.

ملخص

في هذا العمل، نحن نناقش نموذجاً لانتقال فيروس نقص المناعة البشرية في الجسم الحي. بعد مقدمة بيولوجية تذكر أهم المعلومات البيولوجية اللازمة معرفتها حول هذا الموضوع، نتقل إلى دراسة نوعية للنموذج المعبر، حيث ندرس خصائصه الهيكلية وكذلك الاستقرار المحلي والكلبي لكل نقطة من نقاط توازن هذا النموذج، مع العلم أننا نستخدم طريقة قياس لوزنسكي لإثبات الاستقرار الشامل لنقطة المرض المزمنة. ثم نقترح دراسة التشعب الطوبوغرافية، وذلك باستخدام طريقة لياپونوف-شميدت، وتبين لنا أن نسبة نمو الخلايا السليمة هي وسيط بإمكانه أن يؤدي إلى التشعب الطوبوغرافي، وهذا يعني أن لقيم معينة من هذا الوسيط يمكن أن يكون لحل النموذج تشعب إلى فرعين مختلفين من الحلول. بعد هذا ندمج دالة التحكم التي تمثل مختلف الأدوية الجاري استعمالها حالياً كجزء من علاج مرض الإصابة بفيروس نقص المناعة، و نقارن اثنين من تقنيات التحكم هاهنا: النوع الخطي و النوع المربع، من ثم نقوم بتمثيل آلي لتصرف النظام ومناقشة مختلف النتائج المحصل عليها.