République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de Recherche Scientifique

Université Larbi Ben M'Hidi -Oum El Bouaghi-

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de Nature et de la Vie

Département de mathématique et informatique

N^0 d'ordre :…./2014

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de Master en Mathématiques

Option : Mathématiques appliquées

Etude des propriétés du modèle VIH chaotique

Présenté par : Ismahan Amokrane

JURY

Président : AbdelkrimAlioucheUniversité d'Oum El Bouaghi

Encadreur : OkbaZehrourUniversité d'Oum El Bouaghi

Examinateur : MabroukBragdiUniversité d'Oum El Bouaghi

Soutenu le : 04/06/2014

2013/2014

Remerciements

En préambule à ce mémoire, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce modeste travail.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur « ZAHROUR OKBA »qui, en tant que Directeur de mémoire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu me consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Mais remerciements vont aussi à Mr « DIAR AHMED ». Ses précieux conseils et ses judicieuses recommandations m'ont été fort utiles.

Merci à tous nos professeurs d'avoir été là, de nous avoir appris beaucoup de choses, et aussi pour les enseignements prodigués pour leur soutien et leur patiente.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tout mes proches et amies « FERDAOUS et KENZA», qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés globales d'une classe de virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce modèle de base de 5-dimensions non linéaires qui décrit l'interaction du VIH avec deux cellules cible, qui sont TCD4+ et macrophages. C'est dans cet ordre d'idée que nous avons procédé à l'étude du modèle VIH avec état apparent et un modèle avec un taux d'incidence non linéaire sont également analysés. Ainsi le VIH intégrant l'effet de la thérapie antirétrovirale hautement active est globalement asymptotiquement contrôlable à l'état stable non infecté.

Mots clés: Lastabilité globale, Méthode directe de Lyapunov, Contrôlabilité.

Abstract

The objective of this Work is to study the global properties of a class of human immunodeficiency virus (HIV) models. The basic model is a 5-dimensional nonlinear that describes the interaction of the HIV with two framework, we have shown that the HIV model incorporating the effect of Highly ActiveAntiretroviral Therapy is globally asymptotically controllable to the target cells, CD4+T cells and macrophages. In a control system uninfected steady state.

Key words: Global stability, Direct Lyapunov method, Controllability

Table des matières

Introduction

Le chaos est toujours associé à une incompréhension des choses, à l'impossibilité de formuler une quelconque loi organisatrice d'un phénomène apparemment inextricable.

Depuis, de nouveaux concepts sont apparus. Les solutions asymptotiques de certains systèmes dynamiques se nomment attracteurs étranges chaotiques et l'on sait que le complexe peut être engendré par des systèmes d'equations très simples.

Le premier chapitre sera consacré à l'introduction des éléments fondamentaux associés aux systèmes dynamiques en général, et aux théorie du chaos en particulier. Ainsi les modèles généraux qui déffinissent les systèmes dynamiques en temps continu et en temps discret sont présentés en même temps avec les notions d'espace des phases. A partir de ces définitions on présente la classification des comportements dynamiques. Nous illustrons ces classifications par des exemples tels que "L'oscillateur de Duffing et l'application de Henon", et puis la modélisation mathématique de la dynamique non linéaire.

Or, la théorie du chaos traite justement des systèmes dynamiques rigoureusement déterministes, mais qui présentent un phénomène fondamental d'instabilité appelé "sensibilité aux conditions initiales "qui, modulant une propriété supplémentaire de récurrence, les rend non prédictibles en pratique.

Le second chapitre fera l'object de l'étude d'un cas issu du monde réel et sera ainsi traité à l'aide d'outils mathématique. La santé publique étant un vaste domaine, nous nous intéressons à la propagation des maladies infectieuses comme VIH susceptibles de provoquer des épidémies et nous nous servons des modèles mathématiques. Cette combinaison des mathématiques et maladies infectieuses est appelée épidémiologie mathématique tout simplement; Les premières contributions à l'épidémiologie mathématique moderne sont due à P.D Enk'o entre 1873 et 1894.

L'épidémiologie est l'étude de la distribution des maladies chez l'homme et des facteurs qui les influencent, autrement dit c'est l'étude des épidémies et des facteurs qui pourraient les causer. Elle vise à la compréhension des causes des maladies et à l'amélioration de leurs traitements et moyens de prévention.

L'épidémiologie s'intéresse essentiellement à la variation du nombre de cas en fonction du temps (et éventuellement de l'espace). Ceci implique que les modèles épidémiologiques sont fondamentalement des modèles dynamiques.

Aprés la mise sur pieds d'un modèle mathématiquement et épidemilogiquement bien posé, il est toujours question par la suite d'étudier la stabilité des points d'équilibres existants.

Pour analyser la stabilité asymptotique de ces différents équilibres, on dispose d'un outil comme le nombre de reproduction de base R_0, qui peut s'interpréter comme le nombre de cas secondaires qu'un individu infectieux génère quand il est introduit dans une population donnée constituée uniquement des susceptibles durant sa vie infectieuse. R_0 est un paramètre seuil de bifurcation des systèmes épidémique. Nous avons également étudié la dynamique globale d'une deux cellules cibles du modèle VIH sous l'effet de la multithérapie, où les deux virus infectieux et non infectieux ont été considérés, et aussi les fonctions de Lyapunov sont construites de manière à établir la stabilité globale asymptotique des états stables non inféctés et infectés. En considérant le modèle en cours du traitement du VIH en tant que système de contrôle avec des efficacités du médicaments comme des entrées de contrôle, alors le modèle VIH intégrant l'effet de la thérapie antirétroviral hautement active est globalement asymptotiquement contrôlable à l'état stable non inféctée.

Chapitre 1

Préliminaires

1.1 Glossaire

Susceptibles: En épidémiologie une population des susceptibles est composés des individus qui peuvent être atteintes par une maladie donnée.

Infectieux: Les infectieux sont des individus infectés et qui peuvent transmettre la maladie.

Infectés: Personnes ayant été contaminées par une maladie et révélants des signes cliniques.

Latents: Individus ayant contractes une maladie mais qui ne révélent pas encore des signes cliniques.

R_0: Nombre de reproduction de base, qui se définit comme le nombre de cas secondaire qu'un individu infectieux peut générer quand il est introduit dans une population de susceptible donnée.

Les lymphocytes TCD4+: Sont des cellules du système immunitaire dont la prolifération permet de diriger et d'activer d'autres cellules de l'immunité, pour éliminer un pathogène. Ils doivent leur nom aux marqueurs protéiques CD4 retrouvé sur la surface de leur membrane. Aussi nommés lymphocytes T auxiliaires, ils constituent les cibles privilégiées du VIH, et leur destruction conduit à l'arrêt du fonctionnement du système immunitaire, amenant alors au stade Sida.

Un macrophage: Est une cellule d'origine sanguine, qui provient de la transformation du monocyte. Il est localisé dans les tissus pouvant être soumis à des infections ou à une accumulation de débris à éliminer (foie, poumons, ganglions lymphatiques, rate...).

VIH: Désigne le Virus de l'immunodéficience humaine. Lorsqu'une personne est infectée par ce virus, celui-ci va détruire progressivement certaines cellules qui coordonnent l'immunité (c'est-à-dire les défenses de l'organisme contre les microbes).

1.2 Principe de L'Invariance de Lasalle

Soit Ω un sous-ensemble de $\mathbb{R}^n$; supposons que Ω est un ouvert positivement invariant pour le point d'équilibre x_0. Soit $V : \Omega \to \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 pour le point d'équilibre x_0 telle que :

- $\dot{V} \leq 0$ sur Ω.
- Soient $E = \left\{ x \in \Omega / \dot{V}(x) = 0 \right\}$ et L le plus grand ensemble invariant par X et contenu dans E.

Alors, toute solution bornée issue dans Ω tend vers l'ensemble L lorsque le temps tend vers l'infini.

Ce théorème est un outils trés important pour l'analyse des systèmes , à la différence de Lyapunov, il n'éxige ni de la fonction V d'être définie positive, ni de sa dérivée $\dot{v}$ d'être négative. Cependant, il fournit seulement des informations sur l'attractivité du système considéré au point d'équilibre x_0. Par exemple, il ne peut être utilisé pour prouver que les solutions tendent vers un point d'équilibre que lorsque l'ensemble L est réduit à ce point d'équilibre. Il n'indique pas si ce point d'équilibre est stable ou pas.

1.3 Critère de Routh-Hurwitz

On appelle critère de Routh-Hurwitz un critère algébrique permettant d'évaluer la stabilité d'un système à partir des coefficients du dénominateur $D(p)$ de sa fonction de transfert en boucle fermée (FTBF). Il est équivalent au critère graphique du revers quant aux conclusions induites.

Ce critère est issu d'une méthode qui permet de décompter le nombre de racines à partie réelle positive ou nulle du polynôme $D(p)$. Cette méthode est elle-même déduite de l'étude des polynômes d'Hurwitz, et consiste à former le tableau suivant :

Construction du tableau des coefficients

Soit $D(p) = a_n p^n + a_{n-1} p^{n-1} + ... + a_1 p + a_0$, avec $a_n \succ 0$.

p^n	a_n	a_{n-2}	a_{n-4}	...	a_2	a_0	...	a_3	a_1
p^{n-1}	a_{n-1}	a_{n-3}	a_{n-5}	...	a_1		...	a_2	a_0
p^{n-2}	b_{n-2}	b_{n-4}	b_{n-6}	...	si n	pair	...	si n	impair
p^{n-3}	c_{n-3}	...	...						
...	...	...							
p^1	...	...							
p^0	...								

Première colonne, dite des pivots

La première ligne contient les coefficients des termes en p^{n-2k}, dans l'ordre des puissances décroissantes.

La deuxième ligne contient les coefficients des termes en p^{n-1-2k}, et se termine suivant la parité de n..

Les lignes suivantes sont remplies en suivant les lois de formation suivantes :

$$b_{n-2} = \frac{-1}{a_{n-1}} \begin{vmatrix} a_n & a_{n-2} \\ a_{n-1} & a_{n-3} \end{vmatrix}. \quad b_{n-i} = \frac{-1}{a_{n-1}} \begin{vmatrix} a_n & a_{n-i} \\ a_{n-1} & a_{n-i-1} \end{vmatrix}.$$

$$c_{n-3} = \frac{-1}{b_{n-2}} \begin{vmatrix} a_{n-1} & a_{n-3} \\ b_{n-2} & b_{n-4} \end{vmatrix}. \quad c_{n-j} = \frac{-1}{b_{n-2}} \begin{vmatrix} a_{n-1} & a_{n-j} \\ b_{n-2} & a_{n-j-1} \end{vmatrix}.$$

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.

Chapitre 2

Système dynamique, théorie du chaos et stabilité.

Partie I

Système dynamique.

La théorie des systèmes dynamiques désigne couramment la branche des mathématiques qui s'efforce d'étudier les propriétés d'un système dynamique. Cette recherche active se développe à la frontière de la topologie, de l'analyse, de la géométrie, de la théorie de la mesure et des probabilités: La nature de cette étude est conditionnée par le système dynamique étudié et elle dépend des outils utilisés (analytique, géométrique, probabiliste).

Si l'analyse fonctionnelle et l'analyse numérique étudient l'éxistence, l'unicité et les procédés d'approximation des solutions de tels modèles, la théorie des systèmes dynamiques cherche à en établir les propriétés à long terme (par exemple: prévisibilité statistique à long terme malgré l'imprévisibilité à moyen terme).

les systèmes dynamiques se sont développés et spécialiés du XIXe siècle. Ils concernaient en premier lieu l'itération des applications continues et la stabilité des équations différentielles. Mais progréssivement, au fur et à mesure de la diversification des mathématiques, les systèmes dynamiques se sont considérablement élargis. Ils comprennent aujourd'hui l'étude des actions continues de groupe, dont l'intérêt réside dans ses applications en géométrie, et la théorie ergodique, née de l'avènement de la théorie de la mesure et qui se trouve ses échos en probabilités.

2.1 Système dynamique

2.1.1 Définition du système dynamique

En mathématique, en physique, en ingénierie un système dynamique est un système classique qui évolue au cours du temps de façon à la fois :

- causale (c.à.d que son avenir ne dépend que des phénomènes du passé ou du présent).
- déterministe (c.à.d qu'à une "condition initiale" donnée à l'instant présent va correspondre à chaque instant ultérieur "un et un seul état futur" possible).

Définition 2.1.1 *On appelle système dynamique un système (physique) représentable par* *des équations différentielles tels que:*

$$\begin{aligned}\dot{X} &= F(X,\alpha,t) \\ X(0) &= X_0\end{aligned}$$

où X est un vecteur de variables de dimension n, F est un vecteur de fonctions scalaires des variables X de dimension n aussi, un vecteur de paramètres de dimension p, et t la variable libre du problème. t est souvent le temps, mais cela n'a rien d'obigatoire. X_0 est le vecteur des conditions initiales (valeur de X à $t = 0$).

Il est de plus nécessaire que F ne présente pas de singularité. On pourra donc toujours supposer que X existe pour tout t.

2.1.2 Espace des phases

Ils est possible de suivre l'évolution de l'état d'un système physique dans le temps. Pour cela, on construit d'abord un modèle avec les lois physiques et les paramètres nécessaires et suffisants pour caractériser le système. Ce modèle est bien souvent constitué par des équations différentielles. On définira, à un instant donné, un point dans un "repère". Ce point caractérisera l'état du système dans l'espace à cet instant. Cet espace est appelé "l'espace des phases".

Lorsque la variable d'évolution change de valeur (quand le temps s'écoule, par exemple), le point figurant l'état du système décrit en général une courbe dans cet espace. Il faut bien comprendre qu'il n'éxiste aucune relation entre un cas d'image à trois dimensions et notre espace des phases tridimensionnel. Il s'agit là d'un espace purement mathématique qui comporte autant de dimension qu'il ya de paramètres dans le système dynamique étudié.

Dans l'espace des phases, la position d'une balle de tennis est déterminée non pas par les trois coordonnées spatiales, mais aussi par trois coordonnées de vitesses: la vitesse de haut en bas, celle de droite à gauche, celle d'avant en arrière (ou vice versa). Ils faut donc six dimensions pour décrire totalement une balle de tennis.

2.1.3 Classification des systèmes dynamiques

Un systéme dynamique continue

La donnée d'un espace topologique séparé X et d'une application continue, souvent un homéomorphisme.

Exemple 2.1.1 *Cas continue (L'oscillateur de Duffing)*

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = y \\ \frac{dy}{dt} = x - x^3 - \delta y + \gamma \cos wt \end{cases}$$

où δ, γ, w sont des paramètres physiques réels (variable statique). L'espace des phases est : $\mathbb{R}^2$, l'espace des paramètres est : $\mathbb{R}^3$.

Un système dynamique discret

Soit $f : D \to D$; $D \subseteq R^n$ une application continue (ou une transformation), f^k désigne la k ième itération de f; c'est-à-dire :

$f^0(x) = x$, $f^1(x) = f(x)$, $f^2(x) = f(f(x)), f^k(x) = f\left(f^{k-1}(x)\right)$.

Dans la pratique x_0, $x_1 = f(x_0)$, $x_2 = f_2(x_0)$, ...représentent les valeurs d'une certaine quantité au temps 0, 1, 2, ...

Ainsi la valeur de la quantité au temps $k+1$ est fonction de sa valeur au temps k.

L'application f est appelée un système dynamique discret.

Exemple 2.1.2 *Cas discret (l'application de Hénon)*

$$\begin{cases} x_{k+1} = y_k + 1 - a x_{k^2} \\ y_{k+1} = b x_k \end{cases}$$

où a, b sont des paramètres réels, l'espace des phases est: $\mathbb{R}^2$, l'espace des paramètres est : $\mathbb{R}^2$.

Système dissipatifs

Ils se caractérisent par le fait qu'un élément de volume d'espace des phases voit en moyenne son volume diminuer lorsque t augmente. Nous montrerons par la suite que cela se traduit par l'existence d'attracteurs, et par un "oubli" des conditions initiales. Physiquement, cette évolution est liée à la présence d'un terme de dissipation (souvent d'énergie) dans les équations différentielles.

Système Hamiltoniens

Les équations du système dérivent d'un Hamiltonien et les variables se groupent par paires de variables conjuguées. Il existe alors au moins une intégrale première du système qui contraint les trajectoires de phase à rester sur des variétés de dimension inférieure à n. Une conséquence est la conservation du volume d'un élément d'espace des phases. C'est le cas typique des équations de la gravitation.

2.1.4 L'unicité des systèmes dynamiques

Malgrés la diversification de son champ d'action, ce domaine mathématique garde une unité tant dans les questions posées que dans la déscription des objets étudiés.

2.1.5 Dynamique non linéaire

Issue de la physique, la théorie des systèmes dynamiques, encore appelée « dynamique non-linéaire » ou « théorie des systèmes complexes » traite de grands types de comportements ou d'évolutions, sans référence directe aux éléments matériels qui constituent ces systèmes, ce qui lui permet de présenter un haut degré de généralité et d'universalité. Les concepts peuvent paraître séduisants et relativement efficaces en physique ou en biologie. Néanmoins, ils semblent a priori éloignés d'une discipline telle que la psychologie et difficiles à lui appliquer. Pourtant, la théorie des systèmes dynamiques non-linéaires est utilisée depuis une dizaine d'années en psychologie. Selon Madelain, cette utilisation a permis des avancées conceptuelles et empiriques dans des domaines tels que la cognition et la motricité.

La dynamique non linéaire a joué dans l'étude de la stabilité du système solaire, l'étude de la mécanique céleste sous cet angle révèle, par exemple, pourquoi la densité des astéroides varie d'une façon particulière, où pourquoi les résonances à plusieurs corps ontribuent de la stabilité du système solaire.

La dynamique non linéaire de système physique dissipatifs, c'est à dire ceux pour lequels le mouvement n'est pas confiné à des trajectoires qui correspondant à intégrales du mouvements, comme c'est le cas dans les systèmes hamiltoniens, mais tend plutôt vers une solution asymptotique, appelé "attracteur". De tels système , pour lesquels le volume dans l'espace des phases se contracte avec le temps, opèrent généralement dans dess conditions hors d'équilibre. La structure périodique ou chaotique de ces "attracteur" est ainsi maintenue par un apport d'énergie extérieur.

Le domaine d'application important de la dynamique non linéaire: celui de la cryptographie et des communications secrète: les problèmes pratiques associés au masquage chaotique de messages, à leur transmission et à leur décodage par la méthode de synchronisation du chaos dans le contexte d'équation aux dérivées partielles non linéaire capable de générer des solutions chaotiques à haute dimensiannalité

Propriétés de base

Système autonomes ou non Lorsque le temps t ou l'indice k apparaissent éxplicitement dans les relations $\frac{dx}{dt} = f(x, t, p)$ où $x \in \mathbb{R}^n$ et le cas $p \in \mathbb{R}^r$ le système est dit non-autonome. En général, c'est un inconvénient majeur pour la résolution numérique et il est préférable de s'en affranchir.

Par un changement de variables, on peut transformer un système non-autonome avec $X \in \mathbb{R}^n$ en système autonome avec $X \in \mathbb{R}^{n+1}$.

Prenons par exemple le cas d'un système dynamique à temps continu t et considérons l'espace des phases élargi $Y = X \times R$ ayant pour degrés de liberté:

$$X = \{X_j, j = 1, d, U\}.$$

Alors le système:

$$\frac{dy}{dt} = G(x).$$

Définir par:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = F(X, U) \\ \frac{dU}{dt} = 1 \end{cases}$$

est formellement autonome. L'intégration, triviale, de cette équation pour U, $U + t_0$ introduit une constante d'intégration qui joue le rôle de condition initiale supplémentaire:

la "phase" U_0 du système par rapport au forçage. Autrement dit, l'instant choisi pour fixer la condition initiale en X est parti intégrante du problème aux valeurs initiales.

Système conservtifs ou non conservatifs En physique, un système conservatif est un système qui conserve l'énergie totale, et possède une intégrale première (ou constante) du mouvement. Le caractère conservatif ou non de la dynamique fait référence à un nouveau point de vue sur l'évolution dans l'espace de phases. En effet; les difinitions que nous avons introduites jusqu'à présent sont implicitement rattachées à la détermination de trajectoires individuelles.

Partie II

Théorie du chaos

"Avant tout fut chaos, puis Terre aux larges flancs" (Hésiode, Théogonie). C'est ainsi que, depuis les temps anciens, l'homme croyait en un chaos précédant toujours l'ordre, l'interprétant comme un désordre fait de confusion, d'anarchie; bref un mal à éviter. Ce n'est réellement que depuis environ un siècle que la notion de "chaos" évolua et fut redéfinie. Il existe aujourd'hui une théorie du chaos qui se répond dans la presse scientifique et dans les ouvrages de vulgarisation, croissant en intérêt pour un public de plus en plus avide de comprendre le monde qui l'entoure. A partir de là, il semble tout naturel de poser la problématique suivante: "De l'ordre dans le désordre - Les origines et les pères de la théorie du chaos: quelles sont les réalités chaotiques expliquées par cette théorie ?". En prenant pour point de départ nos connaissances de terminale scientifique, nous cherchons ici à cerner cette théorie, ses implications et aboutissements; et ce dans la perspective historique de sa "découverte". Ce parcours nous fera aborder, dans la mesure de nos compétences, des notions aussi diverses que la physique déterministe, le hasard, l'entropie, les fractales ou la météorologie, et côtoyer les scientifiques qui ont contribué à l'élaboration, de près ou de loin, de ce que nous appelons aujourd'hui la "théorie du chaos".

On a longtemps cru que le chaos serait incontrôlable et inutilisable. Pourtant, ces 30 dernières années, des chercheurs ont réussi à mettre certain phénomènes en équation et ont remarqué qu'il existe un côté déterministe dans ceux qui apparait être à premier vu aléatoire. le chaos est un système agité par des forces ou seules existent trois fréquences indépendantes, peut se stabiliser, ses mouvements devenant alors totalement irrégulières et érratiques.Après ces quelques éléments d'histoire sur la notion appelée « chaos » au travers de l'histoire des sciences depuis Newton, il existe une représentation des plus évocatrices et que l'on connaît sous le nom d'effet papillon.

Dans les années 60, Edward Lorenz, physicien météorologue de son état, travaillait au Mas-sachusetts Instite of Technology (M.I.T). Lors de ses recherches, il est parvenu à simplifier les modèles mathématiques utilisés pour prédire le temps. En effet, de tous les facteurs intervenant sur les conditions météorologiques, il décida de n'en retenir qu'une douzaine, et d'en tirer un système de douze équations différentielles simples, tout aussi instables que le modèle complet. Lorenz voulut reprendre un calcul qu'il avait déja réalisé. Reprenant des valeurs fournies par l'ordinateur, il s'attendait à juste titre à retrouver les résultats obtenus précédemment. Et pourtant, ce ne fut pas le cas. En effet, le début du calcul fournissait des résultats comparables au premier mais très vite, ces derniers divergeaient totalement.

Structure, ces formes fractales sont visibles dans "l'espace des phases" de ces systèmes, l'invariance d'échelle, caractéristique majeur de l'image fractale, permet d'accéder à des échelles trés différentes tout en conservant l'ordre et la régularité, les systèmes chaotique établissent donc un peu entre les échelles macro et microscopiques. Avec l'effet papillon, que les petites échelles interféraient avec les grandes puisque de petit évènement atteignant un seul critique pouvait engendrer des grosses perturbation mais en changeant d'échelle (par de là dimension fractale), en passant du modèle macroscopique à celui microscopique, survient de nouveau phénomènes, des comportements différents, comme la physique quantique se différencie de la physique classique, lors du passage de l'échelle macro à celle microscopique, l'observateur doit s'attendre à différencier ses moyens d'étude sur les données accessibles par l'espace dess phases.

les système chaotiques ont non seulement des conséquences logiques et nécessaires et mais ces dernières sont quelque fois innatendues.les systèmes étudiés sont irréversibles (car pocessus de changement d'état) et sensibles aux conditions initiales dont les paramètres de base sont modifiés dans les proportions infinité simales trés difficiles à saisir .

2.2 Définition du chaos et ses caractérisations

2.2.1 Définition du chaos

Un système dynamique est dit chaotique si une portion "significative" de son espace des phases présente simultanément les deux caractéristiques suivantes :

- Le phénomène de sensibilité aux conditions initiales.
- Une forte recurrence.

La présence de ces deux propriétés entraîne un comportement extrêment désordonné qualifié à juste titre de "chaotique".

Soit le système dynamique suivant:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x,t) \\ f(t_0) = x_0 \end{cases} \tag{2.2.1}$$

Où $x \in \mathbb{R}^n$, et t la variable d'état, et f une application à deux variables x et t; et soit $\mathcal{L}_t(x)$ la solution de l'équation (2.2.1) qui passe par x_0 quand $t = t_0$

Définition 2.2.1 *(point limite positif): Un point $y \in \mathbb{R}^n$ est dit appartenant au point limite positif d'un point $x \in \mathbb{R}^n$, si pour tout voisinage U de y on a: $\mathcal{L}_t(x_0)$ tend vers U quand t tend vers l'infinie.*

Définition 2.2.2 *(ensemble limite attractif): Un ensemble limite L est dit attractif, s'il existe un voisinage ouvert de U de L tel que: $L(x) = L$ pour tout $x \in U$.*

Définition 2.2.3 *(bassin d'attraction): On appelle bassin d'attraction d'un ensemble $A \subset \mathbb{R}^n$ l'ensmble défini par: $B(A) = \{x \in \mathbb{R}^n \setminus Atelque\ L(x) \subset A\}$.*

Définition 2.2.4 *(ensemble invariant): Un ensmble A est invaiant dans R^n sous l'action du flot Φ_t, si et seulement si: $\Phi_t(x) \in A$ pour tout $x \in A$.*

En généale, il n'y a pas de définition rigoureuse du chaos, car ce phénomène est plus une notion philosophique qu'une notion scientifique.

2.2.2 Caractérisation du chaos

Sensibilité aux conditions initiales

Pour un système chaotique, une très petite erreur sur la connaissance de l'état initial x_0 dans l'espace des phases va se trouver (presque toujours) rapidement amplifiée. D'un point de vue mathématique on dit que $f : I \to I$ montre une dépendance sensible aux conditions initiales lorsque :

$$\exists \delta > 0\ \forall x_0 \in I,\ \varepsilon > 0\ \exists n \in \mathbb{N}, y_0 \in I : |x_0 - y_0| < \delta \Longrightarrow |f^n(x_0) - f^n(y_0)| > \delta.$$

L'attracteur étrange ou chaotique

Un attracteur étrange est caractérisé par la sensibilité aux conditions initiales et ayant une dimension fractale. Aussi, c'est un attracteur contenant une orbite homocline transversale. Notant que l'attracteur des ittérations chaotiques ne contiennent pas seulement un ensemble des points non-périodique denses dans l'attracteur mais une infinité de cycles périodiques contenus dans sa fermeture. York définit le chaos par cette propriété même.

Partie III

Stabilité

La notion de stabilité correspond à l'idée d'un comportement qui dure dans le temps et permet de formaliser la question suivante: supposons que l'on initialise le système dynamique

$$\dot{X} = f(x)$$

en un point voisin d'un point d'équilibre x_0, qu'advient-il de la trajectoire solution?

Cette question est d'importance car dans la pratique les conditions initiales présentent des incertitudes; il serait souhaitable que deux conditions initiales voisines conduisent à des trajectoires solutions pour tout temps et ceci même pour des temps infiniment longs. Une manière naturelle d'aborder cette question consisterait à résoudre l'équation différentielle et à examiner le comportement des solutions. Cepandant, en général, on ne sait pas résoudre les équations différentielles.

La réponse à la question nécessite donc une déscription qualitative des trajectoires du système. C'est le mathématicien russe Lyapounov qui a établi en 1982, dans son mémoire intitulé "Problème général de la stabilité du mouvement" les fondements de la théorie moderne de la stabilité. Les démonstrations utilisent des fonctions auxiliaires appellées aujourd'hui fonction de Lyapounov.

2.3 Etude de la stabilité au sens de Lyapunov

Soit le système dynamique suivant :

$$\frac{dx}{dt} = f(x,t) \tag{2.3.2}$$

avec f une fonction non linéaire.

Définition 2.3.1 *On dit que le point d'équilibre x_0 du système est Stable si:*

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0 : \|x(t_0) - x\| < \delta \Longrightarrow \|x(t, x(t_0)) - x_0\| < \varepsilon, \forall t > t_0. \tag{2.3.3}$$

Définition 2.3.2 *On dit que le point d'équilibre $x_0$du système est asymptotiquement stable si :*

$$\forall \delta > 0 : \|x(t_0) - x_0\| < \delta \Longrightarrow \lim_{t \to \infty} \|x(t, x(t_0)) - x_0\| = 0.$$

Définition 2.3.3 *On dit que le point d'équilibre* x_0 *du système est exponentiellement stable si :*

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0 : \|x(t_0) - x\| < \delta \Longrightarrow \|x(t, x(t_0)) - x_0\| > a \|x(t_0) - x\| \exp(-bt), \forall t > t_0$$

Remarque 2.3.1 *Dont le cas d'instabilité l'équation* (2.3.3) *n'est pas satisfaite.*

Définition 2.3.4 *(fonction de Lyapunov)*

Une fonction de Lyapunov est un condidat de Lyapunov, a savoir une fonction de classe $C^1, V : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ *telle que:*

$V(x) > 0,\ \forall x \neq 0,\ V(x) = 0 \qquad x = 0,$

ayant la propriété

$\dot{V}(x) \leq 0, \forall x \neq 0,\ \dot{V}(x) = 0 \qquad x = 0.$

Le resultat fondamental de de la stabilité de Lyapunov affirme que si une fonction de Lyapunov existe pour un système donné alors alors ce système est stable. Si la fonction de Lyapunov est strictement décroissante, c'est à dire $\dot{V}(x) < 0, \forall x \neq 0,$ *alors est en plus asymptotique. Nous précisons mieux ce résultat dans ce qui suit.*

2.3.1 Première méthode de Lyapunov (méthode indirecte)

La première méthode de Lyapunov est basée sur l'examen de la linéarisation autour du point d'équilibre x_0 du système (2.3.3). Plus précisément, on examine les valeurs propres λ_i de la matrice jacobienne évaluée au point d'équilibre. Selon cette méthode, les propriétés de stabilité de x_0 s'expriment comme suit :

- Si toutes les valeurs propres de la matrice jacobienne ont une partie réelle strictement négative, x_0 est exponentiellement stable.
- Si la matrice jacobienne possède au moins une valeur propre à partie réelle strictement positive, x_0 est instable.

Cette méthode ne permet pas de dire si l'équilibre est stable ou instable quand la matrice jacobienne comporte au moins une valeur propre nulle, et aucune valeur propre avec partie réelle strictement positive. Dans ce cas, les trajectoires du système convergent vert un sous-espace (une variété) dont la dimension est le nombre de valeurs propres nulles de la matrice jacobienne, et la stabilité de l'équilibre peut être étudié dans ce sous-espace par la seconde méthode.

2.3.2 Seconde méthode de Lyapunov (méthode directe)

La première méthode de Lyapunov est simple à appliquer mais ne permet d'analyser la stabilité des équilibres que très partiellement. En outre elle ne donne aucune indication sur la taille des bassins d'attraction. La seconde méthode est plus difficile à mettre en œuvre mais, en contre partie, elle est d'une portée beaucoup plus générale. Elle est basée sur la définition d'une fonction particulière, notée $V(x)$ est appelée fonction de Lyapunov, qui est décroissante le long des trajectoires du sytème à l'intérieur du bassin d'attraction.

Le point d'équilibre x_0 du système (2.3.2) est stable s'il existe une fonction $V(x)$: $D \rightarrow R$ continuellement différentiable ayant les propriétés suivantes :

- D est un ouvert de R^n et $x_0 \in D$.
- $V(x) > V(x_0)$; $\forall x \neq x_0$ dans D.
- $V(x) < V(x_0)$;$\forall x \neq x_0$ dans D.
- $V(x) \leq 0; \forall x \neq x_0$ dans D.

Il n'y a aucune méthode pour trouver une fonction de Lyapunov. Mais en mécanique et pour les systèmes électriques on peut souvent utiliser l'énergie totale comme fonction de Lyapunov.

Chapitre 3

Propriétés globales d'une classe de modèles VIH

Au cours de la dernière décennie de nombreux modèles mathématiques ont été proposés pour décrire la réponse immunologique à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Le VIH est responsable du syndrôme d'immunodéficience acquise (SIDA). Certain de ces modèles sont essentiellement reproduits sur l'intéraction du VIH avec les cellules TCD4+. Un effort considérable a été fait dans l'étude des propriétés de base et mondiaux de ces modèles, telles que les propriétés d'invariance positives, les bornes des solutions du modèle, et l'analyse de la stabilité des états stables. Autres modèles VIH considèrent le processus d'intéraction du VIH, non seulement les macrophages (voir [7]). L'importance de l'examen de ces modèles est due à l'observation de Perleson, aprés que la première phase de décroissance rapide lors de la 1 à 2 semaines du traitement antirétrovirale, les taux du virus de plasma ont dimunué à un rythme beaucoup plus lent. Cette deuxième phase de décroissance virale a été attribuée au chiffre d'affaires d'un réservoir de virus à long terme de la population de cellules infectées. Par conséquent, les deux modèles de cellules cibles sont plus précis que les modèles d'une cellule cible (voir [7]). Le traitement des patients infectés par le VIH est d'une importance majeure en médecine sociale d'aujourd'hui. Récemment la stratégie du traitement la plus répandue chez les patients infectés par le VIH est antirétrovirale hautement active. La thérapie qui consistent en un ou plusieurs inhibuteurs de la transcriptase inverse (RTI) et un inhibuteur de prothéase (PI). Les inhibuteurs de la transcriptase inverse du VIH dans le génôme de la cellule hôte.

Les inhibuteurs empéchent les cellules hôtes infectées à partir de la production de particules virales infectieuses. L'infection par le VIH sous l'effet du traitement a été modélisée comme un système de contrôle, où les variables d'état sous la concentration des cellules non infctées; les cellules infectées et les virus libres etc,... et les entrées de contrôle sont les doses de médicament ou l'efficacités du médicament. Plusieurs approches ont été utilisées pour concevoir l'ordonnancement du traitement dans le cadre du système de contrôle. Ces approches sont basées sur la conception d'un contrôle en boucle ouverte ,le contrôle rétroaction, et le modèle du contôle prédictif (MPC). On observe que les propriétés de base et globales des deux cellules cibles du VIH ne sont pas bien étudiés dans la litérature, par rapport à ceux des modèles d'une cellule cible. Etudier ces propriétés est importants pour comprendre les caractéristiques associées à la dynamique du VIH. En outre, l'étude de la contrôlabilité asymptotique du modèle VIH est également importante, car elle est une condition nécéssaire à l'existence d'une rétroaction stabilisante et elle permet de déterminer la dose du médicament approprié (ou l'efficacité) qui est nécéssaire pour stabiliser le système autour de l'etat d'équilibre désiré.

Dans ce chapitre, nous avons analysé les propriétés de base et globales de trois modèles de VIH. Le modèle de base 5-dimension non linéaire qui décrit l'intéraction du VIH avec deux cellules cibles, qui sont TCD4+ et macrophages. Le deuxième modèle prend en compte la manière latente des cellules inféctées (ces cellules contiennent contiennent le virus mais ne le poduisent pas) et les cellules rapidement infectées sont celles qui produisent le virus. Dans le troisième modèle, le taux d'incidence est supposé être non linéaire. La stabilité globale de ces modèles est établie en utilisant une approche Lyapunov, qui est étroitement liée à celle donnée par Korobeinikov [7] et Korobeinikov et Maini[8]. En construisant des fonctions de Lyapunov explécites, qui sont des extensions et des formes modifiées des fonctions de Lyapunov données dans [7 et 10], montrons que la dynamique globale de ces modèles sont déterminées par le nombre de reproduction de base R_0. Si $R_0 \leq 1$, alors l'état stable non infecté est globalement asymptotiquement stable (GAS). Si $R_0 > 1$ (ou si l'état stable infectés existe), alors l'état stable inféсté est GAS.

3.1 Le modèle de base VIH

Nous allons étudier le modèle mathématique de l'infection à VIH proposé par [8]. Ce modèle décrit deux populations co-circulation des cellules cibles. Potentiellement les cellules TCD4+ et macrophages sont représentées et données par:

$$\dot{x} = \lambda_1 - d_1 x - \beta_1 x v. \tag{3.1.1}$$

$$\dot{x_1} = \beta_1 x v - \alpha x_1 \tag{3.1.2}$$

$$\dot{y} = \lambda_2 - d_2 y - \beta_2 y v. \tag{3.1.3}$$

$$\dot{y_1} = \beta_2 y v - \delta y_1 \tag{3.1.4}$$

$$\dot{v} = p_1 x_1 + p_2 y_1 - cv. \tag{3.1.5}$$

Les variables d'états décrivent les concentrations plasmatiques de: x: les cellules TCD4+ non infectées; y: les cellules TCD4+ infectées; x_1: les macrophages non infectés; y_1: les macrophages infectés; et v: les particules virales libres. Les populations des macrophages et les cellules TCD4+ non infectées sont décrit par l'équations (3.1.3) et (3.1.1), respectivement, où $\lambda_1$et λ_2 représentent, respectivement, dont les taux de nouvelles cellules TCD4+ et les macrophages sont générés à partir de sources dans le corps. d_1,d_2 sont des constantes de taux de mortalité, et β_1,β_2 sont des constantes de taux de l'infection . Ici, la loi d'action de masse a été utilisée. Eq (3.1.2), décrit la dynamique des populations de cellules TCD4+ infectées et montre qu'ils meurent avec un taux constant a. Dans l'equation (3.1.4), δ est le taux de mortalité constant des macrophages infectés. Les particules virales sont produites par les cellules TCD4+ infectées et les macrophages infectés avec des constantes de vitesse $p_1$et p_2, respectivement, et sont effacés à partir de plasma avec un taux costant c. Tous les paramètres du modèle sont censés être positifs.

Nous sommes maintenant prêts à présenter une étude sur les propriétés mathématiques de base du modèle .

3.1.1 L'invariance positive

Notons que le modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$ est biologiquement acceptable dans le sens où aucune population ne devienne négative. Il est facile de vérifier l'invariance positive de la non-négative orthant $\mathbb{R}^5$ par modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$.

Dans ce qui suit, nous montrons qu'il existe toujours un ensemble positivement invariant compact pour modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$.

Proposition 3.1.1 *Il existe comme nombres positifs L_1,L_2 et L_3 dont l'ensemble compact*

$$\Gamma_1 = \left\{(x, x_1, y, y_1, v) \in \mathbb{R}_+^5 : 0 \leq x, x_1 \leq L_1, 0 \leq y, y_1 \leq L_2, 0 \leq v \leq L_3\right\} \qquad (3.1.6)$$

est positivement invariant.

Preuve. *Soit $X = x + x_1$ et $Y = y + y_1$, puis $\dot{X} \leq \lambda_1 - \sigma_1 X, \dot{Y} \leq \lambda_2 - \sigma_2 Y$,où $\sigma_1 = \min\{d_1, a\}$ et $\sigma_2 = \min\{d_2, \delta\}$. d'où $0 \leq X(t) \leq \frac{\lambda_1}{\sigma_1}$ pour tout $t \geq 0$ si $X(0) \leq \frac{\lambda_1}{\sigma_1}$ et $0 \leq Y(t) \leq \frac{\lambda_2}{\sigma_2}$ pour tout $t \geq 0$ si $Y(0) \leq \frac{\lambda_2}{\sigma_2}$. Il s'ensuite que $0 \leq x(t), x_1(t) \leq L_1$,et $0 \leq y(t), y_1(t) \leq L_2$ pour tout $t \geq 0$ si $x(0), x_1(0) \leq L_1$, et $y(0), y_1(0) \leq L_2$, où $L_1 = \frac{\lambda_1}{\sigma_1}$et $L_2 = \frac{\lambda_2}{\sigma_2}$.De l'autre côté $\dot{v}(t) \leq p_1 L_1 + p_2 L_2 - cv$, puis $0 \leq v(t) \leq L_3$, pour tout $t \geq 0$ si $v(0) \leq L_3$, où $L_3 = \frac{p_1 L_1 + p_2 L_2}{C}$.* ■

3.1.2 Etats stables

Il est clair dans la suite que le comportement global du modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$ dépend essentièllement du nombre de base des reproductions donnée par:

$R_0 = \frac{p_1 \beta_1 x_0 \delta + p_2 \beta_2 y_0 a}{c \delta a}$,

où $x_0 = \frac{\lambda_1}{d_1}$ et $y_0 = \frac{\lambda_2}{d_2}$. Maintenant nous allons enquêter sur l'existence d'états stables du modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$.

Soit Γ_1^0 désigne l'interieur de Γ_1.

Proposition 3.1.2 *Si $R_0 \leq 1$,alors modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$ a un seul état stable $E_0 \in \Gamma_1$, si $R_0 > 1$,alors modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$ a deux états stables $E_0 \in \Gamma_1$ et $E_1 \in \Gamma_1^0$.*

Preuve. *L'états stables du modèle $(3.1.1)-(3.1.5)$ satisfait les équations suivantes:*

$$\lambda_1 - d_1 x - \beta_1 x v = 0, \qquad (3.1.7)$$

$$\beta_1 xv - ax_1 = 0 \tag{3.1.8}$$

$$\lambda_2 - d_2 y - \beta_2 yv = 0, \tag{3.1.9}$$

$$\beta_2 yv - \delta y_1 = 0, \tag{3.1.10}$$

$$p_1 x_1 + p_2 y_1 - cv = 0, \tag{3.1.11}$$

De (3.1.8) *et* (3.1.10) *en* (3.1.11) *on obtient*

$$(\alpha_1 x + \alpha_2 y - c)\, v = 0, \tag{3.1.12}$$

où

$$\alpha_1 = \frac{p_1 \beta_1}{a}, \alpha_1 = \frac{p_2 \beta_2}{\delta}. \tag{3.1.13}$$

Eq.(3.1.12) *a deux solutions possibles,* $v = 0$ *et*

$$\alpha_1 x + \alpha_2 y - c = 0, \tag{3.1.14}$$

Si $v = 0$*, alors le substituer à* $(3.1.7) - (3.1.10)$*, conduit à l'état stable non inféсté* $E_0 = (x_0, 0, y_0, 0, 0)$ *. Si* $v \neq 0$*, alors par l'élimination* v *à partir de* (3.1.7) *et* (3.1.9) *on obtient*

$$\alpha_3 x + \alpha_4 xy - \alpha_5 y = 0, \tag{3.1.15}$$

où

$$\alpha_3 = \lambda_2 \beta_1, \alpha_4 = \beta_1 d_2 - \beta_2 d_1, \alpha_5 = \lambda_1 \beta_2. \tag{3.1.16}$$

Il est a noter que les coéfficients $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ *et* α_5 *sont positifs, tandis que* α_4 *peut être positif,ou négatif, ou égale à zéro.Si* $\alpha_4 = 0$*, alors la solution de* (3.1.14) *et* (3.1.15) *sont données par:*

$$x_0^* = \frac{\alpha_5 c}{\alpha_1 \alpha_5 + \alpha_2 \alpha_3}, y_0^* = \frac{\alpha_3 c}{\alpha_1 \alpha_5 + \alpha_2 \alpha_3}, \tag{3.1.17}$$

et si $\alpha_4 \neq 0$*, la solution positive de* (3.1.14) *et* (3.1.15) *sont données par:*

$$x_+^* = \frac{-(\alpha_1 \alpha_5 + \alpha_2 \alpha_3 - \alpha_4 c) + \sqrt{(\alpha_1 \alpha_5 + \alpha_2 \alpha_3 - \alpha_4 c)^2 + 4\alpha_1 \alpha_4 \alpha_5 c}}{2\alpha_1 \alpha_4}, \tag{3.1.18}$$

$$y_+^* = \frac{1}{\alpha_2}\left(c - \alpha_1 x_+^*\right). \tag{3.1.19}$$

Il est facile de montrer que le déscriminant est positif et $x_0^* > 0$*. Substituant les equations* $(3.1.17) - (3.1.19)$ *en eqs.* $(3.1.7) - (3.1.10)$*, on obtient l'état stable infecté* $E_1 = (x^*, x_1^*, y^*, y_1^*, v^*)$, *où*

$$x^* = \begin{cases} x_0^*, si\ \alpha_4 = 0 \\ x_+^*, si\ \alpha_4 \neq 0 \end{cases} ; y^* = \begin{cases} y_0^*, si\ \alpha_4 = 0 \\ y_+^*, si\ \alpha_4 \neq 0 \end{cases},$$

$$x_1^* = \frac{d_1}{a}\left(\frac{x_0}{x^*} - 1\right)x^*,\ y_1^* = \frac{d_2}{\delta}\left(\frac{y_0}{y^*} - 1\right)y^*,\ v^* = \frac{d_1}{\beta_1}(\frac{x_0}{x^*} - 1). \tag{3.1.20}$$

Nous pouvons montrer que, x^*, y^* *peut être donnée en terme de* R_0 *comme*

$$x_0^* = \frac{x_0}{y_0}, y_0^* = \frac{y_0}{R_0}, si\alpha_4 = 0 \tag{3.1.21}$$

$$x_+^* = \frac{A_1}{R_0} - B_1 + \sqrt{\left(B_1 - \frac{A_1}{R_0}\right)^2 + \frac{2\alpha_5 A_1}{\alpha_4 R_0}}, si\alpha_4 > 0, \tag{3.1.22}$$

$$x_+^* = \frac{A_1}{R_0} + \overline{B_1} - \sqrt{\left(\overline{B}_1 + \frac{A_2}{R_0}\right)^2 - \frac{2\alpha_5 A_1}{\alpha_4 R_0}}, si\alpha_4 < 0, \tag{3.1.23}$$

$$y_+^* = \frac{A_2}{R_0} + B_2 - \sqrt{\left(B_2 + \frac{A_2}{R_0}\right)^2 - \frac{2\alpha_3 A_2}{\alpha_4 R_0}},\ si\alpha_4 > 0, \tag{3.1.24}$$

$$y_+^* = \frac{A_2}{R_0} - \overline{B_2} + \sqrt{\left(\overline{B}_2 - \frac{A_2}{R_0}\right)^2 + \frac{2\alpha_3 A_2}{\overline{\alpha_4} R_0}}, si\alpha_4 < 0, \tag{3.1.25}$$

où $\overline{\alpha_4} = -\alpha_4$, $\overline{B_1} = -B_1, \overline{B_2} = -B_2$ *et*

$A_1 = \frac{1}{2}x_0 + \frac{p_2\beta_2 y_0 a}{2p_1\beta_1\delta},\ \ B_1 = \frac{B_2}{2\alpha_4}\left[x_0 d_1 + \frac{p_2 y_0 d_2 a}{p_1\delta}\right],$

$A_2 = \frac{1}{2}y_0 + \frac{p_1 x_0\beta_1\delta}{2p_2\beta_2 a},\ \ B_2 = \frac{B_1}{2\alpha_4}\left[y_0 d_2 + \frac{p_1 x_0 d_1\delta}{p_2 a}\right].$

A partir de Eqs.$(3.1.21) - (3.1.25)$*, il peut être vu que* x^* *et* y^**sont des fonctions en baisse de* R_0*. Clairement à partir de* $(3.1.21)$ *que si* $R_0 = 1$ *alors,* $x^* = x_0, y^* = y_0$*. Maintenant nous montrons que si* $R_0 = 1$*, alors* $x^* = x_0$ *et* $y^* = y_0$*.Eqs.*$(3.1.22) - (3.1.25)$ *peut être simplifier à partir de*

$$x_+^* = x_0 - \frac{x_0\beta_1 d_2}{2\alpha_4} - \frac{\beta_2^2 d_1 y_0 p_2 a}{2\alpha_4\beta_1 p_1\delta} + \sqrt{\left(\frac{x_0\beta_1 d_2}{2\alpha_4} + \frac{\beta_2^2 d_1 y_0 p_2 a}{2\alpha_4\beta_1 p_1\delta}\right)^2} = x_0,\ \alpha_4 > 0,$$

$$x_+^* = x_0 + \frac{x_0\beta_1 d_2}{2\overline{\alpha_4}} + \frac{\beta_2^2 d_1 y_0 p_2 a}{2\overline{\alpha_4}\beta_1 p_1\delta} - \sqrt{\left(\frac{x_0\beta_1 d_2}{2\overline{\alpha_4}} + \frac{\beta_2^2 d_1 y_0 p_2 a}{2\overline{\alpha_4}\beta_1 p_1\delta}\right)^2} = x_0, \alpha_4 < 0,$$

$$y_+^* = y_0 + \frac{y_0\beta_2 d_1}{2\alpha_4} + \frac{\beta_1^2 d_2 x_0 p_1\delta}{2\alpha_4\beta_2 p_2 a} - \sqrt{\left(\frac{y_0\beta_2 d_1}{2\alpha_4} + \frac{\beta_1^2 d_2 x_0 p_1\delta}{2\alpha_4\beta_2 p_2 a}\right)^2} = y_0, \alpha_4 > 0,$$

$$y_+^* = y_0 - \frac{y_0\beta_2 d_1}{2\overline{\alpha_4}} + \frac{\beta_2^2 d_2 x_0 p_1 \delta}{2\overline{\alpha_4}\beta_2 p_2 a} + \sqrt{\left(\frac{y_0\beta_2 d_1}{2\overline{\alpha_4}} + \frac{\beta_1^2 d_2 x_0 p_1 \delta}{2\overline{\alpha_4}\beta_2 p_2 a}\right)^2} = y_0, \alpha_4 < 0,$$

à partir de l'analyse ci-dessus, on obtient à partir de :

$R_0 = 1 \implies E_1 = E_0,$

$R_0 > 1 \implies 0 < x^* < x_0,\ 0 < y^* < y_0,\ et\ x_1^*, y_1^*, v^* > 0,$

$$R_0 < 1 \implies x^* > x_0,\ \ y^* > y_0, et x_1^*, y_1^*, v^* < 0. \tag{3.1.26}$$

Ce qui prouve l'existence de E_1*, maintenant nous prouvons que* $E_1 \in \Gamma_1^0$*. A partir de* $(3.1.11) - (3.1.20)$ *et* $(3.1.26)$ *,nous avons si* $R_0 > 1$*, alors*

$$x^* < \frac{\lambda_1}{d_1} \leq L_1, y^* < \frac{\lambda_2}{d_2} \leq L_2, \tag{3.1.27}$$

$$x_1^* = \frac{d_1}{a}\left(\frac{x_0}{x^*} - 1\right)x^* < \frac{d_1 x_0}{a} = \frac{\lambda_1}{a} \leq L_1, \tag{3.1.28}$$

$$y_1^* = \frac{d_2}{\delta}\left(\frac{y_0}{y^*} - 1\right)y^* < \frac{d_2 y_0}{\delta} = \frac{\lambda_2}{\delta} \leq L_2, \tag{3.1.29}$$

$$v^* = \frac{p_1 x_1^* + p_2 y_1^*}{c} < \frac{p_1 L_1 + p_2 L_2}{C} = L_3. \tag{3.1.30}$$

Ce qu'il fallait démontrer. ■

3.1.3 La stabilité globale

Dans cette section, nous démontrons la stabilité globale des états stables non infectés et infectés.

Théorème 3.1.1 (i) *Si* $R_0 \leq 1$*, alors* E_0 *est GAS dans* Γ_1*,*

(ii) *Si* $R_0 > 1$*, alors* E_1 *est GAS dans* Γ_1^0*.*

Preuve. Par la méthode de Korobeinikov [7], nous considérons une fonction de Lyapunov

$$W_1(x, x_1, y, y_1, v) = x_0\left[\frac{x}{x_0} - \ln\left(\frac{x}{x_0}\right)\right] + \frac{y_0 p_2 a}{p_1 \delta}\left[\frac{y}{y_0} - \ln\left(\frac{y}{y_0}\right)\right] + x_1 + \frac{p_2 a}{p_1 \delta}y_1 + \frac{a}{p_1}v.$$

Notons que W_1est définie, continue et définie positive pour tout $(x, x_1, y, y_1, v) > 0$. Egalement, le minimum global se produit à l'état sable non inféctè E_0.En outre, la fonction W_1 avec le long des trajectoires de $(3.1.1) - (3.1.5)$ satisfait

$$\begin{aligned} \frac{dW_1}{dt} &= \left(1 - \frac{x_0}{x}\right)(\lambda_1 - d_1 x - \beta_1 x v) + \frac{p_2 a}{p_1 \delta}\left(1 - \frac{y_0}{y}\right)(\lambda_2 - d_2 y - \beta_2 y v) \\ &\quad + \beta_1 x v - a x_1 + \frac{p_2 a}{p_1 \delta}(\beta_2 y v - \delta y_1) + \frac{a}{p_1}(p_1 x_1 + p_2 y_1 - c v) \\ &= \lambda_1 \left[2 - \frac{x}{x_0} - \frac{x_0}{x}\right] + \lambda_2 \frac{p_2 a}{p_1 \delta}\left[2 - \frac{y}{y_0} - \frac{y_0}{y}\right] + \frac{ac}{p_1} R_0 \end{aligned} \tag{3.1.31}$$

Etant donné que la moyenne arithmétique est supérieure ou égale à la moyenne géométrique, puis les deux premiers termes de (3.1.31) sont inférieure ou égaux à 0. Donc, si $R_0 \leq 1$ alors $\frac{dW_1}{dt} \leq 0$ pour tout $x, y, v > 0$. L'invariant compact maximal fixé dans$\left\{(x, x_1, y, y_1, v) \in \Gamma_1 : \frac{dW_1}{dt} = 0\right\}$ est le singleton $\{E_0\}$ quand $R_0 \leq 1$ La sabilité globale de E_0 suit le Principe d'Invariance de Lasalle.

A prouver (ii), nous considérons la fonction de Lyapunov

$$\begin{aligned} W_2(x, x_1, y, y_1, v) &= x^* \left[\frac{x}{x^*} - \ln\left(\frac{x}{x^*}\right)\right] + x_1^* \left[\frac{x_1}{x_1^*} - \ln\left(\frac{x_1}{x_1^*}\right)\right] + \frac{y^* p_2 a}{p_1 \delta}\left[\frac{y}{y^*} - \ln\left(\frac{y}{y^*}\right)\right] \\ &\quad + \frac{y_1^* p_2 a}{p_1 \delta}\left[\frac{y_1}{y_1^*} - \ln\left(\frac{y_1}{y_1^*}\right)\right] + \frac{a v^*}{p_1}\left[\frac{v}{v^*} - \ln\left(\frac{v}{v^*}\right)\right]. \end{aligned}$$

Differentielle par rapport aux rendement du temps

$$\frac{dW_2}{dt} = \left(1 - \frac{x^*}{x}\right)(\lambda_1 - d_1 x + \beta_1 x v) + \left(1 - \frac{x_1^*}{x_1}\right)(\beta_1 x v - a x_1) \tag{3.1.32}$$

$$+ \frac{p_2 a}{p_1 \delta}\left(1 - \frac{y^*}{y}\right)(\lambda_2 - d_2 y - \beta_2 y v) + \frac{p_2 a}{p_1 \delta}\left(1 - \frac{y_1^*}{y_1}\right)(\beta_2 y v - \delta y_1) \tag{3.1.33}$$

$$+ \frac{a}{p_1}\left(1 - \frac{v^*}{v}\right)(p_1 x_1 + p_2 y_1 - c v). \tag{3.1.34}$$

En utilisant les E_1 des conditions stables infectés

$$\lambda_1 = d_1 x^* + a x_1^* \tag{3.1.35}$$

$$\lambda_2 = d_2 y^* + \delta y_1^* \tag{3.1.36}$$

$$v^* = \frac{p_1}{c} x_1^* + \frac{p_2}{c} y_1^* \tag{3.1.37}$$

et la collecte de termes, on obtient

$$\frac{dW_2}{dt} = d_1 x^* \left[2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x}\right] + a x_1^* \left[3 - \frac{x^*}{x} - \frac{x v x_1^*}{x^* v^* x_1} - \frac{v^* x_1}{v x_1^*}\right]$$

$$+\frac{p_2 a d_2 y^*}{p_1 \delta}\left[2 - \frac{y}{y^*} - \frac{y^*}{y}\right] + \frac{p_2 a y_1^*}{p_1}\left[3 - \frac{y^*}{y} - \frac{y v y_1^*}{y^* v^* y_1} - \frac{v^* y_1}{v y_1^*}\right] + \frac{a}{p_1}\left[\frac{p_1 \beta_1}{a} x^* + \frac{\beta_2 p_2}{\delta} y^* - c\right] v. \tag{3.1.38}$$

Puisque x^* et y^* satisfait (3.1.14), alors le dernier terme de (3.1.38) disparait. Il est facile de voir que si $x^*, x_1^*, y^*, y_1^* > 0$ alors $\frac{dW_2}{dt} \leq 0$ pour tout $(x, x_1, y, y_1, v) > 0$ (la moyenne arithmétique est supérieure ou égale à la moyenne géométrique). Clairement,le singleton $\{E_1\}$ est le seul invariant dans

$\left\{(x, x_1, y, y_1, v) \in \Gamma_1^0 : \frac{dW_2}{dt} = 0\right\}$. Le Principe d'Invariance de Lasalle implique la stabilité globale de E_1. ■

Les fonctions W_1 et W_2 sont des extensions naturelles de la fonction de Lyapunov construit dans [7] pour le cas de deux cellules cibles du modèle VIH.

3.2 Modèle de VIH avec état exposé

Nous allons étudier le modèle mathématique de l'infection à VIH, en tenant compte des cellules infectées de manière latente (ces cellules contiennent le virus, mais ne le produisent pas). Le modèle est une version modifiée du modèle présenté dans [10], qui comprend une variable supplémentaire de l'état pour les macrophages latents infectés.

$$\dot{x} = \lambda_1 - d_1 x + \beta_1 x v, \tag{3.2.39}$$

$$\dot{x_1} = \beta_1 x v - a_1 x_1 - k_1 x_1, \tag{3.2.40}$$

$$\dot{x_2} = k_1 x_1 - a_2 x_2, \tag{3.2.41}$$

$$\dot{y} = \lambda_2 - d_2 y - \beta_2 y v, \tag{3.2.42}$$

$$\dot{y_1} = \beta_2 y v - \delta_1 y_1 - \gamma_1 y_1, \tag{3.2.43}$$

$$\dot{y_2} = \gamma_1 y_1 - \delta_2 y_2, \tag{3.2.44}$$

$$\dot{v} = p_1 x_1 + p_2 y_1 - c v. \tag{3.2.45}$$

Où x_1 et x_2 sont les concentrations de TCD4+ respectivement infectées de façon latente et activement infectées, et $y_1$et y_2 sont les concentrations de macrophages respectivement infectés de façon latente et activement infectés. Eqs (3.2.40) et (3.2.43) décrivent respectivement la dynamique des populations des macrophages et les cellules TCD4+ infectées de façon latente, et montrent qu'ils se convertissent à produire activement le virus avec taux constants k_1, γ_1 et a_1, δ_1 sont des constantes de taux de décés.

Il peut être facilement vu que le flux décrit par (3.2.39)−(3.2.45), la orthant positive $\mathbb{R}^7_+$ est positivement invariant par rapport à (3.2.39) − (3.2.45). Tout comme dans 3.1.1, il peut être facilement montré qu'il existe un ensemble Γ_2 compact positivement invariant par le modèle (3.2.39) − (3.2.45) et donné par

$$\Gamma_2 = \left\{(x, x_1, x_2, y, y_1, y_{2,}, v) \in \mathbb{R}^7_+ : 0 \leq x, x_1, x_2 \leq L_1, 0 \leq y, y_1, y_2 \leq L_2, 0 \leq v \leq L_3\right\}, \tag{3.2.46}$$

où $L_1 = \frac{\lambda_1}{\min\{d_1,a_1,a_2\}}$, $L_2 = \frac{\lambda_2}{\min\{d_2,\delta_1,\delta_2\}}$ et $L_3 = \frac{p_1L_1+p_2L_2}{C}$.

3.2.1 Etats stables

Le nombre de reproductions de base peut être définit comme

$R_0 = \frac{p_1\beta_1x_0k_1\delta_2(\delta_1+\gamma_1)+p_2\beta_2y_0a_2\gamma_1(k_1+a_1)}{c\delta_2a_2(\delta_1+\gamma_1)(k_1+a_1)}$.

Proposition 3.2.1 *Si $R_0 \leq 1$, alors il existe qu' un seul état stable $E_0 \in \Gamma_2$; si $R_0 > 1$, alors il existe deux états stables $E_1 \in \Gamma_2$ et $E_1 \in \Gamma_2^0$.*

Preuve. La preuve est analogue a celle de la proposition 3.1.2. Le modèle (3.2.39)− (3.2.45) a deux états stables $E_0 = (x_0, 0, 0, y_0, 0, 0, v)$ et $E_1 = (x^*, x_1^*, x_2^*, y^*, y_1^*, y_2^*, v^*)$, où x^*, y^* sont données par

$$x^* = \begin{cases} x_0^*, \text{si } \alpha_4 = 0 \\ x_+^*, \text{si } \alpha_4 \neq 0, \end{cases} \quad y^* = \begin{cases} y_0^*, \text{si } \alpha_4 = 0 \\ y_+^*, \text{si } \alpha_4 \neq 0, \end{cases}$$

et x_0^*, x_+^*, y_0^* et y_+^* sont données par (3.1.17) − (3.1.19) avec

$$\alpha_1 = \frac{p_1\beta_1k_1}{a_2(a_1+k_1)},\ \alpha_1 = \frac{p_2\beta_2\gamma_1}{\delta_2(\delta_1+\gamma_1)}, \tag{3.2.47}$$

$$\alpha_3 = \lambda_2\beta_1,\ \alpha_4 = \beta_1d_2 - \beta_2d_1,\ \alpha_5 = \lambda_1\beta_2. \tag{3.2.48}$$

Les autres composants de E_1 sont donnés par

$x_1^* = \frac{d_1}{(a_1+k_1)}(\frac{x_0}{x^*}-1)x^*$, $x_2^* = \frac{k_1 d_1}{a_2(a_1+k_1)}(\frac{x_0}{x^*}-1)x^*$,
$y_1^* = \frac{d_2}{(\delta_1+\gamma_1)}(\frac{y_0}{y^*}-1)y^*$, $y_2^* = \frac{\gamma_1 d_2}{\delta_2(\delta_1+\gamma_1)}(\frac{y_0}{y^*}-1)y^*$,
$v^* = \frac{d_1}{\beta_1}\left(\frac{x_0}{x^*}-1\right)$.

Il peut être vu que x^*, y^* peut être donnée en termes de R_0 comme dans (3.1.21) – (3.1.25) avec

$A_1 = \frac{1}{2}x_0 + \frac{y_0 p_2 \beta_2 \gamma_1 a_2(a_1+k_1)}{2p_1\beta_1 k_1 \delta_2(\delta_1+\gamma_1)}$, $B_1 = \frac{\beta_2}{2\alpha_4}\left[x_0 d_1 + \frac{p_2 y_0 d_2 \gamma_1 a_2(a_1+k_1)}{p_1 k_1 \delta_2(\delta_1+\gamma_1)}\right]$,
$A_2 = \frac{1}{2}y_0 + \frac{x_0 p_1 \beta_1 k_1 \delta_2(\delta_1+\gamma_1)}{2p_2\beta_2 \gamma_1 a_2(a_1+k_1)}$, $B_2 = \frac{\beta_1}{2\alpha_4}\left[y_0 d_2 + \frac{p_1 x_0 d_1 k_1 \delta_2(\delta_1+\gamma_1)}{p_2 \gamma_1 a_2(a_1+k_1)}\right]$.

Similaire à la section précédente, on peut montrer que si $R_0 = 1$ alors $x^* = x$ et $y^* = y_0$ et si $R_0 > 1$, alors $E_1 \in \Gamma_2^0$. ■

3.2.2 Stabilité globale

Le théorème suivant décrit la dynamique globale de (3.2.39) – (3.2.45).

Théorème 3.2.1 *(i) Si $R_0 \leq 1$, alors E_0 est GAS dans Γ_2.*

(ii) Si $R_0 > 1$, alors E_1 est GAS dans Γ_2^0.

Preuve. *Construisons une fonction de Lyapunov de la forme*

$$W_1(x,x_1,x_2,y,y_1,y_2,v) = x_0\left[\frac{x}{x_0} - \ln\left(\frac{x}{x_0}\right)\right] + x_1 + \frac{k_1+a_1}{k_1}x_1 + \frac{p_2\gamma_1 a_2(k_1+a_1)}{p_1\delta_2 k_1(\gamma_1+\delta_1)}\left[\frac{y}{y_0} - \ln\left(\frac{y}{y_0}\right)\right]$$
$$+\frac{p_2\gamma_1 a_2(k_1+a_1)}{p_1\delta_2 k_1(\gamma_1+\delta_1)}y_1 + \frac{p_2 a_2(k_1+a_1)}{p_1\delta_2 k_1}y_2 + \frac{a_2(k_1+a_1)}{p_1 k_1}v,$$

qui satisfait

$$\frac{dW_1}{dt} = \lambda_1\left[2 - \frac{x}{x_0} - \frac{x_0}{x}\right] + \frac{\lambda_2 p_2\gamma_1 a_2(k_1+a_1)}{p_1\delta_2 k_1(\gamma_1+\delta_1)}\left[2 - \frac{y}{y_0} - \frac{y_0}{y}\right] + \frac{a_2(k_1+a_1)c}{p_1 k_1}[R_0-1]v,$$

Donc, si $R_0 \leq 1$ alors $\frac{dW_2}{dt} \leq 0$ pour tout $x,y,v > 0$ où l'égalité se produit à E_0. La stabilité globale de E_0 résulte du Principe d'Invariance de Lasalle.

Pour l'état stable E_1 infecté, définissons une fonction Lyapunov comme suit:

$$W_2(x,x_1,x_2,y,y_1,y_2,v) = x^*\left[\frac{x}{x^*} - \ln\left(\frac{x}{x^*}\right)\right] + x_1^*\left[\frac{x_1}{x_1^*} - \ln\left(\frac{x_1}{x_1^*}\right)\right] + \frac{(a_1+k_1)x_2^*}{k_1}\left[\frac{x_2}{x_2^*} - \ln\left(\frac{x_2}{x_2^*}\right)\right]$$

$$+\frac{\gamma_1 p_2 a_2(k_1+a_1)y^*}{p_1\delta_2 k_1(\gamma_1+\delta_1)}\left[\frac{y}{y^*} - \ln\left(\frac{y}{y^*}\right)\right] + \frac{\gamma_1 p_2 a_2(k_1+a_1)}{p_1\delta_2 k_1(\gamma_1+\delta_1)}\left[\frac{y_1}{y_1^*} - \ln\left(\frac{y_1}{y_1^*}\right)\right]$$

$$+\frac{p_2 a_2 (k_1+a_1) y_2^*}{p_1 \delta_2 k_1}\left[\frac{y_2}{y_2^*}-\ln\left(\frac{y_2}{y_2^*}\right)\right]+\frac{a_2 (k_1+a_1) v^*}{p_1 k_1}\left[\frac{v}{v^*}-\ln\left(\frac{v}{v^*}\right)\right].$$

Le calcule de la dérivée tomporelle de W_2 le long de la solution de $(3.2.39)-(3.2.45)$ et en utilisant les égalités suivantes pour E_1.

$\lambda_1 = d_1 x^* + (a+k_1)\, x_1^*$

$\lambda_2 = d_2 y^* + (\gamma_1+\delta_1)\, y_1^*,$

$v^* = \frac{p_1}{c} x_2^* + \frac{p_2}{c} y_2^*,$

on obtient

$$\frac{dW_2}{dt} = d_1 x^*\left[2-\frac{x}{x^*}-\frac{x^*}{x}\right]+(a+k_1)\, x_1^*\left[4-\frac{x^*}{x}-\frac{xvx_1^*}{x^*v^*x_1}-\frac{x_1x_2^*}{x_1^*x_2}-\frac{v^*x_2}{vx_2^*}\right]$$

$$+\frac{\gamma_1 p_2 a_2 (k_1+a_1) d_2 y^*}{p_1\delta_2 k_1(\gamma_1+\delta_1)}\left[2-\frac{y}{y^*}-\frac{y^*}{y}\right]+\frac{\gamma_1 p_2 a_2 (k_1+a_1) y_1^*}{p_1\delta_2 k_1}\left[4-\frac{y^*}{y}-\frac{yvy_1^*}{y^*v^*y_1}-\frac{y_1y_2^*}{y_1^*y_2}-\frac{v^*y_2}{vy_2^*}\right]$$

$$+\frac{a_2(a_1+k_1)}{p_1k_1}\left[\frac{p_1\beta_1 k_1}{a_2(a_1+k_1)}x^*+\frac{p_2\beta_2\gamma_1}{\delta_2(\delta_1+\gamma_1)}y^*-c\right]v. \tag{3.2.49}$$

Etant donné que x^* et y^* satisfont l'equation $(3.1.14)$ avec α_1,α_2 donné par $(3.2.47)$, le dernier terme dans $(3.2.49)$ disparait.Par conséquent, $\frac{dW_2}{dt}\leq 0$, où l'égalité détient si et seulement si (x,x_1,x_2,y,y_1,y_2,v) prend la valeur d'état stable $(x^*,x_1^*,x_2^*,y^*,y_1^*,y_2^*,v^*)$. La stabilité globale de E_1 résulte du Principe d'Invariance de Lasalle. ■

3.3 Modèle de VIH avec une incidence non linéaire:

Le processus d'infection par le VIH dans la plupart des modèles bilinéaires caractérise par un taux d'incidence $\beta_1 xv$ et $\beta_2 yv$.

Cependant, il y a un certain nombres de raisons pour lesquelles cette incidence bilinéaire peut ne pas suffire nécessairement. Par exemple, une réponse en moins linéaire dans v pourrait se produire lorsque la concentration du virus devient plus élevée, et où la fonction infectieuse est élevée de sorte que l'exposition est trés probable. Une enquête connexe relative à la dynamique des modèles inféctieux (tels que SIR,SEIR,SIRS), qui a incorporé le taux d'incidence non linéaire a récemment été effectuer par Korobeinikov-Maini et Korobeinikov.

Dans cette section, nous faisons une généralisation de deux cellules cibles du modèle VIH proposé [10], en supposant le taux d'incidence peut être non linéaire. Pour une cellule cible du modèle VIH, le taux d'incidence non linéaire de la forme $\beta_1 x^q v$ est proposé par le modèle suivant :

$$\dot{x} = \lambda_1 - d_1 x - \beta_1 x^q v. \tag{3.3.50}$$

$$\dot{x_1} = \beta_1 x^q v - \alpha x_1. \tag{3.3.51}$$

$$\dot{y} = \lambda_2 - d_2 y - \beta_2 y^p v. \tag{3.3.52}$$

$$\dot{y}_1 = \beta_2 y^p v - \delta y_1. \tag{3.3.53}$$

$$\dot{v} = p_1 x_1 + p_2 y_1 - cv. \tag{3.3.54}$$

Où p et q sont des constantes positives, qui peuvent être égales. Notons que l'ensemble compact Γ_1 défini dans 3.1.1 est positivement invariant par rapport à $(3.3.50)-(3.3.54)$.

Nous définissons le nombre de reproduction de base comme
$R_0 = \frac{p_1\beta_1 x_0^q \delta + p_2 \beta_2 y_0^p a}{c\delta a}$.

L'état stable non infecté est donnée par $E_0 = (x_0, 0, y_0, 0, 0)$. L'état stable infecté (si elle existe) est obtenue par $E_1 = (x^*, x_1^*, x_2^*, y^*, y_1^*, y_2^*, v^*)$ avec

$$x_1^* = \frac{d_1}{a}\left(\frac{x_0}{x^*} - 1\right)x^*,\ y_1^* = \frac{d_2}{\delta}\left(\frac{y_0}{y^*} - 1\right)y^*,\ v^* = \frac{d_1}{\beta_1}\left(\frac{x_0}{x^*} - 1\right)(x^*)^{1-q} \tag{3.3.55}$$

et x^* et y^*sont les solutions positives de

$$\alpha_1 (x^*)^q + \alpha_2 (y^*)^p = c, \tag{3.3.56}$$

$$\alpha_3 (x^*)^q \left(1 - \frac{y^*}{y_0}\right) = \alpha_5 (y^*)^p \left(1 - \frac{x^*}{x_0}\right), \tag{3.3.57}$$

où $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ et α_5 sont données dans $(3.1.13)$ et $(3.1.16)$. Notons que Eqs (3.3.56) et (3.3.57) admettent des solutions positives pour si $x^* < x_0$ et $y^* < y_0$ ou $x^* > x_0$, et $y^* > y_0$. Le cas suivant est la note acceptable car elle conduit x_1^*, y_1^* et v^* a être négatif. Si $x^* < x_0$ et $y^* < y_0$, alors il résulte de Eq.(3.3.57) et la définition de R_0 est que
$R_0 = \frac{\alpha_1 (x_0)^q + \alpha_2 (y_0)^p}{c} > \frac{\alpha_1 (x^*)^q + \alpha_2 (y^*)^p}{c} = 1$.

3.3.1 Stabilité globale

La stabilité globale des états stables non infectés et inféctés sera établi par le théorème suivant.

Théorème 3.3.1 *(i) Si $R_0 \leq 1$, alors E_0 est GAS dans Γ_1.*

(ii) Si E_1 existe, alors il est GAS dans Γ_1^0.

Preuve. *Supposons que $p, q \neq 1$.Par la méthode de Korobeinikov et Maini [8], nous définissons une fonction Lyapunov*

$$W_1(x, x_1, y, y_1, v) = x\left[1 + \frac{1}{q-1}\left(\frac{x_0}{x}\right)^q\right] + x_1 + \frac{p_2 a}{p_1 \delta} y\left[1 + \frac{1}{p-1}\left(\frac{y_0}{y}\right)^p\right] + \frac{p_2 a}{p_1 \delta} y_1 + \frac{a}{p_1} v.$$

Notons que W_1 est définie, continue et définie positive pour tout $(x, x_1, y, y_1, v) > 0$. Aussi, le minimum global se produit à l'état stable non infecté E_0. En outre, il satisfait

$$\frac{dW_1}{dt} = \lambda_1\left[1 - \frac{x}{x_0} - \left(\frac{x_0}{x}\right)^q + \left(\frac{x_0}{x}\right)^{q-1}\right] + \lambda_2 \frac{p_2 a}{p_1 \delta}\left[1 - \frac{y}{y_0} - \left(\frac{y_0}{y}\right)^p + \left(\frac{y_0}{y}\right)^{p-1}\right]$$

$$+ \frac{ac}{p_1}[R_0 - 1] v = \lambda_1 [1 - e_1]\left[1 - \frac{1}{e_1^q}\right] + \lambda_2 \frac{p_2 a}{p_1 \delta}[1 - e_2]\left[1 - \frac{1}{e_2^p}\right] + \frac{ac}{p_1}[R_0 - 1] v,$$

où $e_1 = \frac{x}{x_0}, e_1 = \frac{y}{y_0}$.

Depuis

$$[1 - e_1]\left[1 - \frac{1}{e_1^q}\right] \leq 0, \textit{pour tout } e_1, q > 0, \tag{3.3.58}$$

$$[1 - e_2]\left[1 - \frac{1}{e_2^p}\right] \leq 0, \textit{pour tout } e_2, p > 0, \tag{3.3.59}$$

donc, si $R_0 \leq 1$ alors $\frac{dW_1}{dt} \leq 0$ pour tout $x, y, v > 0$,où l'égalité détient si $e_1 = e_2 = 1$ et $v = 0$ (ou $R_0 = 1$). La stabilité globale de E_0 résulte du Principe d'Invariance de Lasalle. La stabilité de E_1 peut être établi par définition d'une Lyapunov de la forme

$$W_2(x, x_1, y, y_1, v) = x\left[1 + \frac{1}{q-1}\left(\frac{x^*}{x}\right)^q\right] + x_1^*\left[\frac{x_1}{x_1^*} - \ln\left(\frac{x_1}{x_1^*}\right)\right]$$

$$+ \frac{p_2 a}{p_1 \delta} y\left[1 + \frac{1}{p-1}\left(\frac{y^*}{y}\right)^p\right] + \frac{p_2 a y_1^*}{p_1 \delta}\left[\frac{y_1}{y_1^*} - \ln\left(\frac{y_1}{y_1^*}\right)\right] + \frac{a v^*}{p_1}\left[\frac{v}{v^*} - \ln\left(\frac{v}{v^*}\right)\right].$$

En utilisant l'égalité $(3.1.35) - (3.1.37)$ *et* $(3.3.56)$, *on obtient*

$$\frac{dW_2}{dt} = d_1 x^*\left[1 - \frac{x}{x^*} - \left(\frac{x^*}{x}\right)^q + \left(\frac{x^*}{x}\right)^{q-1}\right] + a x_1^*\left[3 - \left(\frac{x^*}{x}\right)^q - \frac{x^q v x_1^*}{(x^*)^q v^* x_1} - \frac{v^* x_1}{v x_1^*}\right]$$

$$+ \frac{p_2 a d_2 y^*}{p_1 \delta}\left[1 - \frac{y}{y^*} - \left(\frac{y^*}{y}\right)^p + \left(\frac{y^*}{y}\right)^{p-1}\right] + \frac{p_2 a y_1^*}{p_1}\left[3 - \left(\frac{y^*}{y}\right)^p - \frac{y^p v y_1^*}{(y^*)^p v^* y_1} - \frac{v^* y_1}{v y_1^*}\right] \tag{3.3.60}$$

En laissant $e_1 = \frac{x}{x^*}, e_1 = \frac{y}{y^*}$ *et en utilisant les inégalités* (3.3.58) *et* (3.3.59) *,le premier et le troisième termes de* (3.3.60) *sont inférieurs ou égaux à zéro. Ainsi la moyenne arithmétique est supérieure ou égale à la moyenne géométrique, puis le deuxième et quatrième termes de* (3.3.60) *sont inférieurs ou égaux à zéro. Donc si* $x^*, x_1^*, y^*, y_1^* > 0$ *alors* $\frac{dW_2}{dt} \leq 0$ *pour tout* $(x, x_1, y, y_1, v) > 0$. *La stabilité globale de* E_1 *résulte du Principe d'Invariance de Lasalle.* ■

Les fonctions W_1et W_2 sont des généralisations des fonctions de Lyapunov construits dans 3.1.3 dans le cas de taux d'incidence non linéaire

3.4 Contrôlabilité asymptotique du VIH

Le contrôle de l'infection à VIH a déclenché l'interêt des mathématiciens et des ingénieures de contrôle au cours des dernières années. Plusieurs modèles mathématiques intègrent de façon adéquate l'effet de la thérapie du traitement sur l'infection du VIH. Pour concevoir un schéma du traitement par côntrole rétroactif ,on peut avoir besoin de montrer que le modèle VIH est asymptotiquement contrôlable d'un ensemble compact possible à l'état stable souhaité. La contrôlabilité asymptotique nous aide aussi a déterminer l'efficacité minimum du médicament pour stabiliser le modèle VIH suivant l'état stable souhaité. Dans cette section, considérons le modèle de base $(3.1.1)-(3.1.5)$ qui intègre l'effet de la multithérapie comme indiqué dans [10]. En outre, le modèle considéré est à la fois inféctieux et non inféctieux des virus.

$$\dot{x} = \lambda_1 - d_1 x - (1 - u_1)\beta_1 x v_1, \tag{3.4.61}$$

$$\dot{x_1} = (1 - u_1)\beta_1 x v_1 - a x_1, \tag{3.4.62}$$

$$\dot{y} = \lambda_2 - d_2 y - (1 - u_1)\beta_2 y v_1, \tag{3.4.63}$$

$$\dot{y_1} = (1 - u_1)\beta_2 y v_1 - \delta y_1, \tag{3.4.64}$$

$$\dot{v} = (1 - u_2) p_1 x_1 + (1 - u_2) p_2 y_1 - cv, \tag{3.4.65}$$

$$\dot{v}_{NI} = u_2 p_1 x_1 + u_2 p_2 y_1 - c v_{NI}, \tag{3.4.66}$$

où v_1, v_{NI} sont les concentrations des virus respectivement infectieux et non infectieux. Les entrées de contrôle u_1 et u_2 représentent respectivement les efficacités RTI et PI. On a besoin d'intrants pour satisfaire la restriction $u_i(t) \in [0,1], i = 1,2$, où $0, 1$ correspondent respectivement à l'absence du traitement et a une efficacité de 100% du médicaments.

Pour montrer le caractère limité des solutions de $(3.4.61) - (3.4.66)$, nous laissons $X = x + x_1, Y = y + y_1, V = v + v_{NI}$. Similaire a la proposition 3.1.1, il peut être démontrer qu'il existe un ensemble compact positivement invariant donné par

$$\Gamma_3 = \left\{(x, x_1, , y, y_1, v_1, v_{NI}) \in \mathbb{R}_+^6 : 0 \leq x, x_1 \leq L_1, 0 \leq y, y_1 \leq L_2, 0 \leq v, v_{NI} \leq L_3\right\}. \tag{3.4.67}$$

Où L_1, L_2 et L_3 sont données dans proposition 3.1.1.

Les états stables du système $(3.4.61) - (3.4.66)$ peuvent être calculés en vertu des contrôleurs constants, i.e $u_i(t) = \overline{u_j}, j = 1,2$. Il peut être façile de vérifier qu'il existe deux états stables $E_0 = (x_0, 0, y_0, 0, 0, 0)$ et $E_1 = (x^*, x_1^*, , y^*, y_1^*, v_1^*, v_{NI}^*)$ où $x^*, x_1^*, y^*, y_1^*, v_1^*, v_{NI}^*$ sont données par (3.1.21) par substitution β_1 et p_i avec $(1 - \overline{u_1})\beta_i$ et $(1 - \overline{u_2})p_i$, respectivement, $i = 1, 2$,et v_{NI} est donné par

$v_{NI}^* = \frac{\overline{u_2}p_1x_1^* + \overline{u_2}p_2y_1^*}{c}$.

Le nombre de reproduction de base est donné par

$R_0^c(\overline{u_1,u_2}) = \frac{(1-\overline{u_1})(1-\overline{u_2})(p_1\beta_1x_0\delta + p_2\beta_2y_0a)}{c\delta a}$.

La stabilité locale de E_0 peut être établie de la manière suivante:

Proposition 3.4.1 *Si* $R_0^c < 1$, *alors* E_0 *est localement asymptotiquement stable pour le modèle* $(3.4.61) - (3.4.66)$.

Preuve. Linéarisons le système $(3.4.61) - (3.4.66)$avec les contrôleurs constants autours de E_0. La matrice de coefficients est

$$j = \begin{bmatrix} -d_1 & 0 & 0 & 0 & -(1-\overline{u_1})x_0\beta_1 & 0 \\ 0 & -a & 0 & 0 & (1-\overline{u_1})x_0\beta_1 & 0 \\ 0 & 0 & -d_2 & 0 & (1-\overline{u_1})y_0\beta_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\delta & -(1-\overline{u_1})y_0\beta_2 & 0 \\ 0 & p_1(1-\overline{u_2}) & 0 & p_2(1-\overline{u_2}) & -c & 0 \\ 0 & p_1\overline{u_2} & 0 & p_2\overline{u_2} & 0 & -c \end{bmatrix}.$$

L'équation caractéristique est donnée par

$\det(J-\lambda I) = (\lambda+d_1)(\lambda+d_2)(\lambda+c)\left[\lambda^3+b_2\lambda^2+b_1\lambda+b_0\right]=0,$

où

$b_0 = -\{p_1\beta_1 x_0\delta + p_2\beta_2 y_0 a\}(1-\overline{u_1})(1-\overline{u_2}) + c\delta a = c\delta a(1-R_0^c)$

$b_1 = -\{p_1\beta_1 x_0 + p_2\beta_2 y_0\}(1-\overline{u_1})(1-\overline{u_2}) + c\delta + a(c+\delta),$

$b_2 = a+c+\delta.$

Nous notons que b_2 est positive, et si $R_0^c \leq 1$ alors b_0 est positive et $b_1 > a\delta$. En outre, ça détient les critères de Routh-Hurwitz. Puis, E_0 est localement asymptotiquement stable. ■

Théorème 3.4.1 *Si $R_0^c \leq 1$, alors E_0 est GAS dans Γ_3.*

Preuve. Depuis Eq.(3.4.66) ne depend pas de x, y et v_1 dans modèle (3.4.61) – (3.4.66), alors il suffit d'examiner le sous système (3.4.61) – (3.4.65). La fonction de Lyapunov suivante peut être utilisée:

$$W_1(x,x_1,y,y_1,v_1) = (1-\overline{u_2})x_0\left[\frac{x}{x_0}-\ln\left(\frac{x}{x_0}\right)\right] + \frac{(1-\overline{u_2})p_2 a y_0}{p_1\delta}\left[\frac{y}{y_0}-\ln\left(\frac{y}{y_0}\right)\right]$$
$$+(1-\overline{u_2})x_1 + \frac{(1-\overline{u_2})p_2 a}{p_1\delta}y_1 + \frac{a}{p_1}v_1.$$

On peut vérifier que

$$\frac{dW_1}{dt} = (1-\overline{u_2})\lambda_1\left[2-\frac{x}{x_0}-\frac{x_0}{x}\right] + (1-\overline{u_2})\lambda_2\frac{p_2 a}{p_1\delta}\left[2-\frac{y}{y_0}-\frac{y_0}{y}\right] + \frac{ac}{p_1}(R_0^c-1)v_1.$$

Donc, si $R_0^c \leq 1$ alors $\frac{dW}{dt} \leq 0$ pour tout $x,y,v > 0$,où l'égalité se produit à $x = x_0, y = y_0$, alors $v_1 = 0$ (ou $R_0^c = 1$). Le plus grand sous ensemble invariant compact dans l'ensemble $\left\{(x,x_1,,y,y_1,v_1,v_{NI}) \in \Gamma_3 : \frac{dW_1}{dt} = 0\right\}$ est le singleton$\{E_0\}$. Le Principe d'Invariance de Lasalle implique que toutes les solutions dans Γ_3 converge à E_0. L'attractivité globale de E_0 et sa stabilité locale est établies comme indiquédans proposition 3.4.1 implique une stabilité globale.

Système (3.4.61) – (3.4.66) peut être écrit comme un système non linéaire

$$\dot{X}(t) = F(X(t),U(t)), X(0) = X_0, \tag{3.4.68}$$

où $X = (x,x_1,y,y_1,v_1,v_{NI})^T \in \Gamma_3, U = (u_1,u_2)^T, u_1,u_2 \in [0,1]$ .Soit $\overline{X}$ un état stable de (3.4.68) qui est calculé à un contrôleurs constants $\overline{U}$, c'est à dire, $F\left(\overline{X},\overline{U}\right) = 0$. ■

Définition 3.4.1 *Système* (3.4.68) *est dit être asymptotiquement contrôlable à partir de* Γ_3 *à l'état stable* $\overline{X}$ *si pour tout* $X_0 \in \Gamma_3$,*il existe* $u_1, u_2 \in [0,1]$ *de telle sorte que* $X(t) \longrightarrow \overline{X}$ *quand* $t \longrightarrow \infty$.

Proposition 3.4.2 *Système* $(3.4.61)-(3.4.66)$ *est asymptotiquement contrôlable à partir de* Γ_3 *à* E_0 *avec contrôleurs constants.*

Preuve. Laisser $u_1(t) = \widehat{u_1}$et $u_2(t) = \widehat{u_2}$ avec $\widehat{u_1}, \widehat{u_2} \in [0,1]$ et $(1-\widehat{u_1})(1-\widehat{u_2}) > u_c$, où

$u_c = \min\left\{1, \frac{c\delta a}{p_1\beta_1 x_0\delta + p_2\beta_2 y_0 a}\right\}$,

alors $R_0^c(\widehat{u_1}, \widehat{u_2}) < 1$, par conséquent la trajectoire correspondante aura tendance à E_0 quand $t \longrightarrow \infty$. ■

Le résultat montre que la stabilisation de E_0 peut être réalisée par des contrôleurs constants, et donne des pistes pour le choix des efficacités minimales RTI et PI qui sont nécessaires pour stabiliser le modèle VIH dans E_0.

Conclusion

Le but de l'étude du premier chapitre qu'un système dynamique consiste en un espace de phases dont les coordonnées décrivent l'état dynamique du système à n'importe quel moment et dont une règle dynamique spécifie la tendance future immédiate de toutes les variables d'état composant le système, donnée par la valeur présente de ces mêmes variables d'état, et peut être qualifié de "déterministe" s'il existe une et une seule conséquence ou phase à chaque état. Il est qualifié de "chaotique" s'il existe une ou plusieurs conséquences ou phases possibles à partir d'une distribution de probabilités des phases possibles. Le but du second chapitre c'est le comportement qualitatif d'une classe de modèles VIH tels que l'invariance positif, la bornétude et la stabilité globale des états stables. Le modèle de base décrit deux populations co-circulation des cellules cibles, ce qui représente des cellules CD4+ et les macrophages. Nous avons également analysé deux autres modèles qui sont des généralisation du modèle de base. Le premier modèle prend en compte les cellules inféctées de manière latente (telles cellules contiennent le virus, mais ne le produisent pas) et les cellules activement infectées(Ces cellules produisent le virus)tandis que, dans le deuxième modèle le taux d'incidence est supposé être non linéaire. La stabilité globale des états stables non infectés et infectés sont établis par la méthode directe de Lyapunov. Le nombre de reproduction de base R_0 est obtenu, et détermine la dynamique des modèles de VIH. Nous avons prouvé que si $R_0 \leq 1$, alors l'état stable non infectés est GAS. Si $R_0 > 1$(ou si l'état stable infecté existe), alors l'état stable infecté est GAS. Un autre objectif de cette étude est d'établir la contrôlabilité asymptotique du modèle VIH qui intègre l'effet de la multithérapie est considéré comme un système de contrôle non linéaire, où l'entrée du contrôle est considéré comme l'efficacité du médicament. En outre, le modèle considère à la fois les virus infectieux et non infectieux. Il est prouvé que ce modèle VIH est asymptotiquement contrôlable à partir d'un ensemble compact possible à l'état stable non infecté.

Bibliographie

[1] A.Katok,Hasselblatt, *Introduction to the modern theory of dynamical system, Ency. Math. App, Camb. Univ. Press, 1995.*

[2] *J.Gleick, La theorie du chaos. Albin Michel, 1989.*

[3] E.Goncalvès, *"Introduction aux systèmes dynamiques et chaos", Institut National Polytechnique de Grenoble, 2004.*

[4] EL Jai, E Zrrik, *Système dynamique. Univ de Perpignan 2008.*

[5] M. Brin and G. Stuck, *Introduction to Dynamical Systems. Cambridge Univ Press, 2002.*

[6] A. Korobeinikov, *Global properties of basic virus dynamics models, Bulletin of mathematical Biology 66(2004)879-883.*

[7] A.S. Perleson, P.W. Nelson, *Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, SIAM Review 41(1)(1999)3-44.*

[8] A. Korobeinikov, P.K. Maini, *A lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiological modelswith nonlinear incidence, Mathematical Bioscience and Engineering 1(2004)57-60.*

[9] J.P. LaSalle, *The stability of dynamical system, in: Regional conference Series in Applied Mathematics, SIAM, Philadelphia, 1976.*