

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et  
populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département Mathématiques et Informatique



Projet de Fin d'Études  
Pour l'obtention du diplôme de Master en : Mathématiques  
Domaine : Mathématiques et informatique  
Filière : Mathématiques  
Spécialité : Equations différentielles et modélisation  
Thème

*Propriétés globales du modèle de base de la dynamique des virus*

**Présenté Par :**

Mme Benamar Somia

**Devant le jury composé de :**

Dr Beniani Abderrahmane	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr Belattar Zokha	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examineur
Dr Bentout Soufiane	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant

*Année Universitaire 2022/2023*

## REMERCIEMENTS

*Avant tout je tiens à remercier Dieu le tout puissant qui m'a accordé santé et courage pour mener ce travail jusqu'au bout.*

*Je tiens à remercier à mon encadreur Monsieur BENTOUT SOUFIANE pour la qualité de son encadrement, sa constante disponibilité, ses conseils, ses compétences scientifiques, qui nous ont permis d'élargir nos connaissances et été une base d'appui me permettant de terminer ce travail.*

*Je remercie Mr Beniani abderrahmane de nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

*Mes remerciements les plus vifs au Mme Belattar Zokha d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin à tous ceux qui, ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail, merci à tous et à toute.*

## DÉDICACE

*Je dédie ce modeste travail à mes Chers Parents, Pour l'amour qui m'ont donné,  
l'affection, le soutien tout au long de mes études.*

*Sans eux je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Recevez ici ma profonde gratitude pour vos  
innombrables sacrifices.*

*A mes chères sœurs : Amene, Mokhtaria, Ikram,*

*A mon cher fils ISHAK ANESS, et mon mari Soufyane.*

*A Mon frère Mohamed Amine, oussama et mon beau frère Sid Ahmed pour leur  
amour, la joie de vivre, les conseils si précieux, le soutien et la confiance, Je vous  
remercie de tout cœur.*

*A mes nièces Rihab, Amira Rahef.*

*A mon encadreur Monsieur BENTOUT SOUFIANE*

*A toute ma famille*

*A mes chers amis Amina et Manel pour votre fidèle amitié et les bons moments passés  
ensemble tout au long de mes études et en dehors.*

<b>Introduction générale</b>	<b>4</b>
<b>1 Préliminaires</b>	<b>7</b>
1.1 Généralités sur les systèmes dynamiques . . . . .	7
1.2 Définition de la stabilité . . . . .	7
1.3 Existence et unicité des solution . . . . .	8
1.4 Stabilité des équilibre au sens de Lyapunov . . . . .	9
1.5 Le taux de reproduction de base . . . . .	10
1.6 Modèle SEIR avec une dynamique vitale . . . . .	10
1.7 Critère de Routh-Hurwitz . . . . .	11
<b>2 Modèle classique de virus</b>	<b>13</b>
2.1 Modèle de base . . . . .	13
2.2 Étude mathématique . . . . .	14
2.2.1 Point d'équilibres . . . . .	14
2.2.2 Étudier la stabilité d'équilibre . . . . .	14
2.3 Simulations numériques . . . . .	15
2.4 Dynamique de la résistance . . . . .	18
2.5 Étude Mathématique (Points d'équilibre) . . . . .	18
2.6 Simulations numériques . . . . .	20
<b>3 Dynamique globale de Modèle classique de virus</b>	<b>21</b>
3.1 Étude mathématique (les points d'équilibre et leur stabilité) . . . . .	21
3.2 Modèle à l'état exposé . . . . .	25
3.3 Étude mathématique . . . . .	26
3.3.1 Points d'équilibres . . . . .	26
3.3.2 Stabilité d'équilibre . . . . .	27
3.4 Propagation du HBV avec dépendance spatiale . . . . .	30
3.4.1 Les état d'équilibres . . . . .	32
3.4.2 Existence d'ondes progressives . . . . .	32

## TABLE DES FIGURES

1.1	Diagramme épidémiologique de la maladie de la peste à Bombay . . . . .	10
1.2	Schéma de l'infection . . . . .	11
1.3	Onde progressive . . . . .	12
2.1	Dynamique du système (2.1) dans $R_0 = 2.5 > 1$ . . . . .	15
2.2	Les trajectoires dans le cas $R_0 > 1$ . . . . .	16
2.3	Dynamique du système (2.1) dans $R_0 = 0.025 < 1$ . . . . .	17
2.4	Les trajectoires pour $R_0 = 0.025 < 1$ . . . . .	17
2.5	Dynamique du système (2.1) pour $R_1 > R_2$ . . . . .	20

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

La modélisation mathématique est essentielle dans de nombreuses disciplines telles que l'écologie, la dynamique des populations et l'épidémiologie, car elle permet de traduire les phénomènes biologiques en systèmes dynamiques. L'étude de la modélisation mathématique et d'analyse des infections virales pathogènes revêt une grande importance pour comprendre la dynamique de ces virus au sein des cellules non infectées. Les modèles mathématiques utilisent des équations évolutives, telles que les équations ordinaires, à retard ou aux dérivées partielles. En particulier, la modélisation en épidémiologie se situe à l'intersection de l'épidémiologie, de la biologie et des mathématiques, suscitant ainsi l'intérêt de nombreux chercheurs au cours des dernières décennies. Dans leurs travaux, Nowak et Bangham [4] ont proposé un modèle simple décrivant l'interaction entre un virus qui se réplique et des cellules non infectées. Depuis lors, de nombreux chercheurs ont tenté de développer des modèles mathématiques de plus en plus réalistes, répondant ainsi à des questions de plus en plus complexes. Cette complexification est le résultat de la diversité des problématiques abordées et de l'abondance croissante de données de haute précision. L'infection persistante par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un problème de santé majeur à travers le monde, car elle peut entraîner une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire primitif. L'infection chronique par le VHB est souvent le résultat d'une exposition précoce dans la vie, conduisant à une persistance virale en l'absence de réponses immunitaires puissantes. Les thérapies des porteurs du VHB peuvent viser soit à inhiber la répllication virale, soit à améliorer les réponses immunitaires contre le virus. Dans ce mémoire, notre objectif est de modéliser l'infection par le virus de l'hépatite B en prenant en compte sa dynamique au sein des cellules non infectées. Nous chercherons à comprendre les mécanismes sous-jacents à l'infection persistante et à évaluer l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques pour inhiber la répllication virale ou renforcer les réponses immunitaires. En utilisant des outils mathématiques appropriés, nous espérons obtenir des informations précieuses qui pourraient contribuer à la lutte contre cette infection et à l'amélioration des stratégies de traitement. Nous commencerons par présenter un aperçu des modèles mathématiques utilisés dans le domaine de l'épidémiologie, en mettant l'accent sur les modèles d'infection virale. Ensuite, nous développerons notre propre modèle mathématique pour l'infection par le virus de l'hépatite B, en tenant compte de la persistance virale et des réponses immunitaires. Nous analyserons la dynamique de ce modèle et discuterons de ses implications pour la compréhension de l'infection par le VHB. En conclusion, cette étude vise à combiner les connaissances en biologie et en mathématique.

Notre objectif dans ce mémoire est de développer deux modèles pour représenter l'infection des

cellules par un virus .

Ce mémoire est structuré en trois chapitres comme suite :

Dans le premier chapitre, (préliminaires) est consacré aux résultats préliminaires, des définitions et des théorèmes très importants utilisés dans le mémoire ainsi que des outils mathématiques dont nous aurons besoin.

Le second chapitre, est une étude générale sur la modélisation du virus tel qu'on commence par l'interprétation du modèle de base et leur étude mathématique.

Le troisième chapitre, on a étudié la dynamique globale de modèle classique de virus et leur stabilité globale par la fonction de Lyapunov et le théorème d'invariance de LaSalle.

En ajoutant un modèle mathématique qui a été proposé pour simuler l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avec dépendance spatiale.

## 1.1 Généralités sur les systèmes dynamiques

**Définition 1.1.1.** (Équation différentielle)

Soit  $\Omega$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ ,  $x_0 \in \Omega$  et  $b \in \mathbb{R}_+^*$ .

On appelle une équation différentielle ordinaire du premier ordre associée à  $f$  l'équation suivante :

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x(t)). \quad (1.1)$$

Où  $f(t, x) = (f_1(t, x), \dots, f_n(t, x))$  et chaque fonction  $f_i$  est continue sur  $I \times \Omega$  à valeurs dans  $\mathbb{R}$ .

La fonction  $f$  est appelée champs de vecteurs, l'équation représente un système de  $n$  équations différentielles ordinaires.

Soit le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x(t)), & t \in (0, b) \\ x(0) = x_0, \end{cases} \quad (1.2)$$

où  $f : \Omega \times I \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction donnée.

## 1.2 Définition de la stabilité

**Définition 1.2.1.**  $x^*$  est appelé point d'équilibre ou fixe pour le système (1.1) si :

$$f(x^*) = 0. \quad (1.3)$$

**Définition 1.2.2.** - Le point d'équilibre  $x^*$  est stable si

$$\forall \epsilon > 0, \exists \rho > 0, \text{ tel que } \|x(0) - x^*\| < \rho \implies \|x(t) - x^*\| < \epsilon.$$

- Le point d'équilibre est instable s'il n'est pas stable.

- Le point d'équilibre  $x^*$  est asymptotiquement stable s'il est stable et il existe  $\gamma > 0$  tel que pour toute solution  $x(t)$  de (1.1) on a

$$\|x(0) - x^*\| < \gamma \implies \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^*.$$

**Définition 1.2.3.** Le point d'équilibre  $x^*$  est dit attractive s'il existe  $\rho > 0$  tel que

$$\|x(0) - x^*\| < \rho.$$

**Définition 1.2.4.** Le point d'équilibre est exponentiellement stable s'il existe deux scalaire strictement positive  $k$  et  $\alpha$  telle que  $\forall t > 0$  :

$$\|x(t) - x^*\| \leq k \|x_0 - x^*\| \exp(-\alpha t).$$

**Définition 1.2.5.** (Stabilité Globale)

Si la condition de stabilité asymptotique est vérifiée dans tout  $\mathbb{R}^n$ , le point d'équilibre est globalement asymptotiquement stable.

**Définition 1.2.6.** L'équilibre  $x^*$  de (1.1) est dit globalement asymptotiquement stable s'il est stable et globalement attractif.

Soit  $J_f(x^*) = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*)$  la matrice jacobienne de  $f$  évaluée au point  $x^*$ .

Où  $A = J_f(x^*)$  s'appelle le linéarisé ou l'approximation linéaire du système non linéaire (1.1) en  $x^*$ .

**Théoreme 1.2.1.** Si toutes les valeurs propres de la matrice  $A$  sont de partie réelle strictement négative alors l'équilibre  $x^*$  du problème (1.1) est stable.

S'il existe au moins une valeur propre de la matrice  $A$  de partie réelle strictement positive alors  $x^*$  est instable.

Lorsqu'un équilibre  $x^*$  est stable n'est pas asymptotiquement stable on dit que la stabilité est neutre, c'est-à-dire les trajectoires qui commencent au voisinage de  $x^*$  restent au voisinage de cette équilibre lorsque  $t \rightarrow +\infty$ .

Dans tous les autres cas on ne peut rien dire sur la stabilité de  $x^*$ .

## 1.3 Existence et unicité des solution

**Théoreme 1.3.1.** (Existence)

Soit  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction continue, pour tout  $(t_0, x_0) \in \Omega$  le système (1.2) admet au moins une solution.

**Définition 1.3.1.**  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction continue, on dit que  $f = f(t, x)$  est  $K$ -lipschitzienne en  $x$  si

$$\forall (t, x_1), (t, x_2) \in \Omega, \|f(t, x_1) - f(t, x_2)\| \leq K \|x_1 - x_2\|.$$

$K$  ne dépend pas de  $t$  ( $K \geq 0$ ).

$f$  est dit localement lipschitzienne en  $x$ , si  $\forall (t_0, x_0) \in \Omega, \exists v(t_0, x_0)$  un voisinage de  $(t_0, x_0)$  dans laquelle  $f$  est  $K$ -lipschitzienne.

**Théoreme 1.3.2.** (Unicité)

$f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ , est une fonction continue, et localement lipschitzienne en  $x$ , pour tout  $(t_0, x_0) \in \Omega$ , le problème (1.2) admet une solution unique.

## 1.4 Stabilité des équilibre au sens de Lyapunov

**Définition 1.4.1.** Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  contenant 0 et  $V: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  une fonction de classe  $C^1$ ,  $V$  est dite définie positive si :

- i)  $V(0)=0$ ,
- ii)  $V(u) > 0$ , pour,  $u \in \Omega$

**Définition 1.4.2.**  $V$  est dite définie négative, si  $(-V)$  est définie positive.

**Définition 1.4.3** (Fonction de Lyapunov). .

$x^*$  est le point d'équilibre.

Soit  $U = \text{vois}(x^*) \subset E$  et  $L: U \rightarrow \mathbb{R}$  continue.  $L$  est une fonction de Lyapunov en  $x^*$  si :

- 1)  $L(x) > L(x^*)$  pour  $x \neq x^*$  dans  $U$ ,
- 2) Pour toute solution  $x(\cdot)$ ,  $t \mapsto L(x(t))$  décroissante i.e.

$$\frac{d}{dt}L(x(t)) \leq 0, \forall t \in I_0.$$

$L$  une fonction de Lyapunov stricte en  $x^*$  si de plus :

- 3) Pour toute solution  $x(\cdot)$ ,  $t \mapsto L(x(t))$  est strictement décroissante.

**Théoreme 1.4.1.** (Stabilité au sens de Lyapunov)

Soit  $x(t)$  solution de  $\frac{dx}{dt} = f(x)$ , et soit  $V$  une fonction de classe  $C^1$  définie positive sur  $\Omega$  un voisinage de  $x^* = 0$ .

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

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

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

**Définition 1.4.4.** Un ensemble invariant  $I$ , pour un système dynamique  $\frac{dx}{dt} = f(x)$ , est défini comme un ensemble de conditions initiales  $x_0$ , tel que la solution  $\chi(x_0, t)$  reste dans l'ensemble  $I$ ,  $\forall t$  c-à-d  
 $I = \{x | x_0 \in I \implies \chi(x, t) \in I \forall t \geq 0\}$ .

**Théoreme 1.4.2.** (Principe d'invariance de LaSalle)

Considérons le système d'équation différentielles.

$$\frac{dx}{dt} = f(x). \tag{1.4}$$

Où  $f: \Omega \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  est continue.  $V$  est une fonction de Lyapunov sur  $G \subseteq \Omega$  pour le système (1.4) si

1)  $V$  est continue sur  $G$ .

2) Si  $V$  n'est pas continue sur  $G$  à  $\bar{x} \in \bar{G}$ , dans ce cas  $\lim_{x \rightarrow \bar{x}} V(x) = +\infty$ ,  $cV' = \text{grad}V$ .  
 $f \leq 0$  sur  $G$ .

**Théoreme 1.4.3.** (Théorème de Lyapunov-LaSalle)

$V$  est une fonction de Lyapunov de (1.4) sur  $G$ .

Définie  $S = \{x \in \bar{G} \cap \Omega : V'(x) = 0\}$ .

On considère ensemble invariante de  $S$  alors toutes trajectoire (pour tout  $t > 0$ ) le système (1.4) converge tant que  $t \rightarrow +\infty$  .

## 1.5 Le taux de reproduction de base

**Définition 1.5.1.** *Le taux de reproduction est le nombre de moyen de cas secondaires générés par des cellules infectées durant la période d'infection par le virus, on note  $R_0$ . Si ce taux est inférieur à 1, chaque cas donne naissance en moyenne à moins d'un cas secondaire, le nombre de cas diminue à chaque génération et la chaîne de transmission finit par s'interrompre, inversement, si  $R_0 > 1$ , le nombre de cas s'accroît à chaque période d'infectiosité créant une situation épidémique.*

*Le taux de reproduction de base joue le rôle d'un coefficient multiplicatif. Il s'agit d'une approximation au voisinage d'une situation où il y a peu d'infectieuse, par rapport à la population totale. On a que si  $R_0 < 1$  alors les cas disparaîtront. Le taux de reproduction de base apparaît donc comme susceptible de jouer le rôle d'un seuil, pour les apparitions d'épidémies.*

**Définition 1.5.2.** *(Règle des signes de Descartes)*

*La règle des signes de Descartes est une méthode pour déterminer le nombre de racines positives d'un polynôme. On compte le nombre de changements de signes dans les coefficients en partant du monôme de plus haut degré jusqu'au monôme de plus bas degré. Si  $n$  est le nombre de changements de signes, alors  $n$  est le nombre maximum de racines positives, et s'il n'y a pas exactement  $n$  racines, alors il y en a  $n - 2$ , ou  $n - 4, \dots$ .*

## 1.6 Modèle SEIR avec une dynamique vitale

**Définition 1.6.1.** *Le modèle SIR est le modèle proposé par Kermack et MC Kendrick, se compose de trois catégories de population : les personnes susceptibles  $S(t)$ , les personnes infectés  $I(t)$ , les personnes remis ou guéris  $R(t)$  qui sont confères une immunisation contre la réinfection ou mort.*

*La figure suivante schématise les transferts d'individu entre chaque groupe.*

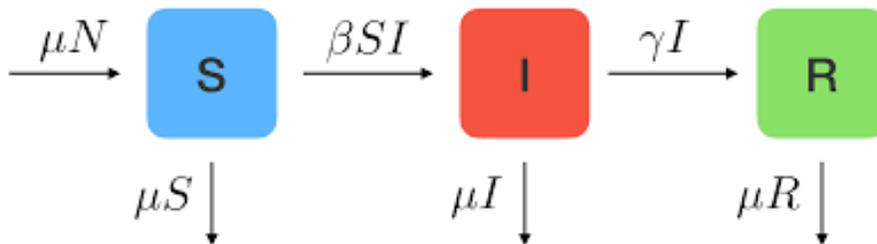


FIGURE 1.1 – Diagramme épidémiologique de la maladie de la peste à Bombay

**Définition 1.6.2.** *Comme pour le modèle SIR, une dynamique vitale (naissances et décès) peut soutenir une épidémie ou permettre à de nouvelles introductions de se propager car les nouvelles naissances fournissent des individus plus sensibles. Dans une population réaliste comme celle-ci, la dynamique de la maladie atteindra un état stable. Où  $\Lambda$  et  $\mu$  représentent les taux de natalité et de mortalité, respectivement, et sont supposés être égaux pour maintenir une population constante. Ces considérations peuvent être résumées par le schéma décrit dans la Figure 1.2.*

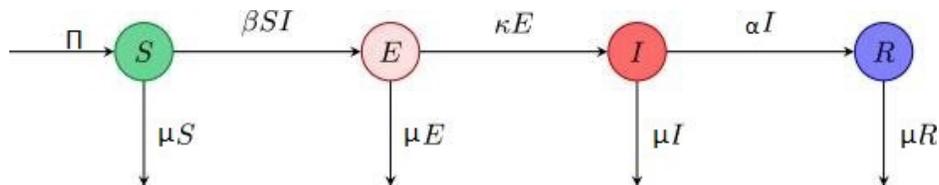


FIGURE 1.2 – Schéma de l'infection

Dans ce modèle,  $S, E, I, R$  et  $N = S + E + I + R$  sont des nombres. La progression dans les compartiments est illustrée à la Figure 1.1. Les nouvelles infections dans le compartiment  $E$  sont dues à des contacts entre des personnes sensibles et infectées dans les compartiments  $S$  et  $I$  à un rythme  $\beta SI$ . Les individus passent du compartiment  $E$  au compartiment  $I$  à un rythme  $\kappa$  et développent une immunité à un rythme  $\alpha$ . En outre, la mortalité naturelle touche les individus à un rythme  $\mu$ . Par souci de simplicité, le modèle suppose un recrutement constant,  $\Lambda$ , d'individus sensibles. Si l'incidence

$\beta SI$  et  $\beta$  est constante, ce modèle est communément appelé modèle d'action de masse. Plus généralement,  $\beta$  peut être considéré comme une fonction de la population totale  $N$ .

Le modèle SEIR habituel s'écrit comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu S - \beta SI, \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \kappa)E, \\ \frac{dI}{dt} = \kappa E - (\mu + \alpha)I, \\ \frac{dR}{dt} = \alpha - \mu R, \end{array} \right. \quad (1.5)$$

ainsi que des conditions initiales non négatives.

### Définition 1.6.3. (Onde progressive)

Une onde est la propagation d'une perturbation produisant sur son passage une variation réversible des propriétés physiques locales du milieu. Elle se déplace avec une vitesse déterminée qui dépend des caractéristiques du milieu de propagation.

Une onde progressive unidimensionnelle se modélise par une fonction  $A(x, t)$  d'amplitude  $A$ ,  $x$  représentant la position dans l'espace (vecteur) et  $t$  l'instant considéré. Une très grande famille des solutions d'équations de propagation des ondes est celle des fonctions sinusoïdales, sinus et cosinus.

## 1.7 Critère de Routh-Hurwitz

Soit le système linéaire de dimension  $n$  suivant :

Pour  $i \in \overline{1, n}$

$$x'_i = \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j.$$

Où  $A = [a_{ij}]$  une matrice carré de dimension  $n$  à coefficient constants.

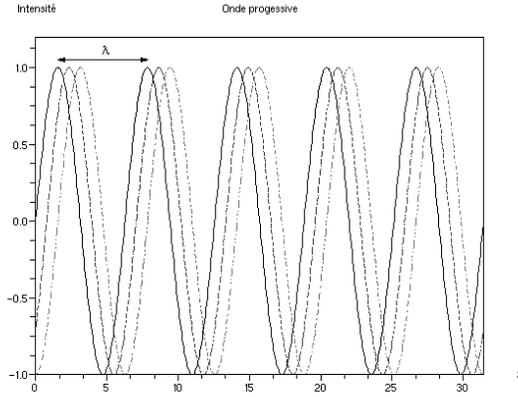


FIGURE 1.3 – Onde progressive

La matrice  $A$  admet  $n$  valeurs propres qui sont solutions de l'équation caractéristique  $\det(A - \lambda I) = 0$ , qui est polynôme de degré  $n$  qu'on peut mettre sous la forme suivante :

$$\lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + a_2 \lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1} \lambda + a_n = 0.$$

Considérons les  $n$  déterminant suivant :

$$H_1 = a_1,$$

$$H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix},$$

$$H_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots \\ 0 & 1 & a_2 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_k \end{vmatrix},$$

avec  $k = [1, \dots, n]$ .

Dans le cas de dimension  $n$  tous les  $a_j$  avec  $j < k$  sont pris égaux à zéro.

**Proposition 1.7.1.** *L'équilibre est asymptotiquement stable si seulement si  $\forall k \in [1, n], H_k > 0$ .*

**Proposition 1.7.2.** *Si les  $n$  déterminants  $H_k$  sont strictement positifs alors les valeurs propres ont toutes des parties réelles négative.*

Ces dernières années, des biologistes et les mathématiciens on consacré une grande attention à proposer et développer différents modèles mathématiques d'infection virales. Nowak et Bangham [4] ont proposées un modèle qui décrit l'interaction entre un virus qui se réplique et des cellules non infectées. Dans le même travail, en ajoutant un deuxième modèle qui améliore le premier modèle en incluant la réponse immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques (CLT) contre les cellules infectées.

## 2.1 Modèle de base

La dynamique d'une population de virus comporte trois densité : cellules non infectées  $x$ , cellules infectées  $y$  et des virus  $v$ , les cellules non infectées sont produites à une vitesse constante  $\lambda$  et meurent à la vitesse  $d$ , le virus infecte des cellules non infectées pour produire des cellules infectées  $\beta xv$ . Les cellules infectées meurent au taux  $a$ . Le nouveau virus est produit à partir des cellules infectées au taux  $k$  et meurt au taux  $u$ . Conduisent aux équations différentielle :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv, \\ \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay, \\ \frac{dv}{dt} = ky - uv, \end{cases} \quad (2.1)$$

$\lambda$  : les cellules non infectées sont produits à un taux constant .

$d$  : taux de mortalité des cellules non infectées.

$\beta$  : le taux de l'interaction entre les cellules non infectées et le virus .

$a$  : le taux de mortalité des cellules infectées.

$k$  : le taux de conversion des cellules infectées.

$u$  : le taux de mortalité des virus.

## 2.2 Étude mathématique

### 2.2.1 Point d'équilibres

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0, \\ \frac{dy}{dt} = 0, \\ \frac{dv}{dt} = 0, \end{cases} \iff \begin{cases} \lambda - dx - \beta xv = 0, \\ \beta xv - ay = 0, \\ ky - uv = 0, \end{cases} \implies \begin{cases} \lambda = dx + \beta xv, \\ ay = \beta xv, \\ ky = uv. \end{cases}$$

Avant l'infection ( $y_0 = 0, v_0 = 0$ ), les cellules non infectées sont à l'équilibre  $x_0 = \frac{\lambda}{d}$ . Alors dans ce modèle on trouve deux états d'équilibre, un état d'équilibre sans infection  $E_0 = (x_0, y_0, v_0)$  avec

$$x_0 = \frac{\lambda}{d}, y_0 = 0, v_0 = 0.$$

Et un état d'équilibre positif  $E^* = (x^*, y^*, v^*)$  ou

$$x^* = \frac{au}{k\beta}, y^* = \frac{\lambda}{a} - \frac{du}{k\beta}, v^* = \frac{\lambda k}{au} - \frac{d}{\beta}.$$

L'état d'équilibre positif  $E^*$  existe si la condition  $R_0 = \frac{\beta\lambda k}{adu} > 1$  avec  $R_0$  représente le nombre moyen des cellules infectées par un virus durant la période infectieuse.

### 2.2.2 Étudier la stabilité d'équilibre

Pour étudier la stabilité d'équilibre, on doit calculer la matrice Jacobienne. La matrice Jacobienne est donnée par :

$$J(x, y, v) = \begin{pmatrix} -d - \beta v & 0 & -\beta x \\ \beta v & -a & \beta x \\ 0 & k & -u \end{pmatrix}.$$

On remplace  $E_0 = (x_0, y_0, v_0)$  dans la matrice Jacobienne

Nous avons :

$$J(x_0, y_0, v_0) = \begin{pmatrix} -d & 0 & -\frac{\beta\lambda}{d} \\ 0 & -a & \frac{\beta\lambda}{d} \\ 0 & k & -u \end{pmatrix}.$$

La matrice Jacobienne admet 3 valeurs propres :

$$\lambda_1 = -d, \lambda_2 = -a, \lambda_3 = -u.$$

Comme les valeurs propres sont des signes négatifs, alors  $(x_0, y_0, v_0)$  est asymptotiquement stable. On calcule la matrice Jacobienne au point  $E^* = (x^*, y^*, v^*)$

$$J(x^*, y^*, v^*) = \begin{pmatrix} -\frac{\beta\lambda k}{au} & 0 & -\frac{au}{k} \\ \frac{\beta\lambda k}{au} - d & -a & \frac{au}{k} \\ 0 & k & -u \end{pmatrix}.$$

Le déterminant s'écrit sous la forme suivante :

$$\det J(x^*, y^*, v^*) = -\beta\lambda k + aud,$$

1) Si  $\beta\lambda k > aud$  alors  $\det J(x^*, y^*, v^*) < 0$ .

En calculant la trace de la matrice Jacobienne, on a :

$$\text{tr} J(x^*, y^*, v^*) = -(\beta\lambda k + a + u) < 0.$$

Donc  $(x^*, y^*, v^*)$  est localement stable.

## 2.3 Simulations numériques

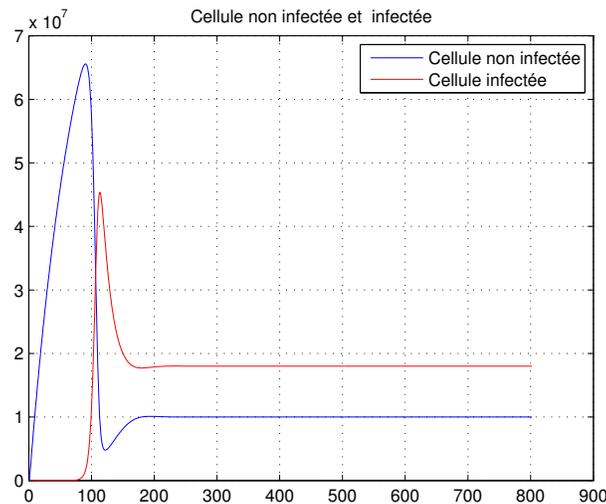


FIGURE 2.1 – Dynamique du système (2.1) dans  $R_0 = 2.5 > 1$ .

D'après la figure (2.1), on remarque que le nombre des cellules non infectées est converge vers l'équilibre positive, d'un certains temps le nombre des cellules infectées est stabilisé tends vers l'équilibre positive.

On a utiliser le matlab pour la simulation numérique(méthode de Euler).

function y=MC2(x)

$\lambda = 10^7; d = 0.1; \beta = 5 * 10^{-10}; a = 0.5; u = 5; k = 500;$

$y = \text{zeros}(3,1);$

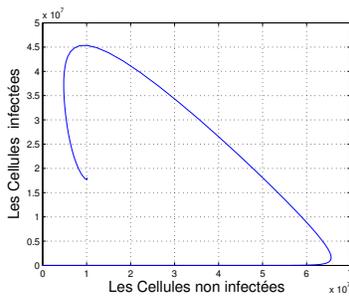
$y(1) = \lambda - d * x(1) - \beta * x(1) * x(3);$

$y(2) = \beta * x(1) * x(3) - a * x(2);$

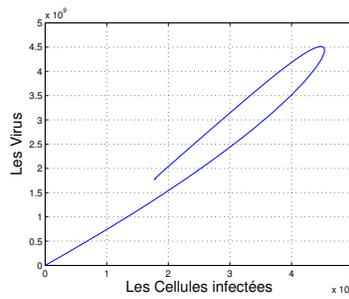
```

y(3) = k * x(2) - u * x(3);
for i=1 :N+1
t(i+1)=(i-1)*h;
k1=MC2(y);
y=y+h*k1;
z=[z y]; end
R0
figure
plot(z(1, :))
hold on
plot(z(2, :),'r')
title('Cellule non infectée et infectée')
legend('Cellule non infectée','Cellule infectée')
grid
figure

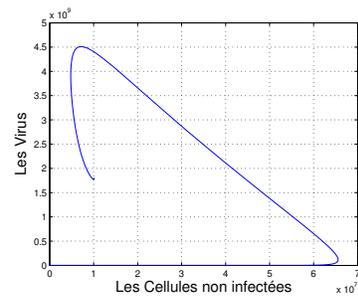
```



(a)



(b)



(c)

FIGURE 2.2 – Les trajectoires dans le cas  $R_0 > 1$ .

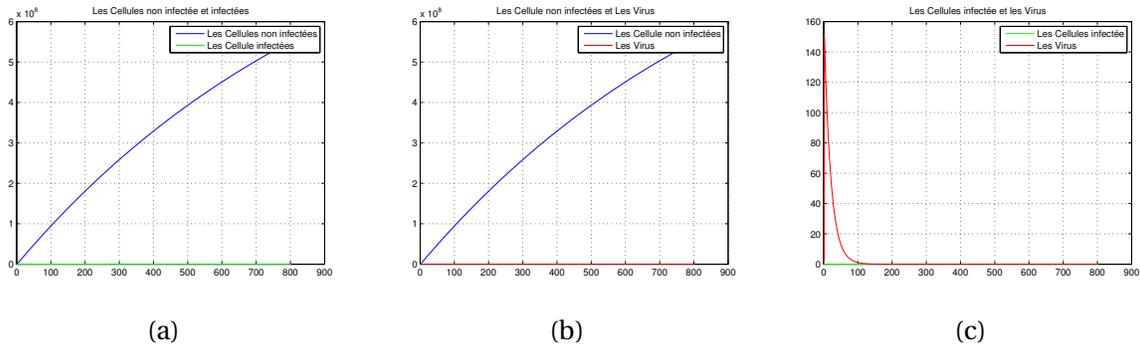


FIGURE 2.3 – Dynamique du système (2.1) dans  $R_0 = 0.025 < 1$ .

D'après la figure (2.3) , on remarque que le nombre des cellules non infectées est augmente pour ce stabiliser à partir d'un certains temps avec la disparition du virus et des cellules infectées.

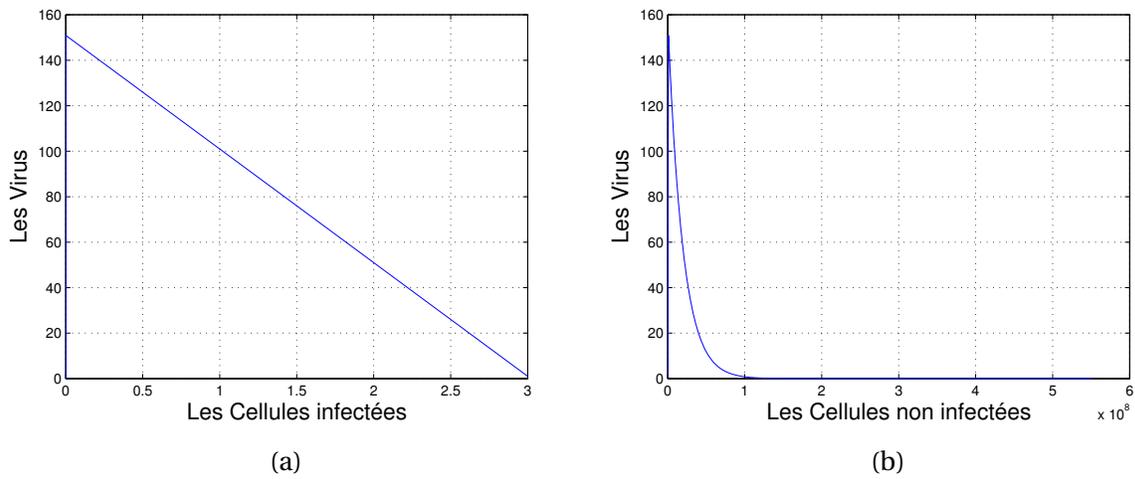


FIGURE 2.4 – Les trajectoires pour  $R_0 = 0.025 < 1$  .

## 2.4 Dynamique de la résistance

L'émergence de virus résistants aux médicaments est un problème majeur de la thérapie antivirale. Plusieurs modèles mathématiques ont été élaborés pour décrire l'émergence de virus résistantes aux médicaments. un modèle approprié qui rend compte de la dynamique essentielle de la résistance :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta_1 x v_1 - \beta_2 x v_2, \\ \frac{dy_1}{dt} = \beta_1 (1 - \mu) x v_1 + \beta_2 \mu x v_2 - a y_1, \\ \frac{dy_2}{dt} = \beta_1 \mu x v_1 + \beta_2 (1 - \mu) x v_2 - a y_2, \\ \frac{dv_1}{dt} = k_1 y_1 - u v_1, \\ \frac{dv_2}{dt} = k_2 y_2 - u v_2, \end{cases} \quad (2.2)$$

avec  $y_1, y_2, v_1$  et  $v_2$  désignent, respectivement les cellules infectées par le virus de type sauvage, les cellules infectées par le virus mutant, type sauvage libre virus et virus mutant libre.

$\mu$  : représente le taux de reproduction entre type sauvage et mutant.

Pour petit  $\mu$ , les taux de reproduction de base de virus de type sauvage et mutant sont  $R_1 = \frac{\beta_1 \lambda k_1}{a d u}$  et  $R_2 = \frac{\beta_2 \lambda k_2}{a d u}$ .

## 2.5 Étude Mathématique (Points d'équilibre)

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0, \\ \frac{dy_1}{dt} = 0, \\ \frac{dy_2}{dt} = 0, \\ \frac{dv_1}{dt} = 0, \\ \frac{dv_2}{dt} = 0, \end{cases} \iff \begin{cases} \lambda - dx - \beta_1 x v_1 - \beta_2 x v_2 = 0, \\ \beta_1 (1 - \mu) x v_1 + \beta_2 \mu x v_2 - a y_1 = 0, \\ \beta_1 \mu x v_1 + \beta_2 (1 - \mu) x v_2 - a y_2 = 0, \\ k_1 y_1 - u v_1 = 0, \\ k_2 y_2 - u v_2 = 0, \end{cases} \implies \begin{cases} \lambda = dx - \beta_1 x v_1 - \beta_2 x v_2, \\ \beta_1 (1 - \mu) x v_1 + \beta_2 \mu x v_2 = a y_1, \\ \beta_1 \mu x v_1 + \beta_2 (1 - \mu) x v_2 = a y_2, \\ k_1 y_1 = u v_1, \\ k_2 y_2 = u v_2. \end{cases}$$

Dans ce modèle on trouve deux état d'équilibre :

$$E_0 = (x_0, y_0, y_{01}, v_0, v_{01}),$$

avec

$$x_0 = \frac{\lambda}{d}, y_0 = 0, y_{01} = 0, v_0 = 0, v_{01} = 0.$$

Et un état d'équilibre positif  $E^* = (x_1^*, y_1^*, y_2^*, v_1^*, v_2^*)$  avec

$$x^* = \frac{a u (1 - \mu)}{k_2 \beta_2 (1 - 2\mu)},$$

$$y_1^* = \frac{du\mu}{\beta_1 k_1 (1-2\mu)} - \frac{\beta_2 \mu \lambda k_2}{a \beta_1 k_1 (1-\mu)},$$

$$y_2^* = \frac{-du(1-\mu)}{k_2 \beta_2 (1-2\mu)} + \frac{\lambda}{a},$$

$$v_1^* = \frac{d\mu}{\beta_1 (1-2\mu)} - \frac{\beta_2 \mu \lambda k_2}{au \beta_1 (1-\mu)},$$

$$v_2^* = \frac{-d(1-\mu)}{\beta(1-2\mu)} + \frac{\lambda k_2}{au}.$$

L'état d'équilibre positive  $E^*$  existe si les conditions suivantes sont vérifiées :

$$R_1 = \frac{\beta_1 \lambda k_1}{adu} > 1, \quad R_2 = \frac{\beta_2 \lambda k_2}{adu} > 1.$$

Si on suppose  $R_1 > R_2$ , alors l'abondance à l'équilibre des cellules infectées par le virus de type sauvage  $y_1^*$  est approximativement donnée comme précédemment, tandis que la valeur correspondante de  $y_2^*$  est inférieure d'un facteur d'ordre  $\mu$ .

## 2.6 Simulations numériques

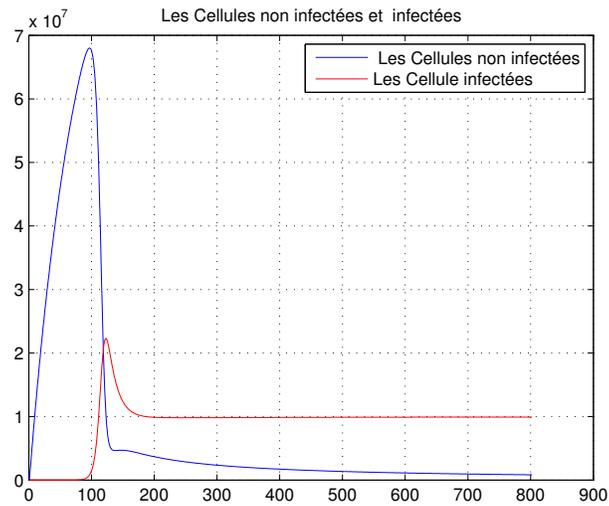


FIGURE 2.5 – Dynamique du système (2.1) pour  $R_1 > R_2$ .

D'après la figure (2.5) , on remarque que les cellules non infectées et cellules infectées augmente pour ce stabiliser à partir d'un certains temps.

## CHAPITRE 3

# DYNAMIQUE GLOBALE DE MODÈLE CLASSIQUE DE VIRUS

Nous étudions le modèle précédent (2.1), mais dans ce cas, par rapport au taux de reproduction de base. Le taux de reproduction de base, également appelé  $R_0$ , est défini comme le nombre moyen d'infections secondaires causées par un seul individu infecté dans une population entièrement sensible à l'infection.

Le taux de reproduction de base est un paramètre important dans les modèle épidémiologiques, car il détermine la vitesse et l'étendue de l'épidémie.

### 3.1 Étude mathématique (les points d'équilibre et leur stabilité)

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0, \\ \frac{dy}{dt} = 0, \\ \frac{dv}{dt} = 0, \end{cases} \iff \begin{cases} \lambda - dx - \beta xv = 0, \\ \beta xv - ay = 0, \\ ky - uv = 0, \end{cases} \implies \begin{cases} \lambda = dx + \beta xv, \\ ay = \beta xv, \\ ky = uv. \end{cases}$$

Ce modèle admet deux états d'équilibre, un état d'équilibre sans infection  $E_0 = (x_0, y_0, v_0)$  avec

$$x_0 = \frac{\lambda}{d}, y_0 = 0, v_0 = 0,$$

et un état d'équilibre positif  $E^* = (x^*, y^*, v^*)$  avec

$$x^* = \frac{\lambda}{d R_0}, y^* = \frac{d u}{\beta k} (R_0 - 1), v^* = \frac{d}{\beta} (R_0 - 1).$$

L'équilibre existe si le nombre de reproduction de base  $R_0 = \frac{\beta \lambda k}{a d u} > 1$ .

Une méthode différente de celle présentée dans le chapitre 2 sera utilisée, faisant appel à des techniques telles que la trace et le déterminant.

La matrice Jacobienne associée au modèle (2.1) est donnée par :

$$J(x, y, v) = \begin{pmatrix} -d - \beta v & 0 & -\beta x \\ \beta v & -a & \beta x \\ 0 & k & -u \end{pmatrix},$$

en remplaçant par l'équilibre  $E_0$  dans  $J(x, y, v)$

On trouve :

$$J(x_0, y_0, v_0) = \begin{pmatrix} -d & 0 & -\frac{\beta \lambda}{d} \\ 0 & -a & \frac{\beta \lambda}{d} \\ 0 & k & -u \end{pmatrix},$$

en calculant la trace de la matrice Jacobienne :

$$tr J(x_0, y_0, v_0) = -(d + a + u) < 0,$$

en procédant au calcul du déterminant de la matrice Jacobienne,

$$det J(x_0, y_0, v_0) = -d \left( au - \frac{\beta \lambda k}{d} \right),$$

nous écrivons le déterminant en fonction d'un nombre de moyen :

$$det J(x_0, y_0, v_0) = -d(1 - R_0).$$

1) Si  $R_0 > 1 \implies det J(x_0, y_0, v_0) > 0$ ,

donc  $(x_0, y_0, v_0)$  est un état asymptotiquement stable.

2) Si  $R_0 \leq 1 \implies det J(x_0, y_0, v_0) < 0$ ,

donc  $(x_0, y_0, v_0)$  est un état instable.

on remplace par  $E^* = (x^*, y^*, v^*)$

$$J(x^*, y^*, v^*) = \begin{pmatrix} -dR_0 & 0 & -\frac{\beta \lambda}{dR_0} \\ d(R_0 - 1) & -a & \frac{\beta \lambda}{dR_0} \\ 0 & k & -u \end{pmatrix},$$

en calculant la trace de la matrice Jacobienne :

$$tr J(x^*, y^*, v^*) = -(dR_0 + a + u) < 0,$$

en calculant le déterminant de la matrice Jacobienne :

$$det J(x^*, y^*, v^*) = -dauR_0 + \frac{\beta \lambda k}{R_0},$$

1) Si  $R_0 > 1$  alors  $det J(x^*, y^*, v^*) > 0$ ,

donc  $(x^*, y^*, v^*)$  est asymptotiquement stable.

2) Si  $R_0 \leq 1$ , alors il n'y a pas d'équilibre positif  $E^*$ .

Les équations différentielles (2.1) sont équivalents à celles d'un modèle épidémiologique SEIR cal avec une hypothèse de taille de population hôte constante. En effet, si l'équation pour la population récupérée R est omise (l'hypothèse de la taille constante de la population nous permet de la faire), le système (2.1) est équivalent au modèle SEIR telle que x correspond à la population sains S, y à la population exposée E, et v à la population infectieuse I. cette équivalence implique que la dynamique de ces systèmes est également similaire, est que la plupart des résultats connu pour le modèle SEIR peut être directement étendue au système (2.1). Pour le modèle SEIR, il existe une fonction de Lyapunov globale qui permet une étude directe des propriétés globales du systèmes (2.1) également. Le théorème suivant est valable pour le système.

**Théoreme 3.1.1.** [7]

- i) Si le nombre de reproduction de base  $R_0 > 1$  alors l'équilibre positif  $E^*$  est globalement asymptotiquement stable.
- ii) Si  $R_0 \leq 1$  alors il n'y a pas d'équilibre positif  $E^*$  et l'équilibre sans infection  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.

**Preuve.**

Pour  $R_0 > 1$  on a :

$$\begin{aligned} \lambda &= dx^* + ay^*, \\ ay^* &= \beta x^* v^*, \\ \frac{au}{k} &= \frac{ay^*}{v^*}. \end{aligned}$$

i) Pour prouver la premier partie nous pouvons utiliser la fonction de Lyapunov :

$$V(x, y, v) = V_1(x, y, v) + V_2(x, y, v) + V_3(x, y, v),$$

avec

$$\begin{aligned} V_1(x, y, v) &= x^* \left( \frac{x}{x^*} - \ln \frac{x}{x^*} \right), \\ V_2(x, y, v) &= y^* \left( \frac{y}{y^*} - \ln \frac{y}{y^*} \right), \\ V_3(x, y, v) &= \frac{a}{k} v^* \left( \frac{v}{v^*} - \ln \frac{v}{v^*} \right). \end{aligned}$$

Si on dérive  $V_1$  par rapport à t, on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt}(x, y, v) &= x'(t) - \frac{x^*}{x} x'(t), \\ &= \lambda - dx - \beta xv - \lambda \frac{x^*}{x} + dx^* + \beta vx^*. \end{aligned}$$

Si on dérive  $V_2$  par rapport à t, on trouve :

$$\begin{aligned} \frac{dV_2}{dt}(x, y, v) &= y'(t) - \frac{y^*}{y} y'(t), \\ &= \beta xv - ay - \beta \frac{y^*}{y} xv + ay^*. \end{aligned}$$

En calculant la dérivée de  $V_3$  par rapport à  $t$ , on trouve :

$$\begin{aligned}\frac{dV_3}{dt}(x, y, v) &= \frac{a}{k}v'(t) - \frac{av^*}{kv}v'(t), \\ &= ay - \frac{a}{k}uv - \frac{v^*}{v}ay + \frac{auv^*}{k}.\end{aligned}$$

Donc, en combinant les trois dérivées de  $V_1$ ,  $V_2$  et  $V_3$ , on trouve :

$$\frac{dV}{dt}(x, y, v) = \lambda - dx - \beta xv - \lambda \frac{x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* + \beta xv - ay - \beta \frac{y^*}{y}xv + ay^* + ay - \frac{a}{k}uv - \frac{v^*}{v}ay + \frac{auv^*}{k},$$

on obtient :

$$\frac{dV}{dt}(x, y, v) = dx^* + ay^* - dx - \frac{dx^{*2}}{x} - \frac{ay^*x^*}{x} + dx^* + \frac{ay^*v}{v^*} + \frac{ay^{*2}xv}{x^*v^*y} + ay^* - \frac{avy^*}{v^*} - \frac{ayv^*}{v} + ay^*.$$

Alors

$$\frac{dV}{dt}(x, y, v) = dx^* \left(2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x}\right) + ay^* \left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{xvy^*}{x^*v^*y} - \frac{yv^*}{y^*v}\right).$$

Comme la moyenne arithmétique est supérieure ou égale à la moyenne géométrique, la fonction

$$\frac{x}{x^*} + \frac{x^*}{x} - 2 \leq 0 \quad \text{et} \quad \frac{x^*}{x} + \frac{xvy^*}{x^*v^*y} - \frac{yv^*}{y^*v} \leq 0,$$

alors on en déduit que  $\frac{dV}{dt} \leq 0$ ,  $\forall x, y, v \geq 0$ .

Comme  $x^*$  et  $y^*$  sont positifs, en utilisant le principe de LaSalle on considère le plus grand ensemble  $M = \{(x, y, v) \in \mathbb{R}^+, \frac{dV}{dt} = 0\}$ , qui contient le point d'équilibre  $(x^*, y^*, v^*)$ .

Comme le point d'équilibre est localement stable, alors on déduit que le point également globalement asymptotiquement stable.

ii) La seconde partie de la démonstration est dédiée à prouver la stabilité globale de l'état d'équilibre  $(x_0, 0, 0)$ , sous l'hypothèse que  $R_0$  est inférieure ou égal à 1.

$$\begin{aligned}x_0 &= \frac{\lambda}{d}, \\ R_0 &= \frac{\beta \lambda k}{adu}.\end{aligned}$$

On cherche à démontrer l'attractivité du point  $(\frac{\lambda}{d}, 0, 0)$ , pour cela on définit la fonction de Lyapunov suivante :

$$U(x, y, v) = U_1(x, y, v) + U_2(x, y, v) + U_3(x, y, v),$$

avec

$$U_1(x, y, v) = x_0 \left( \frac{x}{x_0} - \ln \frac{x}{x_0} \right),$$

$$U_2(x, y, v) = y,$$

$$U_3(x, y, v) = \frac{a}{k} v.$$

En calculant la dérivée de  $U_1$ , on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dU_1}{dt}(x, y, v) &= x'(t) - \frac{x_0}{x} x'(t), \\ &= \lambda - dx - \beta xv - \lambda \frac{x_0}{x} + dx_0 + \beta vx_0. \end{aligned}$$

On dérive  $U_2$ , on trouve :

$$\begin{aligned} \frac{dU_2}{dt}(x, y, v) &= y'(t), \\ &= \beta xv - ay. \end{aligned}$$

On cherche la dérivée de  $U_3$ , nous trouvons :

$$\begin{aligned} \frac{dU_3}{dt}(x, y, v) &= \frac{a}{k} v'(t), \\ &= ay - \frac{a}{k} uv. \end{aligned}$$

Donc

En ajoutant les trois dérivées, on trouve

$$\frac{dU}{dt}(x, y, v) = \lambda - dx - \beta xv - \lambda \frac{x_0}{x} + dx_0 + \beta vx_0 + \beta xv - ay + ay - \frac{a}{k} uv$$

On obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt}(x, y, v) &= \lambda - \frac{\lambda x_0}{x} - \frac{\lambda x}{x_0} + \lambda + \beta xv - \frac{auv}{k} \\ &= 2\lambda - \frac{\lambda x_0}{x} - \frac{\lambda x}{x_0} + \frac{\beta \lambda v}{d} - \frac{auv}{k} \end{aligned}$$

Alors

$$\frac{dU}{dt}(x, y, v) = \lambda \left(2 - \frac{x_0}{x} - \frac{x}{x_0}\right) + \frac{au}{k} (R_0 - 1) v$$

Si  $R_0 \leq 1$ , alors  $\frac{dU}{dt} \leq 0$ .

Par le principe de LaSalle, nous avons que les trajectoires convergeront vers le plus grand ensemble invariant  $M = \{(x, y, v) \in \mathbb{R}^+, \frac{dU}{dt} = 0\}$  inclus dans la région où la fonction de Lyapunov est nulle, donc nous avons le point est globalement asymptotiquement stable.

## 3.2 Modèle à l'état exposé

Pour prendre en compte certaines caractéristique des systèmes réelles, comme le délai entre le moment de l'infection et le moment où la cellule infectée commence à produire le virus, des classes supplémentaires de cellules peuvent être ajoutées au systèmes. Par exemple , pour les cellules à l'état latent une classe supplémentaires, la classe des cellules exposées  $z(t)$ , peut être utilisée.

Alors les équations du système sont :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = \lambda - mx - \beta xv, \\ \frac{dz}{dt} = \beta xv - (b+c)z, \\ \frac{dy}{dt} = cz - ay, \\ \frac{dv}{dt} = ky - uv. \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Nous désignons des cellules non infectées par  $x(t)$ , cellules infectées par  $y(t)$ , les cellules exposées par  $z(t)$ , et des virus  $v(t)$ .

$\lambda$  : les cellules non infectées sont produits à un taux constant.

$m$  : taux de mortalité des cellules non infectées.

$\beta$  : le taux de l'interaction entre les cellules non infectées et le virus .

$b$  : le taux de mortalité des cellules exposées.

$c$  : le taux de transmission des cellules exposées deviennent cellules infectées d'après la période d'infectiosité.

$a$  : le taux de mortalité des cellules infectées.

$k$  : le taux de conversion des cellules infectées.

$u$  : le taux de mortalité des virus.

Ce système suppose un délai exponentiellement distribué entre l'événement d'infection et le moment où la cellule infectée commence à produire le virus.

### 3.3 Étude mathématique

#### 3.3.1 Points d'équilibres

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = 0, \\ \frac{dz}{dt} = 0, \\ \frac{dy}{dt} = 0, \\ \frac{dv}{dt} = 0, \end{array} \right. \iff \left\{ \begin{array}{l} \lambda - mx - \beta xv = 0, \\ \beta xv - (b+c)z = 0, \\ cz - ay = 0, \\ ky - uv = 0, \end{array} \right. \implies \left\{ \begin{array}{l} \lambda = mx + \beta xv, \\ \beta xv = (b+c)z, \\ cz = ay, \\ ky = uv, \end{array} \right.$$

Le système (3.1) admet deux état d'équilibre, un état d'équilibre sans infection  $E_0 = (x_0, z_0, y_0, v_0)$  avec

$$x_0 = \frac{\lambda}{m}, y_0 = 0, z_0 = 0, v_0 = 0.$$

Et l'équilibre coexistant  $E^* = (x^*, z^*, y^*, v^*)$  avec coordonnées

$$x^* = \frac{\lambda}{m} \frac{1}{R_0}, z^* = \frac{aum}{k\beta c} (R_0 - 1), y^* = \frac{um}{\beta k} (R_0 - 1), v^* = \frac{m}{\beta} (R_0 - 1),$$

avec  $R_0 = \frac{\lambda\beta ck}{aum(b+c)}$  est le nombre de reproduction de base du système (3.1).

### 3.3.2 Stabilité d'équilibre

Afin d'analyser la stabilité d'un équilibre, il est nécessaire de procéder au calcul de la matrice Jacobienne, cette matrice est donnée par :

$$J(x, z, y, v) = \begin{pmatrix} -m - \beta v & 0 & 0 & -\beta x \\ \beta v & -(b+c) & 0 & \beta x \\ 0 & c & -a & 0 \\ 0 & 0 & k & -u \end{pmatrix},$$

en remplaçant  $E_0 = (x_0, z_0, y_0, v_0)$

$$J(x_0, z_0, y_0, v_0) = \begin{pmatrix} -m & 0 & 0 & -\beta \frac{\lambda}{m} \\ 0 & -(b+c) & 0 & \beta \frac{\lambda}{m} \\ 0 & c & -a & 0 \\ 0 & 0 & k & -u \end{pmatrix}.$$

La matrice jacobienne admet 4 valeurs propres :

$$\lambda_1 = -m, \lambda_2 = -(b+c), \lambda_3 = -a, \lambda_4 = -u,$$

donc, il ya 4 valeurs propres de signes négative. Alors, le point d'équilibre  $(x_0, z_0, y_0, v_0)$  est asymptotiquement stable.

En remplaçant  $E^* = (x^*, z^*, y^*, v^*)$

$$J(x^*, z^*, y^*, v^*) = \begin{pmatrix} -mR_0 & 0 & 0 & -\frac{\beta\lambda}{mR_0} \\ m(R_0-1) & -(b+c) & 0 & \frac{\beta\lambda}{mR_0} \\ 0 & c & -a & 0 \\ 0 & 0 & k & -u \end{pmatrix}.$$

En calculant la trace de la matrice Jacobienne :

$$tr J(x^*, z^*, y^*, v^*) = -(mR_0 + (b+c) + a + u) < 0,$$

en calculant le déterminant de la matrice Jacobienne :

$$det J(x^*, z^*, y^*, v^*) = aumR_0(b+c) - \frac{ck\beta\lambda}{R_0}.$$

Si  $R_0 > 1$  alors  $(x^*, z^*, y^*, v^*)$  est asymptotiquement stable.

#### **Théoreme 3.3.1.** [7]

i) Si le nombre de reproduction de base  $R_0 > 1$  alors l'équilibre positif  $E^*$  est globalement asymptotiquement stable.

ii) Si  $R_0 \leq 1$  alors il n'y a pas d'équilibre positif  $E^*$  et l'équilibre sans infection  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable.

## Preuve.

i) Pour prouver la premier partie, nous pouvons utiliser la fonction de Lyapunov :

$$V(x, z, y, v) = V_1(x, z, y, v) + V_2(x, z, y, v) + V_3(x, z, y, v) + V_4(x, z, y, v),$$

avec

$$V_1(x, z, y, v) = x - x^* \ln \frac{x}{x^*},$$

$$V_2(x, z, y, v) = z - z^* \ln \frac{z}{z^*},$$

$$V_3(x, z, y, v) = \frac{b+c}{c} (y - y^* \ln \frac{y}{y^*}),$$

$$V_4(x, z, y, v) = \frac{a(b+c)}{ck} (v - v^* \ln \frac{v}{v^*}).$$

On dérive  $V_1$  par rapport à  $t$ , on a :

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt}(x, z, y, v) &= x'(t) - \frac{x^*}{x} x'(t), \\ &= \lambda - mx - \beta xv - \lambda \frac{x^*}{x} + mx^* + \beta vx^*, \end{aligned}$$

en calculant la dérive de  $V_2$  par rapport à  $t$ , on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dV_2}{dt}(x, z, y, v) &= z'(t) - \frac{z^*}{z} z'(t), \\ &= \beta xv - (b+c)z - \beta xv \frac{z^*}{z} + z^*(b+c), \end{aligned}$$

on cherche la dérive  $V_3$  par rapport à  $t$ , on trouve :

$$\begin{aligned} \frac{dV_3}{dt}(x, z, y, v) &= \frac{b+c}{c} y'(t) - \frac{y^*(b+c)}{cy} y'(t), \\ &= (b+c)z - \frac{b+c}{c} ay - \frac{b+c}{y} zy^* + \frac{b+c}{c} ay^*, \end{aligned}$$

on dérive  $V_4$  par rapport à  $t$ , on a :

$$\begin{aligned} \frac{dV_4}{dt}(x, z, y, v) &= a \frac{(b+c)}{ck} (v'(t) - \frac{v^*}{v} v'(t)), \\ &= ay \frac{(b+c)}{c} - \frac{b+c}{ck} auv - \frac{b+c}{cv} ayv^* + \frac{b+c}{ck} auv. \end{aligned}$$

En combinant la dérivée de  $V_1, V_2, V_3, V_4$  on trouve :

$$\frac{dV}{dt}(x, z, y, v) = \frac{dV_1}{dt}(x, z, y, v) + \frac{dV_2}{dt}(x, z, y, v) + \frac{dV_3}{dt}(x, z, y, v) + \frac{dV_4}{dt}(x, z, y, v)$$

$$\frac{dV}{dt}(x, z, y, v) = \lambda - mx - \lambda \frac{x^*}{x} + mx^* + \beta x^* v - \frac{z^*}{z} \beta xv + (b+c)z^* - \frac{(zy^*)}{y} (b+c) + \frac{ay^*}{c} (b+c) - \frac{ayv^*}{cv} (b+c).$$

Puisque  $(x^*, z^*, y^*, v^*)$  est un point d'équilibre positif de (3.1), nous avons :

$$\begin{aligned} \lambda &= mx^* + (b+c)z^*, \\ \beta x^* v^* &= (b+c)z^*, \\ ay^* &= cz^*. \end{aligned}$$

On obtient :

$$\frac{dV}{dt}(x, z, y, v) = 2mx^* - mx - mx^* \frac{x^*}{x} + 4(b+c)z^* - (b+c) \frac{x^*}{x} - (b+c)z^* \frac{xvz^*}{x^*v^*z} - (b+c) \frac{zy^*}{y} - (b+c)z^* \frac{yv^*}{vy^*}.$$

Alors

$$\frac{dV}{dt}(x, z, y, v) = mx^* \left(2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*}\right) + (b+c)z^* \left(4 - \frac{x^*}{x} - \frac{xvz^*}{x^*v^*z} - \frac{zy^*}{z^*y} - \frac{yv^*}{vy^*}\right).$$

alors  $\frac{dV}{dt} \leq 0$  pour tout  $x, y, z, v > 0$  (la moyenne arithmétique est supérieure ou égale la moyenne géométrique).

En utilisant le principe de LaSalle le plus grand ensemble  $M = \{(x, z, y, v) \in \mathbb{R}^+, \frac{dV}{dt} = 0\}$  qui contient le point d'équilibre  $(x^*, z^*, y^*, v^*)$ .

Comme le point d'équilibre est localement stable, alors on déduit que le point également globalement asymptotiquement stable.

ii) Pour la deuxième partie du théorème, nous appliquons la fonction de Lyapunov. Soit :

$$U(x, z, y, v) = U_1(x, z, y, v) + U_2(x, z, y, v) + U_3(x, z, y, v) + U_4(x, z, y, v)$$

avec

$$U_1(x, z, y, v) = x_0 \left( \frac{x}{x_0} - \ln \frac{x}{x_0} \right),$$

$$U_2(x, z, y, v) = \frac{b+c}{c} y,$$

$$U_3(x, z, y, v) = z,$$

$$U_4(x, z, y, v) = \frac{a(b+c)}{ck} v.$$

On dérive  $U_1$  par rapport à  $t$ , on a :

$$\begin{aligned} \frac{dU_1}{dt}(x, z, y, v) &= x'(t) - \frac{x_0}{x} x'(t), \\ &= \lambda - mx - \beta xv - \lambda \frac{x_0}{x} + mx_0 + \beta vx_0. \end{aligned}$$

Par calcul de  $\frac{dU_2}{dt}$ , on a :

$$\begin{aligned} \frac{dU_2}{dt}(x, z, y, v) &= \frac{b+c}{c} y'(t), \\ &= (b+c)z - \frac{b+c}{c} ay. \end{aligned}$$

En calculant la dérivée de  $U_3$  par rapport à  $t$ , on a :

$$\begin{aligned} \frac{dU_3}{dt}(x, z, y, v) &= z'(t), \\ &= \beta xv - (b+c)z. \end{aligned}$$

On calcule la dérivée de  $U_4$  par rapport à  $t$ , on a :

$$\begin{aligned} \frac{dU_4}{dt}(x, z, y, v) &= \frac{a(b+c)}{ck} v'(t), \\ &= \frac{(b+c)}{c} ay - \frac{b+c}{ck} auv. \end{aligned}$$

Donc, on obtient

$$\frac{dU}{dt}(x, z, y, v) = \frac{dU_1}{dt}(x, z, y, v) + \frac{dU_2}{dt}(x, z, y, v) + \frac{dU_3}{dt}(x, z, y, v) + \frac{dU_4}{dt}(x, z, y, v)$$

$$\frac{dU}{dt}(x, z, y, v) = \lambda - mx - \beta xv - \lambda \frac{x_0}{x} + mx_0 + \beta vx_0 + (b+c)z - \frac{b+c}{c} ay + \beta xv - (b+c)z + \frac{a(b+c)}{c} y - \frac{auv(b+c)}{ck}$$

Comme

$$x_0 = \frac{\lambda}{m},$$

$$R_0 = \frac{\beta \lambda c k}{a u m (b+c)},$$

il s'ensuit alors :

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt}(x, z, y, v) &= \lambda - \frac{\lambda x_0}{x} - \frac{\lambda x}{x_0} + \lambda + \beta \frac{\lambda}{m} v - \frac{auv}{k}, \\ &= 2\lambda - \frac{\lambda x_0}{x} - \frac{\lambda x}{x_0} + \frac{\beta \lambda v}{d} - \frac{auv}{ck} (b+c). \end{aligned}$$

Par conséquent

$$\frac{dU}{dt}(x, z, y, v) = \lambda \left( 2 - \frac{x_0}{x} - \frac{x}{x_0} \right) + \frac{\lambda \beta}{m} \frac{1}{R_0} (R_0 - 1) v.$$

Il est évident que  $R_0 \leq 1$  assure que  $\frac{dU}{dt} \leq 0$  pour tout  $x, v > 0$ .

Remarque :

Dans certains cas, un modèle compartimental plus complexe d'un virus peut être envisagé. Cependant il apparaît qu'une fonction de Lyapunov du même type, c'est-à-dire une fonction de la forme

$$V(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^n A_i (x_i - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*})$$

Où  $x_i$  est le nombre des cellules de la  $i$ ème classe (ou le nombre des particules virales libres),  $x_i^*$  sont les valeurs d'équilibre et  $A_i$  sont des constantes.

### 3.4 Propagation du HBV avec dépendance spatiale

L'infection persistante par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème de santé majeur dans le monde entier, car elle peut conduire à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire primaire (Beasley et al. [2] et Weissberg et al. [9]). L'infection chronique par le VHB résulte souvent d'une exposition à stade précoce de la vie, ce qui entraîne une persistance virale en l'absence d'anticorps puissants ou de réponses immunitaires cellulaires. La thérapie des porteurs du VHB peut viser soit à inhiber la réplication virale, soit à améliorer les réponses immunologiques contre le virus, ou les deux. L'analogie

nucléosidique, la lamivudine, développé à l'origine comme un médicament contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à de puissants effets inhibiteurs sur la réplication du VHB (Dienstag et al) en se basant sur l'expérience clinique de porteurs chroniques du VHB traités avec différentes doses de lamivudine, Nowak et al [5] ont proposé un modèle mathématique de base pour les cellules non infectées  $x$ , les cellules infectées  $y$  et les virus  $v$ .

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \lambda - au - \beta uv, \\ \frac{dw}{dt} = \beta uv - bw, \\ \frac{dv}{dt} = kw - mv. \end{cases} \quad (3.2)$$

Noter que le système (3.2) est le modèle mathématique le plus simple pour les interactions entre les cellules non infectées, les cellules infectées et les virus, en ce sens que seules les relations les plus fondamentales entre les trois espèces sont incorporées. Par exemple on suppose implicitement que les cellules et les virus sont bien mélangés, et ignore la mobilité des cellules et des virus, alors que le mouvement biologique joue un rôle crucial dans de nombreux phénomènes biologiques. En fait, de nombreux chercheurs ont introduit des mouvements de population dans les équations connexes pour les simulations écologiques, épidémiologiques et tumorales dans le but de comprendre les caractéristiques les plus fondamentales des interactions spatialement distribuées. Mais jusqu'à présent, peu d'études ont pris en compte l'influence des structures spatiales sur la dynamique des virus.

Dans l'étude de la dynamique spatiale virus-immunité, Funk et al [3] adoptent un modèle en mosaïque pour simuler le mouvement du virus vers les sites voisins les plus proches qui entourent le site où il est émergé. Nous avons aussi négligé la mobilité des cellules saines et des cellules infectées pour obtenir le modèle suivant :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \lambda - au - \beta uv, \\ \frac{dw}{dt} = \beta uv - bw, \\ \frac{dv}{dt} = d\Delta v + kw - mv, \end{cases} \quad (3.3)$$

L'interprétation de modèle : ici  $u(t,x)$ ,  $w(t,x)$  et  $v(t,x)$  sont les densités de cellules non infectées, de cellules infectées et de virus à la position  $x$  à l'instant  $t$ , respectivement.

$\lambda$  : les cellules non infectées sont produits à un taux constant.

$a$  : taux de mortalité des cellules non infectées.

$\beta$  : le taux de l'interaction entre la densité des cellules infectées et la densité de virus.

$b$  : le taux de mortalité de la densité des cellules infectées.

$d$  : est le coefficient de diffusion.

$k$  : le taux de conversion de la densité des cellules infectées.

$m$  : le taux de mortalité de la densité de virus.

$d\Delta v$  : présenté de mouvement de la densité de virus suit la diffusion Fickienne

$$\Delta v = \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 v}{\partial x_i^2}, n = 1, 2 \text{ ou } 3,$$

selon que la population virale est distribuée dans un domaine à 1,2 ou 3 dimensions.

On fait le changement de variable :

$$U = \frac{a}{\lambda} u, \quad W = \frac{a}{\lambda} w, \quad V = \frac{\beta}{a} v,$$

$$t' = at, \quad x' = x, \quad D = \frac{d}{a},$$

$$\rho_1 = \frac{b}{a}, \quad \rho_2 = \frac{k\beta\lambda}{a^3}, \quad \rho_3 = \frac{m}{a},$$

on dérive U, W, V par rapport à t :

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \frac{a}{\lambda} u',$$

$$\frac{\partial W}{\partial t} = \frac{a}{\lambda} w',$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{a}{\lambda} v'.$$

On obtient,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial U}{\partial t} = 1 - U - UV, \\ \frac{\partial W}{\partial t} = UV - \rho_1 W, \\ \frac{\partial V}{\partial t} = D\Delta v + \rho_2 W - \rho_3 V. \end{array} \right. \quad (3.4)$$

Nous supposons que  $\rho_1, \rho_2, \rho_3$  et D sont des constantes positives.

### 3.4.1 Les état d'équilibres

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial U}{\partial t} = 0, \\ \frac{\partial W}{\partial t} = 0, \\ \frac{\partial V}{\partial t} = 0, \end{array} \right. \iff \left\{ \begin{array}{l} 1 - U - UV = 0, \\ UV - \rho_1 W = 0, \\ D\Delta v + \rho_2 W - \rho_3 V = 0, \end{array} \right. \implies \left\{ \begin{array}{l} U = 1 - UV, \\ UV = \rho_1 W, \\ \rho_2 W = \rho_3 V, \end{array} \right.$$

Le système admet (3.4) deux état d'équilibre,  $E_0 = (1, 0, 0)$  et  $E_1 = (U^*, W^*, V^*)$

### 3.4.2 Existence d'ondes progressives

Le nombre de reproduction de base du virus en l'absence de dépendance spatiale est donné par  $R_0 = \frac{k\beta\lambda}{abm} = \frac{\rho_2}{\rho_1\rho_3}$ , qui décrit le nombre moyen des cellules nouvellement infectées générées d'une cellule infectée au début du processus infectieux. Dans un espace homogène, cette quantité définit le comportement du seuil. Lorsqu'elle est inférieure à l'unité, chaque infection ne parvient pas en moyenne à se reproduire et le nombre de cellules infectées devrait diminuer vers zéro. s'il est supérieure à l'unité, chaque infection fait en moyenne plus que se remplacer elle-même et l'infection persiste. il est facile de voir que lorsque  $R_0 > 1$ , le système (3.4) a deux solutions en régime permanent,

$E_0 = (1, 0, 0)$  et  $E_1 = (U^*, W^*, V^*)$

$$U^* = \frac{\rho_1 \rho_3}{\rho_2},$$

$$W^* = \frac{\rho_2 - \rho_1 \rho_3}{\rho_1 \rho_2},$$

$$V^* = \frac{\rho_2 - \rho_1 \rho_3}{\rho_1 \rho_3}.$$

Afin d'établir l'existence d'ondes progressives du système (3.4), nous supposons qu'il possède une solution de la forme  $U(x, t) = u(x + ct)$ ,  $W(x + ct) = w(x + ct)$  et  $V(x, t) = v(x + ct)$ . Les fonctions  $u, w$  et  $v$  sont des fonctions de la variable onde progressive  $s = x + ct$  et le paramètre vitesse de l'onde  $c$  est positif. Le système (3.5) devient alors

$$\begin{cases} cu' = 1 - u - uv, \\ cw' = uv - \rho_1 w, \\ cv' = Dv'' + \rho_2 w - \rho_3 v. \end{cases} \quad (3.5)$$

Ici, prime désigne la différenciation par rapport à la variable d'ondes  $s$ . Pour la motivation écologique, nous exigeons que les ondes progressives  $u, w$  et  $v$  soient non négatives et qu'elles satisfassent les conditions aux limites suivantes :

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} u(t) = 1, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} u(t) = \frac{\rho_1 \rho_3}{\rho_2} = u^*,$$

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} w(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = \frac{\rho_2 - \rho_1 \rho_3}{\rho_1 \rho_2} = w^*,$$

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} v(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} v(t) = \frac{\rho_2 - \rho_1 \rho_3}{\rho_1 \rho_3} = v^*.$$

On pose  $v' = z$ , nous obtenons alors les équations d'ondes progressives suivantes :

$$\begin{cases} cu' = 1 - u - uv, \\ cw' = uv - \rho_1 w, \\ v' = z, \\ Dz' = cz + \rho_3 v - \rho_2 w. \end{cases} \quad (3.6)$$

Lorsque  $R_0 > 1$ , c'est à dire  $\rho_2 > \rho_1 \rho_3$ , le système (3.6) à deux d'équilibre :  
 $E'_0 = (1, 0, 0, 0)$  et  $E'_1 = (u^*, w^*, v^*, 0)$ .

On cherche la matrice Jacobienne :

$$J(u, w, v, z) = \begin{pmatrix} -\frac{1}{c} & 0 & -\frac{u}{c} & 0 \\ \frac{v}{c} & -\frac{\rho_1}{c} & \frac{u}{c} & 0 \\ 0 & c & 0 & 1 \\ 0 & -\frac{\rho_2}{D} & \frac{\rho_3}{D} & \frac{c}{D} \end{pmatrix}$$

En calculant la matrice jacobienne en point  $E'_0$  :

$$J(1, 0, 0, 0) = \begin{pmatrix} -\frac{1}{c} & 0 & -\frac{1}{c} & 0 \\ 0 & -\frac{\rho_1}{c} & \frac{1}{c} & 0 \\ 0 & c & 0 & 1 \\ 0 & -\frac{\rho_2}{D} & \frac{\rho_3}{D} & \frac{c}{D} \end{pmatrix}$$

On cherche les valeurs propres de cette matrice :

$$\begin{aligned} \det(J - \lambda I) &= \begin{vmatrix} -\frac{1}{c} - \lambda & 0 & -\frac{1}{c} & 0 \\ 0 & -\frac{\rho_1}{c} - \lambda & \frac{1}{c} & 0 \\ 0 & c & -\lambda & 1 \\ 0 & -\frac{\rho_2}{D} & \frac{\rho_3}{D} & \frac{c}{D} - \lambda \end{vmatrix} \\ &= -\frac{1}{c} - \lambda \begin{vmatrix} -\frac{\rho_1}{c} - \lambda & \frac{1}{c} & 0 \\ c & -\lambda & 1 \\ -\frac{\rho_2}{D} & \frac{\rho_3}{D} & \frac{c}{D} - \lambda \end{vmatrix} \\ &= -\frac{1}{c} - \lambda \left[ \left( -\frac{\rho_1}{c} - \lambda \right) \begin{vmatrix} -\lambda & 1 \\ \frac{\rho_3}{D} & \frac{c}{D} - \lambda \end{vmatrix} - \frac{1}{c} \begin{vmatrix} -\frac{\rho_1}{c} - \lambda & 1 \\ \frac{c}{D} - \lambda \end{vmatrix} \right] \\ &= \left( \lambda + \frac{1}{c} \right) \left( \lambda^3 + \frac{\rho_1}{c} \lambda^2 - \frac{c}{D} \lambda^2 + \frac{\rho_1 \rho_3}{cD} - \frac{\rho_3}{D} \lambda - \lambda + \frac{c}{D} + \frac{\rho_2}{Dc} \right) \end{aligned}$$

On pose :

$$A_1 = (D\rho_1 - c^2)/cD,$$

$$A_2 = (\rho_2 + \rho_3)/D,$$

$$A_3 = (\rho_2 - \rho_1 \rho_3)/cD.$$

Les valeurs propres de cette matrice satisfont à l'équation caractéristique suivante :

$$\left( \lambda + \frac{1}{c} \right) \left( \lambda^3 + A_1 \lambda^2 - A_2 \lambda + A_3 \right) = 0,$$

tel que

$$P(\lambda) = \lambda^3 + A_1\lambda^2 - A_2\lambda + A_3. \quad (3.7)$$

Il est facile de voir que (3.7) à une racine négative car  $\rho_1 > \rho_2\rho_3$ .

Par la méthode de Routh-Hurwitz, nous voyons que (3.7) à deux racines avec des parties réelles positives. Afin d'identifier les conditions sous lesquelles que ces deux racines sont des nombres réels positifs, considérons

$$P_1(\lambda) = P'(\lambda)/3 = \lambda^2 + \frac{2A_1}{3}\lambda - \frac{A_2}{3}.$$

Pour  $P'(\lambda) = 0$  on a un seule solution

$$\lambda^* = \frac{1}{3} \frac{c^2 - \rho_1 D + \sqrt{c^4 + \rho_1^2 D^2 + D\rho_1 c^2 + 3D\rho_2 c^2}}{cD}.$$

Si  $P(0) > 0$ , l'équation (3.7) admet deux racines positives.

si  $P(\lambda^*) < 0$  admet un seule racine, et a deux racines complexes avec des parties réelles positives si  $P(\lambda^*) > 0$ .

Polynôme caractéristique pour  $E'_1 = (u^*, w^*, v^*, 0)$  :

$$P_2(c) = b_0 c^6 + b_1 c^4 + b_2 c^2 + b_3,$$

avec

$$\begin{aligned} b_0 &= \rho_1^2 + 4\rho_2 - 2\rho_1\rho_3 + \rho_3^2 = (\rho_1 - \rho_3)^2 + 4\rho_2 > 0, \\ b_1 &= 2D\rho_1^3 + 6D\rho_1\rho_2 + 2D\rho_1^2\rho_3 + 18D\rho_2\rho_3 - 8D\rho_1\rho_3^2 + 4D\rho_3^3 \\ &= 2[\rho_3^2 + 3\rho_1\rho_2 + \rho_1^2\rho_3 + 5\rho_2\rho_3 + 4\rho_3(\rho_2 - \rho_1\rho_3) + 2\rho_3^3] > 0, \\ b_2 &= D^2\rho_1^4 - 6D^2\rho_1^2\rho_2 - 27D^2\rho_2^2 + 8D^2\rho_1^3\rho_3 + 36D^2\rho_1\rho_2\rho_3 - 8D^2\rho_1^2\rho_3^2, \\ b_3 &= 4D^3\rho_1^4\rho_3 - 4D^3\rho_1^3\rho_2 \\ &= -4D^3\rho_1^3(\rho_2 - \rho_1\rho_3) < 0. \end{aligned}$$

Pour

$$P_2(c) = 0, \quad (3.8)$$

nous avons  $P(\lambda^*) = 0$  et  $P'(\lambda^*) = 0$ .

Il convient de noter que  $b_0 > 0$ ,  $b_1 > 0$  et  $b_3 < 0$ .

Par la règle des signes de Descarte, il s'ensuit qu'il existe un unique  $c^* > 0$  tel que  $P_2(c^*) = 0$ ., ce qui

implique que

$$P_2(c) \begin{cases} < 0 & \text{si } 0 < c < c^*, \\ = 0 & \text{si } c = c^*, \\ > 0 & \text{si } c > c^*. \end{cases} \quad (3.9)$$

Par des calculs directs, nous pouvons vérifier que  $P(\lambda^*) = 0$  et  $P'(\lambda^*) = 0$  sont réellement valables lorsque  $c = c^*$ .

On note que  $P(\lambda)$  est une fonction décroissante de  $c$ , nous concluons que  $P(\lambda)$  a deux racines positives si  $c > c^*$ , deux racines complexes avec des parties réelles positives si  $0 < c < c^*$  et une seule racine positive si  $c = c^*$ .

**[Articles]**

- [1] S.Bonhoeffer, R.M. May, G.M.Shaw et Nowak . Virus dynamics and drug therapy, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Goh, B.-S. Management and Analysis of Biological Populations 94, 6971–6976, 1980.
- [2] R.P. Beasley, C.C. Lin, K.Y. Wang, F.J. Hsieh, L.Y. Hwang, C.E. Stevens, T.S. Sun, W. Szmunes, Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus, Lancet 2 (1981) 1129.
- [3] G.A. Funka, V.A.A. Jansen, Bonhoffer, T. Killingback, Spatial models of virus-immune dynamics, J. Theor Biol. 233(2005) 221.
- [4] M.A. Nowak et C.R.M. Bangham, Population dynamics of immune reponses to persistent viruses . science vol. 272, 5258, pp. 74-79, 1996.
- [5] M.A. Nowak, S.Bonhoeffer, A.M.Hille, R.Boehme, H.C. Thomas, Viral dynamics in hepatis B virus infection, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(1996) 4398.
- [6] A.Korobeinikov, Global properties of Basic Virus Dynamics Model, Bulletin of Mathematical Biology(2004).
- [7] A.Korobeinikov, Lyapunov function and global properties for SEIR and SEIS epidemic models. MMB IMA (2004)
- [8] K.Wang, W.Wang, (2007). Propagation of HBV with spatial dependence. Mathematical Biosciences, 210(1), 78-95.
- [9] J.I. Weissberg, L.L. Andres, C.I. Smith, S. Weick, J.E. Nichols, G. Garcia, W.S. Robinson, T.C. Merigan, P.B. Gregory, Survival in chronic hepatitis B, Ann. Intern. Med. 101 (1984) 613.

## Résumé

Ce travail porte sur l'étude de l'interprétation des données expérimentales en fonction des modèles mathématiques décrivant l'interaction linéaire entre le virus et les cellules non infectées, ainsi que leur stabilité d'équilibre. L'objectif était d'analyser et de comprendre la dynamique globale d'un modèle classique de virus, en mettant en évidence un équilibre de coexistence qui se révèle être globalement asymptotiquement stable sous certaines conditions. Des théorèmes et définitions ont été présentés dans une introduction préliminaire afin d'aider le lecteur à appréhender ce mémoire. Il a été constaté que la propagation du virus dépend du nombre de reproduction de base ( $R_0$ ), où  $R_0 > 1$  indique une augmentation du nombre de cas à chaque période d'infectiosité, tandis que  $R_0 < 1$  conduit à la disparition des cas. En outre, un modèle mathématique a été proposé pour étudier l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) en prenant en compte la dépendance spatiale.

Finalement, les résultats numériques qui on l'a eu sont identiques à l'analyse théorique.

## Abstract

This work focuses on the study of the interpretation of experimental data according to mathematical models describing the linear interaction between the virus and uninfected cells, as well as their equilibrium stability. The objective was to analyze and understand the global dynamics of a classical virus model, by highlighting coexistence equilibrium that turns out to be globally asymptotically stable under certain conditions. Theorems and definitions have been presented in a preliminary introduction in order to help the reader to understand this thesis. It has been found that the propagation of the virus depends on the basic reproduction number ( $R_0$ ), where  $R_0 > 1$  indicates an increase in the number of cases at each infectivity period, while  $R_0 < 1$  leads to the disappearance of cases. In addition, a mathematical model has been proposed to study the infection by the hepatitis B (VHB) virus infection by taking into account the spatial dependence.

Finally, the numerical results that we got are identical analysis.

## ملخص

يركز هذا العمل على دراسة تفسير البيانات التجريبية وفق نماذج رياضية تصف التفاعل الخطي بين الفيروس و الخلايا السليمة، وكذلك استقرار توازنها. كان الهدف هو تحليل وفهم الديناميكيات العالمية لنموذج فيروس كلاسيكي، من خلال تسليط الضوء على توازن التعايش الذي يتضح أنه مستقر عالميا في ظل ظروف معينة. تم تقديم النظريات و التعريفات في مقدمة أولية لمساعدة القارئ على فهم هذه الأطروحة. وجد أن انتشار الفيروس يعتمد على رقم التكاثر الأساسي ( $R_0$ )، حيث  $R_0 > 1$  يشير إلى زيادة عدد الحالات في كل فترة إصابة، بينما  $R_0 < 1$  يؤدي إلى اختفاء الحالات. بالإضافة إلى ذلك، تم اقتراح نموذج رياضي لدراسة عدوى فيروس التهاب الكبد B (VHB) مع مراعاة الاعتماد المكاني.

أخيرا النتائج العددية التي حصلنا عليها مطابقة للتحليل النظري.