



MEMOIRE DE FIN D'ÉTUDES DE MASTER

Présenté Par

Monsieur Abdramane Annour Saad

en vue de l'obtention du grade de Master

Domaine: Sciences et Technologies

Mention: *Mathématiques Appliquées*

Parcours: *Mathématiques et Épidémiologie*

Modélisation mathématique de la COVID19: Cas d'infection virale avec réponse inflammatoire.

Soutenu le 13/12/2021

Devant le Jury composé de :

Président : Christophe Ritzenthaler Professeur Titulaire, Directeur du CIMPA

Membres :

Kossadoum	Ngarmadji	Maître - Assistant, ENS de Ndjamen	Examineur
Choua	Ochemi	Professeur Titulaire, Université de NDjamna	Membre
Patrick	Tchepmo	Maître - Assistant, North west university	Encadreur
Mahamat Saleh	Daoussa Hagg	Maître de conférences, Université de Ndjamen	Superviseur

Année-Universitaire 2020-2021

Remerciements

Je ddie ce mmoire mes parents biologiques, Annour Saad et Halim Abdramane, sans qui je ne serai pas dans ce monde. Ensuite mes oncles, Matar Abdelmehmout, Brahim Hissein Moukhtar et Ali Adoum Aboutiman, qui, d'une manire ou d'autre, ont contribu mon encadrement. Je ne saurais oubli mes chers petits Nassour Annour Saad et Allamine.

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à l'endroit de mon directeur de mémoire, le Dr Patrick Tchepmo Djomgni et du Président de l'Université de N'Djamna, le Pr Mahamat Saleh Daoussa Haggar. Leurs connaissances scientifiques, disponibilité, commentaires, conseils et approches pédagogiques exceptionnelles m'ont permis d'aboutir à ce travail. Je ne saurais oublier mes enseignants des cycles licence et Master. J'adresse également mes remerciements au Centre International des Mathématiques Pures et Appliquées (CIMPA) et ARCEP pour leur soutien au laboratoire L2MIAS.

Contents

1	Introduction	1
1.1	Information de base sur la covid-19	1
1.1.1	Dfinition, biologie du virus et symptmes	1
1.1.2	Transmission, prvention	2
1.1.3	Cas de la COVID-19 au Tchad	3
1.1.4	Vaccin	4
1.2	tat de l'art	4
1.3	Quelques modles de compartiments en pidmiologie	5
1.3.1	Modle de KermackMcKendrick	5
1.3.2	Modle SIS	5
1.3.3	Modle SIR	6
1.3.4	Modle SEIR	6
1.3.5	Modle SEIT	6
1.4	Objectifs	7
2	Notions prliminaires	8
2.1	Introduction	8

2.2	Quelques rsultats d’existence et unicité de la solution d’un problème valeur initiale (PVI)	8
2.3	Terminologie	12
2.4	Nombre de reproduction	13
2.5	Théorie de la stabilité locale et globale	15
3	étude d’un modèle d’infection à la COVID-19 avec réponse inflammatoire	18
3.1	Présentation du modèle	18
3.1.1	Observation expérimentale	18
3.1.2	Modèle mathématique	19
3.1.3	Apport personnel	20
3.2	Existence et unicité des solutions	20
3.3	Points d’équilibre sans maladie	24
3.4	Nombre de reproduction	25
3.4.1	Cas associé à la VRH	25
3.4.2	Cas associé à la VRB	26
3.4.3	Cas associé à la RVH et RVB	26
3.5	Stabilité des points d’équilibre sans maladie	27
3.6	Points d’équilibre endémique	33
3.6.1	Cas associé à la VRH	33
3.6.2	Cas associé à la VRB	34
3.6.3	Cas associé à la VRH et la VRB	35
3.7	Stabilité des points d’équilibre endémique	35
3.8	étude de sensibilité	36
3.8.1	Sensibilité absolue de \mathfrak{R}_1 et \mathfrak{R}_2	36

3.8.2	Sensibilit relative de \mathfrak{R}_1 et \mathfrak{R}_2	38
3.9	Simulations numriques	38
4	Conclusion	41
	References	42

List of Tables

3.1	Description des paramtres du modle (3.1).	21
-----	-------------------------------------------	----

List of Figures

3.1	Comportement temporel des cellules pithliales, virions et mdiateurs pro-inflammatoire (avec $\mathfrak{R}_1 = 4587.68$ et $\mathfrak{R}_2 = 304.514$).	39
3.2	Comportement des cellules pithliales, virions et mdiateurs pro-inflammatoire avec modification des donnees exprimentales ($\gamma_V = 345900$, $b_{HD} = 0.4391$, $H_U(0) =$ 10 , $H_L(0) = 10$, $I_L(0) = 15$, $\mathfrak{R}_1 = 0.4587$ et $\mathfrak{R}_2 = 0.0068$).	39
3.3	Effet du taux de rplication de SARS-Co-2 sur les cellules pithliales infectes (Les courbes de couleur verte representent les cellules infectes de la VRH et celles de couleur violette de la VRB).	40
3.4	Effet du taux de rplication de SARS-Co-2 sur leur population (Les courbes de couleur bleu representent les virus de la VRH et celles de couleur rouge de la VRB).	40

Résumé

Dans ce travail, nous analysons un modèle de virus d'infection la SARS-CoV-2 avec réponse immunitaire. Le modèle fut proposé par Mochan et al. [4] et décrit une expérience faite sur les Macaques. Nous analysons analytiquement pour la première fois en étudiant son comportement qualitatif. Nous établissons l'existence, l'unicité et la positivité de la solution. Ensuite, nous déterminons les points d'équilibre, étudions leur stabilité, et enquêtons sur des stratégies pour limiter les infections secondaires via une étude de sensibilité.

Chapter 1

Introduction

1.1 Information de base sur la covid-19

1.1.1 Dfinition, biologie du virus et symptmes

Le mot covid-19 dsigne travers son acronyme anglais "co" pour corona, "vi" pour virus, "d" pour disease (maladie en franais) et le nombre 19 indiquant l'anne de son apparition 2019. C'est une maladie infectieuse mergente qui trouve son origine dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei en Chine, dcouvert le 16 novembre 2019. Elle est cause par l'infection d'un virus appel coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu svre (SARS-CoV-2). Le SARS-CoV-2 semblait provenir de chauves-souris ou de pangolins et se serait propag aux humains par transfert zoonotique, bien qu'aucune vidence ne montre qu'un animal n'ai t contamin par ce virus . Depuis son apparition, la covid-19 a fait d'normes catastrophes humaines dans le reste du monde. Le 11 mars 2020, l'pidmie de la covid-19 a t dclare pandmie par l'OMS. Du 1er cas confirm jusqu' la date du 25 aout 2021, on compte plus de 214 199 100 cas confirms, 191 679 461 cas soins et 4 469 388 morts dans le monde entier [23].

Le matriel gntique des coronavirus est constitu d'un ARN (acide ribonuclique) de polarit positive (donc transmissible en protine immdiatement, comme un ARN messenger), d'assez grande taille, autour de 30 kilo bases. Le virus est dvelopp par une membrane issue d'une membrane

intracellulaire . Le cycle de respiration d'un virus est important à connaître, car les particularités qu'il présente permettent d'envisager des cibles thérapeutiques spécifiques. Les protéines codées par l'ARN viral sont synthétisées et s'accumulent dans le cytoplasme de la cellule hôte [7]

Les symptômes de la maladie covid-19 comprennent: toux, éternuement, fatigue, maux de gorge ainsi que de la fièvre, un essoufflement, des symptômes digestifs et même de nouvelle perte de goût ou de l'odorat. Il peut se manifester par un syndrome grippal avec fièvre (89%), toux (68%) , fatigue (38%) , douleurs musculaires (38.8%) , douleur thoracique (35%) , essoufflement (35%) ou lésions rénales (4%) [8].

Il existe deux voies de pénétration de la SARS-CoV-2: TMPRSS-2 et endolysosomale. Dans la voie TMPRSS-2 (appelée aussi voie rapide) les scientifiques ont mis en évidence que toutes les cellules infectées rapidement possèdent leur surface un récepteur que le virus utilise pour pénétrer dans les cellules. Ces cellules se trouvent notamment dans les poumons et les intestins. La voie endolysosomale (voie lente) implique de multiples mécanismes cellulaires. Le virus a besoin d'un pH bas, c'est-à-dire un milieu acide, pour l'activité des protéases endolysosomales nécessaires à son activation [14].

Le virus cible les parties suivantes de l'organisme: bouche, nez, gorge, poumons; estomac, intestins, foie, cerveau et testicules. Il se sert d'un récepteur ACE2 pour les pénétrer afin de les infecter [12]. La cible principale du SARS-CoV-2 serait l'alvéole pulmonaire [10].

1.1.2 Transmission, prévention

Le virus SARS-CoV-2 se transmet d'une personne à une autre de plusieurs façons. Par aérosols lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue. Elle dégage des gouttelettes respiratoires qui vont rapidement contaminer d'autres personnes. Par contacts rapprochés et prolongés (moins d'un mètre et plus de 15 minutes) entre les susceptibles et les infectés. Par contacts interdits au travers d'objets infectés. Les personnes de tout âge ayant des problèmes de santé sous-jacents (maladie chronique des poumons ou d'asthme modérément grave, troubles cardiaques graves, système immunitaire affaibli, diabète ou maladie de foie) sont à risque élevé.

Des mesures préventives ont été recommandées par l'OMS afin de limiter la propagation de la

maladie:

- le port obligatoire d'un masque chirurgical;
- l'interdiction des contacts physiques (tel que bises et poignes de mains) et d'attroupements;
- le lavage systématique de mains;
- la mise en application de la quarantaine;
- la fermeture des frontières.

Certaines mesures préventives ont entraîné d'impact socio-économique considérable notamment avec la chute de prix du pétrole et la fermeture des grandes entreprises qui emploient des masses de personnes.

1.1.3 Cas de la COVID-19 au Tchad

Arrive au Tchad, N'Djamena le 19 mars 2020 par un voyageur venu de Douala (Cameroun), la covid-19 représente une menace sanitaire, sociale et économique. La densité de la population, les multiples mouvements dans le pays et inter-frontalières et les capacités limitées des infrastructures et services sanitaires, créent un environnement où une maladie infectieuse peut facilement se transmettre et se maintenir dans le temps. Le gouvernement a réagi rapidement pour endiguer la propagation de l'épidémie. Les frontières aériennes et terrestres ont fermé tout trafic, l'exception du transport des marchandises, le 18 mars. Les écoles, les bars, restaurants, les lieux de cultes et les marchés ont fermé dès l'annonce de l'épidémie. Malgré les efforts du gouvernement, la COVID-19 a touché pratiquement toutes les provinces (19 sur 23 provinces) du pays avec 5012 cas confirmés jusqu'en date du 10 septembre 2021. Cette crise sanitaire a entraîné d'énormes impacts socio-économiques dans ce pays.

1.1.4 Vaccin

1.2 tat de l'art

Le champ de l'épidémiologie mathématique a connu, au cours de la pandémie de la Covid-19, une production double d'une médiatisation exceptionnelle de ses travaux. Bien que les données et les connaissances sur la pandémie étaient parcellaires, une grande diversité de modèles a été développée et appliquée dans des délais indits, dans l'objectif d'estimer le nombre de reproduction, la date de début de l'épidémie ou l'incidence cumulée, mais aussi afin d'explorer différents scénarios d'interventions non pharmaceutiques. Leurs résultats ont largement contribué à l'épidémiosurveillance et éclairé la prise de décisions relatives aux politiques de santé publique [15]. Tchepmo Djomegni [17] ont proposé une approche quantitative pour valuer l'impact d'un post-confinement concernant la propagation de la maladie. Yang et al [18] ont montré dans leur modèle que l'amélioration de la lymphopénie et la réduction de l'inflammation peuvent représenter des stratégies thérapeutiques efficaces pour les patients atteints de la COVID-19. Atangana et Araz [20] ont fait une étude statistique complète sur la propagation de la covid-19 en Turquie et en Afrique du Sud. Musa et Daihai [21] ont proposé un modèle mathématique étudiant la transmission dynamique de la covid-19 au Nigeria. Leur modèle intègre des programmes de sensibilisation et différentes stratégies d'hospitalisation pour les cas graves et légers. Ils ont conclu que la sensibilisation est la meilleure stratégie pour atténuer la propagation de cette pandémie au Nigeria. Chen [6] a développé un modèle de réseau de transmission Chauves-souris-Hotes-réservoir-Personnes pour simuler la transmission potentielle de la source d'infection à l'infection humaine. Chen et al [6] ont travaillé sur les réponses inflammatoires et maladies associées à l'inflammation dans les organes. Ils ont conclu qu'une inflammation aiguë incontrôlée peut devenir chronique, et peut contribuer à une variété de maladies chroniques. Zhou et al [?] ont fait une expérience sur les rats. Il a été démontré que le triptolide (TPL), un ingrédient actif principal de *Tripterygium wilfordii*, exerce un effet anti-inflammatoire. Le rôle du TPL sur les maladies glomérulaires reste incertain. Ils ont utilisé une méthode qui vise à étudier l'effet anti-inflammatoire potentiel du TPL chez les rats atteints de glomérulonéphrite membraneuse (MGN). Leurs données ont montré que les lésions rénales pathologiques ont été considérablement atténuées par le traitement TPL chez les rats MGN.

Mochan et al [4] a dvelopp un nouveau modle de la rponse immunitaire intra-hte linfection virale respiratoire.

1.3 Quelques modles de compartiments en pidmiologie

1.3.1 Modle de KermackMcKendrick

Connu galement sous le nom de modle SI, c'est le plus simple en modlisation mathmatique. Le modle conside une population constante divise en deux compartiments: les susceptible et les infects. Si $S(t)$ est la nombre de susceptibles au temps t , $I(t)$ le nombre des infects au paludisme au temps t , β le taux de transmission de la maladie, alors $\beta\Delta t$ reprsente le taux ou la probabilit de transmission durant l'intervalle de temps Δt et $\beta\Delta t S(t)I(t)$ le nombre total de nouveaux infects durant l'intervalle de temps Δt . Alors nous avons

$$S(t + \Delta t) = S(t) - \beta\Delta t S(t)I(t), \quad (1.1)$$

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \beta\Delta t S(t)I(t). \quad (1.2)$$

Pour de petit intervalles de temps Δt (c'est-à-dire lorsque $\Delta t \rightarrow 0$), nous obtenons le modle de KermackMcKendrick

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI. \end{cases} \quad (1.3)$$

1.3.2 Modle SIS

Ici on conside la gurison sans immunit, les guris sont susceptible de re-infection. Le modle est donn par

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \end{cases} \quad (1.4)$$

où γ est le taux de gurison.

1.3.3 Modle SIR

Dans ce cas la gurison octroie une immunit permanente. Le modle est donn par

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = B - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \mu I - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \end{cases} \quad (1.5)$$

où B nombre totale de naissance (recrutement) et μ taux naturel de dcs par habitant.

1.3.4 Modle SEIR

On suppose que les nouveaux infects ne sont pas immdiatement contagieux, ils traversent d'abord une priode de latence. Le modle est donn par

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \pi - \mu S - \beta SI \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - \mu E - kE \\ \frac{dI}{dt} = kE - \mu I - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \end{cases} \quad (1.6)$$

où E est la population des latents (infects non contagieux), π le recrutement, k le taux de progression de la maladie (de non contagieux à contagieux).

1.3.5 Modle SEIT

Ici le traitement est partiellement efficace chez les infects contagieux. Il est suppos que:

- i. Les contagieux sont traits au taux r_2 et que le traitement est partiellement efficace. Une faction $(1 - p)$ d'infectifs traits gurissent avec immunit partielle, et la faction restante p retourne au stade latent.
- ii. Les exposs (latents) sont traits au taux de r_1 et peuvent devenir contagieux au taux k .

iii. tant donn que le traitement confre une immunit partielle , les traits peuvent tre rinfects.

Le modle est donn par

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \pi - \mu S - \beta_1 \frac{SI}{N} \\ \frac{dE}{dt} = \beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N} - \mu E - kE - r_1 E + pr_2 I \\ \frac{dI}{dt} = kE - \mu I - r_2 I \\ \frac{dT}{dt} = (1 - p)r_2 I + r_1 E - \beta_2 \frac{TI}{N} - \mu T, \end{cases} \quad (1.7)$$

où T represente la population des traits.

1.4 Objectifs

Mochan et al [4] ont formul un nouveau modle mathmatique infection viral a la covid-19. Le modle decrit la dynamique du virus observe dans une exprience sur les macaques. L'analyse du modle portent principalement sur l'ajustement des donnns et l'tude numrique de l'effet de certains paramtres sur le comportement des solutions. L'objectif de ce travail est d'tudier analytiquement le modle et de dcire les comportement asymptotiques pouvant tre observs. Nous nous proposons aussi d'tudier les strategies pour limiter les infections cellulaires.

Chapter 2

Notions prliminaires

2.1 Introduction

Ce chapitre est conserv exclusivement aux rappels essentiels des notions et des concepts de base d'analyse utilis tout le long de ce travail, usage permanent dans les prochains chapitres. Ces outils mathmatiques sont noncs sous forme de thormes, corollaires, dfinitions et lemmes.

2.2 Quelques rsultats d'existence et unicite de la solution d'un problme valeur initiale (PVI)

Soit $f : I \times \Omega \longrightarrow \mathbb{R}^n$ une application, o $I \subset \mathbb{R}$ et $\Omega \subset \mathbb{R}^n$.

Pour tout $(t_0, x_0) \in I \times \Omega$, on conside le problme de Cauchy (valeur initiale) suivant:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f(t, x) & \text{sur } I \times \Omega \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (2.1)$$

Theoreme 2.2.1. (*Cauchy-Picard*)

Pour tout systme $\frac{dx(t)}{dt} = f(t)$, $x(t_0) = x_0$ Si f est de classe \mathcal{C}^1 , alors la solution existe (localement) et est unique.

Theoreme 2.2.2. (Cauchy-Peanot)

Supposons que pour tout $x \in \Omega, \exists \delta > 0, \exists c \in L^1_{loc}(I, [0; +\infty[)$ et il existe une fonction non dcroissante $\omega : [0; +\infty[\rightarrow [0; +\infty[$ avec $\lim_{h \rightarrow 0} \omega(h) = 0$ telle que

$$\| f(t, y) - f(t, z) \| \leq c(t) \omega \| y - z \|, \| f(t, y) \| \leq c(t), \text{ pour tout } t \in I \text{ et pour tous } y, z \in \mathfrak{B}(x, \delta)$$

.

Alors pour tout $(t_0, x_0) \in I \times \Omega$, il existe $\varepsilon > 0$ tel que le problme (2.1) admet une solution sur $[t_0 - \varepsilon, t_0 + \varepsilon]$.

Preuve. Soit $\varepsilon > 0$. On subdivise l'intervalle $[t_0, t_0 + \varepsilon]$ en sous intervalles :

$$[t_0, t_0 + \varepsilon] = [t_0, t_1] \cup [t_1, t_2] \cup \dots \cup [t_{N-2}, t_{N-1}] \cup [t_{N-1}, t_N], t_N = t_0 + \varepsilon, N \text{ fix.}$$

Dterminons la suite $\{X^K\}_{k \geq 1}$ solution du problme

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f(t, x_{k-1}(t)) & \text{sur } [t_0, t_k] \\ x(t_{k-1}) = x_{k-1} & k = 1, \dots, N \end{cases} \quad (2.2)$$

on a:

pour $k=1$, X^1 est solution de (2.1) en $[t_0, t_1]$ alors $x'(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x_0) ds$.

pour $k = 2$, X^2 est solution de $\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x'(t)) = x_1$ en $[t_0, t_2]$.

Alors $X^2(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x'(s)) ds, \forall t \in [t_0, t_2]$

$$= x_0 + \int_{t_0}^{t_1} f(s, x_0) ds + \int_{t_1}^t f(s, x^1(s)) ds, \forall t \in [t_1, t_2], \quad \text{avec } x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x_0) ds =$$

$x(t_1)$

par rcurrence, $X^N = x_0 + \int_{t_0}^t x(s) ds; \forall t \in [t_0, t_0 + \varepsilon] = [t_0, t_N]$

• Nous voulons montrer que $X^N \in \mathfrak{B}(x, \delta)$ pour tout $t \in [t_0, t_0 + \varepsilon]$.

Pour un $t \in [t_0, t_0 + \varepsilon]$, on suppose que $t \in [t_{k-1}, t_k], k \in \{1, \dots, N\}$

Alors $\| X^N(t) - x_0 \| = \| x_0 + \int_{t_0}^t x(s) ds - x_0 \|, \forall t \in [t_0, t_0 + \varepsilon]$

$$= \| \int_{t_0}^t f(s, x_0) ds + \int_{t_1}^{t_2} f(s, x^1(s)) ds + \dots + \int_{t_{k-2}}^{t_{k-1}} f(s, x^{k-2}(s)) ds + \int_{t_{k-1}}^{t_1} f(s, x^{k-1}(s)) ds \|$$

$$\Rightarrow \| X^N(t) - x_0 \| \leq \int_{t_0}^t \| f(s, x_0) \| ds + \dots + \int_{t_{k-2}}^{t_{k-1}} \| f(s, x^{k-2}(s)) \| ds + \int_{t_{k-1}}^t \| f(s, x^{k-1}(s)) \| ds$$

$$\leq \int_{t_0}^{t_0 + \varepsilon} c(s) ds$$

$$\Rightarrow \| X^N(t) - x_0 \| \leq \delta.$$

Pour un ε tout petit choisi, alors $X^N([t_0, t_0 + \varepsilon]) \subset K$.

• On montre maintenant que la suite X^N est quicontinue en $[t_0, t_0 + \varepsilon]$.

Soient $t, t' \in [t_0, t_0 + \varepsilon]$.

Sans tenir compte de la gnralit, nous pouvons supposer que $t \in [t_0, t_1]$ et $t' \in [t_1, t_2]$. Alors

$$\begin{aligned} \|X^N(t) - X^N(t')\| &= \|x_0 + \int_{t_0}^{t_1} x^1(s)ds - x_0 - \int_{t_0}^{t'} x^1(s)ds\| \\ &= \|\int_{t_0}^t f(s, x_0)ds - \int_{t_0}^{t_1} f(s, x_0)ds - \int_{t_1}^{t'} f(s, x^1(s))ds\| \\ &= \|\int_t^{t_1} f(s, x_0)ds - \int_{t_1}^{t'} f(s, x^1(s))ds\| \\ &\leq \int_t^{t'} c(s)ds \end{aligned}$$

$\Rightarrow \|X^N(t) - X^N(t')\| \leq \varepsilon'$ pour un bon choix de η tel que $|t - t'| \leq \eta$, pour tout $\varepsilon' > 0$

Par consequent, $\{X^N\}$ est quicontinue.

D'aprs le thorme de Artela-Ascoli, il existe une sous suite $\{X^{N_k}\}$ qui converge vers une fonction continue \bar{X} en $[t_0, t_0 + \varepsilon]$.

Nous voulons montrer maintenant que \bar{X} est solution du problme de Cauchy (2.1).

Il suffit de montrer que $X^{N_k} - x_0 - \int_{t_0}^t f(s, x^k(s))ds \rightarrow 0$ quand $k \rightarrow \infty$.

Soit $t \in [t_0, t_0 + \varepsilon]$. Sans tenir compte de la gnralit, nous pouvons supposer que $t \in [t_1, t_2]$. On a:

$$\begin{aligned} \|X^{N_k}(t) - x_0 - \int_{t_0}^t f(s, x^{N_k}(s))ds\| &= \|x_0 - \int_{t_0}^{t_1} f(s, x_0)ds + \int_{t_1}^t f(s, x^1(s))ds - x_0 - \int_{t_0}^t f(s, x^{N_k}(s))ds - \int_{t_1}^t f(s, x^{N_k}(s))ds\| \\ &= \|\int_{t_0}^t (f(s, x_0) - f(s, x^{N_k}(s)))ds + \int_{t_1}^t (f(s, x^{N_k}(s)) - f(s, x^1(s)))ds\| \\ &\leq \int_{t_0}^t c(s)\omega(\|x_0 - x^{N_k}(s)\|)ds + \int_{t_1}^t c(s)\omega(\|x^1(s) - x^{N_k}(s)\|)ds \rightarrow 0 \text{ quand } k \rightarrow \infty. \end{aligned}$$

Car pour $h_0 = x_0 - x^{N_k}$ et $h_1 = x^1(s) - x^{N_k}(s)$, $|h_0|$ et $|h_1|$ sont extrmement petits.

Par consequent, $\lim_{k \rightarrow \infty} (x^{N_k}(s) - x_0 - \int_{t_0}^t (f(s, x^{N_k}(s))ds) = 0$

$\Leftrightarrow \bar{x} - x_0 - \int_{t_0}^t (f(s, \bar{x}(s))ds) = 0 \Leftrightarrow \bar{x}$ est solution du problme (2.1) □

Lemme 2.2.1. (*Lemme de Granwoll*) (*Gourdon [?], analyse, page 371*)

Soient les fonctions $u : [0; \varepsilon] \rightarrow \mathbb{R}$ continue et $\beta \in L^1([0; \varepsilon], [0; \omega])$.

(i) Si $u(t) \leq \int_0^t \beta(s)u(s)ds$, $\forall t \in [0; \varepsilon]$, alors $u(t) \leq 0$, $\forall t \in [0; \varepsilon]$

(ii) Soit $\alpha : [0; \varepsilon] \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe \mathcal{C}^1 .

Si $\forall t \in [0; \varepsilon]$, $u(t) \leq \alpha(t) + \int_0^t \beta(s)u(s)ds$, alors $\forall t \in [0; \varepsilon]$,

$$u(t) \leq \alpha(t) + e^{\int_0^t \beta(s)ds} \int_0^t e^{-\int_0^s \beta(s)ds} \beta(s)\alpha(s)ds.$$

En particulier si α est non-dcroissante, alors:

$$u(t) \leq \alpha(t)e^{\int_0^t \beta(s)ds} \quad \forall t \in [0; \varepsilon].$$

Proof. (i) Supposons que $u(t) \leq \int_0^t \beta(s)u(s)ds \forall t \in [0; \varepsilon]$.

Soit $g(t) = \int_0^t \beta(s)u(s)ds \quad \forall t \in [0; \varepsilon]$. Alors g est absolument continue et

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} &= [g(t) \int_0^t e^{-\int_0^t \beta(s)ds}] \\ &= (g'(t) - \beta(t)g(t)) \int_0^t e^{-\int_0^t \beta(s)ds} = \beta(t)u(t) - g(t) \int_0^t e^{-\int_0^t \beta(s)ds} \leq 0. \end{aligned}$$

D'après le thorme fondamental de l'analyse, on a:

$$\int_0^t \frac{d}{dt} (g(s)e^{-\int_0^s \beta(s)ds})ds = g(t)e^{-\int_0^t \beta(s)ds} - g(0) \leq 0 \quad \forall t \in [0; \varepsilon].$$

Alors $g(t) \leq 0 \quad \forall t \in [0; \varepsilon] \Rightarrow u(t) \leq 0 \quad \forall t \in [0; \varepsilon]$.

(ii) Supposons que $u(t) \leq \alpha(t) + \int_0^t \beta(s)u(s)ds \forall t \in [0; \varepsilon]$.

Soit $g(t) = \alpha(t) + \int_0^t \beta(s)u(s)ds$. Alors :

$$\begin{aligned} g'(t) &= \alpha'(t) + \beta(t)u(t) \leq \alpha'(t) \leq \alpha'(t) + \beta(t)g(t), \text{ car } u(t) \leq g(t) \text{ et} \\ \frac{d}{dt} [g(t)e^{-\int_0^t \beta(s)ds}] &= [g'(t) - g(t)\beta(t)]e^{-\int_0^t \beta(s)ds} \leq \alpha'(t)e^{-\int_0^t \beta(s)ds} \quad (1) \end{aligned}$$

En integrant (1) sur $[0, t]$, nous obtenons:

$$g(t)e^{-\int_0^t \beta(s)ds} - g(0) \leq \int_0^t \alpha'(s)e^{-\int_0^s \beta(z)dz}$$

En integrant par partie, le second membre, on obtient:

$$\begin{aligned} g(t)e^{-\int_0^t \beta(s)ds} &\leq \alpha(0) + \alpha(t)e^{-\int_0^t \beta(s)ds} - \alpha(0) + \int_0^t \alpha(s)\beta(s)e^{-\int_0^s \beta(z)dz}ds \\ \Rightarrow u(t) &\leq g(t) \leq \alpha(s)e^{\int_0^t \beta(s)ds} \int_0^t \alpha(s)\beta(s)e^{-\int_0^s \beta(z)dz}ds, \forall t \in [0; \varepsilon]. \end{aligned}$$

En particulier si α est non-dcroissante, $\forall t \in [0; \varepsilon]$

$$u(t) \leq g(t) + e^{\int_0^t \beta(s)ds} \int_0^t \beta(s)e^{-\int_0^s \beta(z)dz}ds.$$

$$\text{En posant } [e^{-\int_0^s \beta(z)dz}]_0^t = (1 - e^{-\int_0^t \beta(s)ds})$$

$$\Rightarrow u(t) \leq \alpha(t) \int_0^t \beta(s)ds$$

□

Theoreme 2.2.3. (Cauchy-Carathodory)

Supposons que pour tout $x \in \Omega, \exists \delta > 0$ et $c \in L^1_{loc}(I, [0; +\infty[)$ telle que $\| f(t, y) - f(t, z) \| \leq c(t) \| y - z \|$ et $\| f(t, y) \| \leq c(t)$ pour $t \in I$ presque partout, et pour tous $y, z \in \mathfrak{B}(x, \delta)$ alors la solution du problme de Cauchy existe (localement) et est unique.

Preuve. La solution existe localement d'après Cauchy-Peanot.

Soient $X_1 : [t_0, t_0 + \varepsilon_1] \longrightarrow \mathbb{R}^n$ et $X_2 : [t_0, t_0 + \varepsilon_2] \longrightarrow \mathbb{R}^n$ solutions de (2.1) avec $\varepsilon_1 < \varepsilon_2$. Il

suffit de montrer que $X_1(t) = X_2(t)$ pour tout $t \in [t_0, t_0 + \varepsilon_1]$. Alors:

$$\begin{aligned} \|X_1(t) - X_2(t)\| &= \|x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x_1(s))ds - x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x_2(s))ds\| \\ &\leq \int_{t_0}^t \|f(s, x_1(s)) - f(s, x_2(s))\|ds \\ &\leq \int_{t_0}^t c(s) \|X_1(s) - X_2(s)\|ds \leq 0. \text{ (d'après Lemme de Gronwalls)} \quad \blacksquare \quad \square \end{aligned}$$

2.3 Terminologie

Dfinition 2.3.1. (*point d'équilibre*)

Un point d'équilibre (point fixe) de (2.3) est tout point x^* de Ω vérifiant $f(x^*) = 0$

Dfinition 2.3.2. (*point d'équilibre sans maladie*)(DFE)

Lorsqu'une population est affectée par une maladie alors la maladie peut disparaître complètement. Dans ce cas, la population est libre de la maladie ou sans maladie.

Dfinition 2.3.3. (*point d'équilibre endémique*)(EE)

Lorsqu'une population est affectée par une maladie alors la maladie reste endémique. Dans ce cas, la population n'est pas libre de la maladie.

Dfinition 2.3.4. (*Compartiment*)

C'est l'unité fondamentale du modèle et il peut avoir ou non une réalité biologique.[?]

Dfinition 2.3.5. (*Modèle compartimental*)

C'est un modèle dans lequel la population est virtuellement divisée en un nombre de compartiments donnés, qui s'interrelatent entre eux selon certaines règles.[?]

Dfinition 2.3.6. (*susceptible*)

Individu non infecté mais vulnérable à l'infection (c'est-à-dire risque d'être infecté)

Dfinition 2.3.7. (*Infectieux*)

Individu contaminé et capable de transmettre la maladie.

Dfinition 2.3.8. (*Guris*)

Ce compartiment contient les individus qui ont été infectés et ils sont guéris avec une immunité temporaire ou permanente.

Dfinition 2.3.9. (*Exposs*)

Ce compartiment est reprsent lorsque la maladie ncessite une priode latente, les individus contaminants ne sont pas immdiatement capables de contaminer les individus susceptibles.

Dfinition 2.3.10. (*Force d'infection*)

Taux aux quels les susceptibles peuvent tre infects.

Dfinition 2.3.11. (*stabilit locale*)

Un point d'quilibre est dit asymptotiquement stable si la trajectoire converge vers le point d'quilibre.

Dfinition 2.3.12. (*stabilit globale*)

Un point d'quilibre est dit globalement stable si toutes les trajectoires convergent vers le point d'quilibre quelque soit le point de dpart.

2.4 Nombre de reproduction

Dfinition 2.4.1. (*Nombre de reproduction*)

Le nombre de reproduction est le nombre moyen d'infections secondaires produit par un infect lorsqu'il est introduit dans une population de susceptibles.

Ce taux est paramtre de seuil pour des modles pidmiologiques, c'est- dire, il dtermine la stabilit de l'(quilibre sans maladie(DFE)) Notation: \mathfrak{R}_0 .

hypothses pour l'existence de R_0

soit $(x^*, y^*) = (0, y_0)$ le point d'quilibre sans maladie d'un systme dynamique.

soit $F = \frac{\partial \mathfrak{F}}{\partial x}(0, y_0) \in \mathcal{M}(m, m)$

$$F = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathfrak{F}_1}{\partial x_1}(0, y_0) & \dots & \frac{\partial \mathfrak{F}_n}{\partial x_n}(0, y_0) \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \mathfrak{F}_n}{\partial x_n}(0, y_0) & \dots & \frac{\partial \mathfrak{F}_n}{\partial x_n}(0, y_0) \end{pmatrix}$$

soit $V = \frac{\partial \mathfrak{V}}{\partial x}(0, y_0) \in \mathcal{M}(m, m)$

$$V = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathfrak{V}_1}{\partial x_1}(0, y_0) & \dots & \frac{\partial \mathfrak{V}_n}{\partial x_n}(0, y_0) \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \mathfrak{V}_n}{\partial x_n}(0, y_0) & \dots & \frac{\partial \mathfrak{V}_n}{\partial x_n}(0, y_0) \end{pmatrix}$$

avec

\mathfrak{F} le taux de croissance d'infection secondaire ;

v le taux de progression de la maladie, les dcs et les guris.

$$R_0 = \rho(FV^{-1})$$

si $R_0 < 1$ le point d'équilibre sans maladie est asymptotiquement stable, c'est--dire un individu infect produit, en moyenne, moins d'une nouvelle infection au cours de sa priode d'infection, et l'infection peut s'teindre.

si $R_0 > 1$, le point d'équilibre sans maladie est instable, c'est--dire chaque individu infect produit, en moyenne, plus d'une nouvelle infection, et la peut peut envahir toute la population.

Pour le cas de notre modle, on a :

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma_{HV}V_UH_U \\ 0 \\ \gamma_{HV}V_LH_L \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad v = \begin{pmatrix} -\gamma_V I_U + \gamma_{VH}H_UV_U + \alpha_{VH}V_U + a_{VH}V_U - \beta V_L \\ a_{IF}FI_U + a_I I_U \\ -\gamma_V I_L + \gamma_{VH}H_LV_L + \alpha_{VL}V_L + a_{VH}V_L + \beta V_L \\ a_{IF}FI_L + a_I I_L \end{pmatrix}$$

2.5 Thorie de la stabilit locale et globale

On conside le systme

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f(x) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (2.3)$$

o $x = (x_1, \dots, x_n) \in \Omega$ -ouvert et $f = (f_1, \dots, f_n) : \Omega \subset \mathbb{R}^n$ o f est de classe C^1 .

Soit J la matrice jacobienne associe au systme (2.3) au point d'quilibre x^* :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x^*) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(x^*) \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(x^*) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(x^*) \end{pmatrix}$$

Soient $\lambda_1, \dots, \lambda_n$, les valeurs propres de J (avec $\Re(\lambda_i) \neq 0$) .

Proposition 2.5.1. (*stabilit locale*)

- (i) Si $\Re(\lambda_i) < 0$, $\forall i = 1, \dots, n$, alors le point d'quilibre x^* est stable.
- (i) S'il existe une seule valeur propre telle que $\Re(\lambda_i) > 0$ alors le point d'quilibre x^* est instable.

Theorme 2.5.1. (*Critre de stabilit de Routh-Hurwitz*)

On conside le polynme P de degr n .

$P(\lambda) = \lambda^n + a_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + a_1\lambda + a_0$. Pour que P soit uniformment stable , il faut que les dterminants principaux de la matrice de Hurwitz soient strictement positifs:

Excuse de la preuve:

- (i) pour $n=1$:

$$P(\lambda) = \lambda + a_0.$$

Le zro de $P(\lambda)$ est strictement ngatif si et seulement, si $a_0 > 0$.

$$\lambda + a_0 = 0 \Rightarrow \lambda = -a_0$$

(ii) pour n=2:

$$P(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_0.$$

Tous les zros de $P(\lambda)$ sont strictement ngatif si et seulement, si $a_1 > 0$ et $a_0 > 0$.

$$P(\lambda) = 0 \Rightarrow \lambda_{1,2} = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_0}}{2}.$$

On a:

$$\begin{cases} \lambda_1 + \lambda_2 = -a_1 \\ \lambda_1 \times \lambda_2 = a_0 \end{cases}$$

(iii) pour n=3:

$$P(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0.$$

Tous les zros de $P(\lambda)$ sont strictement ngatif si et seulement, si $a_0 > 0, a_1 > 0, a_2 > 0$ et $a_2a_1 > a_0$

Les zros de $P(\lambda)$ sont les valeurs propres.

De manire gnrale, on a:

$$H_n = \begin{vmatrix} a_1 & a_0 & 0 & 0 & 0 & . & . & . & . & . & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & a_0 & 0 & 0 & . & . & . & . & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_1 & a_0 & 0 & 0 & . & . & . & 0 \\ . & . & . & . & . & . & . & . & . & . & . \\ . & . & . & . & . & . & . & . & . & . & . \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & . & . & a_n \end{vmatrix} > 0$$

Theorme 2.5.2. (Lyapounov)

On conside un systme dynamique $\dot{x} = f(x)$ et $f(x^*) = 0$,

$$f : \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n, x \in \mathbb{R}^n$$

s'il existe une fonction $V : \Omega \subset \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}$ de classe C^1 vrifiant:

$$(i) \quad V(x^*) = 0$$

$$(ii) \quad V(x) > 0 \text{ pour tout } x \in \Omega, x \neq x^*$$

$$(iii) \quad \frac{dV(x)}{dt} \leq 0 \text{ pour tout } x \in \Omega$$

alors x^* est localement stable (au sens de Lyapounov)

si de plus

$$(iv) \quad \frac{dV(x)}{dt} < 0 \text{ pour tout } x \in \Omega, x \neq x^*$$

alors x^* est asymptotiquement stable (locale).

Theoreme 2.5.3. (Castillo-Chavez , 2002)

On considere un systme dynamique

$$\frac{dx}{dt} = f(x) \tag{2.4}$$

o $x \in \mathbb{R}^n, f = (f_1, f_2, \dots, f_n) : \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$ donne .

On suppose que (2.4) peut se rcrire sous la forme

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dz_2} = G(z_1, z_2), & z_1 \in \mathbb{R}^n (\text{variable sans maladie}) \\ \frac{dz_1}{dz_2} = H(z_1, z_2), & z_2 \in \mathbb{R}^{n-m} (\text{variable avec maladie}) \end{cases} \tag{2.5}$$

$$H(z_1, \odot_{n-m}) = \odot_{n-m}$$

Soit $\varepsilon_0 = (z_1^*)$ un point d'quilibre de (2.5).

Si les conditions suivantes sont satisfaites

- 1) les z_1^* sont globalement stable pour le systme $\frac{dz}{dt} = G(z_1, 0)$
- 2) $H(z_1, z_2) = Bz_2 - \hat{G}(z_1, z_2)$ o $\hat{G}(z_1, z_2) \geq 0$ et B est une matrice hors-diagonale (les lments non diagonaux sont strictement positifs) alors $E_0 = (z_1^*, 0)$ est globalement stable condition que le taux de reproduction R_0 soit infrieur 1 ($R_0 < 1$).

Chapter 3

tude d'un modle d'infection à la COVID-19 avec rponse inflammatoire

Dans ce chapitre nous analysons un modle mathmatique de la covid-19. Le modle decrit la dynamique d'infection dans l'organisme. Bous prsentons et analysons le modle, puis examinons l'effet de certains paramtres sur les infections secondaires à travers une tude de sensibilit. Les solutions numriques sont aussi illustres graphiquement.

3.1 Prsentation du modle

3.1.1 Observation exprimentale

Nous prsentons un nouveau modle deux souches publi en Mai 2021 par Mochan et al [4], chaque souche representant une voie respiratoire haute ou basse. Le modle decrit la dynamique du virus observ exprimentalement sur les macaques car l'excrction virale et propagation chez les macaques se sont avrs similaires ceux observs chez les sujets humains [2, 1, 3]. Lorsque le virus pntre l'organisme, il va se poser dans les voies respiratoires. S'il se loge premirement dans la voie respiratoire basse (VRB), alors il peut se dplacer de la VRB la voie respiratoire haute (VRH). Le virus va cibler les cellules pithliales saines et les infecter. Les cellules infectes vont favoriser

plus tard la production des virus libres qui peuvent être détruits par l'internalisation des cellules pithiales, ou les anticorps, ou une immunité non spécifique. La présence de cellules infectées va activer le processus pro-inflammatoire de la réponse immunitaire. Par conséquent, la production de virus est entravée par la présence de médiateurs pro-inflammatoires, qui limitent la capacité des cellules infectées à libérer des virions. L'inflammation provoque une augmentation subséquente des médiateurs anti-inflammatoires, ce qui limite la libération de plus d'inflammation pour protéger l'hôte contre l'excès de cytokines. Les médiateurs pro-inflammatoires causent également des dommages excessifs, détruisant les cellules pithiales en plus du virus.

3.1.2 Modèle mathématique

Le principe fondamental qui régit le modèle est le suivant:

- $\boxed{\text{taux de change du virus}} = \boxed{\text{production du virus}} \pm \boxed{\text{migration du virus}} - \boxed{\text{dcs (dû aux cellules saines, anticorps ou une immunité non spécifique)}}$
- $\boxed{\text{taux de change de cellules saines}} = \boxed{\text{croissance}} - \boxed{\text{infection}} - \boxed{\text{dcs dû à l'inflammation}}$
- $\boxed{\text{taux de change de cellules infectées}} = \boxed{\text{nouvelles infectées}} - \boxed{\text{dcs (naturel ou dû à l'inflammation)}}$

Soient les densités V_U de virus présent dans la VRH, H_U de cellules pithiales saines présent dans la VRH, I_U de cellules pithiales infectées présent dans la VRH, V_L de virus présent dans la VRB, H_L de cellules pithiales saines présent dans la VRB, I_L de cellules pithiales infectées présent dans la VRB, F de médiateur pro-inflammatoire et G de médiateur anti-inflammatoire. Le modèle

mathématique est

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV_U}{dt} = \gamma_V I_U - \gamma_{VH} H_U V_U - \alpha_{VH} V_U - a_{VH} V_U + \beta V_L \\ \frac{dH_U}{dt} = b_{HD}(H_{max} - H_U - I_U)H_U - \gamma_{HV} V_U H_U - a_{HF} F H_U \\ \frac{dI_U}{dt} = \gamma_{HV} V_U H_U - a_{IF} F I_U - a_I I_U \\ \frac{dV_L}{dt} = \gamma_V I_L - \gamma_{VH} H_L V_L - \alpha_{VL} V_L - a_{VH} V_L - \beta V_L \\ \frac{dH_L}{dt} = b_{HD}(H_{max} - H_L - I_L)H_L - \gamma_{HV} V_L H_L - a_{HL} F H_L \\ \frac{dI_L}{dt} = \gamma_{HV} V_L H_L - a_{IF} F I_L - a_I I_L \\ \frac{dF}{dt} = b_{FI}(I_U + I_L) - a_F F \\ \frac{dG}{dt} = \gamma_{FG} F - a_G, G \end{array} \right. \quad (3.1)$$

muni de la condition initiale

$$V_U(0), I_U(0), I_L(0), V_L(0), I_L(0), F(0), G(0) \geq 0 \text{ et } H_U(0), H_L(0) > 0, \quad (3.2)$$

où la description des paramtres est donne dans la Table ??.

3.1.3 Apport personnel

Le modle (3.1) n'a pas encore t analyser analytiquement. Les travaux de Mochan et al [4] portent principalement sur l'ajustement des donnees et l'tude numrique de l'effet de certains paramtres sur le comportement des solutions. Nous nous proposons d'tudier le comportement qualitative du modle (3.1) et d'enquter sur les strategies pour limiter les infections des cellules pithliales.

3.2 Existence et unicité des solutions

Theoreme 3.2.1. *la solution du problme (3.1)-(3.2) existe et est unique.*

γ_V	taux de rplication du virus
γ_{VH}	Absorption du virus libre par les cellules pithliales
α_{VH}	taux de destruction du virus des voies respiratoires suprieures par l'immunit adaptative
a_{VH}	taux de destruction du virus des voies respiratoires suprieures par immunit non spcifique
β	taux de migration du virus de la VRB à la VRH
b_{HD}	taux de rgnration des cellules pithliales saines
a_{HF}	taux de dommages causs aux cellules saines par l'inflammation
a_{IF}	taux de dommages causs aux cellules infectes par l'inflammation
a_I	taux de mortalit des cellules infectes
γ_{HV}	taux d'infection de cellules saines par le virus
H_{max}	capacit maximale des cellules pithliales dans chaque voie respiratoire
b_{FI}	taux de stimulation de l'inflammation par la prsence de cellules infectes
a_F	taux de dcroissance de l'inflammation
γ_{FG}	taux de stimulation du signal anti-inflammatoire par l'inflammation
a_G	taux de dgradation du mdiateur anti-inflammatoire

Table 3.1: Description des paramtres du modle (3.1).

Preuve. Soient

$$x = \begin{pmatrix} V_U \\ H_U \\ I_U \\ V_L \\ H_L \\ I_L \\ F \\ G \end{pmatrix} \text{ et } f(x) = \begin{pmatrix} \gamma_V I_U - \gamma_{VH} H_U V_U - \alpha_{VH} V_U - a_{VH} V_U + \beta V_L \\ b_{HD}(H_{max} - H_U - I_U)H_U - \gamma_{HV} V_U H_U - a_{HF} F H_U \\ \gamma_{HV} V_U H_U - a_{IF} F I_U - a_I I_U \\ \gamma_V I_L - \gamma_{VH} H_L V_L - \alpha_{VL} V_L - a_{VH} V_L - \beta V_L \\ b_{HD}(H_{max} - H_L - I_L)H_L - \gamma_{HV} V_L H_L - a_{HL} F H_L \\ \gamma_{HV} V_L H_L - a_{IF} F I_L - a_I I_L \\ b_{FI}(I_U + I_L) - a_F F \\ \gamma_{FG} F - a_G G \end{pmatrix}. \quad (3.3)$$

Alors le systme (3.1) peut se re-crire sous la forme compacte

$$\frac{dx}{dt} = f(x) \text{ avec } x(0) = x_0. \quad (3.4)$$

Puisque les composantes de la fonction f sont des polynmes, elle est de classe C^1 . D'aprs le thorme de Cauchy-Picard, la solution du problme (3.1)-(3.2) existe localement et est unique. \square

tant donne que les variables representent des populations, il est important d'tablir leur positivitt en tout temps t . Pour y parvenir, nous aurons besoin du lemme suivant.

Lemme 3.2.1. *Soit p une fonction continue. L'equation de Bernoulli*

$$\frac{dx}{dt} + p(t)x = -\alpha x^2 \quad (3.5)$$

a pour solution

$$x(t) = \frac{e^{-\int_0^t p(\tau) d\tau}}{\frac{1}{x(0)} + \alpha \int_0^t e^{-\int_0^t p(\tau) d\tau} dt}. \quad (3.6)$$

Preuve. En multipliant chaque membre de (3.5) par x^{-2} , on obtient

$$x^{-2} \frac{dx}{dt} + p(t)x^{-1} = -\alpha. \quad (3.7)$$

Soit $z = x^{-1}$. Alors $\frac{dz}{dt} = -x^{-2} \frac{dx}{dt}$. Ce qui implique

$$\frac{dz}{dt} - p(t)z = \alpha \quad (3.8)$$

et a pour solution

$$z(t) = e^{-\int_0^t p(\tau) d\tau} \left[z(0) + \alpha \int_0^t e^{-\int_0^s p(\tau) d\tau} ds \right]. \quad (3.9)$$

Puisque $x = 1/z$, nous obtenons

$$x(t) = \frac{e^{-\int_0^t p(\tau) d\tau}}{\frac{1}{x(0)} + \alpha \int_0^t e^{-\int_0^s p(\tau) d\tau} ds}. \quad (3.10)$$

□

Theoreme 3.2.2. *Les composantes $V_U(t), H_U(t), I_U(t), V_L(t), H_L(t), I_L(t), F(t), G(t)$ de la solution du systme (3.1) sont positives en tout temps t .*

Preuve. Montrons que $V_U(t) \geq 0$. Procdons par l'absurde en supposant qu'il existe un premier temps $t_1 > 0$ tel que $V_U(t_1) = 0$, $(V_U(t_1), H_U(t_1), H_L(t_1), V_L(t_1), I_U(t_1), I_L(t_1), F(t_1), G(t_1)) > 0$, $V'_U(t_1) < 0$ et $V_U(t) > 0$ pour tout $0 < t < t_1$. Alors d'aprs (3.1) nous avons $V'_U(t_1) = \gamma_V I_U(t_1) + \beta V_L(t_1) > 0$ ce qui contredit nos hypothses. Par consequent il n'existera pas de temps t_1 auquel V_U changera de signe. Vu que $V_U(0) \geq 0$, alors $V_U(t) \geq 0$ en tout temps $t > 0$. De la meme facon on montre que $V_L(t) \geq 0$ en tout temps $t > 0$.

Montrons que $H_U(t) \geq 0$. Nous avons

$$\frac{dH_U}{dt} = b_{HD}(H_{max} - H_U - I_U)H_U - \gamma_{HV}V_UH_U - a_{HF}FH_U = -p(t)H_U - b_{HD}H_U^2 \quad (3.11)$$

où $p(t) = b_{HD}I_U - b_{HD}H_{max} + \gamma_{HV}V_U + a_{HF}F$. Vu que d'aprs le Thorme 3.2.1 la fonction p existe et est continue, la solution de (3.11) est donne selon le Lemme 3.2.1 par

$$H_U(t) = \frac{\exp(-\int_0^t p(\tau) d\tau)}{\frac{1}{H_U(0)} + b_{HD} \int_0^t \exp(-\int_0^s p(\tau) d\tau) ds} \quad (3.12)$$

ce qui est strictement positive en tout temps t . De la mme manire on tabli la positivit de $H_L(t)$.

Montrons que $I_U(t) \geq 0$ et $I_L(t) \geq 0$ en tout temps t . Nous avons:

$$\frac{dI_U}{dt} = \gamma_{HV}V_UH_U - a_{IF}FI_U - a_I I_U \quad (3.13)$$

ce qui implique

$$\Rightarrow \frac{dI_U}{dt} + (a_{IF}F + a_I)I_U = \gamma_{HV}V_UH_U, \quad (3.14)$$

et admet pour solution

$$I_U(t) = e^{-\int_0^t f(\tau) d\tau} \left[I_U(0) + \int_0^t \gamma_{HV} V_U(s) H_U(s) e^{\int_0^s f(\tau) d\tau} ds \right] \geq 0, \quad (3.15)$$

où $f(t) = a_{IF}F(t) + a_I$. De mme

$$\frac{dI_L}{dt} = \gamma_{HV} V_L H_L - a_{IF} F I_L - a_I I_L \quad (3.16)$$

implique

$$\frac{dI_L}{dt} + (a_{IF}F + a_I)I_L = \gamma_{HV} V_L H_L \quad (3.17)$$

et admet comme solution

$$I_L(t) = e^{-\int_0^t f(\tau) d\tau} \left[I_L(0) + \int_0^t \gamma_{HV} V_L(s) H_L(s) e^{\int_0^s f(\tau) d\tau} ds \right] \geq 0, \quad (3.18)$$

où $f(t) = a_{IF}F(t) + a_I$. De la mme manir

$$F(t) = e^{-a_F t} \left[F(0) + \int_0^t b_{FI}(I_U(s) + I_L(s)) e^{a_F s} ds \right] \geq 0 \quad (3.19)$$

et

$$G(t) = e^{-a_G t} \left[G(0) + \gamma_{FG} \int_0^t F(s) e^{a_G s} ds \right] \geq 0. \quad (3.20)$$

□

3.3 Points d'équilibre sans maladie

Ce sont des points d'équilibres dont les variables représentant les infectés ou le virus sont nulles, c'est-à-dire $V_U = V_L = I_U = I_L = 0$. Ces points vérifient

$$\begin{cases} b_{HD}(H_{max} - H_U)H_U - a_{HF}FH_U = 0 \\ b_{HD}(H_{max} - H_L)H_L - a_{HL}FH_L = 0 \\ a_F F = 0 \\ \gamma_{FG}F - a_G G = 0. \end{cases} \quad (3.21)$$

Ce qui conduit à quatre points d'équilibre sans maladie: $E_0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$, $E_1 = (0, 0, 0, 0, H_{max}, 0, 0, 0)$, $E_2 = (0, H_{max}, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ et $E_3 = (0, H_{max}, 0, 0, H_{max}, 0, 0, 0)$.

3.4 Nombre de reproduction

Nous rappelons que le nombre de reproduction est le nombre moyen d'infections secondaires produit par un infect lorsqu'il est introduit dans une population de susceptibles. Soient

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma_{HV}V_UH_U \\ 0 \\ \gamma_{HV}V_LH_L \end{pmatrix} \text{ et } \mathcal{V} = \begin{pmatrix} -\gamma_V I_U + \gamma_{VH}H_UV_U + \alpha_{VH}V_U + a_{VH}V_U - \beta V_L \\ a_{IF}FI_U + a_I I_U \\ -\gamma_V I_L + \gamma_{VH}H_LV_L + \alpha_{VL}V_L + a_{VH}V_L + \beta V_L \\ a_{IF}FI_L + a_I I_L \end{pmatrix} \quad (3.22)$$

les vecteurs représentant les nouveaux infectes, et la progression de la maladie, les dcs et les guris, respectivement.

3.4.1 Cas associ à la VRH

Au point $E_1 = (0, H_{max}, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ nous avons

$$\mathcal{F}_1 = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma_{HV}V_UH_U \end{pmatrix} \text{ et } \mathcal{V}_1 = \begin{pmatrix} -\gamma_V I_U + \gamma_{VH}H_UV_U + \alpha_{VH}V_U + a_{VH}V_U - \beta V_L \\ a_{IF}FI_U + a_I I_U \end{pmatrix}. \quad (3.23)$$

Alors

$$F_1 = \frac{\partial \mathcal{F}(E_1)}{\partial (V_U, I_U, V_L, I_L)} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \gamma_{HV}H_{max} & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.24)$$

$$V_1 = \frac{\partial \mathcal{V}_1(E_1)}{\partial (V_U, I_U, V_L, I_L)} = \begin{pmatrix} \gamma_{VH}H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH} & -\gamma_V \\ 0 & a_I \end{pmatrix}, \quad (3.25)$$

et

$$V_1^{-1} = \frac{1}{a_I \alpha} \begin{pmatrix} a_I & \gamma_V \\ 0 & \alpha \end{pmatrix} \quad (3.26)$$

où $\alpha = \gamma_{VH}H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH}$. La matrice de la gnration future $F_1 V_1^{-1}$ est

$$F_1 V_1^{-1} = \frac{1}{a_I \alpha} \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \gamma_{HV}H_{max} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_I & \gamma_V \\ 0 & \alpha \end{pmatrix} = \frac{1}{a_I \alpha} \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \gamma_{HV}H_{max}a_I & \gamma_V \gamma_{HV}H_{max} \end{pmatrix}. \quad (3.27)$$

Elle a deux valeurs propres $\lambda_1 = 0$ et $\lambda_2 = \frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})}$. Par consequent, le nombre de reproduction associe à la VRH est

$$\mathfrak{R}_1 = \max\{\lambda_1, \lambda_2\} = \frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})}. \quad (3.28)$$

3.4.2 Cas associ à la VRB

Au point $E_2 = (0, 0, 0, 0, H_{max}, 0, 0, 0)$ nous avons

$$\mathcal{F}_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma_{HV} V_L H_L \end{pmatrix} \text{ et } \mathcal{V}_2 = \begin{pmatrix} -\gamma_V I_L + \gamma_{VH} H_L V_L + \alpha_{VL} V_L + a_{VL} V_L + \beta V_L \\ a_{IF} F I_L + a_I I_L \end{pmatrix}. \quad (3.29)$$

Alors

$$F_2 = \frac{\partial \mathfrak{F}(E_2)}{\partial (V_U, I_U, V_L, I_L)} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \gamma_{HV} H_{max} & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.30)$$

$$V_2 = \frac{\partial \mathcal{V}_1(E_2)}{\partial (V_U, I_U, V_L, I_L)} = \begin{pmatrix} \gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} & -\gamma_V \\ 0 & a_I \end{pmatrix}, \quad (3.31)$$

et

$$V_2^{-1} = \frac{1}{a_I \rho} \begin{pmatrix} a_I & \gamma_V \\ 0 & \rho \end{pmatrix} \quad (3.32)$$

où $\rho = \gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta$. La matrice de la gnration future $F_2 V_2^{-1}$ est

$$F_2 V_2^{-1} = \frac{1}{a_I \rho} \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \gamma_{HV} H_{max} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_I & \gamma_V \\ 0 & \rho \end{pmatrix} = \frac{1}{a_I \rho} \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \gamma_{HV} H_{max} a_I & \gamma_{HV} H_{max} \end{pmatrix}. \quad (3.33)$$

Elle a deux valeurs propres $\lambda_3 = 0$ et $\lambda_4 = \frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_i(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)}$. Par consequent, le nombre de reproduction associe à la VRH est

$$\mathfrak{R}_2 = \max\{\lambda_3, \lambda_4\} = \frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_i(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)}. \quad (3.34)$$

3.4.3 Cas associ à la RVH et RVB

le nombre de reproduction associe aux deux voies respiratoires est

$$\mathfrak{R}_0 = \max(\mathfrak{R}_1, \mathfrak{R}_2), \quad (3.35)$$

où \mathfrak{R}_1 et \mathfrak{R}_2 sont donnés par (3.28) et (3.34) respectivement.

3.5 Stabilit des points d'quilibre sans maladie

Nous nous intressons à la dynamique de $V_U, H_U, I_U, V_L, H_L, I_L$ et n'allons pas considrer l'equation de G dans (3.1) car elle peut tre dcouple du reste des quations. De faon gnrale, la matrice jacobienne associe au systme (3.1) en un point $(V_U, H_U, I_U, V_L, H_L, I_L, F)$ est

$$J = \begin{pmatrix} m & -\gamma_{VH}H_U & \gamma_V & \beta & 0 & 0 & 0 \\ -\gamma_{HV}H_U & k & -b_{HD}H_U & 0 & 0 & 0 & -a_{HF}H_U \\ \gamma_{VH}H_U & \gamma_{VH}V_U & -a_{HF}H_U - a_I & 0 & 0 & 0 & -a_{IF}I_U \\ 0 & 0 & 0 & n & -\gamma_{VH}V_L & \gamma_V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_{HV}H_U & l & -b_{HD}H_L & -a_{HL}H_L \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_{HV}H_L & \gamma_{HV}V_L & -a_I - a_{IF}F & -a_{IF}I_L \\ 0 & 0 & b_{FI} & 0 & 0 & b_{FI} & -a_F \end{pmatrix} \quad (3.36)$$

avec $m = -\gamma_{VH}H_U - \alpha_{VH} - a_{VH}$, $k = b_{HD}H_{max} - 2b_{HD}H_U - b_{HD}I_U - \gamma_{HV}V_U - a_{HF}F$, $l = b_{HD}H_{max} - 2b_{HD}H_L - b_{HD}I_L - \gamma_{HV}V_L - a_{HL}F$ et $n = -\gamma_{HV}H_L - \alpha_{VL} - a_{VL} - \beta$.

Theorme 3.5.1. *Le points d'quilibre sans maladie E_0 , E_1 et E_2 sont instable.*

Preuve. La matrice jacobienne au point E_0 est

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\alpha_{VU} - a_{VU} & 0 & \gamma_V & \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \boxed{b_{HD}H_{max}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a_I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_{VL} - a_{VL} - \beta & 0 & \gamma_V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{HD}H_{max} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -a_I & 0 \\ 0 & 0 & b_{FI} & 0 & 0 & b_{FI} & -a_F \end{pmatrix}. \quad (3.37)$$

Il est clair que $\lambda = b_{HD}H_{max} > 0$ est une valeur propre de $J(E_0)$. Alors par dfinition le point

d'équilibre E_0 est instable. La matrice jacobienne au point E_1 est

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} m_1 & 0 & \gamma_V & \beta & 0 & 0 & 0 \\ -\gamma_{HV}H_{max} & -b_{HD}H_{max} & -b_{HD}H_{max} & 0 & 0 & 0 & -a_{HF}H_{max} \\ \gamma_{HV}H_{max} & 0 & -a_I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & n_1 & 0 & \gamma_V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \boxed{b_{HD}H_{max}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -a_I & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & b_{FI} & -a_F \end{pmatrix}, \quad (3.38)$$

où $m_1 = -\gamma_{VH}H_{max} - \alpha_{VH} - a_{VH}$ et $n_1 = -\alpha_{VL} - a_{VL} - \beta$. Comme $\lambda = b_{HD}H_{max} > 0$ est une valeur propre de $J(E_1)$, alors le point d'équilibre E_1 est instable. De mme la matrice jacobienne au point E_2 est

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} m_2 & 0 & \gamma_V & \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \boxed{b_{HD}H_{max}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a_I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & n_2 & 0 & \gamma_V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_{HV}H_{max} & b_{HD}H_{max} & -b_{HD}H_{max} & -a_{HL}H_{max} \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_{HV}H_{max} & 0 & -a_I & 0 \\ 0 & 0 & b_{FI} & 0 & 0 & b_{FI} & -a_F \end{pmatrix}, \quad (3.39)$$

avec $m_2 = -\alpha_{VH} - a_{VH}$ et $n_2 = -\gamma_{HV}H_{max} - \alpha_{VL} - a_{VL} - \beta$. Alors le point d'équilibre E_3 est instable car une de ses valeurs propres $\lambda = b_{HD}H_{max}$ est strictement positive. \square

Interprtation: Le thorme ci-dessus indique il n'est pas possible sur un long temps que les cellules pithliales soient totalement absent/dtruit dans une des voies respiratoire.

Theorme 3.5.2. *Le point d'equilibre sans maladie E_3 est asymptotiquement stable si $\Re_0 < 1$ et instable si $\Re > 1$.*

Preuve. La matrice jacobienne au point E_3 est

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} m_3 & 0 & \gamma_V & \beta & 0 & 0 & 0 \\ -\gamma_{HV}H_{max} & \boxed{-b_{HD}H_{max}} & 0 & 0 & 0 & 0 & -a_{HF}H_{max} \\ \gamma_{HV}H_{max} & 0 & -a_I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & n_3 & 0 & \gamma_V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_{HV}H_{max} & \boxed{-b_{HD}H_{max}} & 0 & -a_{HL}H_{max} \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_{HV}H_{max} & 0 & -a_I & 0 \\ 0 & 0 & b_{FI} & 0 & 0 & b_{FI} & \boxed{-a_F} \end{pmatrix} \quad (3.40)$$

où $m_3 = -\gamma_{VH}H_{max} - \alpha_{VH} - a_{VH}$ et $n_3 = -\gamma_{HV}H_{max} - \alpha_{VL} - a_{VL} - \beta$. Nous observons que $\lambda_1 = -b_{HD}H_{max} < 0$, $\lambda_2 = -b_{HD}H_{max} < 0$ et $\lambda_3 = -a_F < 0$ sont des valeurs propres de $J(E_3)$. Le reste de valeurs propres $\lambda_4, \lambda_5, \lambda_6, \lambda_7$ de $J(E_3)$ sont aussi des valeurs propres de la matrice

$$J' = \left(\begin{array}{cc|cc} m' & \gamma_V & \beta & 0 \\ \gamma_{HV}H_{max} & -a_I & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & n' & \gamma_V \\ 0 & 0 & \gamma_{HV}H_{max} & -a_I \end{array} \right) \quad (3.41)$$

qui est une matrice bloc triangulaire supérieure donc les valeurs propres sont aussi des valeurs propres des matrices blocs diagonaux vrifiant

$$\lambda_4 + \lambda_5 = -\gamma_{VH}H_{max} - \alpha_{VH} - a_{VH} - a_I < 0, \quad (3.42)$$

$$\lambda_4\lambda_5 = a_I(\gamma_{VH}H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH}) - \gamma_V\gamma_{VH}H_{max}, \quad (3.43)$$

$$= a_I(\gamma_{VH}H_{max} + \alpha_{VU} + a_{VU})[1 - \mathfrak{R}_1], \quad (3.44)$$

$$\lambda_6 + \lambda_7 = -\gamma_{VH}H_{max} - \alpha_{VU} - a_{VU} - \beta - a_I < 0, \quad (3.45)$$

$$\lambda_6\lambda_7 = a_I(\gamma_{HV}H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH} + \beta) - \gamma_V\gamma_{VH}H_{max}, \quad (3.46)$$

$$= a_I(\gamma_{HV}H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH} + \beta)[1 - \mathfrak{R}_2]. \quad (3.47)$$

Si $\mathfrak{R}_1 > 1$, alors λ_4 et λ_5 sont de signes contraires (car $\lambda_4\lambda_5 < 0$). Par conséquent le point d'équilibre E_3 est instable. Cependant si $\mathfrak{R}_1 < 1$, alors les parties réelles de λ_4 et λ_5 ont le même signe (car $\lambda_4\lambda_5 > 0$). Puisque $\lambda_4 + \lambda_5 < 0$, ces parties réelles sont négatives.

De mme si $\mathfrak{R}_2 > 1$, alors λ_6 et λ_7 sont de signes contraires (car $\lambda_6\lambda_7 < 0$), et le point d'équilibre E_3 est instable. Cependant si $\mathfrak{R}_2 < 1$, les parties réelles de λ_6 et λ_7 ont le mme signe (car $\lambda_6\lambda_7 > 0$). Puisque $\lambda_6 + \lambda_7 < 0$, ces parties réelles sont négatives.

En conclusion, lorsque $\mathfrak{R}_1 < 1$ et $\mathfrak{R}_2 < 1$ (c'est à dire, $\mathfrak{R}_0 < 1$), toutes les valeurs propres ont leur partie réelle négative et le point d'équilibre E_3 est stable. Lorsque $\mathfrak{R}_1 > 1$ ou $\mathfrak{R}_2 > 1$ (c'est à dire, $\mathfrak{R}_0 > 1$), certaines valeurs propres ont leur partie réelle positive et le point d'équilibre E_3 est instable. \square

Theoreme 3.5.1. *Le point E_3 est globalement stable lorsque $\gamma_{VH} = a_{HF} = 0$.*

Proof. Supposons que $\mathfrak{R}_0 < 1$ et vérifions si les conditions de Castello-Chavez sont vérifiées.

i. Pour $I_U = I_L = V_U = V_L = 0$ nous avons

$$\begin{cases} \frac{dH_U}{dt} = b_{HD}(H_{max} - H_U)H_U \\ \frac{dH_L}{dt} = b_{HD}(H_{max} - H_L)H_L \\ \frac{dF}{dt} = -a_F F. \end{cases} \quad (3.48)$$

Ce qui implique

$$H_U(t) = \frac{H_U(0)H_{max}}{(H_{max} - H_U(0))e^{-b_{HD}H_{max}t} + H_U(0)} \leq H_{max} \quad (3.49)$$

$$H_L(t) = \frac{H_L(0)H_{max}}{(H_{max} - H_L(0))e^{-b_{HD}H_{max}t} + H_L(0)} \leq H_{max} \quad (3.50)$$

$$F(t) = F(0)e^{-a_F t}. \quad (3.51)$$

Passant à la limite nous obtenons

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (H_U(t), H_L(t), F(t)) = (H_{max}, H_{max}, 0). \quad (3.52)$$

Alors le point $(H_U^*, H_U^*, F^*) = (H_{max}, H_{max}, 0)$ est globalement stable lorsque $I_U = I_L = V_U = V_L = 0$.

ii. Considérons le système

$$\begin{cases} \frac{dV_U}{dt} = \gamma_V I_U - \gamma_{VH} H_U V_U - \alpha_{VH} V_U - a_{VH} V_U + \beta V_L = g_1 \\ \frac{dI_U}{dt} = \gamma_{HV} V_U H_U - a_{IF} F I_U - a_I I_U = g_2 \\ \frac{dV_L}{dt} = \gamma_V I_L - \gamma_{VH} H_L V_L - \alpha_{VL} V_L - a_{VH} V_L - \beta V_L = g_3 \\ \frac{dI_L}{dt} = \gamma_{HV} V_L H_L - a_{IF} F I_L - a_I I_L = g_4, \end{cases} \quad (3.53)$$

et posons $A = \frac{\partial(g_1, g_2, g_3, g_4)}{\partial(V_U, I_U, V_L, I_L)}(E_3)$. Alors

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1(E_3)}{\partial V_U} & \frac{\partial g_1(E_3)}{\partial I_U} & \frac{\partial g_1(E_3)}{\partial V_L} & \frac{\partial g_1(E_3)}{\partial I_L} \\ \frac{\partial g_2(E_3)}{\partial V_U} & \frac{\partial g_2(E_3)}{\partial I_U} & \frac{\partial g_2(E_3)}{\partial V_L} & \frac{\partial g_2(E_3)}{\partial I_L} \\ \frac{\partial g_3(E_3)}{\partial V_U} & \frac{\partial g_3(E_3)}{\partial I_U} & \frac{\partial g_3(E_3)}{\partial V_L} & \frac{\partial g_3(E_3)}{\partial I_L} \\ \frac{\partial g_4(E_3)}{\partial V_U} & \frac{\partial g_4(E_3)}{\partial I_U} & \frac{\partial g_4(E_3)}{\partial V_L} & \frac{\partial g_4(E_3)}{\partial I_L} \end{pmatrix} \quad (3.54)$$

$$= \begin{pmatrix} -\gamma_{VH} H_{max} - \alpha_{VH} - a_{VH} & \gamma_V & \beta & 0 \\ \gamma_{HV} H_U^* & -a_I & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_{VH} H_{max} - \alpha_{VL} - a_{VH} - \beta & \gamma_V \\ 0 & 0 & \gamma_{HV} H_{max} & -a_I \end{pmatrix} \quad (3.55)$$

Ainsi

$$\hat{G} = A \begin{pmatrix} V_U \\ I_U \\ V_L \\ I_L \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} g_1 \\ g_2 \\ g_3 \\ g_4 \end{pmatrix} \quad (3.56)$$

$$= \begin{pmatrix} (-\gamma_{VH}H_{max} - \alpha_{VH} - a_{VH})V_U + \gamma_V I_U + \beta V_L \\ \gamma_{HV}H_{max}V_L - a_I I_L \\ (-\gamma_{VH}H_{max} - \alpha_{VH} - a_{VH} - \beta)V_L + \gamma_V I_L \\ \gamma_{HV}H_{max}V_L - a_I I_L \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \gamma_V I_U - \gamma_{VH}H_U V_U - \alpha_{VH}V_U - a_{VH}V_U + \beta V_L \\ \gamma_{HV}V_U H_U - a_{IF}F I_U - a_I I_U \\ \gamma_V I_L - \gamma_{VH}H_L V_L - \alpha_{VL}V_L - a_{VH}V_L - \beta V_L \\ \gamma_{HV}V_L H_L - a_{IF}F I_L - a_I I_L \end{pmatrix} \quad (3.57)$$

$$= \begin{pmatrix} -\gamma_{VH}(H_{max} - H_U) \\ \gamma_{HV}H_{max}V_L - \gamma_{VH}H_U V_L a_{IF}F I_U \\ -\gamma_{VH}(H_{max} - H_L) \\ \gamma_{HV}V_L(H_{max} - H_L) \end{pmatrix}. \quad (3.58)$$

Pour $\gamma_{VH} = 0$, nous arrivons à

$$\hat{G} = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma_{HV}H_{max}V_L \\ 0 \\ \gamma_{HV}V_L(H_{max} - H_L) \end{pmatrix} \geq 0. \quad (3.59)$$

Comme les conditions du thorme de Castillo-Chavez sont vrifies, le point d'quilibre E_3 est globalement stable.

□

Interprtation: La stabilit de $E_3 = (0, H_{max}, 0, 0, H_{max}, 0, 0, 0)$ indique l'organisme peut tre libre de l'infection (car les populations du virus et des cellules infectes va tendre vers zro) à

condition que $\mathfrak{R}_0 < 1$. Dans ce cas, les cellules pithiales saines vont croître jusqu'à atteindre leur capacité maximale H_{max} dans chacune des voies respiratoires. Nous allons étudier plus tard des stratégies pour réduire \mathfrak{R}_0 en examinant sa sensibilité vis-à-vis de certains paramètres.

3.6 Points d'équilibre endémique

3.6.1 Cas associé à la VRH

Ici $I_L = V_L = H_L = 0$. Le système (3.1) devient

$$\gamma_V I_U - \gamma_{VH} H_U V_U - \alpha_{VH} V_U - a_{VH} V_U = 0, \quad (3.60)$$

$$b_{HD}(H_{max} - H_U - I_U) - \gamma_{HV} V_U - a_{HF} F = 0, \quad (3.61)$$

$$\gamma_{HV} V_U H_U - a_{IF} F I_U - a_I I_U = 0 \quad (3.62)$$

$$b_{HD} H_{max} - a_{HL} F = 0, \quad (3.63)$$

$$b_{FI} I_U - a_F F = 0. \quad (3.64)$$

D'après (3.63) nous avons

$$F^* = \frac{b_{HD} H_{max}}{a_{HL}}. \quad (3.65)$$

Ce qui d'après (3.64) implique

$$I_U^* = \frac{a_F b_{HD} H_{max}}{a_{HL} b_{FI}}. \quad (3.66)$$

Substituant F^* par son expression dans (3.60) et (3.62) on obtient le système

$$\begin{cases} \gamma_V I_U^* - \gamma_{VH} H_U^* V_U^* - \alpha_{VH} V_U^* - a_{VH} V_U^* = 0 \\ \gamma_{HV} V_U^* H_U^* - a_{IF} \frac{b_{HD} H_{max}}{a_{HL}} I_U^* - a_I I_U^* = 0, \end{cases} \quad (3.67)$$

ce qui conduit à

$$V^* = \frac{b_{FI} a_{HL} H_{max} (\gamma_V - a_I) - a_{HL} a_F a_{IF} (b_{HD} H_{max})^2}{a_{HL}^2 b_{FI} (\alpha_{VH} + a_{VH})} \quad (3.68)$$

et

$$H^* = \left(\frac{a_{HL} b_{FI} - a_{HF} b_{HD} - a_{HF} b_{FI}}{a_{HL} b_{FI}} - \gamma_{HV} \frac{b_{FI} a_{HL} (\gamma_V - a_I) - a_{HL} a_F a_{IF} (b_{HD} H_{max})}{a_{HL}^2 b_{FI} (\alpha_{VH} + a_{VH})} \right) H_{max}. \quad (3.69)$$

Alors le point d'équilibre endmique associ à la VRH existe et est donn par

$$E_4 = (H_U^*, I_U^*, V_U^*, 0, 0, 0, F^*)$$

à condition que ses composantes sont positives.

3.6.2 Cas associ à la VRB

Ici $I_U = V_U = H_U = 0$. Le systme (3.1) devient

$$b_{HD}H_{max} - a_{HF}F = 0 \quad (3.70)$$

$$\gamma_V I_L - \gamma_{VH} H_L V_L - \alpha_{VL} V_L - a_{VL} V_L - \beta V_L = 0 \quad (3.71)$$

$$b_{HD}(H_{max} - H_L - I_L) - \gamma_{HV} V_L - a_{HL} F = 0 \quad (3.72)$$

$$\gamma_{HV} V_L H_L - a_{IF} F I_L - a_I I_L = 0 \quad (3.73)$$

$$b_{FI} I_L - a_F F = 0. \quad (3.74)$$

D'après (3.70) nous avons

$$F^* = \frac{b_{HD}H_{max}}{a_{HF}}. \quad (3.75)$$

Ce qui d'après (3.74) implique

$$I_L^* = \frac{a_F b_{HD} H_{max}}{a_{HF} b_{FI}}. \quad (3.76)$$

Substituant F^* et I^* nous obtenons

$$V_L^* = \frac{b_{HD}H_{max}(\gamma_V a_{HF} - a_{IF} b_{HD} H_{max} - a_I a_{HF})}{a_{HF}^2 b_{FI}(\alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)} \quad (3.77)$$

et

$$H_L^* = \left[\frac{a_{HF} b_{FI} - a_F b_{HD} - a_{HL} b_{FI}}{a_{HF} b_{FI}} - a_F \gamma_{HV} \frac{(\gamma_V a_{HF} - a_{IF} b_{HD} H_{max} - a_I a_{HF})}{a_{HF}^2 b_{FI}(\alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)} \right] H_{max}. \quad (3.78)$$

D'o

$$E_5 = (0, 0, 0, H_L^*, I_L^*, V_L^*, F^*)$$

est un point d'équilibre endmique, associ à la VRB.

3.6.3 Cas associ à la VRH et la VRB

Le point d'équilibre endmique associ aux deux voies respiratoire est de la forme

$$E_6 = (H_U^*, I_U^*, V_U^*, H_L^*, I_L^*, V_L^*, F^*).$$

3.7 Stabilit des points d'équilibre endmique

Theoreme 3.7.1. *Les points d'équilibre endmique E_4 et E_5 sont instable.*

Preuve. La matrice jacobienne au point $E_4 = (H_U^*, I_U^*, V_U^*, 0, 0, 0, F^*)$ est

$$J_4 = \begin{pmatrix} m_4 & -\gamma_{VH}V_U^* & \gamma_V & \beta & 0 & 0 & 0 \\ -\gamma_{HV}H_U^* & k_4 & -b_{HD}H_U^* & 0 & 0 & 0 & -a_{HF}H_U^* \\ \gamma_{HV}H_U^* & \gamma_{VH}V_U^* & -a_{IF}F^* - a_I & 0 & 0 & 0 & -a_{IF}I_U^* \\ 0 & 0 & 0 & n_4 & 0 & \gamma_V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \boxed{l_4} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -a_I - a_{IF}F^* & 0 \\ 0 & 0 & b_{FI} & 0 & 0 & b_{FI} & -a_F \end{pmatrix} \quad (3.79)$$

avec $m_4 = -\gamma_{VH}H_U^* - \alpha_{HV} - a_{VU}$, $k_4 = b_{HD}H_{max} - 2b_{HD}H_U^* - b_{HD}I_U^* - \gamma_{VH}V_U^* - a_{HL}F^*$, $l_4 = b_{HD}H_{max} - a_{HL}F^*$ et $n_4 = -\beta - \alpha_{VL} - a_{VL}$. Puisque

$$n_4 = b_{HD}H_{max} - a_{HL}F^* = b_{HD}H_L^* > 0 \quad (3.80)$$

est une valeur propre de J , alors le point d'équilibre E_4 est instable.

La matrice jacobienne au point $E_5 = (0, 0, 0, H_L^*, I_L^*, V_L^*, F^*)$ est

$$J_5 = \begin{pmatrix} m_5 & 0 & \gamma_V & \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \boxed{l_5} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a_{IF}F^* - a_I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & n_5 & -\gamma_{VH}V_L^* & \gamma_V & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_{HV}H_L^* & k_5 & -b_{HD}H_L & a_{HD}H_L^* \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_{HV}H_L^* & \gamma_{HV}V_L^* & -a_I - a_{IF}F^* & a_{IF}I_L^* \\ 0 & 0 & b_{FI} & 0 & 0 & b_{FI} & -a_F \end{pmatrix} \quad (3.81)$$

où $m_5 = -\gamma_{VH}H_U^* - \alpha_{HV} - a_{VU}$, $k_5 = b_{HD}H_{max} - 2b_{HD}H_L^* - b_{HD}I_L^* - a_{HL}F^*$, $l_5 = b_{HD}H_{max} - a_{HF}F^*$ et $n_5 = -\beta - \alpha_{VL} - a_{VL}$. De mme le point d'équilibre E_5 est instable car

$$l_5 = b_{HD}H_{max} - a_{HL}F^* = b_{HD}H_L^* > 0 \quad (3.82)$$

est une valeur propre positive de J_5 . □

Les instabilités de E_4 et E_5 indiquent que le virus et les cellules ne peuvent pas indéfiniment être détruits dans une voie respiratoire. Nous allons montrer numériquement que le virus et les cellules peuvent persister indéfiniment dans les deux voies respiratoires, ce qui justifie la stabilité de E_6 (dont nous n'avons pas pu établir analytiquement).

3.8 tude de sensibilit

Nous avons établi plus haut que la maladie pouvait être combattue à condition que le nombre d'infection secondaire $\mathfrak{R}_0 < 1$. Dans cette section nous étudions des stratégies de réduction de \mathfrak{R}_0 en examinant sa sensibilité par rapport à certains paramètres.

3.8.1 Sensibilité absolue de \mathfrak{R}_1 et \mathfrak{R}_2

Nous rappelons que

$$\mathfrak{R}_1 = \frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})}, \quad \mathfrak{R}_2 = \frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)}. \quad (3.83)$$

- Les coefficients de sensibilité absolue de \mathfrak{R}_1 et \mathfrak{R}_2 par rapport à γ_V , γ_{HV} et H_{max} sont

positives et donnés par

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \gamma_V} = \frac{\gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})}, \quad (3.84)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \gamma_{HV}} = \frac{\gamma_V H_{max}}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})}, \quad (3.85)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial \gamma_V} = \frac{\gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)}, \quad (3.86)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial \gamma_{HV}} = \frac{\gamma_V H_{max}(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta) - \gamma_{HV} H_{max}^2}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VU} + a_{VU})^2} \quad (3.87)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial H_{max}} = \frac{\gamma_V \gamma_{HV} a_I(\alpha_{VH} + a_{VH})}{a_I^2(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})^2}, \quad (3.88)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial H_{max}} = \frac{\gamma_V \gamma_{HV}(\alpha_{VL} + a_{VL})}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})^2} \quad (3.89)$$

Alors diminuer le taux γ_V de rplication du virus, ou le taux d'infection γ_{HV} des cellules saines ou la capacit maximale H_{max} des cellules pourra rduire le nombre d'infections secondaires.

- Les coefficients de sensibilit absolue de \mathfrak{R}_1 et \mathfrak{R}_2 par rapport à a_I , γ_{VH} , a_{VH} et β sont

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial a_I} = -\frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I^2(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})} \quad (3.90)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \gamma_{VH}} = -\frac{\gamma_V \gamma_{HV} (H_{max})^2}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})^2} \quad (3.91)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial a_I} = -\frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I^2(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)} \quad (3.92)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \beta} = -\frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{HV} H_{max} + \alpha_{VL} + a_{VL} + \beta)} \quad (3.93)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial a_{VH}} = -\frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})^2} \quad (3.94)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \alpha_{VH}} = -\frac{\gamma_V \gamma_{HV} H_{max}}{a_I(\gamma_{VH} H_{max} + \alpha_{VH} + a_{VH})^2} \quad (3.95)$$

De mme, augmenter le taux a_I de mortalit des cellules infectes, ou le taux γ_{VH} d'absorption du virus par les cellules pithliales, ou le taux a_{VH} de destruction du virus par une immunit non spcifique, ou le taux β de migration du virus, pourra rduire le nombre d'infections secondaires.

3.8.2 Sensibilit relative de \mathfrak{R}_1 et \mathfrak{R}_2

Nous considrons les valeurs suivantes des paramtres dans les calculs de la sensibilit relative:

$\gamma_V = 3459 \times 10^6$, $\gamma_{VH} = 3.1792$, $a_{VH} = 6.0624$, $\alpha_{VH} =$, $\beta = 5.4065 \times 10^{-2}$, $b_{HD} = 43910$, $\gamma_{HV} = 7.6059 \times 10^{-8}$, $a_{HF} = 0.0099$, $a_{IF} = 0.0126$, $a_I = 4.4981$, $a_{VL} = 431.59$, $\alpha_{VL} = 0.0014$, $b_{FI} = 0.0078$, $H_{max} = 50$ [4]. Nous obtenons les rsultats suivants:

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \gamma_V} \times \frac{\gamma_V}{\mathfrak{R}_1} = 1, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial a_I} \times \frac{a_I}{\mathfrak{R}_1} = -1, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \alpha_I} \times \frac{\alpha_I}{\mathfrak{R}_1} = 0 \quad (3.96)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial H_{max}} \times \frac{H_{max}}{\mathfrak{R}_1} = 3.869 \times 10^{-2}, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial H_{max}} \times \frac{H_{max}}{\mathfrak{R}_2} = 4.3182 \times 10^{-2} \quad (3.97)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \gamma_{VH}} \times \frac{\gamma_{VH}}{\mathfrak{R}_1} = -0.96, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \alpha_{VH}} \times \frac{\alpha_{VH}}{\mathfrak{R}_1} = -1.867 \cdot 10^{-3} \quad (3.98)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial a_{VH}} \times \frac{a_{VH}}{\mathfrak{R}_1} = -3.68 \times 10^{-2}, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial \beta} \times \frac{\beta}{\mathfrak{R}_2} = -5.398 \times 10^{-5} \quad (3.99)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_1}{\partial \beta} \times \frac{\beta}{\mathfrak{R}_1} = 0, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial a_I} \times \frac{a_I}{\mathfrak{R}_2} = -1, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial \alpha_I} \times \frac{\alpha_I}{\mathfrak{R}_2} = 0 \quad (3.100)$$

$$\frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial \gamma_{VH}} \times \frac{\gamma_{VH}}{\mathfrak{R}_2} = 0, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_2}{\partial \alpha_{VH}} \times \frac{\alpha_{VH}}{\mathfrak{R}_2} = 0, \quad \frac{\partial \mathfrak{R}_0}{\partial a_{VH}} \times \frac{a_{VH}}{\mathfrak{R}_0} = 0, \quad (3.101)$$

Les rsultats ci-dessus indiquent rduire de 10% le taux γ_V de rplcation du virus ou la capacit maximale H_{max} des cellules pithliales va diminuer \mathfrak{R}_1 de 10% ou de 0.3869% respectivement. De mme augmenter de 10% le taux d'absorption du virus γ_{VH} par les cellules pithliales, ou les taux α_{VH}, a_{VH} de destruction du virus, ou le taux a_I de mortalit des cellules infectes, va diminuer \mathfrak{R}_1 respectivement de 9.6%, 0.01867%, 0.368%. Nous notons aussi que le taux d'absorption du virus par les cellules pithliales et les taux α_{VH}, a_{VH} de destruction du virus n'ont aucun effet sur les infections secondaires \mathfrak{R}_2 associes à la VRB.

3.9 Simulations numriques

Nous illustrons graphiquement les rsultats thoriques obtenus dans les sections prcdentes. Nous utilisons les valeurs des paramtres suivantes obtenues exprimentalement [4]: $\gamma_V = 3459 \times 10^6$, $\gamma_{VH} = 3.179$, $\alpha_{VH} = 0.3077$, $\beta = 0.0540$, $H_{max} = 50$, $\gamma_{HV} = 0.000000076$, $a_{HF} = 0.0099$, $a_{IF} = 0.0126$, $a_{IF} = 4.498$, $\alpha_{VL} = 0.0014$, $a_{VH} = 6.062$, $b_{HD} = 43910$, $b_{FI} = 0.0078$, $a_F = 10.250$, $a_{VL} = 431.59$ et $a_{HL} = 40$. Nous considrons les conditions initiales $V_U(0) = 10$, $H_U(0) = 700$,

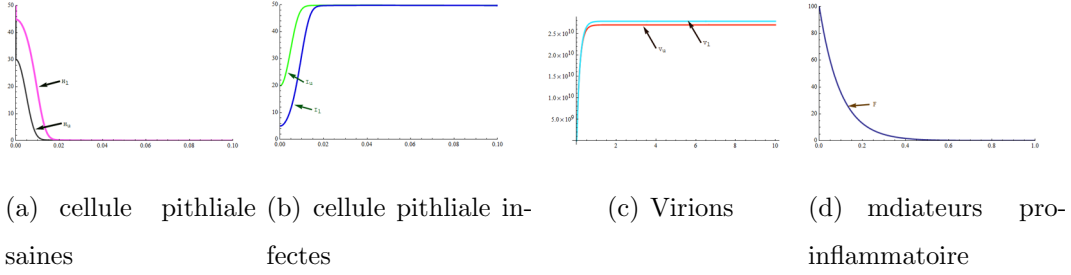


Figure 3.1: Comportement temporel des cellules pithliales, virions et mdiateurs pro-inflammatoire (avec $\mathfrak{R}_1 = 4587.68$ et $\mathfrak{R}_2 = 304.514$).

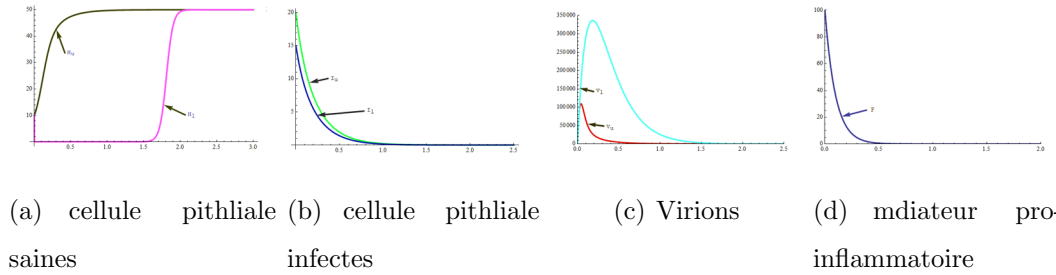


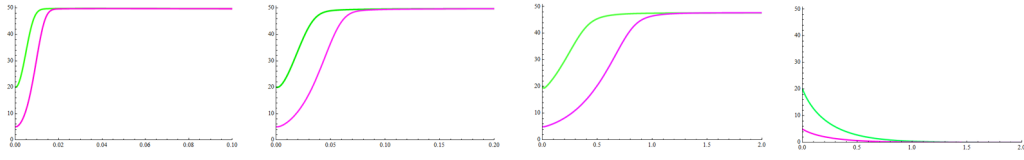
Figure 3.2: Comportement des cellules pithliales, virions et mdiateurs pro-inflammatoire avec modification des donnees exprimentales ($\gamma_V = 345900$, $b_{HD} = 0.4391$, $H_U(0) = 10$, $H_L(0) = 10$, $I_L(0) = 15$, $\mathfrak{R}_1 = 0.4587$ et $\mathfrak{R}_2 = 0.0068$).

$$I_U(0) = 20, V_L(0) = 10, H_L(0) = 400, I_L(0) = 5, F(0) = 100.$$

Dans la Figure 3.1 nous observons que chaque cellule infecte ou virion de la VRH (respectivement de la VRB) infecte en moyenne 4587.68 (respectivement 304.514) susceptibles durant leur priode d'infectante. Ceci est due au taux trs lev de rplication du virus ($\gamma_V = 3459 \times 10^6$). Par consquent, les cellules saines seront totalement dtruit et il y'aura une grande concentration ou invasion du virus dans l'organisme.

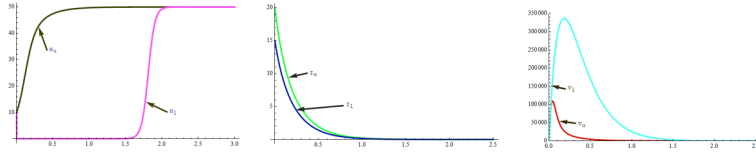
Dans la Figure 3.2 nous observons malgr le taux considrablement lev de rplication du virus ($\gamma_V = 3459 \times 10^2$), qu'il soit possible que les virions et les cellules infectes soient compltement dtruites. Dans ce cas les deux voies respiratoires seront libre de la maladie et les cellules pithliale saines vont converger vers leur capacit maximale.

Les Figures 3.3-3.4 illustrent l'effet du taux de rplication du virus sur les cellules pithliales in-



(a) $\gamma_V = 3459 \times 10^6$, (b) $\gamma_V = 3459 \times 10^5$, (c) $\gamma_V = 3459 \times 10^4$, (d) $\gamma_V = 3459 \times 10^3$, $\mathfrak{R}_1 = 4587.68$ et $\mathfrak{R}_2 = 304.514$, $\mathfrak{R}_1 = 458.768$ et $\mathfrak{R}_2 = 30.4514$, $\mathfrak{R}_1 = 45.8768$ et $\mathfrak{R}_2 = 3.04514$, $\mathfrak{R}_1 = 4.58768$ et $\mathfrak{R}_2 = 0.3045$

Figure 3.3: Effet du taux de rplication de SARS-Co-2 sur les cellules pithliales infectes (Les courbes de couleur verte representent les cellules infectes de la VRH et celles de couleur violette de la VRB).



(a) $\gamma_V = 3459 \times 10^6$, $\mathfrak{R}_1 = 4587.68$ et $\mathfrak{R}_2 = 304.514$, (b) $\gamma_V = 3459 \times 10^5$, $\mathfrak{R}_1 = 45.8768$ et $\mathfrak{R}_2 = 3.04514$, (c) $\gamma_V = 3459 \times 10^4$, $\mathfrak{R}_1 = 4.58768$ et $\mathfrak{R}_2 = 0.3045$

Figure 3.4: Effet du taux de rplication de SARS-Co-2 sur leur population (Les courbes de couleur bleu representent les virus de la VRH et celles de couleur rouge de la VRB).

fectes et les virions respectivement. Nous observons un changement d'tat d'quilibre (d'endmique à sans maladie) lorsque le taux de rplication varie.

Chapter 4

Conclusion

Notre travail a porté sur l'étude des dynamiques d'infection virale à la covid-19 dans un modèle mathématique avec réponse immunitaire. Le modèle a été proposé par Mochan et al [4]. Ces derniers se sont focalisés sur l'ajustement des données et ont étudié l'effet de certains paramètres sur le comportement des solutions. Nous nous sommes proposés d'analyser analytiquement ce modèle. Nous avons déterminé les points d'équilibre, puis étudié leur stabilité. Nous avons également effectué une étude de sensibilité afin de déterminer des stratégies pour limiter les infections cellulaires.

Nous avons établi (via l'instabilité de certains points d'équilibre) qu'il n'est pas possible que les cellules pulmonaires soient totalement détruites dans l'une des voies respiratoires, quel que soit le degré d'infection ou d'invasion du virus. Nous avons aussi montré que l'organisme peut être libre de l'infection condition qu'un virus ou bien chaque cellule infectée n'infecte pas plus d'un susceptible durant leur période d'infectivité. Dans ce cas, les cellules saines pourront atteindre leur capacité maximale. Bien que nous n'ayons pas pu établir la stabilité du point d'équilibre endémique E_6 , nos résultats graphiques (Figure 3.4) montrent la persistance des infections et du virus dans les deux voies respiratoires. De plus, notre étude de sensibilité suggère de réduire le taux de réplication du virus comme étant la meilleure stratégie pour limiter les infections secondaires.

Dans les travaux futurs, nous allons proposer un problème de contrôle optimal visant à minimiser le coût d'implémentation de nos stratégies.

Bibliography

- [1] Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Prez-Prez L, Schulz J, Meade-White K, Okumura A, Callison J, Brumbaugh B, Avanzato VA, Rosenke R, Hanley PW, Saturday G, Scott D, Fischer ER, de Wit E (2020) Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2324-7>
- [2] Josset L, Engelmann F, Haberthur K, Kelly S, Park B, Kawoaka Y, Garcia-Sastre A, Katze MG, Messaoudi I (2012) Increased viral loads and exacerbated innate host responses in aged Macaques infected with the 2009 Pandemic H1N1 Influenza A virus. *J Virol* 86:1111511127.
- [3] Shan C, Yao YF, Yang XL, Zhou YW, Gao G, Peng Y, Yang L, Hu X, Xiong J, Jiang RD, Zhang HJ, Gao XX, Peng C, Min J, Chen Y, Si HR, Wu J, Zhou P, Wang YY, Wei HP, Pang W, Hu ZF, Lv LB, Zheng YT, Shi ZL, Yuan ZM (2020) Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques. *Cell Res* 30:670677.
- [4] Mochan, E., Sego, T.J., Gaona, L., E Rial, G Bard Ermentrout3 (2021) Compartmental Model Suggests Importance of Innate Immune Response to COVID-19 Infection in Rhesus Macaques. *Bull Math Biol* 83, 79.
- [5] Ericka Mochan , T.J.Sego,Laurent Gaona,Emmaline Rial,G.Bard Ermentrout, *compartment Model Suggest Importance of Innate Immune Response to COVID-19 Infection in Rhesus Macaques* *Bull Biol*, 83-79 (2021).

- [6] Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, *Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs*. Oncotarget , 9:7204-7218 (2018).
- [7] Gabriel GACHELIN, (2021) ; $\ll COVID-19 \gg$ Encyclopaedia universalis.
- [8] Arnaud Delafontaine, (2020); *Kinsithrapie*, la Revue 20(223): 11-18
- [9] Zheng YY, Ma YT ; *covid-19 and the cardiovascular system*. Natur cardiology.2020; 17(5):259-260.
- [10] Johann Morelle et Alexis Wrion ,(2020) Louvain mdical (139-496)
- [11] PM Tchepmo Djomegni, MS Daoussa Hagggar, W Truneh Adigo (2020) Mathematical Model for Covid-19 with protected susceptible in the post-lockdown era. Alexandria Engineering Journal 60(1), 527-535.
- [12] Zheng YY, Ma YT ; *covid-19 and the cardiovascular system*. Natur cardiology.2020; 17(5):259-260.
- [13] Baccam P , Beauchemin C, Macken CA, Hayden FG, Perelson AS (2006) *Kinetics of influenza A virus infection in humans*. J Virol 80:75907599.
- [14] Jana Koch, Zina M Uckeley, Patricio 2021 EMBO-0:e107821-DOI
- [15] Ramss Djidjou-Demasse, Christian Selinger; *pidmiologie mathmatique et modlisation de la pandmie de covid-19*. Revue Francophone des laboratoires 2020 (526) , 63-69
- [16] Lon Caly, Julian D; 2020.
- [17] Tchepmo Patrick et Daoussa, 2021,
- [18] Li Yang, Shasha Liu, Jinyan Liu, Zhixin Zhang, Xiaochun Wan, Yi Zhang; dans leur article publi en 2020 ,
- [19] Lon Caly, Julian D. Druce ont publi un article en 2020 en faisant une exprience sur les animaux:

- [20] Abdon Atangana et Seda Igret Araz *Mathematical model of COVID-19 spread in Turkey and South Africa: theory, methods, and applications* ; Advances in Difference Equations (2020) 2020:659 <https://doi.org/10.1186/s13662-020-03095-w>
- [21] Salihu Sabiu Musa et Daihai He *Mathematical modeling of COVID-19 epidemic with effect of awareness programs* Infectious Disease Modelling 6 (2021) 448-460
- [22] Patrice Boue *La Covid-19 Mayotte: toujours en j rouge j*, Revue Francophone des Laboratoires 2020.
- [23] Xiaowei Li et al. (2020) Molecular immune pathogenesis and diagnosis of covid19. Pharmaceutical Analysis 10, 102-108.