



Analyse de la stabilité des modèles intra-hôtes avec retard : application à des modèles intra-hôtes de paludisme et de V.I.H-1

Joseph Mbang

► To cite this version:

Joseph Mbang. Analyse de la stabilité des modèles intra-hôtes avec retard : application à des modèles intra-hôtes de paludisme et de V.I.H-1. Mathématiques générales [math.GM]. Université Paul Verlaine - Metz, 2009. Français. NNT : 2009METZ002S . tel-01752615

HAL Id: tel-01752615

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752615>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Laboratoire de Mathématiques
et Applications de Metz (LMAM)

UNIVERSITE DE YAOUNDE I



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE MATHEMATIQUES

**ANALYSE DE LA STABILITÉ DES MODÈLES INTRA-HÔTES
AVEC RETARD: APPLICATION À DES MODELES INTRA-
HÔTES DU PALUDISME ET DU V.I.H-1**

**THESE DE DOCTORAT EN COTUTELL
UNIVERSITE PAUL VERLAINE DE METZ – UNIVERSITE YAOUNDE I**

Spécialité : Mathématiques Appliquées

Présentée et soutenue à l'Université de METZ le 20 Mars 2009 par

Joseph MBANG

Devant la commission d'examen

RAPPORTEURS :

JEAN MAWHIN

Professeur, Université de Louvain la Neuve

JEAN-LUC GOUZE

Directeur de Recherche, INRIA Sophia Antipolis

EXAMINATEURS :

David BEKOLLE

Professeur, Université de Yaoundé I

Maurice TCHUENTE

Professeur, Université de Yaoundé I

Abderrahman IGGIDR

Chargé de Recherche , INRIA Nancy – Grand Est

Gauthier SALLET

Professeur, Université Paul Verlaine - Metz

Année académique 2008/2009

Table des matières

Remerciements	iii
Dédicace	vi
Résumé/Abstract	vii
1 Introduction	3
1.1 Equation logistique et la notion de retard	3
1.2 Motivations	5
1.3 Description de la thèse	9
2 La transition par les stades avec les distributions de longueurs arbitraires	11
2.1 Introduction	11
2.2 La durée de stade	12
2.2.1 La fonction de séjour	12
2.2.2 Temps de séjour moyen, espérance de vie	13
2.3 Le temps de séjour restant et son espérance	16
2.4 Durée de stade constante	21
2.5 Taux de sortie par habitant (taux de mortalité)	24
2.6 Durée de stade exponentiellement distribuée	25
2.7 Fonction de distribution d'Erlang et fonction Gamma	26
2.7.1 Fonction densité de probabilité d'Erlang	27
2.8 The linear chain trick	30
2.8.1 Combinaison convexe de distributions d'Erlang	31
2.9 Conclusion	32

3	Systèmes compartimentaux	33
3.1	Systèmes compartimentaux sans retard	33
3.2	Système compartimental avec retard [38]	36
3.3	Equations des systèmes compartimentaux non linéaires avec retard	36
3.3.1	Système compartimental avec une distribution continue de retard [38]	36
3.4	Sous-système à retard continu	37
3.4.1	Fonction densité de probabilité d'Erlang et Equation aux dérivées partielles [38]	37
3.4.2	Équation aux dérivées partielles du volume de flux de déplacement [38]	39
3.4.3	Systèmes d'équations différentielles ordinaires et équation aux dé- rivées partielles [38]	39
3.4.4	Convergence de la solution d'une chaîne linéaire vers une solution de l'équation aux dérivées partielles [38]	42
3.5	Retard continu généralisé [38]	44
3.5.1	Forme générale des fonctions densité de retard [38]	44
3.5.2	Méthode d'approximation par les moindres carrés dans un intervalle fini [38]	45
3.5.3	Approximation sur $[0, \infty)$ [38]	46
3.5.4	Méthode d'approximation par intervalle [38]	46
3.6	Conclusion	49
4	Systèmes d'équations différentielles avec retards continus et EDO	51
4.1	Système d'équations différentielles avec retard	51
4.2	Système d'équations différentielles	53
4.2.1	Conclusion	55
5	Le taux de reproduction de base	57
5.1	La fonction de survie	58
5.2	Méthode « de la prochaine génération »	59
5.2.1	Applications à quelques modèles	61
5.3	$\mathcal{R}_0$ et les conditions de seuil	63

6	Analyse de la stabilité des modèles intra-hôtes avec retards	67
6.1	Introduction	67
6.1.1	Hypothèses	70
6.2	Analyse de la stabilité pour un système à une chaîne	71
6.2.1	Invariance positive de l'orthant positif	71
6.2.2	Dissipativité et trajectoires bornées	72
6.2.3	Taux de reproduction de base	74
6.2.4	Analyse de la stabilité asymptotique globale du point d'équilibre sans parasite (PFE)	76
6.2.5	Analyse de la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endé- mique (EE)	77
6.3	Analyse de la stabilité du système complet	81
6.3.1	Taux de reproduction de base	82
6.4	Applications	88
6.5	Conclusion	92
7	Conclusion générale	93
A	Quelques outils Mathématiques	97
A.1	Quelques résultats en systèmes dynamiques	97
A.1.1	Résultats liés aux matrices des systèmes différentiels	97
A.1.2	Les matrices de Metzler	100
A.1.3	Résultats liés au systèmes dynamiques	109
A.1.4	Systèmes autonomes	109
A.1.5	Les fonctions de Lyapunov [44]	113
A.1.6	Le principe d'invariance de LaSalle :	114
A.1.7	Quelques résultats utiles pour l'étude de la stabilité d' un système .	116
A.2	Quelques résultats en mesure et intégration	120
A.2.1	Intégrale de Stieltjes [74]	120
A.3	Inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne Géométrique	123

Remerciements

Les travaux présentés dans cette thèse sont le fruit d'une collaboration très fructueuse entre **l'Université Paul Verlaine de Metz (France)** et **l'Université de Yaoundé I (Cameroun)**, ceci grâce à la bourse **SARIMA** (Soutien aux Activités de Recherche Informatique et Mathématiques en Afrique) via **l'INRIA** (Institut Nationale de Recherche en Informatique et Automatique) et à la bourse de formation à la recherche de (**l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF) bureau Afrique Centrale**). À l'Université de Metz, j'ai bénéficié des installations du **Laboratoire de Mathématiques et Applications de Metz (LMAM)** ainsi que d'une grande assistance de l'INRIA Lorraine, antenne de Metz , sans oublier Madame **Christel Wiermert**.

J'adresse donc mes sincères remerciements et ma profonde gratitude à toutes ces institutions pour leur assistance financière et matérielle durant ma formation.

Pour réaliser cette thèse, on a besoin d'un encadrement moral et intellectuel. C'est pourquoi je tiens à remercier le Professeur **Gauthier Sallet** , ainsi que le Professeur **David Békollè** pour avoir accepté de diriger ce travail. Vous m'avez toujours honoré de votre confiance durant tout ce temps en me conseillant et en me tenant par la main ; vous avez fait naître en moi l'envie de faire. Tout ce que je ferai en tant que chercheur ne se pourrait que grâce à mon apprentissage à vos côtés.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma très grande sympathie à **Abderrahman Iggidr**, ainsi qu'à **Philippe ADDA** qui durant mes divers stages de thèse auront toujours su m'apporter leur aide et leur soutien. Vous m'avez fait profiter durant toutes ces années de votre grande compétence scientifique tout cela dans un climat de confiance et d'amitié. Cette amicale collaboration restera pour moi un très bon souvenir.

Je remercie également tous mes enseignants de l'Université de Douala, de l'Université de Yaoundé I et de l' École Normale Supérieure de Yaoundé pour tous les enseignements et le suivi qu'ils m'ont apportés durant mes études de Licence, Maîtrise, D.E.A et ma formation de professeur des Lycées et collèges. Que cette thèse soit pour vous l'aboutissement

de ces efforts. Merci une fois de plus.

La préparation d'une thèse nécessite qu'on fasse régner autour de soi une ambiance conviviale, amicale et chaleureuse. J'exprime donc mon amitié à **Jean Claude Kamgang, Samuel Bowong, Jean Jules Tewa, Jean Luc Dimi, Abdoul Aziz Fall, Aboudramane Guiro, Diene Ngom**. Avec vous j'ai partagé de meilleurs moments à Metz et je tiens à vous remercier. Je n'oublie pas **Napoléon Bame** dont le décès pendant ma deuxième année de thèse m'aura beaucoup bouleversé. Que ton âme repose en paix. Je voudrai également penser à tous les membres du laboratoire **d'Analyse Classique (LAC) de l'Université de Yaoundé I (Cameroun)** : **Cyrille NANA, Jocelyn GONESSA, Edgar TCHOUNDJA, Virginie KONLACK, Jean Jules TEWA, ABDOU KOUCHEGAME, Yves ETOA, Dieudonné AGBOR, Alphonse MBA et David BÉKOLLÈ**. Avec vous j'ai eu des meilleurs moments et d'échanges d'expériences à Yaoundé.

Je pense également au Dr. **TANONKOU Guy Aimé** dont ses conseils et son assistance m'ont beaucoup aidé pendant mes séjours à Metz.

Je remercie également Monsieur **BONZI Kaka Bernard** professeur à l'université de Ouagadougou dont les conseils et remarques m'ont été très utiles lors de la rédaction de ma thèse.

Mes remerciements vont aussi au réseau sous régional d'Afrique Centrale de Modélisation Mathématique Informatique et Immunologie (**EPIMATH**) qui m'aura permis à travers plusieurs colloques, séminaires et conférences d'enrichir mes connaissances en modélisation mathématique.

Mes sincères remerciements à tous mes collègues du Lycée de Mfou et particulièrement mes collègues du département de mathématiques de la ville de Mfou (Cameroun).

Que pouvons nous faire de vivre sans amour ?

Je pense à ma petite famille, ma maman, mes cousins et cousines que cette thèse témoigne tout ce que vous n'avez cessé de m'apporter. Mes sincères remerciements au **Professeur Jean MAWHIN** de l'Université de Louvain la Neuve et **Professeur Jean Luc Gouzé** de l'INRIA Sophia Antipolis pour avoir accepté de rapporter cette thèse.

Dédicaces

Je dédie cette thèse

- À Dieu le Père pour son amour , sa bonté et sa gratitude. Merci Seigneur d'avoir illuminé mon chemin
- À Angèle, Pamela et Edgar MBANG ma petite famille que j'adore.

Résumé/Abstract

RESUME

Dans cette thèse, nous analysons certains modèles épidémiologiques comportant des retards distribués. Le phénomène du retard est omniprésent en biologie. Les équations différentielles avec retard constant discret encore appelées « lag »[?], ont été beaucoup étudiées. Cependant les retards distribués sont plus adaptés aux phénomènes biologiques. Nous entendons par retards distribués, des retards qui sont décrits par une fonction continue de densité de probabilité.

Les retards jouent un rôle important en biologie plus particulièrement en épidémiologie. Par exemple dans le cas d'une maladie infectieuse, le temps d'incubation c'est à dire le temps entre le moment où l'individu est infecté et celui où il transmet cette maladie joue un rôle important dans l'analyse de la transmission. Un autre exemple est celui des modèles intra-hôtes d'une infection. Un parasite a besoin d'envahir une cellule cible pour se reproduire. C'est le cas de *Plasmodium falciparum*, le parasite du paludisme qui envahit les globules rouges, ou le virus VIH dont les cellules cibles sont les lymphocytes CD^+4 . Quand le parasite rentre dans la cellule cible cela déclenche toute une cascade d'évènements qui aboutiront à la production de nouveaux parasites par bourgeonnement ou lyse de la cellule. (HIV, HBV, Paludisme). La production de nouveaux parasites n'est pas instantanée. Plus généralement le mouvement de quantité de matières d'un endroit à un autre prend du temps. Si l'on veut modéliser une injection de substance dans le flot sanguin, le temps d'apparition dans les capillaires introduit un retard. Les modèles étudiés dans cette thèse sont des modèles intra-hôtes avec retard. Les modèles intra-hôtes ont pour objectif de décrire la dynamique des différents niveaux d'étapes de parasites ainsi que leur interaction avec les cellules cibles du parasite. Pour les modèles biologiques les systèmes compartimentaux sont naturellement utilisés dans la modélisation. Le retard est modélisé par la fonction d'Erlang comme fonction de densité de probabilité. Les modèles intra-

hôtes de parasite avec retard peuvent aussi être vus comme les systèmes provenant des modèles $SE_1 \cdots E_n I$, où les E_i sont les classes latentes des infectés. Les classes latentes sont représentées par des chaînes linéaires parallèles de différentes longueurs qui sont insérées entre le compartiment des susceptibles et celui des infectieux. Dans cette thèse, nous utilisons quelques outils de la théorie du contrôle pour « **généraliser** » le « **linear chain trick** ». Nous calculons le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ pour ces systèmes considérés et nous établissons les résultats suivants :

- si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ les parasites disparaissent et l'équilibre sans parasite (PFE) est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif ;
- si $\mathcal{R}_0 > 1$ et avec une hypothèse supplémentaire , il existe un équilibre endémique (EE) qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif hormis l'axe des « susceptibles ». Ces résultats donnent une possibilité de relecture de certains modèles de parasites incluant le retard intracellulaire et d'étude de leur stabilité globale.

Comme application de ce résultat, nous reprenons et améliorons les résultats de Nelson et Perelson dans [60] sur les modèles intra-hôtes de l'infection au VIH.

ABSTRACT

In this thesis, we analyze certain epidemiologic models with delays. The phenomenon of delay is omnipresent in biology. The differential equations with constant discrete delay called by Jacquez « lag » have been much studied. However the distributed delays are adapted to many biology phenomena. By distributed delays, we mean delays described by a continuous probability density function. Indeed for example the incubation time for a germs is not constant. The delays are very important in biology particularly in epidemiologic. For example in the case of infectious disease the time of incubation is very important for the analysis of the transmission. The entrance of a parasite into a target-cell initiates a cascade of events that ultimately lead to the production of new parasites by the infected cell. The production of new parasites is not instantaneous. The models studied in this thesis are within-host models with delays. The objectives of within-host parasite models is to describe the dynamic of various stages of the parasites and their interaction with the host cells like red blood cells and the immunity effectors. the delay used in this thesis is the probability density functions of Erlang. The within-host parasite models with distributed delays can also be see as the systems arising from systems with parallel classes of different length of latently infected target cells $SE_1 \cdots E_n I$ where, E_i are latently infected classes. We used some tools of control theory to **“generalize”** the **“linear chain trick”**. We computed the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ for systems under consideration. We established the following results :

- if $\mathcal{R}_0 \leq 1$, the parasite is cleared and the parasite free equilibrium is global asymptotic stability on the positive orthant ;
- if $\mathcal{R}_0 > 1$ and with a sufficient condition is satisfied, we conclude to the global asymptotic stability of the endemic equilibrium.

In application, we improve the results of Nelson and Perelson in [60].

Chapitre 1

Introduction

1.1 Equation logistique et la notion de retard

De manière générale, les équations à retard apparaissent de plus en plus fréquemment dans la modélisation de l'évolution des populations. Les phénomènes « retard » s'observent également en physique, en mécanique des matériaux, dans la modélisation des chocs de particules, etc. Dans la plupart des situations de la physique ou de la mécanique, le retard est considéré comme petit et estimé sans effet qualitatif : il est donc le plus souvent ignoré. Dans l'étude des populations vivantes, la nécessité de tenir compte du retard s'est imposée progressivement : introduite en écologie par V. Volterra, elle a été étendue dans les années 70 à la biologie (prolifération de certains constituants du sang, Glass et Mackey [22]), production cellulaire, Arino et Kimmel [2], à la théorie des épidémies Yorke [79] et Cooke [11] et a, peu à peu, fait son chemin dans ces domaines. Dans le contexte des dynamiques des populations et de la biologie mathématique en général, nous citons le livre de Bellman et Cooke [3] dans lequel nous pouvons trouver les motivations pour étudier les systèmes à retard. Des motivations biologiques, pour modéliser et étudier théoriquement les systèmes à retard, peuvent être trouvées aussi dans les livres de May [51], de Smith [52] et Pielou [65]. Des exemples concrets de modèles à retard en biologie mathématique sont contenus dans les livres de Cushing [13], MacDonald [47] et Gopalsamy [23]. Nous citons aussi le livre de Hale [25] qui a poussé l'étude des équations à retard à un niveau très avancé.

L'introduction du retard dans un système ordinaire s'accompagne très généralement d'oscillations, les positions d'équilibres du système dynamique ordinaire ayant tendance à se déstabiliser sous l'effet du retard : voir Renshan [68], Kuang [41], Wright [78], Hutchinson [31], Cushing [14], [51]. En effet, le premier modèle de développement démographique

est introduit par Malthus

$$\frac{dx}{dt}(t) = \lambda x(t), \quad \lambda > 0 \quad (\text{équation Malthus}) \quad (1.1)$$

Il traduit l'accroissement exponentiel d'une population au cours du temps. Dans sa simplicité, il oublie en particulier que de nombreuses populations ont un plafond démographique imposé par les contraintes extérieures comme l'espace, les ressources, etc... Pour remédier à ce problème, un des moyens les plus simples est d'évaluer la capacité maximum K de la population et de remplacer le taux de croissance λ par une quantité qui sera d'autant plus petite que l'on s'approche de K . Encore une fois, le soucis de simplification amène à proposer le modèle suivant :

$$\frac{dx}{dt}(t) = r x(t) \left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) \quad (\text{équation logistique}) \quad (1.2)$$

Même si ce modèle paraît plus réaliste, il présente encore un défaut de principe. Ainsi, il se peut que la capacité maximale soit atteinte et même dépassée (situation que le modèle ne peut pas prévoir). Cette situation ne se manifeste qu'à travers l'apparition de problèmes, tels que l'apparition des maladies, le manque d'espace, le manque des ressources, etc. On peut déduire au moins une remarque intéressante : Le taux de croissance de la population à l'instant t dans l'équation logistique ne fait pas intervenir la taille de la population à cet instant mais il est fonction de la taille de la population précédente. Une traduction mathématique simple de ce qui précède est l'équation logistique retardée, connue aussi sous le nom de l'équation de Hutchinson suivante :

$$\frac{dx}{dt}(t) = r x(t) \left(1 - \frac{x(t-\tau)}{K}\right) \quad (\text{équation logistique avec retard}) \quad (1.3)$$

où r est le taux de croissance de la population, K est la capacité de charge du milieu et $\tau > 0$ est le retard.

L'équation de Hutchinson suppose que l'effet de régulation dépend de la population au temps $t - \tau$ plutôt qu'à l'instant t . Dans un modèle réaliste, l'effet du retard devrait être une moyenne distribuée sur tout le passé de la population ou sur une partie de ce passé (voir Kuang [41]). Ceci a comme conséquence une équation à retard distribué ou à retard infini. Le premier travail utilisant une équation à retard distribué est dû à Volterra. Ce travail fut ensuite étendu par Kostitzin [40]. Volterra ([75]) a utilisé un terme intégral où il a distribué le retard pour examiner l'effet cumulatif du taux de mortalité d'une espèce. Le modèle qui a été considéré est une équation intégro-différentielle

$$\frac{dx}{dt}(t) = r x(t) \left(1 - \frac{1}{K} \int_0^{+\infty} F(t-s) x(s) ds\right) \quad (1.4)$$

(équation logistique à retard distribué) où F représente le noyau retard, correspondant à une pondération du retard. Généralement, le noyau retard est normalisé de sorte que

$$\int_0^{+\infty} F(s) ds = 1$$

De cette façon, nous nous assurons que l'équilibre de l'équation sans retard demeure aussi un équilibre de l'équation avec retard. La fonction F peut prendre différentes formes suivant le phénomène réel à modéliser. Dans le cas où F est une distribution de Dirac avec une masse en un point τ , l'équation (1.4) prend la forme de l'équation (1.3).

Dans le cas général, le retard moyen est défini comme suit :

$$T = \int_0^{+\infty} s F(s) ds$$

Un noyau retard largement utilisé en modélisation de phénomènes biologiques (Voir par exemple MacDonald [47] ; Cushing [13]) est celui associé aux fonctions gamma :

$$F(s) = \alpha^{n+1} \frac{s^n}{(n+1)!} e^{-\alpha s}$$

où $\alpha > 0$ et $n \in \mathbb{N}$. Le retard moyen dans ce cas est $\frac{n}{\alpha}$.

Dans la suite, nous allons donner les motivations de notre travail dans l'analyse des modèles intra-hôtes de parasite avec retard.

1.2 Motivations

Les modèles intra-hôtes sont les modèles qui décrivent l'évolution d'un parasite (virus, protozoaires, bactéries)[60]. Les modèles intra-hôtes sont d'apparition récente. À notre connaissance un des tous premiers modèles intra-hôtes pour le paludisme a été proposé par Anderson May et Gupta en 1989 [1]. L'objectif des modèles intra-hôtes du paludisme est de décrire la dynamique des différents niveaux d'étapes du parasite et leur interaction avec les cellules hôtes que sont les globules rouges parasités et les effecteurs d'immunité. Ces modèles ont trois buts principaux :

1. expliquer les observations par les hypothèses biologiquement convaincantes, c'est à dire la diversité ou le mécanisme de régulation de la densité ;

2. prédire l'impact des interventions, c'est à dire l'utilisation des médicaments antipaludéens ;
3. estimer les paramètres cachés. Un de ces paramètres étant la taille de la population séquestrée des Plasmodium.

Dans l'ensemble, on peut dire que les modèles intra-hôtes du paludisme sont bâtis selon le modèle (Anderson May et Gupta [1]) sur les maladies infectieuses suivantes :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta m x \\ \dot{y} = \beta m x - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - u \beta m x \end{cases} \quad (1.5)$$

où,

- $x(t)$ désigne la concentration des globules rouges non infectés (RBC) en microlitre ;
- $y(t)$ désigne la concentration en globules rouges infectés (PRBC) en microlitre ;
- $m(t)$ la concentration de mérozoïtes libres dans le sang ;
- les paramètres μ_x , μ_y et μ_m sont respectivement les taux de disparition naturelle des globules rouges sains, des globules rouges parasités et les mérozoïtes libres. Le paramètre β est le taux de contact entre les globules rouges sains et les mérozoïtes.
- le terme quadratique $(-u\beta m x)$ qui apparaît dans la dynamique des parasites libres correspond à la disparition du parasite à l'intérieur de la cellule. Les globules rouges non parasités sont recrutés au taux constant Λ à partir de la moelle osseuse et ont une espérance de vie de $\frac{1}{\mu_x} \times$ jours. De la disparition d'un globule rouge parasité, résulte la libération d'un nombre moyen de r mérozoïtes. Ces mérozoïtes libres disparaissent ou envahissent de nouveaux les globules rouges.

En 2007 Jean Jules Tewa [73] dans sa thèse a étudié les modèles intra-hôtes de paludisme avec les différents stades de parasitémie des globules rouges. Le modèle étudié est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases}$$

où, x désigne la concentration des globules rouges sains dans le sang, y_i la concentration des globules rouges parasités de classe i , et m la concentration des mérozoïtes libres dans le sang. Dans ce modèle, les classes d'âges i correspondent aux différents niveaux d'évolution

des érythrocytes parasités, du jeune anneau au schizonte mûr. Le taux de transmission d'un compartiment i à un autre compartiment $i + 1$ est γ_i , et le taux de mortalité est μ_i . L'étape k est celle de la rupture de l'érythrocyte parasité, libérant ainsi r mérozoïtes qui envahissent instantanément les nouveaux érythrocytes (voir publication en annexe). Dans ce modèle, l'entrée d'un parasite dans une cellule provoque une cascade d'évènements qui repose sur la production de nouveaux parasites. Ceci suppose que le processus de production de nouveaux parasites après infiltration dans une cellule hôte se fait d'une manière instantanée. Ce qui biologiquement n'est pas réaliste. C'est pourquoi les modèles intra-hôtes avec retard ont été considérés. C'est la raison pour laquelle nous étudions le modèle suivant [60] :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = \beta \int_{-\infty}^t x(t - \tau) v(t - \tau) h(\tau) e^{-m\tau} d\tau - \mu_y y \\ \dot{v} = r \mu_y y - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (1.6)$$

où, x désigne la concentration des cellules saines ; y la concentration des cellules parasitées ; v la concentration des parasites et $h(\tau)$ la fonction densité de probabilité de retard. $h(\tau)$ peut être interprétée comme la probabilité qu'une cellule saine devienne infectée τ unités de temps après contact avec un parasite. Par le principe du « **general linear chain trick** », le système (1.6) peut s'écrire sous la forme :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = A y + \beta x v B \\ \dot{v} = C y - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (1.7)$$

Le système obtenu est un système d'équations différentielles ordinaires. Ce processus de conversion d'un système d'équations intégral-différentielles en un système d'équations différentielles ordinaires est appelé « The linear chain trick » voir [47].

Le recours à la méthode du « general linear chain trick » et à quelques outils de la théorie de contrôle, nous permet de transformer une équation intégral-différentielle avec retard (distribué) en un système d'équations différentielles ordinaires, pour l'étude duquel nous disposons déjà d'outils mathématiques efficaces. Dans la théorie de la réalisation, on montre que toute distribution continue peut se mettre sous la forme $h(\tau) = C e^{\tau A} B$.

h peut aussi s'écrire comme une combinaison convexe de distributions d'Erlang. On choisit la matrice A de telle sorte qu'elle soit Metzler. Comme h est une distribution continue, la matrice A est Metzler stable. Les outils de la théorie de la réalisation nous permettent

de fabriquer une telle matrice. Le modèle étudié étant d'origine biologique les vecteurs B et C sont positifs, de telle sorte que les variables d'états restent dans l'orthant positif.

Dans le cas où le retard distribué est représenté par une chaîne de compartiment, la matrice A et les vecteurs B et C ont la structure suivante :

$$A = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{bmatrix}$$

et

$$C = \gamma_k e_{end}(k)^T, \quad B = e_1(k)$$

Le vecteur $e_{end}(k)^T$ représente la transposée du dernier vecteur de la base canonique et $e_1(k)$ le premier vecteur de la base canonique de $\mathbb{R}^k$.

Si le retard dans le modèle est une combinaison convexe de fonctions gamma (Erlang), nous le représentons par un ensemble de chaînes linéaires parallèles. Le système obtenu est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \text{et pour } i = 1, \dots, q \\ \dot{y}_{1,i} = \pi_i \beta x v - \alpha_{1,i} y_{1,i}, \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i}, \\ \dots \\ \dot{y}_{k_i,i} = \gamma_{k_i-1,i} y_{k_i-1,i} - \alpha_{k_i,i} y_{k_i,i} \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^q \gamma_{k_i,i} y_{k_i,i} - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (1.8)$$

Avec les notations de MATLAB ou SCILAB ; par exemple $M = [E; F; G; H]$ est la matrice bloc

$$M = \begin{bmatrix} E & F \\ G & H \end{bmatrix},$$

le système (1.8) peut être réduit au système (1.7) où, A est une matrice diagonale bloc $n \times n$ avec $n = \sum_{i=1}^q k_i$;

$A = \text{diag}(A_1, \dots, A_q)$. La matrice bloc A_i ; $k_i \times k_i$ est définie par

$$A_i = \begin{bmatrix} -\alpha_{1,i} & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \gamma_{1,i} & -\alpha_{2,i} & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_{2,i} & -\alpha_{3,i} & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k_i-2,i} & -\alpha_k & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & \gamma_{k_i-1,i} & -\alpha_{k_i,i} \end{bmatrix} \quad (1.9)$$

Le vecteur B est un vecteur colonne de longueur n défini par

$$B = [\pi_1 e_1(k_1); \pi_2 e_1(k_2); \cdots; \pi_k e_1(k_q)]. \quad (1.10)$$

Les vecteurs $e_1(k_i)$ sont les premiers vecteurs de la base canonique de $\mathbb{R}^{k_i}$ ($i = 1, \dots, q$).

La matrice C est un vecteur ligne $1 \times n$ définie par

$$C = [\gamma_{k_1,1} e_{end}(k_1)^T, \gamma_{k_2,2} e_{end}(k_2)^T, \cdots, \gamma_{k_q,q} e_{end}(k_q)^T]. \quad (1.11)$$

Avec les vecteurs $e_{end}(k_i)^T$ qui sont la transposée du dernier vecteur de la base canonique de $\mathbb{R}^{k_i}$ ($i = 1, \dots, q$). Par suite, nous étudions la stabilité aux points d'équilibres des systèmes (1.6) et (1.8) sous certaines conditions sur le paramètre $\mathcal{R}_0$ qui est le nombre de reproduction de base.

Comme résultat, nous montrons que :

si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ le système (1.8) est globalement et asymptotiquement stable sur l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{n+2}$ au point d'équilibre sans parasite (PFE).

Si $\mathcal{R}_0 > 1$ le système (1.8) est globalement et asymptotiquement stable au point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v})$ (EE) moyennant l'hypothèse supplémentaire $u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_v$.

1.3 Description de la thèse

Le **chapitre 2** est tiré de [74](chapitre12, pp.185-210). Ce chapitre nous permet de préciser la notion de retard et la notion de temps de séjour. Pour la réalisation des fonctions densité de probabilité d'Erlang, nous utilisons les systèmes à compartiments. La fonction d'Erlang peut être interprétée comme la probabilité d'être dans un stade après un certain temps passé dans ce stade. Un compartiment est une quantité d'une certaine matière qui est cinétiquement homogène. Il peut être considéré comme un stade. Ce chapitre analyse la notion de « durée de stade » qui n'est autre que le temps passé dans un stade. Toutes les informations appropriées sur la durée de stade sont contenues dans une fonction appelée

« fonction de séjour ». C'est en effet, la probabilité d'être toujours dans un stade après un certain temps t passé dans ce stade. Cette notion est directement liée au retard que nous allons considérer le long de cette thèse. Nous étudions les fonctions d'Erlang et donnons une méthode de construction de cette fonction.

Dans le **chapitre 3**, nous faisons un bref rappel sur les systèmes compartimentaux. Ce chapitre décrit comment un retard arrive dans un système compartimental. Il explique comment analyser les systèmes compartimentaux avec retard. C'est l'un des chapitres source de notre inspiration dans la représentation des retards par les chaînes de compartiments. Par la suite nous donnons une approximation de toute distribution continue par une combinaison convexe de fonctions d'Erlang. C'est l'un des chapitres motivant notre travail.

Le **chapitre 4** est consacré au principe de conversion d'un système intégral-différentiel en un système d'équations différentielles ordinaires. Ce processus de conversion est couramment appelé « The linear chain trick ». Nous généralisons le « linear chain » avec les notions empruntées dans la théorie linéaire de contrôle. Ce chapitre fait l'objet d'un grand intérêt dans cette thèse, car nous l'utilisons pour faciliter l'étude de la stabilité aux points d'équilibre des modèles intra-hôtes de parasites avec retard.

Dans le **chapitre 5**, nous révisons quelques algorithmes de calcul du nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$. C'est un outil très important dans l'analyse de la stabilité des modèles épidémiologiques. Ce paramètre de bifurcation est souvent considéré comme un seuil. Nous terminons ce chapitre par quelques exemples de calcul dans certains modèles épidémiologiques.

Au **chapitre 6**, nous faisons une analyse globale de la stabilité de certains modèles intra-hôtes de parasite avec retard. C'est en effet, le résultat principal de ce travail. Ce chapitre est publié dans la revue « Mathematical Biosciences » en 2007.

En appendice nous rappelons quelques grands résultats en systèmes dynamiques et en théorie de mesure et intégration. Ces différents résultats sont exploités dans cette thèse. Les derniers documents en annexe sont les articles publiés dans les revues scientifiques.

Chapitre 2

La transition par les stades avec les distributions de longueurs arbitraires

2.1 Introduction

Ce chapitre que nous allons étudier est tiré du livre de Horst R. Thieme dans « Mathematics in population biology » publié en 2003 dans Princeton University Press [74].

La notion de retard est liée à la notion de temps passé dans un compartiment. Ce chapitre va analyser cette notion.

La vie se produit en plusieurs stades. La vie humaine est le stade entre la conception et la mort, clairement divisée en deux stades séparées par la naissance : l'enfance ; l'adolescence (jeunesse) ; l'âge adulte et la sénescence. Les maladies infectieuses prennent leur cours par les différents stades ; la période latente, la période infectieuse sans symptômes, la période infectieuse avec symptômes et souvent une période d'immunité. Avec quelques maladies comme le VIH/SIDA, la période infectieuse peut être davantage subdivisée selon la progression de la maladie. Pour utiliser les stades, la modélisation démographique et épidémiologique doit répondre aux questions suivantes :

combien de temps cela prend-t-il pour passer d'un stade à l'autre ? Qu'est-ce-que la durée moyenne et comment varie-t-elle ? Sachant que l'on est déjà à un stade pour un certain temps t ; combien de temps peut-on s'attendre rester à ce stade ? La réponse à cette dernière question est l'espérance moyenne de séjour restant. Quel est le nombre d'individus à ce stade (le contenu du stade) et le pourcentage d'habitant quittant « sortie » le stade lié au nombre d'individus entrant au stade « entrée » ? Souvent la transition de stade est modélisée à l'aide de la modélisation compartimentale (J.A.Jacquez [34]), c'est-à-dire que les individus sont supposés quitter le stade à une vitesse constante par

habitant. Cela mène aux distributions de stades de longueurs très spéciales, les distributions exponentielles, avec une caractéristique que la durée moyenne de séjour à un stade, l'espérance moyenne de séjour restant et l'écart - type de la durée à un stade sont toutes identiques à l'inverse du taux de sortie par habitant. Par individu, le taux de sortie entre les paramètres cruciaux qui décident du comportement qualitatif du système. Ces paramètres devront être interprétés en termes non mathématiques et généraux. Nous allons par la suite étudier la fonction d'Erlang qui est une fonction densité de probabilité.

2.2 La durée de stade

Une fois à un stade, on aimerait savoir pour combien de temps on va rester à ce stade? c'est-à-dire la durée de séjour à ce stade. En supposant que la vie est le stade, on aimerait savoir quel est en moyenne le temps restant à vivre. En supposant qu'un individu infecté est non actif, quel sera la durée moyenne dans cette phase pour être effectivement infectieux (c'est à dire capable de transmettre la maladie)? Quel est le temps moyen pour qu'un individu infectieux décède ou guéri de la maladie? La réponse à ces différentes questions est liée à la durée d'un stade. La durée d'infection varie suivant la maladie et chaque phase d'infection a un intervalle de temps. Une autre question que l'on peut se poser est de savoir quelles sont les chances de rester aussi longtemps que possible à un stade? La réponse à cette dernière question est contenue dans ce que nous allons appeler la fonction de séjour.

2.2.1 La fonction de séjour

Toutes les informations appropriées sur la durée de stade sont contenues dans une fonction

$$\mathcal{F} : [0, \infty) \longrightarrow [0, \infty),$$

où $\mathcal{F}(a)$ donne la probabilité d'être toujours à ce stade après a unités de temps que nous y soyons entrés.

Remarque 2.2.1 [74] *Dans le cas où le stade est la vie, $\mathcal{F}(a)$ donne la probabilité d'être toujours vivant à l'âge a . Dans ce cas $\mathcal{F}$ est parfois appelée la fonction de survie. Si nous considérons un stade arbitraire, nous appelons $\mathcal{F}$ la fonction de séjour dans ce stade. Si*

le stade n'est pas la vie, mais une certaine partie de vie, alors la variable a sera appelée l'âge dans le stade. Avec cette nouvelle appellation, le temps de séjour ou durée de stade peut être appelé l'âge de stade à la sortie. Si $\mathcal{F}$ est une fonction de survie, $\mathcal{F}(a)$ est le nombre d'individus né au même moment et qui reste toujours en vie jusqu'à l'âge a de stade.

$\mathcal{F}$ a deux propriétés évidentes :

- $\mathcal{F}(0) = 1$
- $\mathcal{F}$ est une fonction monotone décroissante.

Nous pouvons introduire la fonction $\mathcal{G}(a) = 1 - \mathcal{F}(a)$, $a \geq 0$. $\mathcal{G}(a)$ est la probabilité d'avoir déjà quitté le stade après a unités de temps. $\mathcal{G}$ peut aussi être considérée comme fonction de distribution de probabilité d'une variable de random décrivant la durée de stade. $\mathcal{G}$ a des propriétés suivantes :

- $\mathcal{G}(0) = 0$
- $\mathcal{G}$ est une fonction monotone croissante.

Si $0 \leq a \leq b$, alors $\mathcal{F}(a) - \mathcal{F}(b) = \mathcal{G}(b) - \mathcal{G}(a)$ est la probabilité de quitter le stade dans l'intervalle $[a, b]$.

$\mathcal{F}$ et $\mathcal{G}$ ne sont pas nécessairement des fonctions continues. $\mathcal{F}$ et $\mathcal{G}$ étant monotones, leurs limites existent,

$$\mathcal{F}(a+) = \lim_{t \rightarrow a+} \mathcal{F}(t), \quad \mathcal{F}(a-) = \lim_{t \rightarrow a-} \mathcal{F}(t)$$

La monotonie de $\mathcal{F}$ implique aussi que $\mathcal{F}(\infty) = \lim_{a \rightarrow \infty} \mathcal{F}(a)$ existe. Si $\mathcal{F}(\infty) = 0$ tout le monde quitte le stade éventuellement ; si $\mathcal{F}(\infty) > 0$, il est possible de rester à ce stade pour toujours.

Introduisons maintenant l'âge maximum de stade c (durée maximum de stade, temps de séjour maximum) comme suit :

Si $\mathcal{F}(a) > 0$ pour tout $a \geq 0$, alors $c = \infty$; en d'autres termes c est l'unique nombre déterminé tel que $\mathcal{F}(a) > 0$ pour tout $a \in [0, c)$ et $\mathcal{F}(a) = 0$ pour tout $a > c$.

2.2.2 Temps de séjour moyen, espérance de vie

[74] Pour déterminer le temps moyen de séjour à un stade, supposons premièrement que nous avons un temps maximum de séjour c . On choisit $b > c$ et une partition : $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_{n+1} = b$ tel que $t_{j+1} - t_j$ est petit pour tout j .

Ainsi $P_j = \mathcal{F}(t_j) - \mathcal{F}(t_{j+1})$ donne la probabilité de quitter le stade dans l'intervalle de

temps de t_j à t_{j+1} . Dans ce cas le temps de séjour est un nombre s_j pris entre t_j et t_{j+1} .
Notons que $\sum_{j=0}^n P_j = \sum_{j=0}^n \mathcal{F}(t_j) - \sum_{j=0}^n \mathcal{F}(t_{j+1}) = \mathcal{F}(0) - \mathcal{F}(b)$.

Si les différences $t_{j+1} - t_j$ sont très petites, le temps de séjour moyen est défini par :

Définition 2.2.1 [74] : on appelle temps de séjour moyen, (espérance de vie) le nombre réel noté D tel que :

$$D = \sum_{j=0}^n s_j P_j = \sum_{j=0}^n s_j [\mathcal{F}(t_j) - \mathcal{F}(t_{j+1})]. \quad (2.1)$$

Mais $\mathcal{F}(t_{n+1}) = \mathcal{F}(b) = 0$;

ainsi $D = s_0 \mathcal{F}(0) + \sum_{j=0}^{n-1} \mathcal{F}(t_{j+1})(s_{j+1} - s_j)$ avec $t_{j+1} \in [s_j, s_{j+1}]$.

Si $s_n = b$ et $s_0 = 0$, les points s_j forment une partition de l'intervalle $[0, b]$. Par ailleurs en introduisant les notations $s_{-1} = 0$ et $s_{n+1} = b$ ou $t_{n+1} = b$, on peut écrire,

$$D = \sum_{j=0}^n s_j p_j = \sum_{j=-1}^n \mathcal{F}(t_{j+1})(s_{j+1} - s_j).$$

Si les différences $t_{j+1} - t_j$ tendent vers 0 pour tout j , alors on fait la différence $s_{j+1} - s_j$ et la somme $\sum_{j=-1}^n \mathcal{F}(t_{j+1})(s_{j+1} - s_j)$ converge vers l'intégrale de Riemann

$$D := \int_0^b \mathcal{F}(t) dt = \int_0^\infty \mathcal{F}(a) da. \quad (2.2)$$

D est encore appelée le temps de séjour moyen dans le stade ou durée moyenne de stade ou âge moyen de sortie du stade. L'intégrale (2.2) existe comme une intégrale impropre de Riemann car $\mathcal{F}$ est monotone et $\mathcal{F}(a) = 0$ pour tout $a \geq b > c$.

Puisque les partitions sont fines, la somme (2.1) converge vers une intégrale de Stieltjes,

$$D := - \int_0^b t d\mathcal{F}(t).$$

La relation (2.2) peut être étendue au cas $c = \infty$ en prenant l'intégrale impropre de Riemann ou l'intégrale de Lebesgue sur $[0, \infty)$.

Supposons maintenant que $c = \infty$ et $\mathcal{F}(\infty) = 0$. Nous définissons alors une famille de fonctions de séjours $\mathcal{F}_\alpha$, $\alpha > 0$, par :

$$\mathcal{F}_\alpha(a) = \begin{cases} \mathcal{F}(a) & ; 0 \leq a < \alpha \\ 0 & ; a \geq \alpha \end{cases}$$

Pour la fonction de séjour $\mathcal{F}_\alpha$, le temps de séjour moyen correspondant est donné par :

$$D_\alpha = \int_0^\infty \mathcal{F}_\alpha(a) da = \int_0^\alpha \mathcal{F}(a) da.$$

Si $\mathcal{F}_\alpha(a) \rightarrow \mathcal{F}(a)$ quand $\alpha \rightarrow \infty$ uniformément dans $a \geq 0$, D est défini par :

$$D = \lim_{\alpha \rightarrow \infty} D_\alpha = \lim_{\alpha \rightarrow \infty} \int_0^\alpha \mathcal{F}(a) da = \int_0^\infty \mathcal{F}(a) da$$

Nous supposons que cette limite existe ; ce qui implique $\mathcal{F}(\infty) = 0$ comme nous l'avons supposée au départ.

Proposition 2.2.1 [74] *Si f est une fonction continue sur $[0, \infty)$ et f ou $\mathcal{F}$ sont à support compact ,*

$$\sum_{j=0}^n f(s_j) P_j \longrightarrow - \int_0^\infty f(t) d\mathcal{F}(t) = - \int_0^\infty f(t) \mathcal{F}(dt).$$

L'intégrale $-\int_0^\infty f(t) d\mathcal{F}(t)$ est une intégrale Riemann Stieltjes et l'intégrale $-\int_0^\infty f(t) \mathcal{F}(dt)$ est une intégrale de Lebesgue Stieltjes avec $\mathcal{F}(dt)$ étant l'intégration avec la mesure de Lebesgue Stieltjes associée avec $-\mathcal{F}$ (voir appendice lemme A.2.1).

Remarque 2.2.2 [74] *L'intégrale de Lebesgue Stieltjes est aussi définie, si f est une mesure de Borel et bornée.*

Proposition 2.2.2 [74]

1. *Si $\mathcal{F}$ est continue et dérivable,*

$$-\int_0^\infty f(t) d\mathcal{F}(t) = -\int_0^\infty f(t) \mathcal{F}'(t) dt.$$
2. *Si $\mathcal{F}$ est continûment dérivable, on a par la formule d'intégration par parties*

$$-\int_0^\infty f(t) d\mathcal{F}(t) = f(0) + \int_0^\infty f'(t) \mathcal{F}(t) dt.$$

Ainsi le temps moyen dans un stade est donnée par :

$$D = \int_0^\infty \mathcal{F}(t) dt = - \int_0^\infty t d\mathcal{F}(t) \text{ si } \mathcal{F}(\infty) = 0$$

La variance du temps de séjour, moment et moment central

Pour déterminer la variance V du temps de séjour, nous supposons d'abord que l'âge maximum de stade est fini et nous choisissons $b \geq 0$ quelconque tel que $\mathcal{F}(a) \geq 0$ pour

tout $a \geq b$.

Considérons maintenant la somme suivante :

$$\sum_{j=0}^n (s_j - D)^2 P_j = \sum_{j=0}^n (s_j - D)^2 (\mathcal{F}(t_j) - \mathcal{F}(t_{j+1})).$$

L'expression ci-dessus nous rappelle la notion de variance avec une partition $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_{n+1} < \infty$, avec P_j la probabilité de quitter le stade entre t_j et t_{j+1} et s_j est un nombre de l'intervalle $[t_j, t_{j+1}]$. Ainsi :

Définition 2.2.2 [74] *La variance de temps de séjour est donnée par l'intégrale de Stieltjes*

$$V = - \int_0^\infty (a - D)^2 d\mathcal{F}(a) \quad (V \geq 0).$$

En intégrant par parties :

$$0 \leq V = 2 \int_0^\infty a \mathcal{F}(a) da - D^2. \quad (2.3)$$

Le n^{ieme} moment central du temps de séjour est donnée par :

$$C_n = - \int_0^\infty t^n d\mathcal{F}(t) = n \int_0^\infty t^{n-1} \mathcal{F}(t) dt = - \int_0^\infty (t - D)^n d\mathcal{F}(t).$$

Il est clair que $C_2 = V$.

2.3 Le temps de séjour restant et son espérance

Nous supposons que l'on soit resté à un stade jusqu'à l'âge a de ce stade. Quel est le temps que l'on peut espérer rester à ce stade ? La réponse à cette question est la durée moyenne de séjour restant à l'âge a de ce stade et notée $D(a)$.

D'une manière similaire comme pour la durée moyenne, on peut calculer le temps pendant lequel on peut toujours espérer rester à un stade ; sous la condition que l'on est déjà resté a unités de temps à ce stade. La probabilité d'être encore à ce stade au temps $a + t$, pourvu que l'on soit toujours à ce stade au temps a , est donnée par :

$$\mathcal{F}(t/a) = \frac{\mathcal{F}(a + t)}{\mathcal{F}(a)} \quad 0 \leq a \leq c, \quad t \geq 0. \quad (2.4)$$

Nous posons $\mathcal{F}(t/a) = 0$ où $a \geq c$, $t \geq 0$ et $\mathcal{F}(0/a) = 1$, $a \geq c$.

Notons que pour fixer, mais arbitrairement $a \geq 0$, $\mathcal{F}(\cdot/a)$ a les propriétés de la fonction

de séjour $\mathcal{F}(0/a) = 1$ et $\mathcal{F}(\cdot/a)$ est une fonction décroissante. Cependant $\mathcal{F}(\cdot/a)$ est une fonction de séjour pour le sous-stade du stade original qui commence au temps a . C'est en effet la probabilité d'être encore dans le sous-stade de l'état original qui commence au stade à l'âge a .

D'une façon analogue, sous les hypothèses citées ci-dessus, la durée moyenne du séjour restant dans le stade à l'âge a peut être déterminée par :

$$D(a) = \int_0^\infty \mathcal{F}(t/a) dt$$

En utilisant la définition de $\mathcal{F}(\cdot/a)$ dans la relation (2.4) :

$$D(a) = \int_0^\infty \frac{\mathcal{F}(t+a)}{\mathcal{F}(a)} dt = \frac{1}{\mathcal{F}(a)} \int_0^\infty \mathcal{F}(a+t) dt. \quad (2.5)$$

Ainsi $D(a) = \frac{1}{\mathcal{F}(a)} \int_a^\infty \mathcal{F}(t) dt$ $0 \leq a < c$; par suite $D(a) = 0$ pour $a \geq c$; $D(0) = D$.

Remarque 2.3.1 [74] Si $\mathcal{F}$ est décroissante, de la relation (2.5) on a :

$$\mathcal{F}(a)(a-s) \leq \mathcal{F}(s)D(s) - \mathcal{F}(a)D(a) \leq \mathcal{F}(s)(a-s); \quad 0 \leq a < c. \quad (2.6)$$

Ceci implique $D(a) + a$ est une fonction croissante en $a \geq 0$ et de la relation (2.7) pour $s = 0$, on a :

$$\frac{D-a}{\mathcal{F}(a)} \leq D(a) \leq \frac{D}{\mathcal{F}(a)} - a. \quad (2.7)$$

Proposition 2.3.1 [74] Supposons que $c = \infty$, les assertions suivantes sont équivalentes :

1. $D(a)$ est une fonction bornée en $a \in [0, \infty)$;
2. $\frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)}$ tend vers 0 quand t tend vers ∞
3. Il existe $\epsilon > 0$, $M \geq 0$ tel que $\mathcal{F}(t/a) \leq M \exp(-\epsilon t)$ pour tout t , $a \geq 0$

Preuve :

1) $\implies$ 2)

Soit K une borne supérieure de $D(a)$; $a \geq 0$. Alors si $\mathcal{F}$ est décroissante, on a :

$$K \geq \frac{\int_a^{a+t} \mathcal{F}(r) dr}{\mathcal{F}(a)} \geq t \frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)},$$

c'est-à-dire,

$$\frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)} \leq \frac{K}{t},$$

or $\frac{K}{t}$ tend vers 0 quand t tend vers ∞ , $a \geq 0$.

2) $\implies$ 3)

Soit $t > 0$ définissons $\alpha(t) := \sup_{a \geq 0} \frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)}$.

Supposons que $\frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)}$ tend vers 0 quand t tend vers $+\infty$ uniformément dans $[a, +\infty)$ alors, il existe $t_0 > 0$ tel que :

$$\alpha(t_0) < 1.$$

Soit $n \in \mathbb{N}$, alors

$$\frac{\mathcal{F}(a + (n+1)t_0)}{\mathcal{F}(a)} = \frac{\mathcal{F}(a + nt_0 + t_0)}{\mathcal{F}(a + nt_0)} \frac{\mathcal{F}(a + nt_0)}{\mathcal{F}(a)} \leq \alpha(nt_0) \alpha(t_0) \quad \forall a \geq 0.$$

En utilisant la définition de α , on a :

$$\alpha((n+1)t_0) \leq \alpha(t_0) \alpha(nt_0) \quad \forall n \in \mathbb{N}.$$

Ainsi,

$$\alpha(nt_0) \leq (\alpha(t_0))^n.$$

Posons $\epsilon = -\frac{1}{t_0} \ln \alpha(t_0)$.

Soit $t > 0$, alors il existe $n \in \mathbb{N}$ tel que $t = nt_0 + v$ où $v \in [0, t_0)$;

alors si $\mathcal{F}$ est décroissante et $t \geq nt_0$.

$$\frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)} \leq \frac{\mathcal{F}(a+nt_0)}{\mathcal{F}(a)} \leq \alpha(nt_0) \leq \alpha(t_0)^n$$

or $(\alpha(t_0))^n = \exp(n \ln(\alpha(t_0)))$, comme $\ln(\alpha(t_0)) = -\epsilon t_0$, on déduit

$$\frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)} \leq \frac{\mathcal{F}(a+nt_0)}{\mathcal{F}(a)} \leq \exp(-n\epsilon t_0) = \exp(-\epsilon t) \exp(\epsilon v) \leq \exp(-\epsilon t) \exp(\epsilon t_0).$$

En posant $M = \exp(\epsilon t_0)$; on a $\frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)} \leq M \exp(-\epsilon t)$.

3) $\implies$ 1)

$$D(a) = \frac{\int_0^\infty \mathcal{F}(a+t)dt}{\mathcal{F}(a)}$$

on a :

$$\frac{\mathcal{F}(a+t)}{\mathcal{F}(a)} \leq M \exp(-\epsilon t) \implies \frac{\int_0^\infty \mathcal{F}(a+t)dt}{\mathcal{F}(a)} \leq \frac{M}{\epsilon}.$$

Soit maintenant $u(a) = \mathcal{F}(a)D(a)$ on a, $u'(a) = -\mathcal{F}(a) = -\frac{u(a)}{D(a)} \implies \frac{u'(a)}{u(a)} = -\frac{1}{D(a)}$.

C'est à dire $u(a) = u(0) \exp\left(-\int_0^a \frac{ds}{D(s)}\right)$.

Remarque 2.3.2 *L'expression suivante donne une relation entre la fonction de séjour et le séjour restant attendu.*

$$\mathcal{F}(a) = \frac{D(0)}{D(a)} \exp\left(-\int_0^a \frac{ds}{D(s)}\right), \quad 0 \leq a < c.$$

Notons que toute fonction $D : [0, \infty) \longrightarrow [0, \infty)$ ne vérifie pas toujours la relation ci-dessus. De la relation (2.7) nous savons que $D(a) + a$ est nécessairement une fonction décroissante en a .

Proposition 2.3.2 [74] *Soit $D : [0, \infty) \longrightarrow [0, \infty)$ et $\mathcal{F}$ définie dans la remarque 2.2.1 :*

(a) *Supposons D dérivable, alors $\mathcal{F}$ est monotone décroissante, si et seulement si $D'(a) + 1 \geq 0$ pour tout $a \in (0, c)$.*

(b) *Supposons D continue sur $[0, c)$. Alors $\mathcal{F}$ est monotone décroissante si $D(a) + a$ est une fonction monotone croissante sur $[0, c)$*

Preuve :

(a) Supposons D dérivable.

On a :

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(a) &= \frac{D(0)}{D(a)} \exp\left(-\int_0^a \frac{ds}{D(s)}\right) \\ \ln \mathcal{F}(a) &= \ln D(0) - \ln D(a) + \ln\left(\exp - \int_0^a \frac{ds}{D(s)}\right) \\ &= \ln D(0) - \ln D(a) - \int_0^a \frac{ds}{D(s)} \end{aligned}$$

$$\frac{\mathcal{F}'(a)}{\mathcal{F}(a)} = -\frac{D'(a)}{D(a)} - \frac{1}{D(a)} = -\frac{D'(a) + 1}{D(a)}.$$

Donc, $\mathcal{F}$ monotone décroissante si et seulement si $D'(a) + 1 \geq 0$ pour tout $a \in (a, c)$.

(b) Définissons $D_k(a) = k \int_a^{a+\frac{1}{k}} D(s)ds = \int_0^1 D(a + \frac{s}{k})ds$ et notons que $D_k \rightarrow D(a)$ quand $k \rightarrow \infty$ uniformément pour tout a dans l'intervalle $[0, c)$.

$$\begin{aligned} D'_k(a) + 1 &= k \left[D(a + \frac{1}{k}) - D(a) + \frac{1}{k} \right] \\ &= k \left[(D(a + \frac{1}{k}) + a + \frac{1}{k}) - (D(a) + a) \right] \geq 0. \end{aligned}$$

Si $D(a) + a$ est croissante sur $a \geq 0$, $D'_k(a) + 1 \geq 0$. Alors la fonction $\mathcal{F}_k$ est liée à D_k via la formule dans la remarque 2.3.2 et monotone décroissante. Si $\mathcal{F}_k$ converge vers $\mathcal{F}$, alors $\mathcal{F}$ a les mêmes propriétés que $\mathcal{F}_k$.

Espérance moyenne de séjour restant

Pour déterminer l'espérance moyenne de séjour restant E , nous faisons la moyenne des séjours restants attendus $D(a)$ sur tout le stade à l'âge a . Si la probabilité d'être toujours dans le stade à l'âge a est $\mathcal{F}(a)$, on a :

$$E = \frac{\int_0^\infty D(a)\mathcal{F}(a)da}{\int_0^\infty \mathcal{F}(a)da} = \int_0^\infty \frac{D(a)}{D(0)}\mathcal{F}(a)da. \quad (2.8)$$

De la relation 2.8, il suit que :

$$\int_0^\infty (a - E)\mathcal{F}(a)da = 0.$$

En substituant $D(a)$ de la relation (2.5) et en inter-changeant l'ordre d'intégration, nous obtenons la formule suivante pour l'espérance moyenne de séjour restant,

$$E = \frac{\int_0^\infty \left(\int_0^t 1da \right) \mathcal{F}(t)dt}{D(0)} \frac{\int_0^\infty a\mathcal{F}(a)da}{D(0)} = \frac{\int_0^\infty a\mathcal{F}(a)da}{\int_0^\infty \mathcal{F}(a)da}. \quad (2.9)$$

La relation (2.8) et la remarque 2.2.1 révèlent une autre définition de l'espérance moyenne de séjour restant qui est la moyenne de séjour restant attendu.

$$E = \int_0^c \exp\left(-\int_0^a \frac{1}{D(s)}ds\right)da.$$

La relation (2.3) implique la relation suivante entre la moyenne et la variance de la durée de stade et le séjour restant attendu :

$$V = D(2E - D) \quad (2.10)$$

par suite,

$$2\frac{E}{D} = 1 + \frac{V}{D^2},$$

soit,

$$V - D^2 = 2D(E - D).$$

D'où $V - D^2$ et $(E - D)$ ont le même signe.

Proposition 2.3.3 [74]

- (a) Soit $c < \infty$, alors $D(a) \leq c - a$ pour $0 \leq a < c$
- (b) $\frac{D}{2} \leq E \leq \frac{c}{2}$

Preuve :

(a) Soit $0 < a < c$, si $\mathcal{F}$ est monotone croissante,

$$D(a) = \frac{\int_a^c \mathcal{F}(r) dr}{\mathcal{F}(a)} \leq (c - a) \frac{\mathcal{F}(a)}{\mathcal{F}(a)}.$$

(b) De la relation (2.9) et (2.10) on a :

$$E \leq \frac{\int_0^c (c - a) \mathcal{F}(a) da}{\int_0^c \mathcal{F}(a) da} = c - E,$$

ainsi,

$$E \leq \frac{c}{2}$$

De la relation (2.10), comme $V \geq 0$, on a, $\frac{D}{2} \leq E$.

2.4 Durée de stade constante

Il y a deux hypothèses sur la durée de vie dans un stade largement utilisées dans la littérature, la première est qu'elle est constante et la deuxième qu'elle est exponentiellement distribuée. Ici nous considérons une généralisation faible de la première hypothèse, à savoir :

$$\mathcal{F}(a) = \begin{cases} 1 & ; a = 0 \\ p & ; 0 < a < c \\ 0 & ; a \geq c \end{cases}$$

où $p \in [0, 1]$. Pour $a = c$, $\mathcal{F}(a)$ peut prendre n'importe quelle valeur entre 0 et p .

Si $p = 1$, tout le monde quitte le stade à l'âge c de stade. Dans ce cas $\mathcal{F}$ est appelée fonction de séjour à pas.

Si $p = 0$, chacun quitte le stade immédiatement après qu'il soit entré.

Si $p \in (0, 1)$, soit on quitte le stade immédiatement après être entré (ceci arrive avec une probabilité $1 - p$) soit on quitte le stade exactement si possible au temps maximum c (avec une probabilité p).

De la relation (2.5), on a :

$$D(a) = \begin{cases} pc & ; a = 0 \\ c - a & ; 0 < a < c \\ 0 & ; a \geq c. \end{cases}$$

De la relation (2.9), nous obtenons que $E = \frac{c}{2}$.

Ainsi nous avons les relations $D = pc$; $E = \frac{c}{2} = \frac{D}{2p}$.

Il est clair qu'en prenant $p \in (0, 1]$, $\frac{E}{D} = \frac{1}{2p}$ peut prendre n'importe quelle valeur entre $\frac{1}{2}$ et l'infini. Cette relation caractérise les durées de stade constantes.

Proposition 2.4.1 [74] (a) Si la durée de stade maximum c est finie et l'espérance moyenne de séjour restant satisfait $E = \frac{c}{2}$, alors $\mathcal{F}$ est constante sur $(0, c)$.

(b) Si $E = \frac{D}{2}$, alors la durée de stade maximum est finie et égale à D , $\mathcal{F}(a) = 1$ pour tout $a > D$.

Preuve :

(a) Si $E = \frac{1}{2}c$, de la relation

$$\int_0^\infty (a - E) \mathcal{F}(a) da = 0,$$

on a :

$$0 = \int_0^c (a - \frac{1}{2}c) \mathcal{F}(a) da = \int_0^{\frac{c}{2}} (a - \frac{1}{2}c) \mathcal{F}(a) da + \int_{\frac{c}{2}}^c (a - \frac{1}{2}c) \mathcal{F}(a) da.$$

Par ailleurs en posant $u = \frac{1}{2}c - a$, on a :

$$\int_0^{\frac{c}{2}} (a - \frac{1}{2}c) \mathcal{F}(a) da = \int_0^{\frac{c}{2}} u \mathcal{F}(\frac{1}{2}c - u) du.$$

De même en posant $u = a - \frac{1}{2}c$, on a :

$$\int_{\frac{c}{2}}^c (a - \frac{1}{2}c) \mathcal{F}(a) da = \int_0^{\frac{1}{2}c} u \mathcal{F}(u + \frac{1}{2}c) du.$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} \int_0^{\frac{c}{2}} (a - \frac{1}{2}c) \mathcal{F}(a) da + \int_{\frac{c}{2}}^c (a - \frac{1}{2}c) \mathcal{F}(a) da &= \int_0^{\frac{c}{2}} a \mathcal{F}(\frac{1}{2}c - a) da + \int_0^{\frac{1}{2}c} a \mathcal{F}(a + \frac{1}{2}c) da \\ &= \int_0^{\frac{1}{2}c} a (\mathcal{F}(\frac{1}{2}c + a) - \mathcal{F}(\frac{1}{2}c - a)) da \\ &= 0 \end{aligned}$$

Mais la fonction $\mathcal{F}(\frac{1}{2}c + a) - \mathcal{F}(\frac{1}{2}c - a)$ est négative ou nulle et monotone décroissante de plus l'intégrale ci-dessus étant nulle, ceci implique :

$$\mathcal{F}(\frac{1}{2}c + a) - \mathcal{F}(\frac{1}{2}c - a) = 0 \text{ pour tout } a \in (0, \frac{1}{2}c).$$

En utilisant encore la monotonie de $\mathcal{F}$, on conclut que $\mathcal{F}$ est constante sur $a \in (0, c)$.

(b) Si $D = \frac{1}{2}E$, alors la variance de la durée de stade, V , est nulle par la relation 2.10. Intuitivement, ceci veut dire que la durée de stade est constante et fixée. Soit la fonction $\phi(x)$ définie par :

$$\phi(x) = - \int_x^\infty (a - D)^2 d\mathcal{F}(a).$$

Alors, $\phi(0) = V = 0$. Puisque la fonction $(a - D)^2$ est positive ou nulle et $\mathcal{F}$ est monotone décroissante, la quantité $-(a - D)^2 d\mathcal{F}(a) \geq 0$ et

$$0 = - \int_0^\infty (a - D)^2 d\mathcal{F}(a) \geq - \int_x^\infty (a - D)^2 d\mathcal{F}(a) \geq 0.$$

Par conséquent $\phi(x) = 0$ pour tout $x \geq 0$. En intégrant par parties, ceci implique

$$0 = (x - D)^2 \mathcal{F}(x) + 2 \int_x^\infty (a - D) \mathcal{F}(a) da.$$

Pour $x \geq D$, ceci implique $(x - D)^2 \mathcal{F}(x) \leq 0$, ainsi $\mathcal{F}(x) = 0$ pour tout $x > D$. De la relation 2.2,

$$D = \int_0^D \mathcal{F}(a) da,$$

c'est -à -dire,

$$0 = \int_0^D (1 - \mathcal{F}(a)) da.$$

Puisque la fonction $1 - \mathcal{F}$ est positive ou nulle et croissante, ceci implique $1 = \mathcal{F}(a)$ pour tout $a \in (0, D)$.

2.5 Taux de sortie par habitant (taux de mortalité)

La probabilité conditionnelle de sortir du stade dans l'intervalle entre l'âge a et l'âge $a + h$ de stade sous la condition d'être toujours dans le stade à l'âge a est :

$$\frac{\mathcal{F}(a) - \mathcal{F}(a + h)}{\mathcal{F}(a)} = 1 - \mathcal{F}(a|h).$$

Si $\mathcal{F}$ est dérivable en a , alors :

$$\mu(a) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \frac{\mathcal{F}(a) - \mathcal{F}(a + h)}{\mathcal{F}(a)} = -\frac{\mathcal{F}'(a)}{\mathcal{F}(a)} = -\frac{d}{da} \ln \mathcal{F}(a) \quad (2.11)$$

et peut être interprétée comme le taux de sortie (par individu) à l'âge a de stade. Nous pouvons réécrire la relation (2.11) comme suit :

$$\mathcal{F}'(a) = -\mu(a)\mathcal{F}(a).$$

Si $\mathcal{F}$ est différentiable sur $(0, c)$, nous pouvons écrire $\mathcal{F}$ en fonction de μ comme suit :

$$\mathcal{F}(a) = \exp\left(-\int_0^a \mu(s)ds\right), 0 < a < c. \quad (2.12)$$

Si $0 \leq b < c$ et $\mathcal{F}$ dérivable sur (b, c) , nous obtenons de la relation (2.4) :

$$\mathcal{F}(t|a) = \exp\left(-\int_a^{a+t} \mu(s)ds\right) = \exp\left(-\int_0^t \mu(a+s)ds\right), b < a < c, t \geq 0, a+t < c. \quad (2.13)$$

$\mathcal{F}$ dérivable sur (b, c) si et seulement si le séjour restant attendu $D(\cdot)$ est dérivable, ceci d'après la remarque 2.3.2 et de la relation (2.5), on a :

$$D(a) = \int_0^{c-a} \exp\left(-\int_0^t \mu(a+s)ds\right), \mu(a) = -\frac{D'(a) + 1}{D(a)}, 0 \leq a \leq c. \quad (2.14)$$

Proposition 2.5.1 [74] Soit $b \in [0, c)$.

(a) Supposons que $\mathcal{F}$ soit dérivable sur $[0, b)$ et $D(\cdot)$ croissante et concave (ie $-D(\cdot)$ convexe) sur $[0, b)$. Alors μ est décroissante sur $[0, b)$.

(b) Supposons que $\mathcal{F}$ est dérivable sur (b, c) et que μ est croissante sur (b, c) . Alors $D(a)$ est décroissante en $a \in (b, c)$.

(c) Supposons que $c = \infty$ et μ est décroissante sur (b, ∞) . Alors D est croissante sur (b, ∞) .

Preuve

(a) De la relation (2.4), on conclut que μ est décroissante sur $[0, b)$.

(b) Des relations (2.5) et (2.14) on a :

$$D(a) = \int_0^{c-a} \mathcal{F}(t|a) dt = D(a) = \int_0^{c-a} \exp\left(-\int_0^t \mu(a+s) ds\right) dt.$$

Soit maintenant $b \leq a \leq v \leq c$. Alors,

$$D(a) \geq \int_0^{c-v} \exp\left(-\int_0^t \mu(a+s) ds\right) dt.$$

Or $\mu(a+s) \leq \mu(s+v)$ quand $0 < s \leq t \leq c-v$ car μ est croissante, ainsi

$$D(a) \geq \int_0^{c-v} \exp\left(-\int_0^t \mu(a+s) ds\right) dt = D(v).$$

La preuve de (c) est identique à celle de (b).

Proposition 2.5.2 [74] (a) Supposons que $\mathcal{F}$ est dérivable sur $(0, c)$ et que μ est croissante sur l'intervalle $(0, c)$. Alors $E \leq D$.

(b) Supposons que $c = \infty$ et μ décroissante sur $(0, \infty)$. Alors $E \geq D$.

Preuve :

(a) Il vient de la proposition 2.5.1 que $D(a) \leq D(0) = D$ et de la relation (2.8) on a $E \leq D$.

(b) Supposons que $c = \infty$ et μ décroissante sur $(0, \infty)$ on a $D(a) \geq D(0) = D$ c'est-à-dire $E \geq D$.

2.6 Durée de stade exponentiellement distribuée

Si nous supposons que le taux de sortie μ par individu dans le stade est constant, alors la durée de stade $\mathcal{F}$ est $\mathcal{F}(a) = \exp(-\mu a)$. La durée de stade est donc exponentiellement

distribuée.

Par suite, on a $\mathcal{F}(a)\mathcal{F}(s) = \mathcal{F}(a+s)$ qui peut s'écrire en terme de fonction de séjour conditionnelle $\mathcal{F}(s|a) = \mathcal{F}(s)$ pour tout $a, s \geq 0$. C'est à dire la probabilité de rester plus longtemps dans le stade est indépendante de l'âge de stade présent.

En réalité, l'inverse est aussi vrai. Si $\mathcal{F}(a)\mathcal{F}(s) = \mathcal{F}(a+s)$ pour tout $a, s \geq 0$, alors soit $\mathcal{F}(a) = 0$ pour tout $a \geq 0$ ou soit il existe $\mu \in \mathbb{R}$ tel que $\mathcal{F}(a) = \exp(-\mu a)$. Si le taux de sortie μ est une constante, alors la durée moyenne de stade est donnée par :

$$D = \frac{1}{\mu} = D(a) \text{ pour tout } a \geq 0.$$

Cette dernière égalité est un cas spéciale de la proposition 2.3.3, mais suit directement de la relation (2.5). Ainsi le résultat suivant vient de la relation (2.14)

Proposition 2.6.1 [74] *Le temps de séjour est exponentiellement distribué si et seulement si la moyenne de séjour restant $D(a)$ à l'âge a est indépendante de a .*

Preuve :

Pour la moyenne de séjour restant on a :

$$E = \frac{\int_0^\infty a \mathcal{F}(a) da}{D} = \frac{\mu}{\mu^2} = \frac{1}{\mu}.$$

De la relation 2.10,

$$V = D(2E - D) = \left(\frac{1}{\mu}\right)^2.$$

Proposition 2.6.2 [74] *Si le temps de séjour dans un stade est exponentiellement distribué, le temps de séjour moyen, le séjour restant attendu à un certain âge, la variance, la moyenne, la variance et l'écart-type du temps de séjour sont tous identiques et égales à l'inverse du taux de sortie par individu.*

2.7 Fonction de distribution d'Erlang et fonction Gamma

La distribution d'Erlang est une loi de probabilité continue. Elle a été développée par Erlang lors de la modélisation des appels téléphoniques.

Elle a deux paramètres : un paramètre dit de « forme » un entier naturel et un paramètre de « vitesse ». Son importance en biologie vient des temps d'attente. Pour des

événements modélisés par le processus de Poisson, le temps d'attente entre k apparitions d'événements est distribué suivant une loi d'Erlang.

La somme de k variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées (IID) par une loi exponentielle, donne une distribution d'Erlang.

Dans le paragraphe précédent, nous avons étudié la notion de temps de séjour. A un stade, le temps de séjour est défini comme le temps passé à ce stade. Dans la littérature, les deux fonctions de temps les plus utilisées passés dans un stade sont la durée constante et la distribution exponentielle. La durée constante correspond aux systèmes à retard discret « **lag** ». En biologie ces deux retards sont peu réalistes. On a souvent à faire à des retards qui ont une **fonction densité de probabilité** souvent notée « pdf ». Les biologistes utilisent une famille de « pdf » appelée distribution d'Erlang. Cette fonction est très importante dans la suite de notre travail. Nous allons définir cette distribution ensuite, nous allons faire une comparaison des courbes lorsqu'on fait varier les paramètres de cette distribution. Nous allons aussi montrer la relation qui lie la fonction de distribution d'Erlang et la fonction gamma. Nous donnerons les éléments caractéristiques de cette distribution puis les exemples de réalisation de la distribution d'Erlang. Commençons par donner la définition d'une fonction d'Erlang.

2.7.1 Fonction densité de probabilité d'Erlang

Définition 2.7.1 [38] (*Distribution d'Erlang*) Une distribution d'Erlang est une distribution continue qui a une valeur positive pour tout nombre réel positif ou nul et caractérisée par deux paramètres : à savoir un paramètre dit de « forme » qui est un entier naturel n non nul et un paramètre de « vitesse » k nombre réel. Cette distribution est donnée par :

$$h_{n,k}(t) = \frac{k^n t^{n-1}}{(n-1)!} e^{-kt}. \quad (2.15)$$

Proposition 2.7.1 La moyenne d'une distribution d'Erlang est donnée par la relation (2.15) est $D = \bar{t} = \frac{n}{k}$ et sa variance $V = \frac{n}{k^2}$.

En effet,

$$\begin{aligned} D &= \int_0^\infty t \frac{k^n t^{n-1}}{(n-1)!} e^{-kt} dt \\ &= \frac{1}{k(n-1)!} \int_0^\infty u^n e^{-u} du \quad (\text{en posant } u = k t) \\ &= \frac{1}{k(n-1)!} \times n! \\ &= \frac{n}{k}. \end{aligned}$$

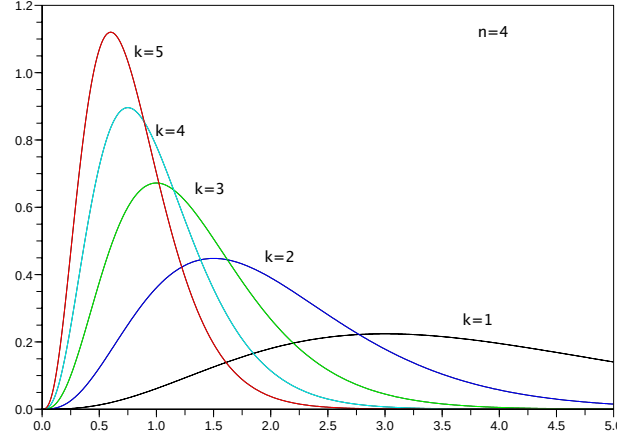


FIG. 2.1 – courbes des fonctions d'Erlang avec une chaîne de compartiment ; n fixe et k varie

Par ailleurs,

$$\begin{aligned}
 V &= \int_0^\infty t^2 \frac{k^n t^{n-1}}{(n-1)!} e^{-kt} dt - (D)^2 \\
 &= \int_0^\infty \frac{k^n t^{n+1}}{(n-1)!} e^{-kt} dt - (D)^2 \\
 &= \frac{1}{k^2(n-1)!} \int_0^\infty u^{n+1} e^{-u} du - \left(\frac{n}{k}\right)^2 \\
 &= \frac{1}{k^2(n-1)!} \times (n+1)! - \left(\frac{n}{k}\right)^2 \\
 &= \frac{n}{k^2}.
 \end{aligned}$$

La figure 2.1 montre les variations de la distribution d'Erlang lorsque n est fixe et k varie, tandis que sur la figure 2.2, k est fixé et n varie.

Sur la figure 2.1, le pic devient de plus en plus étroit lorsque k croît. La figure 2.3 montre la courbe de la somme convexe de deux fonctions d'Erlang.

Relation entre la fonction gamma et la fonction de Erlang

La distribution de probabilité Gamma a pour fonction de distribution :

$$h(t, k, \theta) = \frac{t^{k-1} e^{-\frac{t}{\theta}}}{\Gamma(k)} \theta^k Y(t)$$

où les paramètres $k > 0$ et $\theta > 0$ sont des réels. La distribution d'Erlang est un cas particulier de la distribution Gamma où k est un entier $k \geq 1$.

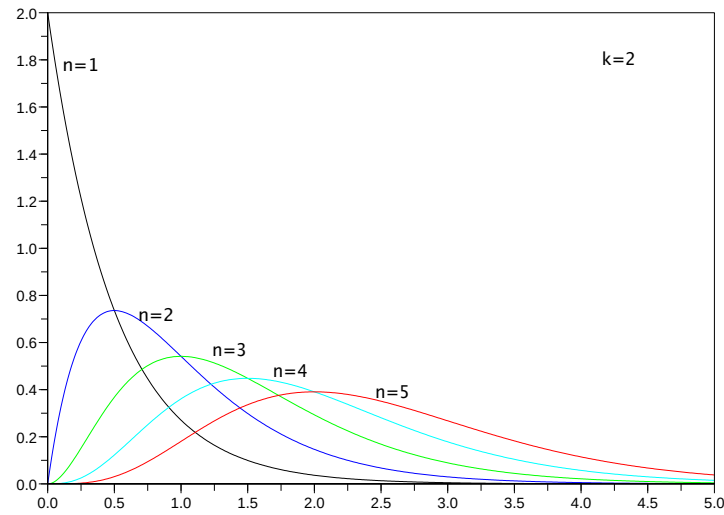


FIG. 2.2 – courbes des fonctions d'Erlang avec une chaîne de compartiment ; k fixe et n varie

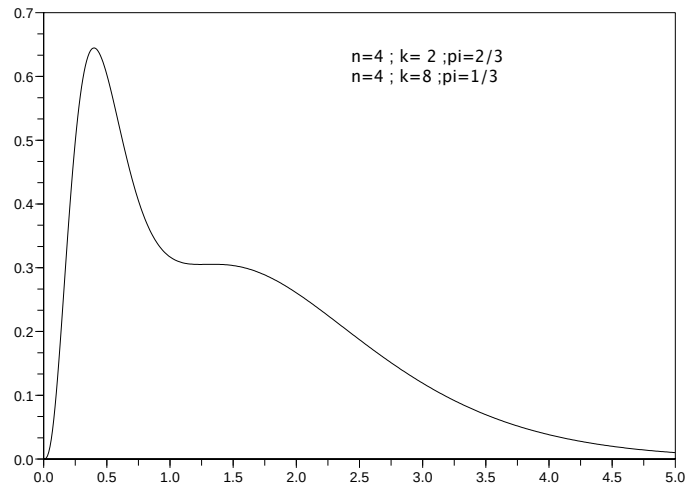


FIG. 2.3 – courbe de la somme convexe de deux fonctions d'Erlang

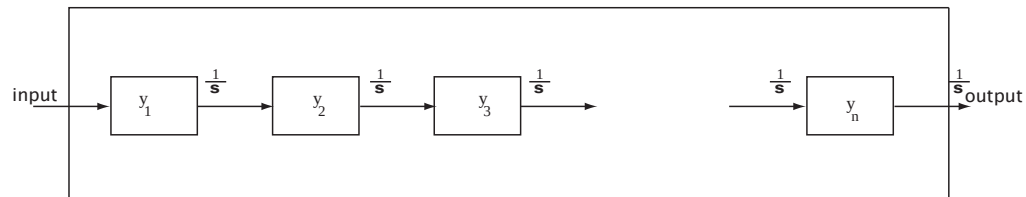


FIG. 2.4 – Réalisation d'une distribution d'Erlang

2.8 The linear chain trick

Nous rappelons ici le « linear chain trick » terme proposé par MacDonald [11], cette technique est bien connue en théorie de contrôle. Dans cette partie nous allons montrer comment réaliser une distribution d'Erlang. Un retard distribué dont la fonction densité de probabilité (pdf) est une fonction d'Erlang peut être obtenu par une suite caténaire de compartiments connectés par un même flot de sortie (voir figure 2.4). Pour une chaîne de compartiments avec un flux de sortie $\frac{1}{\sigma}$, le retard produit par une telle chaîne est une distribution d'Erlang donnée par :

$$h_{n,\sigma}(t) = \frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \frac{1}{\sigma^n} e^{-\frac{t}{\sigma}} \quad (2.16)$$

Dans ce cas, on a posé $k = \frac{1}{\sigma}$. C'est la fonction la plus connue pour distribuer un retard. Cette distribution peut être réalisée par la matrice $n \times n$; $A_1 = \frac{1}{\sigma}(N - I)$ où I est la matrice identité et N une matrice nilpotente avec pour coefficient 0 sauf la sous-diagonale qui est constituée du nombre réel 1.

$$N = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

En effet , considérons la figure 2.4 connectée par $\frac{1}{\sigma}$. La dynamique du système est donnée par :

$$\dot{Y}(t) = A_1 Y(t) \quad (2.17)$$

où $Y = (y_1, y_2, \dots, y_n)^T$ et A_1 est la matrice donnée par :

$$A_1 = \frac{1}{\sigma} \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 1 & -1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & -1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

La solution du système (2.17) avec une condition initiale $Y(0) = Y_0$ est donnée par :

$$Y(t) = Y_0 \exp(-tA_1)$$

et

$$e^{tA_1} = e^{(-\frac{1}{\sigma}t)} \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \frac{t}{\sigma} & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{(\frac{t}{\sigma})^{n-1}}{(n-1)!} & \frac{(\frac{t}{\sigma})^{n-2}}{(n-2)!} & \cdots & 1 \end{pmatrix}$$

On a $h_{n,\sigma}(t) = C_1 e^{tA_1} B_1$; c'est-à-dire,

$$h_{n,\sigma}(t) = \frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \frac{1}{\sigma^n} e^{-\frac{t}{\sigma}}.$$

2.8.1 Combinaison convexe de distributions d'Erlang

On suppose ici que h est une combinaison linéaire convexe de distributions d'Erlang ; c'est-à-dire :

$$h = \sum_{i=1}^q \pi_i h_{n_i, \sigma_i} \text{ avec } \pi_i \geq 0, k_i = \frac{1}{\sigma_i} \text{ et } \sum_{i=1}^q \pi_i = 1,$$

La réalisation d'une telle distribution est faite par un ensemble de q chaînes linéaires en parallèles (voir figure 2.5). Dans ce cas la matrice A est d'ordre $n \times n$ et s'écrit sous la forme :

$$A = \text{diag}(A_1, A_2, \dots, A_q),$$

avec $n = \sum_{i=1}^q n_i$. C'est une matrice diagonale en bloc ; où les matrices A_i ont la structure de la matrice dans le cas d'une chaîne. Et avec les notations de MATLAB ou SCILAB, B_1 et C_1 ont la structure suivante :

$$B_1 = [\pi_1 e_1(n_1); \pi_2 e_1(n_2); \dots; \pi_k e_1(n_q)],$$

c'est à dire une matrice constituée de chaque premier vecteur de chaque base canonique de $\mathbb{R}^{n_i}$ multiplié π_i

$$C_1 = [\frac{1}{\sigma_1} e_{\text{end}}(n_1)^T, \frac{1}{\sigma_2} e_{\text{end}}(n_2)^T, \dots, \frac{1}{\sigma_q} e_{\text{end}}(n_q)^T].$$

C'est une matrice constituée de chaque transposée du dernier vecteur de chaque base canonique de $\mathbb{R}^{n_i}$ multiplié par $k_i = \frac{1}{\sigma_i}$ Ce paragraphe nous a permis de construire d'une manière mécanique une fonction d'Erlang. Un retard distribué continu peut être produit par une chaîne de compartiments en série ou en parallèle.

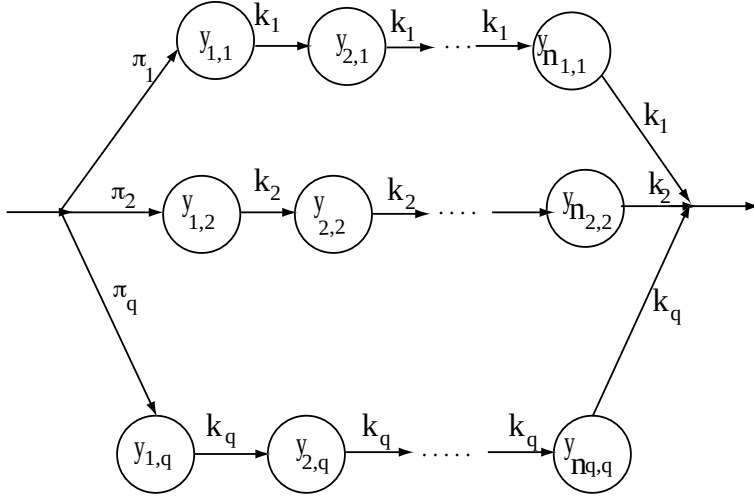


FIG. 2.5 – Réalisation d'une combinaison linéaire convexe de fonctions d'Erlang

2.9 Conclusion

Ce chapitre nous a permis de montrer la liaison entre la fonction de séjour ou durée de séjour et la notion de retard plus particulièrement la fonction densité de probabilité (pdf) d'Erlang. Le retard étudié est la fonction densité de probabilité d'Erlang. Une telle fonction peut être produite par une suite caténaire de compartiments. Cette fonction nous permet de distribuer un retard continu entre deux compartiments. Dans le chapitre qui suit, nous allons montrer d'une façon constructive comment approximer une distribution continue à support compact dans $[0, \infty[$, par une combinaison convexe de fonctions d'Erlang. Pour cela, nous allons d'abord révisiter la notion de système compartimental.

Chapitre 3

Systèmes compartimentaux

Pour des raisons de commodité, nous rappelons quelques notions bien connues sur les systèmes compartimentaux.

L'utilisation des systèmes compartimentaux a une assez longue histoire en épidémiologie, depuis **Sir ROSS (1911)**, **Kermack et Mackendrick (1929)**. La notion de système à compartiments est utilisée pour désigner une vaste classe de systèmes dont la dynamique peut être décrite par les équations bilan. En physiologie, les systèmes compartimentaux ont été définis pour décrire les systèmes pour lesquels il y avait des flots de matière entre les unités appelées compartiments. La loi de conservation qui préside ces systèmes est la loi d'action de masse.

Les différentes définitions et notions faites dans ce chapitre sont tirées de [38].

3.1 Systèmes compartimentaux sans retard

Dans ce paragraphe, nous faisons un bref rappel sur la définition et les propriétés des systèmes compartimentaux .

Considérons la figure 3.1 représentant le $i^{\text{ème}}$ compartiment d'un système compartimental à n compartiments. Les flèches représentent les flots de matière. Le compartiment contient à l'instant t une quantité q_i de matière où :

- I_i désigne le flot de matière dans le compartiment provenant de l'extérieur du système.
- g_{oi} est le flot de matière sortant du compartiment i vers l'extérieur ;
- g_{ji} est le flot de matière (sortie) quittant du compartiment i vers le compartiment j ;

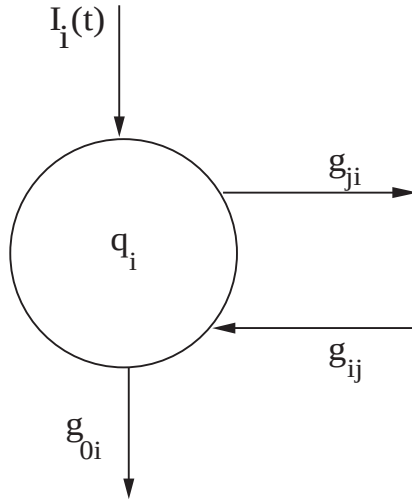


FIG. 3.1 – Flots de matière dans un compartiment i

- g_{ij} est le flot de matière (entrée) provenant du compartiment j vers le compartiment i .

Puisqu'il s'agit de flots de matières tous les $g_{ij} \geq 0$ pour tout i, j et $I_i \geq 0$.

Définition 3.1.1 [38]

Un compartiment est un réservoir conceptuel dont le contenu (énergie, population, ...) est quantifiable. C'est aussi une quantité d'une certaine matière qui est cinétiquement homogène.

Les mouvements de matières dépendent du système. Par conséquent, un bilan de matières pour le compartiment i donne l'équation différentielle :

$$\dot{q}_i(t) = \sum_{j \neq i} (-g_{ji}(t) + g_{ij}(t)) + I_i - g_{0i}(t). \quad (3.1)$$

Notons qu'il n'y a pas de retard dans le transfert de j à i . Aussitôt que le matériel quitte j , cela apparaît dans i . les flux g_{ji} , g_{ij} et g_{0i} peuvent être des fonctions de $q_1, q_2, \dots, q_n$ et éventuellement de t . Ce sont des quantités définies positives ou nulles par convention. Des contraintes physiques, nous avons les propriétés suivantes :

Propriété 3.1.1 [38]

1. $g_{ij} \geq 0$, $g_{oi} \geq 0$ et $I_i \geq 0$ pour tout i, j et t
2. Si $q_i = 0$ alors $g_{oi} = 0$ et $g_{ji} = 0$ pour tout j , ainsi $\dot{q}_i \geq 0$.

Si g est C^k , la deuxième assertions de la propriété précédente nous permet d'écrire

$$g_{ji}(q) = f_{ji}(q)q_i,$$

pour certaines fonctions $f_{ji}(q)$ qui sont au moins C^{k-1} . Par conséquent l'équation 3.1 s'écrit le plus souvent sous la forme :

$$\dot{q}_i = -(f_{oi} + \sum_{j \neq i} f_{ji})q_i + \sum_{j \neq i} f_{ij}q_j + I_i \quad (3.2)$$

Les coefficients f_{ij} dans la relation (3.2) sont appelés transferts ou coefficients ou quelque fois coefficients de transfert. Les éléments de la matrice $F = f_{ij}$ doivent être les fonctions de q et de t . Si les coefficients de transfert sont constants ou fonctions de t , de tels systèmes sont appelés *systèmes compartimentaux linéaires* .

Posons $f_{ii} = -(f_{oi} + \sum_{j \neq i} f_{ji})$. L'équation (3.2) peut s'écrire :

$$\dot{q}_i = \sum_j f_{ij}q_j + I_i, \quad (3.3)$$

et pour le système,

$$\dot{q} = fq + I. \quad (3.4)$$

Ainsi chaque transfert d'un compartiment peut s'écrire comme produit d'un coefficient de transfert et l'amplitude du compartiment dont le transfert est originaire. Les coefficients de la matrice F ont les propriétés suivantes :

$$f_{ii} \leq 0 \text{ pour tout } i, t \geq 0; \quad (3.5)$$

$$f_{ij} \geq 0 \text{ pour tout } i \neq j, t \geq 0; \quad (3.6)$$

$$\sum_{i=1}^n f_{ij} = \sum_{i \neq j} f_{ij} + f_{jj} = -f_{oj} \leq 0 \text{ pour tout } j, t \geq 0 \quad (3.7)$$

par suite, $-f_{ii} \geq \sum_{j \neq i} f_{ji}$.

Définition 3.1.2 [38] *Un système sous la forme (3.3) ou (3.4) pour lequel $F = f_{ij}$ satisfait (3.5) et (3.7) est appelée **système compartimental**.*

Définition 3.1.3 *Une matrice F de dimension $n \times n$ dont les coefficients satisfont aux relations (3.5) et (3.7) est appelée **matrice compartimentale**.*

Remarque 3.1.1 *Si tous les coefficients de la matrice sont constants, on a un **système compartimental à coefficients constants**.*

3.2 Système compartimental avec retard [38]

Dans les modèles compartimentaux sans retard, on suppose que les transferts sont instantanés. En réalité, les transferts ne se font pas instantanément, mais apparaissent avec un retard. Pour une large classe de systèmes compartimentaux avec retards, les retards peuvent être générés par un sous-système compartimental sans retards. En particulier, si on introduit entre le compartiment des individus susceptibles et les individus infectés le système de la figure 3.2, le retard généré par ce système est une fonction densité de probabilité d'Erlang. Par conséquent plusieurs systèmes compartimentaux avec retard ont des représentations équivalentes dans les systèmes compartimentaux sans retards.

3.3 Equations des systèmes compartimentaux non linéaires avec retard

3.3.1 Système compartimental avec une distribution continue de retard [38]

La matière quittant le compartiment j dans l'intervalle de temps $(\tau, \tau + d\tau)$ et allant à i est $f_{ij}(q(\tau))q_j(\tau)d\tau$. Si le retard est une fonction densité $h_{ij}(t)$ qui est indépendante de l'état du système, nous avons un retard continue dans un système non linéaire. Par suite on a l'équation suivante :

$$\dot{q}_i = -[f_{oi}(q(t)) + \sum_{j \neq i} f_{ji}(q(t))]q_i(t) + \sum_{j \neq i} \int_{-\infty}^t f_{ij}(q(\tau))q_j(\tau)h_{ij}(t - \tau)d\tau + I_i(t). \quad (3.8)$$

Cependant, si le sous-système compartimental qui génère le retard est non linéaire, h_{ij} est une fonction de l'état du sous-système qui génère le retard, ou même l'état de l'entrée du système.

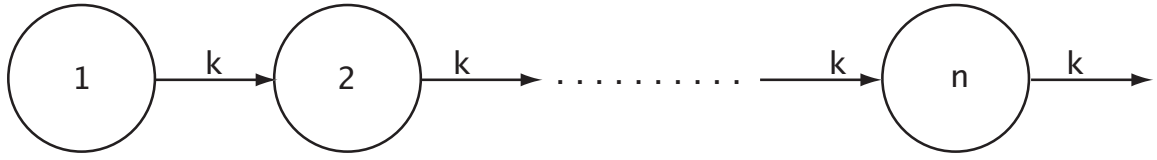


FIG. 3.2 – Chaînes linéaire à n compartiments

3.4 Sous-système à retard continu

3.4.1 Fonction densité de probabilité d'Erlang et Equation aux dérivées partielles [38]

Le sous-système largement utilisé dans la littérature pour produire une fonction densité de probabilité de retard est la chaîne en série à n compartiments avec le même coefficient de transfert figure 3.2.

Si nous introduisons une unique impulsion dans le premier compartiment à $t = 0$, le taux du flux de sortie au $n^{\text{ième}}$ compartiment, qui est la fonction densité de transit ou le temps de sortie, est

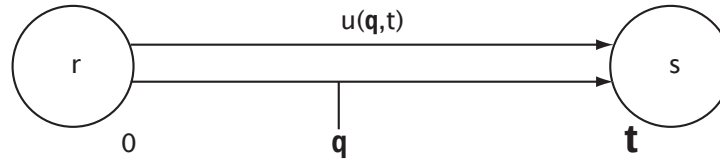
$$h_{n,k}(t) = \frac{k^n t^{n-1} e^{-kt}}{(n-1)!}. \quad (3.9)$$

C'est en effet, la fonction densité de probabilité d'Erlang. L'introduction d'une telle chaîne entre deux compartiments, génère une distribution continue de retard avec une fonction densité donnée par la relation (3.9).

Cette fonction densité a un retard moyen $\bar{t} = \tau = \frac{n}{k}$, une variance $\sigma^2 = \frac{n}{k^2}$ et le troisième moment central $\mu_3 = \frac{2n}{k^3}$.

Si nous supposons que le temps moyen de transition $\bar{t} = \tau$ est constant et n croît, on a $k = \frac{n}{\tau}$, $\sigma^2 = \frac{\tau^2}{n}$ et $\mu_3 = \frac{2\tau}{n^2}$. Si $n \rightarrow \infty$, la variance et le troisième moment central tendent vers zéro et la courbe de $h_{n,k}$ prend la forme d'un pic voir figure 2.1 et converge vers une distribution avec support un retard discret $\bar{t} = \tau$. Nous allons prouver ceci dans ce paragraphe.

Remarque 3.4.1 Une fonction densité de probabilité d'Erlang peut être obtenue par approximation discrète d'une équation aux dérivées partielles (EDP) pour un volume du


 FIG. 3.3 – Flux de matériels du compartiment r vers le compartiment s

flux de déplacement.

Considérons un flux de matière du compartiment r vers le compartiment s avec un retard (décalage) τ , comme le montre la figure 3.3. L'élément entre les compartiments r et s est appelé « élément de retard » ou « tuyau » [33]. La matière venant du compartiment r entre dans « l'élément retard » au taux $k_{sr}q_r(t)$ à l'instant t et traverse l'élément retard à une vitesse constante par unité de temps. Soit $u(\theta, t)d\theta$ la densité de matière dans le segment $[\theta, \theta + d\theta]$ dans « l'élément retard » à l'instant t . Ainsi, à θ la densité de matière est $u(\theta, t) = k_{sr}q_r(t - \theta)$ et le taux de matière quittant « l'élément retard » et entrant le compartiment s à l'instant t est $u(\tau, t) = k_{sr}q_r(t - \tau)$. L'équation aux dérivées partielles résultante est :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\partial u}{\partial \theta}. \quad (3.10)$$

Toute solution générale de (3.10) est une fonction de $(t - \theta)$. Si une telle solution existe, elle vérifie :

$$u(0, t) = k_{sr}q_r(t) \quad \text{et} \quad u(\tau, t) = k_{sr}q_r(t - \tau).$$

On obtient, $u(\theta, t) = k_{sr}q_r(t - \theta)$.

Le « linear chain trick » joue un rôle très important dans la modélisation. C'est un important outil pour produire les fonctions densité de probabilité de retard continu. C'est aussi une approximation d'un flux de déplacement à travers l'élément « tuyau » ; comme tel, il produit une fonction densité continue de retard qui converge vers un retard discret du modèle « tuyau » comme dans le cas où le nombre de compartiments dans une chaîne croît. Comme celui-ci est important, nous allons prouver que :

- (a) l'équation 3.10 est une équation du volume de déplacement du flux,
- (b) une approximation discrète de 3.10 donne un système d'équations différentielles ordinaires,

(c) pour un temps moyen de transit fixe τ pour une chaîne linéaire, la fonction densité de probabilité de temps de transit pour n compartiments dans la chaîne, $h_{n,k}(t)$, converge vers une fonction delta pour un temps de transit discret τ quand $n \rightarrow \infty$, et

(d) pour un temps moyen de transit τ à travers une chaîne linéaire, la solution de la chaîne linéaire converge vers une solution de l'équation aux dérivées partielles 3.10 quand $n \rightarrow \infty$

3.4.2 Équation aux dérivées partielles du volume de flux de déplacement [38]

Choisissons θ dans l'intervalle $[a, b]$ à travers « l'élément retard ». Soit $v(t)$ la quantité de matières dans cet intervalle à l'instant t .

$$v(t) = \int_a^b u(\theta, t) d\theta \quad (3.11)$$

Par ailleurs l'équation bilan dans le segment $[a, b]$ est :

$$\frac{dv(t)}{dt} = \int_a^b \frac{\partial u(\theta, t)}{\partial t} d\theta. \quad (3.12)$$

Par suite,

$$\frac{dv}{dt} = u(a, t) - u(b, t) = \int_a^b -\frac{\partial u(\theta, t)}{\partial \theta} d\theta \quad (3.13)$$

Des équations (3.12) et (3.13) on a :

$$\int_a^b \frac{\partial u(\theta, t)}{\partial t} d\theta = \int_a^b \left(-\frac{\partial u(\theta, t)}{\partial \theta} \right) d\theta, \quad \forall t. \quad (3.14)$$

Si ces équations sont vérifiées pour tout a et b , nous concluons que l'équation (3.10) est aussi vérifiée.

3.4.3 Systèmes d'équations différentielles ordinaires et équation aux dérivées partielles [38]

Pour montrer que l'approximation discrète d'une équation aux dérivées partielles (3.10) donne le système d'équations différentielles ordinaires compartimental pour une chaîne linéaire linéaire de compartiments, nous considérons un flux d'éléments de la figure (3.4). En effet, considérons un flux d'éléments de la figure (3.4). Le flux de matières est gouverné par l'équation aux dérivées partielles (3.10) (EDP). Divisons le flux d'éléments en n compartiments égaux chacun de longueur, $h = \frac{\tau}{n}$.

Soit $v_i(t)$ la quantité de matière dans le $i^{\text{ième}}$ compartiment à l'instant t , c'est à dire la

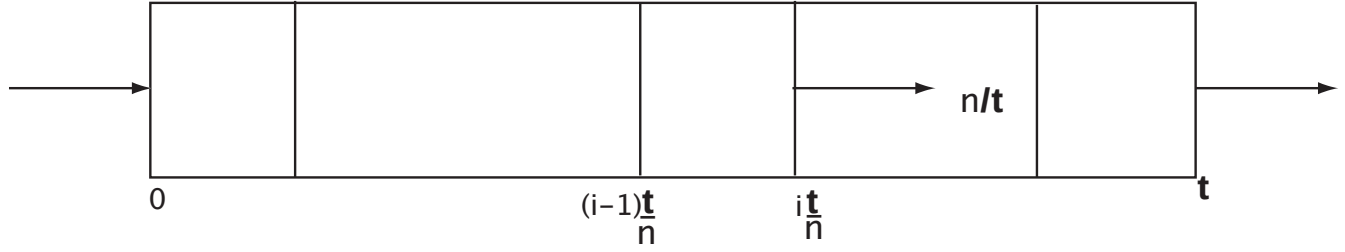


FIG. 3.4 – Un compartiment de l'élément de flux

quantité de matière dans le segment $[(i-1)h, ih]$.

Ainsi l'équation bilan pour v_i est :

$$\frac{dv_i}{dt} = u((i-1)h, t) - u(ih, t) \quad (3.15)$$

Pour obtenir les équations dans chaque compartiment de la chaîne on utilise la propriété de la valeur moyenne d'une intégrale, pour écrire v_i et v_{i-1} comme suit :

$$\begin{cases} v_i(t) = \int_{(i-1)h}^{ih} u(\theta, t) d\theta = h u(\xi_i, t) ; (i-1)h \leq \xi_i \leq ih \\ v_{(i-1)}(t) = \int_{(i-2)h}^{(i-1)h} u(\theta, t) d\theta = h u(\xi_{i-1}, t) ; (i-2)h \leq \xi_{i-1} \leq (i-1)h \end{cases} \quad (3.16)$$

Les termes de droites de la relation (3.16) peuvent être obtenus par :

$$\begin{cases} u(\xi_i, t) = u(ih, t) - (ih - \xi_i) \frac{\partial u(\eta_i, t)}{\partial \theta} ; (\xi_i \leq \eta_i \leq ih) \\ u(\xi_{i-1}, t) = u((i-1)h, t) - ((i-1)h - \xi_{i-1}) \frac{\partial u(\eta_{i-1}, t)}{\partial \theta} ; (\xi_{i-1} \leq \eta_{i-1} \leq (i-1)h) \end{cases}$$

Soit $\delta_i = (ih - \xi_i)$ et $\delta_{i-1} = ((i-1)h - \xi_{i-1})$.

En utilisant les relations (3.15) et (3.16), on a :

$$\frac{dv_i}{dt} = \frac{1}{h}(v_{i-1} - v_i) + h \left(\delta_{i-1} \frac{\partial u(\eta_{i-1}, t)}{\partial \theta} - \delta_i \frac{\partial u(\eta_i, t)}{\partial \theta} \right) \quad (3.17)$$

Le reste de terme de la relation (3.17) est de l'ordre $h^2 = \left(\frac{\tau}{n}\right)^2$. On a donc le système d'équations différentielles,

$$\frac{dv_i}{dt} = \frac{1}{h} (v_{i-1} - v_i) \text{ pour } i = 1, \dots, n. \quad (3.18)$$

Le système d'équations différentielles ordinaires (3.18) est une approximation discrète de l'équation aux dérivées partielles (EDP) (3.10) avec un terme d'erreur de l'ordre $(\frac{\tau}{n})^2$. Le système (3.18) est un système à une chaîne (linear chain trick) de la figure 3.2, avec un temps moyen de transit τ . Le coefficient de transfert de matières du compartiment $i-1$ au compartiment i doit être $\frac{1}{h} = \frac{n}{\tau}$; pour déplacer ce qui est dans la tranche $[(i-1)h, ih]$ vers la tranche $[ih, (i+1)h]$ par unités de temps.

Ainsi, si nous introduisons une unique impulsion dans le premier compartiment à $t = 0$, la fonction densité à la sortie de la chaîne linéaire de longueur n est

$$h_{n,k}(t) = \frac{1}{(n-1)!} k^n t^{n-1} e^{-kt}$$

avec $\tau = \frac{n}{k}$. Si nous fixons le temps moyen de transit, $k = \frac{n}{\tau}$ doit croître avec n et on a :

$$h_{n,\tau}(t) = \frac{1}{(n-1)!} \frac{n}{\tau} \left(\frac{nt}{\tau} \right)^n t^{n-1} e^{-\frac{nt}{\tau}}$$

En faisant un changement de variable, $\rho = \frac{t}{\tau} \geq 0$,

on a :

$$h_{n,\rho}(t) = \frac{1}{\tau(n-1)!} \rho^{n-1} n^n e^{-\rho n}$$

Convergence du temps de transit d'une chaîne linéaire vers un temps de transit discret

Proposition 3.4.1 [38] *La solution d'une chaîne linéaire converge vers une solution de l'équation aux dérivées partielles pour un flux de volume de déplacement.*

Preuve

Premièrement, nous allons montrer que la fonction densité de probabilité (pdf), pour le temps de transit de sortie d'une chaîne linéaire à n compartiments avec un temps moyen de transit fixé τ converge vers une distribution de Dirac (δ) pour le temps de transit discret τ qui est donné par l'équation différentielle partielle (EDP) (3.10).

Pour une chaîne linéaire à n compartiments, la fonction densité à la sortie est donnée par :

$$h_n(t) = \frac{1}{(n-1)!} \frac{n}{\tau} \left(\frac{nt}{\tau} \right)^n t^{n-1} e^{-\frac{nt}{\tau}}.$$

En faisant un changement de variable on a :

$$h_{n,\rho}(t) = \frac{1}{\tau(n-1)!} \rho^{n-1} n^n e^{-\rho n}.$$

On sait d'après la formule de Stirling que :

$$n! \approx \left(\frac{n}{e}\right)^n \sqrt{2\pi n};$$

par suite,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{n!}{\sqrt{2\pi n} \left(\frac{n}{e}\right)^n} = 1$$

$h_{n,\rho}(t)$ peut encore s'écrire,

$$h_{n,\rho}(t) = \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi}\rho\tau} \left(\frac{\rho e}{e^\rho}\right)^n.$$

Pour $\rho \geq 0$ la fonction $\frac{\rho e}{e^\rho}$ est positive et a un maximum à $\rho = 1$ tel que $\frac{\rho e}{e^\rho} = 1$ pour $\rho = 1$, et $\frac{\rho e}{e^\rho} < 1$ pour $\rho \neq 1$.

Ainsi

$$\lim_{n \rightarrow \infty} h_{n,\rho}(t) = 0 \text{ pour } \rho \neq 1, \quad \lim_{n \rightarrow \infty} h_{n,\rho}(t) = \infty \text{ pour } \rho = 1.$$

Si chaque $h_{n,\rho}$ est une fonction de densité, alors $\int_0^\infty h_{n,\rho}(t) dt = 1$.

En conclusion la fonction densité de probabilité du temps de séjour pour une chaîne linéaire converge vers $\delta(t - \tau)$; c'est à dire la fonction densité de probabilité du temps de séjour pour une chaîne linéaire avec un temps de séjour moyen fixé τ converge vers un temps de séjour discret τ quand $n \rightarrow \infty$.

3.4.4 Convergence de la solution d'une chaîne linéaire vers une solution de l'équation aux dérivées partielles [38]

Considérons le système d'équations ordinaires (3.18) pour une chaîne linéaire c'est-à-dire,

$$\frac{dv_i}{dt} = \frac{1}{h} (v_{i-1} - v_i) \text{ pour } i = 1, \dots, n. \quad \text{avec } h \equiv \frac{\tau}{n}.$$

Si u est une densité de matière, nous utilisons la densité correspondante $w_i = \frac{v_i}{h}$ pour le système compartimental. Notons que w_i satisfait la même équation différentielle que v_i . La solution $w_i = \frac{v_i}{h}$ approche la solution $u(\theta, t)$ de l'équation (3.10) pour $\theta = \frac{(i-1)\tau}{n}$ quand $n \rightarrow \infty$.

Notons par $F_i(t) \equiv w_i(t) - u((i-1)h, t)$ l'erreur. Alors F_i satisfait l'équation différentielle :

$$\begin{aligned} \dot{F}_i &= \dot{w}_i - \frac{\partial u}{\partial t}((i-1)h, t) = \frac{1}{h}(w_{i-1} - w_i) + \frac{\partial u}{\partial x}((i-1)h, t) \\ &= \frac{1}{h}[F_{i-1}(t) + u((i-2)h, t) - F_i(t) - u((i-1)h, t)] + \frac{\partial u}{\partial x}((i-1)h, t) \\ &= \frac{1}{h}[F_{i-1} - F_i] + u_{xx}((i-1)h, t)\frac{h}{2} + O(h) = \frac{1}{h}[F_{i-1} - F_i] + E_i \end{aligned} \quad (3.19)$$

où l'erreur $E_i \rightarrow 0$ quand $h \rightarrow 0$. Nous allons maintenant montrer que toute solution de l'équation différentielle,

$$\frac{dF_i}{dt} = \frac{1}{h}(F_{i-1} - F_i) \quad (3.20)$$

tend vers zéro pour tout i , quand $n \rightarrow \infty$. Le système différentielle (3.19) peut encore s'écrire sous la forme :

$$\dot{F} = \frac{1}{h} A F \quad (3.21)$$

où,

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 1 & -1 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & -1 & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

La solution de (3.21) est :

$$F(t) = \exp\left(\frac{t}{h} A\right) = \exp\left(\frac{nt}{\tau} A\right) \quad (3.22)$$

$$\begin{aligned} \text{par suite } F(t) &= e^{-\frac{t}{h}} \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \frac{t}{h} & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{(\frac{t}{h})^{n-1}}{(n-1)!} & \frac{(\frac{t}{h})^{n-2}}{(n-2)!} & \cdots & 1 \end{pmatrix} \\ \text{Soit } M &= \frac{(\frac{nt}{h})^{n-1}}{(n-1)!} e^{-\frac{t}{h}} = \frac{(\frac{nt}{\tau})^{n-1}}{(n-1)!} e^{-\frac{nt}{\tau}}. \end{aligned} \quad (3.23)$$

Le plus grand terme de la solution F . En utilisant la formule de *Stirling* ($n! \approx (\frac{nn}{e})\sqrt{2\pi n}$) on a :

$$M \approx \frac{n^n (\frac{t}{\tau})^{n-1} e^{-\frac{nt}{\tau}}}{(\frac{nn}{e})\sqrt{2\pi n}} = \frac{e^n}{e^{\frac{nt}{\tau}}} \frac{(\frac{t}{\tau})^{n-1}}{\sqrt{2\pi n}} = \frac{(\frac{et}{\tau})^n}{e^{\frac{nt}{\tau}}} \frac{1}{\sqrt{2\pi n} (\frac{t}{\tau})} \leq \frac{1}{\sqrt{2\pi n} (\frac{t}{\tau})} \quad (3.24)$$

Par suite $\frac{1}{\sqrt{2\pi n}(\frac{t}{\tau})}$ tend vers 0 quand n tend vers $+\infty$.

Nous concluons que pour la même fonction de flux d'entrée, la solution pour la chaîne linéaire avec un temps de transit moyen τ constant converge en tout point $\theta = \frac{in}{\tau}$ pour $i = 1, \dots, n$ vers la solution $u(\theta, t)$ de l'équation aux dérivées partielles (EDP) pour le flux de déplacement à travers l'élément de retard avec un retard τ quand n tend vers l'infini.

3.5 Retard continu généralisé [38]

La chaîne linéaire est un cas spécial, mais très important dans la réalisation d'un sous-système de retard continu. En général tout flux de sortie issu d'un système compartimental avec des coefficients constants peut générer une ou plusieurs fonctions densité de probabilité de retard. Pour une unique entrée dans chacun de ses compartiments, un tel système peut produire une fonction densité pour un temps (retard) de transit. Ces fonctions sont appelées « fonctions densité de probabilité de base ». Cependant le système peut produire une fonction densité qui est une combinaison linéaire convexe des fonctions densité de probabilité de base.

Considérons tout flux de sortie issu d'un système à n compartiments. Si nous introduisons une unique impulsion dans un compartiment i du sous-système à $t = 0$, la fonction densité pour le flux de sortie est $h_i(t)$. Insérons ce système à n compartiments entre deux compartiments r et s d'un système et la fraction ρ_i du flux de sortie de r à s est mise dans le compartiment i du sous-système retard et tous les flux de sortie du sous-système retard vont dans s comme le montre la figure 3.5

Alors si le sous-système retard est linéaire, la fonction densité de retard de r vers s est :

$$h_{sr}(t) = \sum_j \rho_j h_j(t) \text{ avec } \sum_j \rho_j = 1.$$

3.5.1 Forme générale des fonctions densité de retard [38]

On suppose que toutes les valeurs propres du flot de sortie connecté dans le système compartimental linéaire ont des parties réelles négatives. Alors, nous pouvons écrire la forme générale des fonctions densité avec un tel sous-système. La classe des fonctions

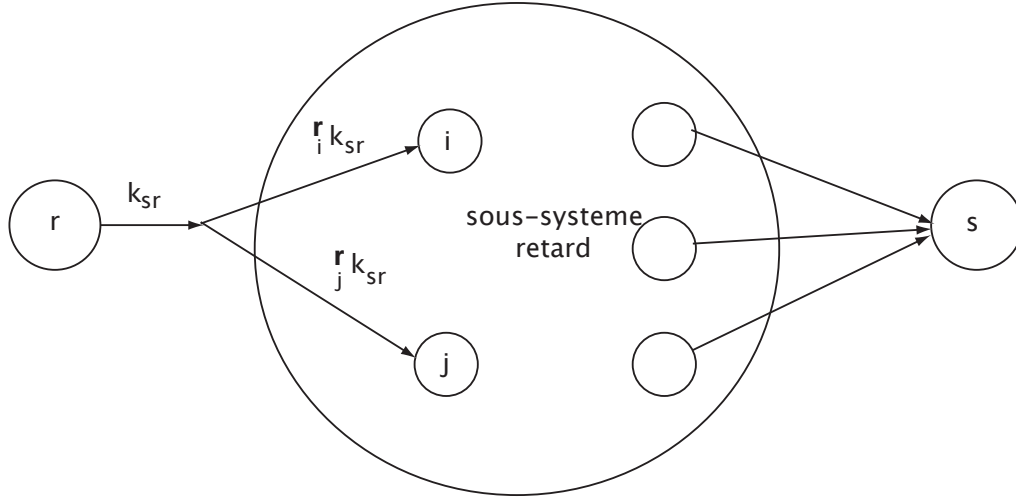


FIG. 3.5 – Sous-système de retard inséré entre le compartiment s et r

densité de probabilité sont de la forme :

$$h(t) = \sum_j P_j(t) e^{\lambda_j t},$$

où λ_j est la $j^{\text{ième}}$ valeur propre du sous-système retard et $P_j(t)$ est un polynôme en t dont le degré est inférieur ou égal à la différence des multiplicités algébrique et géométrique de λ_j . La fonction h est définie de telle sorte que son intégrale sur $[0, \infty]$ est égale à 1. Dans la suite, nous allons montrer que toute distribution continue à support dans $[0, \infty]$ peut être approximée par une combinaison convexe de fonction densité de probabilité de Erlang.

3.5.2 Méthode d'approximation par les moindres carrés dans un intervalle fini [38]

En pratique , les fonctions densité de retard sont souvent unimodales, définies sur $[0, \infty)$, avec $h(0) = 0$ et ont peu de dérivées premières qui s'annulent à l'origine. Pour caractériser expérimentalement de telles fonctions densité de probabilité, les mesures sont faites seulement sur un intervalle fini $[0, T]$, ou T est assez grand tel que ; $h(t)$ est petit dans la relation de la mesure de l'erreur pour $t > T$. L' on peut alors approximer $h(t)$ sur $[0, T]$ en faisant correspondre avec une combinaison linéaire convexe de fonctions densité de probabilité pour les chaînes linéaires. Soit $h_n(k_n, t)$ une fonction de densité pour une chaîne linéaire à n compartiments, avec un transfert de coefficient k_n ,

$$h_n(k_n, t) = \frac{1}{(n-1)!} k_n^n t^{n-1} e^{-k_n t}. \quad (3.25)$$

Alors nous minimisons la somme des carrés

$$S = \int_0^T \left[h(t) - \sum_{n=1}^N \rho_n h_n(k_n, t) \right]^2 dt \quad (3.26)$$

pour k_n et ρ_n positifs avec $\sum_1^N \rho_n = 1$ et prendre le nombre de termes suffisamment grand et rendre la somme des carrés résiduels très petits.

3.5.3 Approximation sur $[0, \infty)$ [38]

Supposons que r et s sont deux compartiments dans un système compartimental et que le flux de r vers s , $f_{sr}(q)$ a une distribution de retard de fonction de densité de probabilité $h(t)$ et une fonction de distribution cumulative $H(t)$. Peut-on remplacer le modèle du système de flux physique qui génère $h(t)$ par un ensemble de chaînes linéaires en parallèles qui donnent la même distribution de retard ?

Considérons la figure 3.6, la fonction de distribution de retard produite par les chaînes en parallèle est une combinaison linéaire convexe de fonctions de distributions produite par chaque chaîne linéaire de poids $\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_n$; $\sum \rho_i = 1$. Une meilleure approche est d'approximer la fonction densité de probabilité $h(t)$ sur un intervalle $[0, T]$ pour T arbitrairement grand tel que $1 - H(T) = \epsilon$ soit arbitrairement petit.

3.5.4 Méthode d'approximation par intervalle [38]

Nous présentons une méthode d'approximation d'une fonction densité de probabilité qui est une preuve évidente et intuitivement constructive et qui détermine entièrement les coefficients de transfert k_i et les poids ρ_i comme dans la figure 3.6. Considérons la figure 3.7 : $h(t)$ est une fonction densité de probabilité et $H(t)$ est la fonction de distribution cumulative de la distribution de retard $h(t)$.

Divisons l'intervalle $[0, T]$ en n intervalles de pas $\frac{T}{n}$. L'idée est d'approximer la fonction densité de probabilité dans l'intervalle $\left(\frac{(j-1)T}{n}, \frac{jT}{n}\right)$ par une distribution d'Erlang d'un ordre assez grand m telle que l'essentielle de toute la probabilité de la distribution d'Erlang soit dans l'intervalle. Ainsi le poids pour cette distribution d'Erlang est la probabilité que $h(t)$ soit dans cet intervalle et si la distribution d'Erlang doit être dans cet

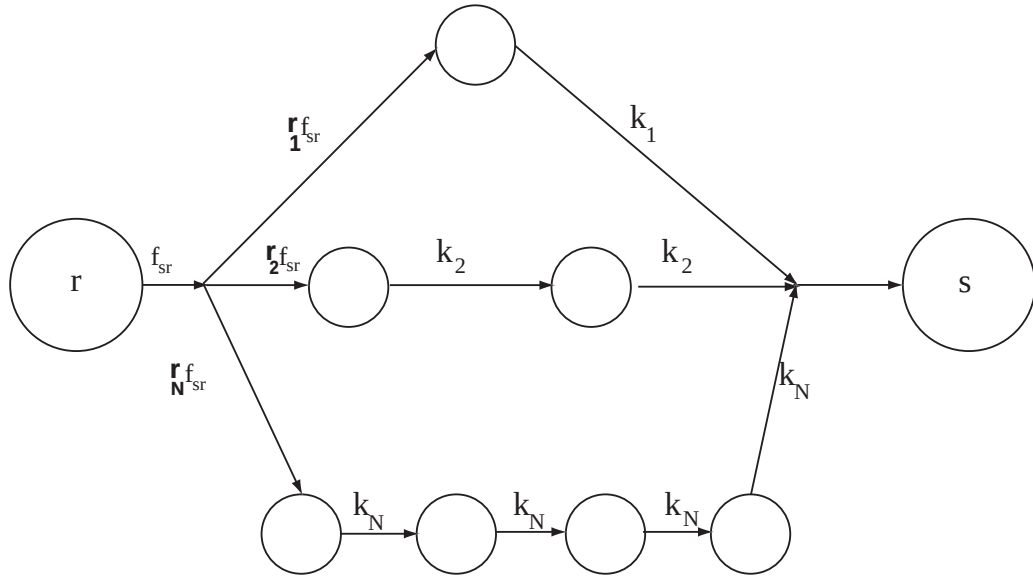


FIG. 3.6 – Ensemble de chaînes linéaires en parallèles

intervalle, son temps moyen de transit doit être dans cet intervalle.

La fonction densité de probabilité pour la $j^{\text{ième}}$ Erlang qui est une approximation de la probabilité dans l'intervalle $\left[\frac{(j-1)T}{n}, \frac{jT}{n}\right]$ est

$$h_j(m, n, t) = \frac{1}{(m-1)!} k_{mj}^m t^{m-1} e^{-k_{mj}t}. \quad (3.27)$$

Nous voulons aussi que cette fonction ait pour temps moyen de transit

$$\tau_j = \frac{(j - \frac{1}{2})T}{n} = \theta_j T,$$

d'où

$$k_{mj} = \frac{m}{\tau_j} = \frac{m}{\theta_j T}.$$

Par suite,

$$h_j(m, n, t) = \frac{1}{(m-1)!} \left(\frac{m}{\theta_j T}\right)^m t^{m-1} e^{-\frac{mt}{\theta_j T}} \quad (3.28)$$

Pour le temps moyen de séjour de cette fonction d'Erlang, nous avons utilisé le centre de l'intervalle $\left[\frac{(j-1)T}{n}, \frac{jT}{n}\right]$. ainsi pour tout point de cet intervalle, nous procéderons par passage à « la limite » comme suit.

Avec ce temps moyen de séjour, remarquons que si m est grand, $h_j(m, n, t)$ atteint presque instantanément son niveau maximal avec presque sa probabilité dans l'intervalle

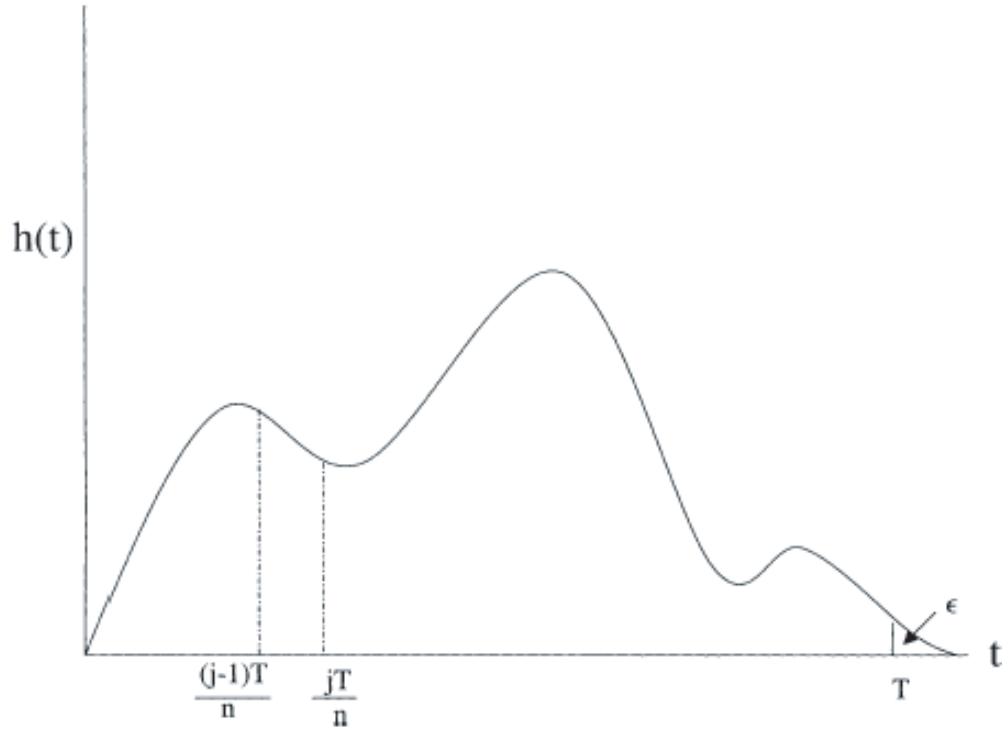


FIG. 3.7 – Subdivisions de la région sous le graphe d'un cas type de pdf

$\left[\frac{(j-1)T}{n}, \frac{jT}{n} \right]$. Nous voulons ainsi donner à cette fonction d'Erlang un poids égal à la probabilité dans l'intervalle $\left[\frac{(j-1)T}{n}, \frac{jT}{n} \right]$ de $h(t)$, lequel est $\rho_j = \frac{h(\theta_j T) T}{n}$. Remarquons que la probabilité exacte dans l'intervalle est $H(\frac{jT}{n}) - H(\frac{(j-1)T}{n})$. Ainsi l'approximation dans l'intervalle $\left(\frac{(j-1)T}{n}, \frac{jT}{n} \right)$ est

$$g_j(m, n, t) = h(\theta_j T) \frac{T}{n} h_j(m, n, t). \quad (3.29)$$

Par suite,

$$\int_0^\infty g_j(m, n, t) dt = h(\theta_j T) \frac{T}{n}.$$

En outre, quand m tend vers l'infini, la probabilité de $h_j(m, n, t)$ est de plus en plus dans l'intervalle $\left(\frac{(j-1)T}{n}, \frac{jT}{n} \right)$. D'après la preuve de la proposition 3.4.1 on a :

$$\lim_{m \rightarrow \infty} h_j(m, n, t) = \delta(t - \theta_j T),$$

ainsi,

$$\lim_{m \rightarrow \infty} g_j(m, n, t) = h(\theta_j T) \frac{T}{n} \delta(t - \theta_j T). \quad (3.30)$$

Soit

$$g(n, t) = \sum_j h(\theta_j T) \frac{T}{n} \delta(t - \theta_j T). \quad (3.31)$$

Posons $s = \theta_j T$ par suite $ds = \frac{T}{n}$. Alors,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} g(n, t) = \int_0^T h(s) ds = 1 - \epsilon. \quad (3.32)$$

Ainsi nous pouvons approximer $h(t)$ sur $[0, T]$ par

$$g(m, n, t) = \sum_j h(\theta_j T) \frac{T}{n} h_j(m, n, t), \quad (3.33)$$

ce qui est vrai pour m et n assez grands.

3.6 Conclusion

Nous venons donc de montrer que toute fonction densité de probabilité d'Éralng (voir 2.8.1) peut être représentée par un ensemble de chaînes linéaires en parallèles chacun d'un ordre assez grand.

Ainsi, pour analyser les systèmes compartimentaux avec retards on peut :

1. résoudre l'équation avec le retard par simulations numériques, ou,
2. introduire le modèle du sous système qui génère le retard et résoudre le grand système résultant sans retard. Ceci exige de trouver un sous système qui génère la distribution de retard ; ce qui peut être une tâche difficile.

Nous allons dans le chapitre qui suit donner une « généralisation du linear chain trick ». C'est-à-dire que nous allons convertir une équation intégral-différentielle en un ensemble d'équations différentielles ordinaires. Ce processus nous permettra d'étudier d'une façon simple les modèles intra-hôtes de parasite avec retard.

Chapitre 4

Systèmes d'équations différentielles avec retards continus et EDO

Dans le chapitre 3, nous avons introduit la notion de « *linear chain trick* » et par la suite nous avons montré que toute distribution continue de retard peut être approximée par une combinaison linéaire convexe des fonctions d'Erlang. Cependant le « *linear chain trick* » suppose que tout retard continu (fonction densité de probabilité d'Erlang) peut être généré par un ensemble de chaînes de compartiments en série ou en parallèle. Dans ce chapitre, nous allons utiliser les notions classiques de la théorie de contrôle pour généraliser le « *linear chain trick* ». Pour cela, nous allons montrer que toute solution d'une équation intégral-différentielle est solution d'un système d'équations différentielles ordinaires. Ce chapitre n'est probablement pas original, seule la présentation utilisant les outils de la théorie de contrôle l'est peut-être.

4.1 Système d'équations différentielles avec retard

Considérons un système dynamique où un feedback unidimensionnel particulier a été pris en compte. Dans le système (6.1) le terme xv qui apparaît dans la deuxième équation peut être vu comme un feedback. Considérons le système d'équations suivante :

$$\dot{x} = f(x, u(x)) \quad (4.1)$$

où,

f : est une fonction de $\mathbb{R}^k \times \mathbb{R}$ dans $\mathbb{R}^k$; u : est une fonction de $\mathbb{R}^k$ vers $\mathbb{R}$.

Les fonctions u et f sont supposées satisfaire les conditions d'existence et d'unicité de solution du système (4.1).

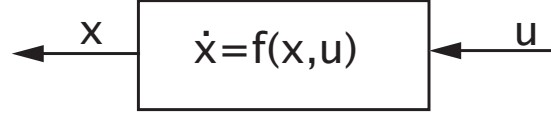


FIG. 4.1 – Système contrôlé par boucle ouverte

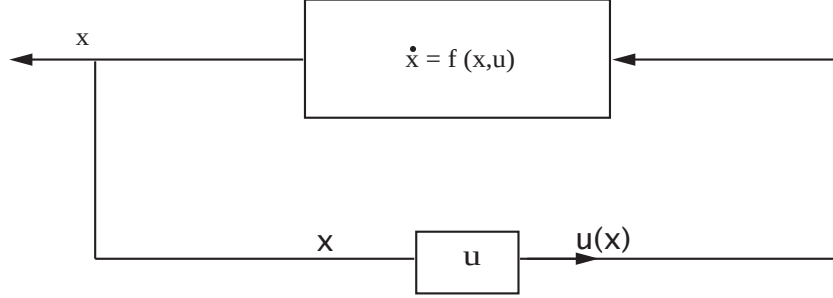


FIG. 4.2 – Feedback (système contrôlé par boucle fermée)

- Remarque 4.1.1** 1. Si la fonction u dépend seulement du temps t , elle est appelée *contrôle en boucle ouverte* (voir figure 4.1)
2. Si la fonction u dépend de $x(t)$ elle est appelée *feedback* ou *système contrôlé par boucle fermé* (voir figure 4.2).

Lorsqu'on introduit un retard distribué continu h dans le système (4.1) qui est une combinaison linéaire convexe de fonctions d'Erlang, le système (4.1) devient :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, \int_0^\infty u(x(t-\tau)) h(\tau) d\tau) \\ &= f(x, \int_{-\infty}^t u(x(\tau)) h(t-\tau) d\tau) \end{aligned} \quad (4.2)$$

Le système obtenu est un système intégro-différentiel.

Définition 4.1.1 On appelle *fonction de Heaviside*, la fonction définie par $Y(0) = 0$ si $t < 0$ et $Y(t) = 1$ ailleurs.

Propriété 4.1.1 La fonction h étant une combinaison linéaire convexe de fonctions d'Erlang, elle peut encore s'écrire sous la forme, $h(t) = Ce^{tA}BY(t)$ où : A est une matrice de Metzler stable d'ordre $k \times k$. La construction de la matrice A est obtenue par la théorie de

réalisation. B est un vecteur colonne $k \times 1$ et C est un vecteur ligne $1 \times k$. La présence de la fonction de Heaviside $Y(t)$ est pour assurer que le retard est positif.

Remarque 4.1.2 1. Les variables considérées sont des quantités positives car nos systèmes sont d'origine biologique. Autrement dit, A est Metzler, $B \geq 0$ pour laisser l'orthant positif et la sortie positive donc $C \geq 0$.

2. Dans la théorie des équations différentielles ordinaires, $Ce^{tA}B$ est une combinaison linéaire des fonctions de type $t^k e^{\lambda t}$; $t^k e^{\lambda t} \cos(\alpha t)$; $t^k e^{\lambda t} \sin(\alpha t)$, pour $k \in \mathbb{N}$, $\lambda \in \mathbb{R}$ et $\alpha \in \mathbb{R}$; $\lambda + i\alpha$ étant une valeur propre de la matrice A .

Dans le paragraphe qui suit, nous allons utiliser les hypothèses faites sur la matrice A et les vecteurs B et C pour résoudre le système d'équations différentielles

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, Cy) \\ \dot{y} = Ay + uB \end{cases} \quad (4.3)$$

4.2 Système d'équations différentielles

Considérons le système d'équations différentielles (4.3) (dans le sens de la théorie du contrôle [46], [72])

Proposition 4.2.1 Pour un état initiale $y(0) = y_0$ et pour un contrôle de signal $u(t)$, la sortie du signal du système (4.3) (voir figure 4.3) est donnée par :

$$z = Ce^{tA}y_0 + Ce^{tA}B * uY.$$

Preuve :

Considérons le système $\dot{y} = Ay + uB$.

On a $\dot{y} = Ay$ c'est à dire $y(t) = \lambda e^{tA}$. Par la méthode de la variation de la constante on a :

$$y(t) = e^{tA}y_0 + \int_0^t u(\tau)e^{(t-\tau)A}B d\tau$$

Par suite,

$$z(t) = Ce^{tA}y_0 + \int_0^t Ce^{(t-\tau)A}B u(\tau) d\tau$$

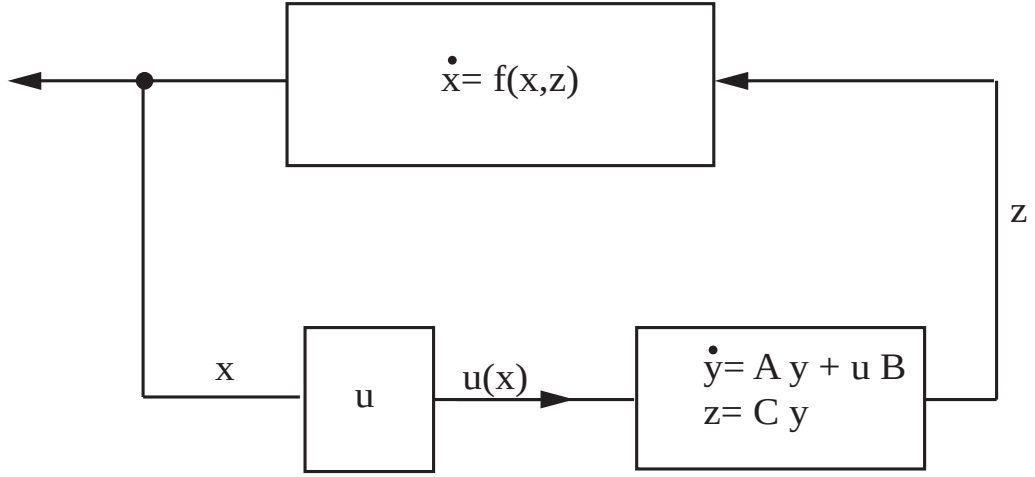


FIG. 4.3 – linear chain trick

on a :

$$\begin{aligned}
 z(t) &= Ce^{tA} y_0 + \int_0^t Ce^{(t-\tau)A} B u(\tau) d\tau \\
 &= Ce^{tA} y_0 + \int_{-\infty}^t Ce^{(t-\tau)A} B u(\tau) Y(\tau) d\tau \\
 &= Ce^{tA} y_0 + \int_0^\infty Ce^{\tau A} B u(t-\tau) Y(t-\tau) d\tau \\
 &= Ce^{tA} y_0 + Ce^{tA} B * (uY)
 \end{aligned}$$

d'où $z(t) = Ce^{tA} y_0 + Ce^{tA} B * (uY) = Cz$.

Remarque 4.2.1 1. La fonction $t \mapsto Ce^{tA} B$ est appelée réponse impulsionnelle du système.

2. La sortie est obtenue par une convolution de la réponse impulsionnelle et l'entrée.

Proposition 4.2.2 Considérons l'équation différentielle (4.2) avec comme condition initiale, $u(x(t)) = \theta(t)$ pour $t \leq 0$, où $\theta(t)$ est une fonction continue sur $]-\infty, 0]$.

- Si $y(t) = \int_{-\infty}^t e^{(t-\tau)A} B u(x(\tau)) d\tau$ et $y_0 = y(0) = \int_{-\infty}^0 e^{(-\tau)A} B \theta(\tau) d\tau$, alors $\int_{-\infty}^t u(x(\tau)) h(t-\tau) d\tau = z(t)$.
- Pour un état initial $x(0) = x_0$ et pour toute condition initiale $y(0) = y_0$, toute solution du système (4.3) est solution du système (4.2).

Preuve :

1) Supposons que $y(t) = \int_{-\infty}^t e^{(t-\tau)A} B u(x(\tau)) d\tau$ et $y_0 = y(0) = \int_{-\infty}^0 e^{-\tau A} B \theta(\tau) d\tau$ avec $u(x(\tau)) = \theta(t)$ avec $\theta(t)$ continue pour $t \leq 0$.

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^t u(x(\tau)) h(t-\tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t C e^{(t-\tau)A} B u(x(\tau)) d\tau \\ &= C \int_{-\infty}^t e^{(t-\tau)A} B u(x(\tau)) d\tau \\ &= C y(t) \\ &= z(t) \end{aligned}$$

2) Une solution de la seconde équation différentielle du système (4.3) est

$$y = \int_{-\infty}^t C e^{(t-\tau)A} B u(x(\tau)) d\tau,$$

en remplaçant y dans la première équation du système (4.3), on a :

$$\dot{x} = f(x, \int_{-\infty}^t C e^{(t-\tau)A} B u(x(\tau)) d\tau).$$

En posant $h(\tau) = C e^{(t-\tau)A} B$, il vient que toute solution du système (4.3) est solution du système (4.2).

4.2.1 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons « généralisé » le « linear chain trick » avec quelques notions de la théorie linéaire du contrôle. Pour cela, nous avons montré que toute solution de l'équation intégral-différentielle (4.2) est solution de l'équation différentielle ordinaire (4.3). Les résultats obtenus dans ce chapitre seront utiles dans l'analyse de la stabilité des systèmes issus des modèles que nous allons étudier dans le chapitre 6. Cependant l'analyse de la stabilité aux points d'équilibre des modèles intra-hôtes de parasite avec retard est conditionnée par le paramètre de bifurcation appelé **nombre de reproduction de base** noté $\mathcal{R}_0$. C'est en effet le nombre moyen de cas secondaires, produit par un individu infectieux typique au cours de sa période d'inféctivité, dans une population totalement constituée de susceptibles. Le chapitre qui suit va analyser cette notion.

Chapitre 5

Le taux de reproduction de base

Le nombre de reproduction de base couramment appelé $\mathcal{R}_0$ est une quantité sans dimension qui, sous certaines conditions permet d'établir la stabilité des points d'équilibre d'un système dynamique. Ce paramètre généralement utilisé dans la modélisation en écologie, en démographie et en épidémiologie est un concept clé et important que les mathématiciens ont apporté à la théorie des épidémies.

Il est défini comme « **le nombre moyen de cas secondaires, produit par un individu infectieux typique au cours de sa période d'infectivité, dans une population totalement constituée de susceptibles.** »

$\mathcal{R}_0$ est par conséquent, une mesure du potentiel de transmission, c'est à dire la capacité d'un agent infectieux à propager l'infection à travers une population donnée immédiatement après son introduction. Le moyen de transmission peut être direct ou indirect. Le nombre $\mathcal{R}_0$ a été défini mathématiquement par O. Diekmann et al dans ([17],[16]) en utilisant la décomposition régulière de la matrice de Metzler associée aux individus « infectieux ». C'est A. Lokta (1913) qui introduit la notation $\mathcal{R}_0$ et reconnaît la formule de Böckh

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty p(a)\beta(a)da$$

où $p(a)$ désigne la probabilité pour une femme de survivre à l'âge a et $\beta(a)$ le taux de naissance des filles à l'âge a .

L'apparition de $\mathcal{R}_0$ est relativement récente en épidémiologie et date des années 80. Depuis une trentaine d'années $\mathcal{R}_0$ est de plus en plus utilisé dans les situations de plus en plus réalistes et sur des modèles de plus en plus compliqués.

Le concept trouve sa base en démographie. Le directeur de bureau des statistiques de

Berlin, Richard Böckh introduit et calcule ce qu'il appelle « la propagation totale de la population » (K.Dietz). Dans ce contexte $\mathcal{R}_0$ est le nombre moyen de naissances de filles produit par une femme durant sa vie entière.

Dans la littérature, il existe plusieurs techniques de calcul de $\mathcal{R}_0$. Nous allons dans la suite donner trois types d'algorithmes de calcul de $\mathcal{R}_0$. À savoir :

1. la technique utilisant la fonction de survie (cette approche a été faite par Heesterbeek et Dietz dans [28])
2. l'algorithme de calcul dû à J. M. Heffernan et al dans [29]
3. la technique élaborée par G. Sallet et J. C. Kamgang dans [39]. Il faut noter que cette technique faite par ces deux auteurs est un raffinement du critère de Routh-Hurwitz. Cette méthode ne calcule pas forcément $\mathcal{R}_0$ mais donne un seuil équivalent.

5.1 La fonction de survie

Cette approche est décrite en détail dans [28]. Considérons une grande population et soit $F(a)$ la probabilité qu'un individu nouvellement infecté reste infectieux pour au moins un temps a . Ceci est encore appelé probabilité de survie. Soit $b(a)$ le nombre moyen d'individus nouvellement infectés qu'un individu infectieux produira par unité de temps lorsqu'il infecte au temps a . Alors, le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ est donné par ;

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{\infty} b(a)F(a)da$$

En particulier, il est direct de traiter les situations dans lesquelles l'infectivité dépend du temps depuis l'infection, ou d'autres probabilités de transmission entre les états qui varient avec le temps. Ainsi cette méthode de calcul de $\mathcal{R}_0$ n'est pas restreinte aux équations différentielles ordinaires. Cette méthode peut être étendue aux modèles dans lesquelles une série des états est impliquée dans la « reproduction » d'un individu infecté. Ainsi, en considérant une épidémie de malaria, un être humain infecté doit passer l'infection à un moustique, qui à son tour doit infecter un ou plusieurs êtres humains.

En général, si deux états d'infections distinctes seulement sont impliqués dans un tel cycle d'infection, $F(a)$ peut être définie comme la probabilité qu'un individu dans l'état 1 au temps $t = 0$ produise un individu qui est à l'état 2 jusqu'au moins au temps a . D'une façon similaire, $b(a)$ est le nombre moyen de nouveaux individus dans l'état 1 produit par un individu qui a été à l'état 2 pour un temps a . Dans la modélisation de la malaria,

$F(a)$ peut être la probabilité qu'un humain infecté au temps $t = 0$ produise un moustique infecté lequel reste en vie jusqu'au moins au temps $t = a$. En d'autres termes ; $F(a)$ doit être l'intégrale du produit suivant

$$F(a) = \int_0^a \text{prob}(\text{un humain infecté à } t = 0 \text{ existe au temps } t) \\ \times \text{prob}(\text{un humain infecté pour un temps total } t \text{ infecte un moustique}) \\ \times \text{prob}(\text{un moustique infecté vive à l'âge } a-t) dt \quad (5.1)$$

où $b(a)$ serait simplement le nombre moyen des humains nouvellement infectés par un moustique qui a été infecté au temps t .

5.2 Méthode « de la prochaine génération »

Dans cette technique de calcul , $\mathcal{R}_0$ est définie comme le rayon spectral de « l'opérateur de la prochaine génération ». La détermination de l'opérateur implique la répartition en deux compartiments ; le compartiment des infectés (latents , infectieux...) et le compartiment des individus non infectés.

Cette technique a été élaborée d'abord par Diekmann et Heesterbeek dans [17] et puis reprise par Van den Driessche et Watmough dans [76] pour les systèmes en dimension finie. Les exemples récents de cette méthode sont donnés par Matthews et al dans [50], Porco et Blower dans [66], Castillo-Chavez et al. dans [7], Hill et Longini [30] et Wonham et al. dans [77]. Dans cette partie, nous allons appliquer cette méthode à quelques modèles d'épidémiologie. Pour les détails de la formation de « l'opérateur de la prochaine génération », se référer à l'article de Diekmann et Heesterbeek [16].

On considère un modèle épidémiologique comportant n classes ou compartiments homogènes. Le vecteur x représente l'état du système et x_j est le nombre (ou la concentration) d'individus dans le compartiment j . Les compartiments sont ordonnés de tel sorte que les derniers sont des infectés (latents, infectieux...). Les k premiers compartiments sont les individus libres de l'infection (Susceptibles...).

Soit le vecteur $x = x_j$, $j = 1, \dots, n$, où x_j est le nombre (ou concentration) des individus dans le compartiment j .

Soit $\mathcal{F}_j(x)$ la vitesse d'apparition des infectieux dans le compartiment j . On note par $\mathcal{V}_j^+$ la vitesse de transfert des individus dans le compartiment j par tout autre moyen et $\mathcal{V}_j^-$ la vitesse de transfert hors du compartiment j . La dynamique définie dans ce compartiment

est :

$$\dot{x}_j = \mathcal{F}_j(x) + \mathcal{V}_j^+(x) - \mathcal{V}_j^-(x)$$

On suppose que les fonctions sont au moins C^1 . Si on pose $\mathcal{V}_j(x) = \mathcal{V}_j^+(x) - \mathcal{V}_j^-(x)$ le système précédent devient

$$\dot{x}_j = \mathcal{F}_j(x) + \mathcal{V}_j(x)$$

Un état du système x_0 est sans maladie, si les compartiments des « infectés » sont vides. C'est le « Disease Free Equilibrium » (DFE), c'est à dire pour $j > k$, $(x_0)_j = 0$.

Pour des raisons biologiques on a les propriétés suivantes :

1. $x \geq 0$, $\mathcal{F}_j(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_j^+(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_j^-(x) \geq 0$ car les flots de matières sont des quantités positives.

Si un compartiment est vide, alors il n'y a pas de transfert d'individus hors du compartiment par la mort, l'infection ou soit par tout autre moyen. Ainsi,

2. si $x_j = 0$ alors $\mathcal{V}_j^- = 0$. En particulier si l'on pose $X_s = \{x \geq 0; x_j = 0, i = 1, \dots, n\}$ et si $x \in X_s$ alors $\mathcal{V}_j^- = 0$. En d'autres termes il ne peut rien sortir d'un compartiment vide.
3. Si $j \leq k$ alors $\mathcal{F}_j(x) = 0$. Cela signifie par définition qu'il ne peut rentrer des infectés dans les compartiments non infectés.
4. Si x_0 est un état sans maladie alors $\mathcal{F}_j(x_0) = 0$ et pour $j > k$, $\mathcal{V}_j^+(x_0) = 0$. Quand il n'y a aucun infecté, il ne peut y avoir de maladie, donc on reste sans infection.

Nous allons maintenant essayer de définir le nombre moyen de ré-infections produites par un individu typique infecté dans un voisinage du DFE.

Considérons la dynamique du système linéarisé au voisinage du point d'équilibre sans maladie, avec une infection bloquée

$$\dot{x} = D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0) = D\mathcal{V}^+(x_0)(x - x_0) - D\mathcal{V}^-(x_0)(x - x_0).$$

Le lemme suivant précise la structure du système linéarisé $DX(x_0)$

Lemme 5.2.1 [76] *Si x_0 est un DFE, alors les matrices $D\mathcal{F}(x_0)$ et $D\mathcal{V}(x_0)$ se décomposent en blocs*

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & F \end{bmatrix}$$

$$D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & V \end{bmatrix}$$

$F \geq 0$ et est une matrice de Metzler

Preuve : voir [76].

Par ailleurs si x_0 est un point d'équilibre sans maladie,

$$F = \left[\frac{\partial F_j(x_0)}{\partial x_i} \right] \text{ et } V = \left[\frac{\partial V_j(x_0)}{\partial x_i} \right] \text{ avec } j, i = 1, \dots, m$$

V est une matrice de Metzler.

Si de plus V est stable, ceci implique $-V^{-1} \geq 0$ (voir théorème A.1.3).

Interprétation de la matrice $-FV^{-1}$

Considérons un individu infecté introduit dans un compartiment $k > m$ d'une population sans maladie. L'entrée (i, k) de la matrice $-V^{-1}$ est le temps moyen que l'individu passera dans le compartiment i au cours de sa vie, en supposant que l'on a bloqué la ré-infection. L'entrée (j, i) de la matrice F est la vitesse à laquelle un infecté dans le compartiment i produit des infections dans le compartiment j . Ainsi l'entrée (j, k) de $-FV^{-1}$ est le nombre espéré de nouvelles infections dans le compartiment j produit par un individu infecté introduit originellement dans le compartiment k . La matrice $-FV^{-1}$ est appelée la « **next generation matrix** ».

Le rayon spectral de la matrice $-FV^{-1}$ est le nombre de reproduction de base. C'est à dire

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-FV^{-1})$$

La matrice $-FV^{-1} \geq 0$ d'après le théorème de Perron - Frobenius (voir page 99).

5.2.1 Applications à quelques modèles

Exemple 1

Considérons un modèle SEIR ; où S représente le compartiment des susceptibles ; E représente le compartiment des exposés (latent) ; I représente le compartiment des infectieux et R le compartiment des guéris (remove). Les compartiments concernés par les infections sont les exposés (E) et les infectieux (I). On a

$$\begin{cases} \dot{E} &= \beta SI - (\mu + k)E \\ \dot{I} &= kE - (\gamma + \mu)I \end{cases} \quad (5.2)$$

où

– μ est le taux de mortalité (naturel)

- β le taux d'infection
- k le taux avec lequel un individu latent devient infectieux
- γ le taux de guérison

$\mathcal{F}(E, I) = (\beta SI, 0)^T$ et $\mathcal{V}(E, I) = (-(\mu + k)E, kE - (\gamma + \mu)I)^T$ le jacobien de chacun de ces deux vecteurs donne au DFE :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta S^* \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ et } V = \begin{bmatrix} -(\mu + k) & 0 \\ k & -(\mu + \gamma) \end{bmatrix}$$

et la matrice $-FV^{-1}$ donne

$$-FV^{-1} = \frac{1}{(\gamma + \mu)(\mu + k)} \begin{bmatrix} -\frac{k\beta\lambda}{\mu} & k\beta S^* \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Cette matrice possède deux valeurs propres 0 et $\frac{k\beta S^*}{(\mu + k)(\gamma + \mu)}$

D'où par définition du nombre de reproduction de base , on a

$$\mathcal{R}_0 = \frac{k\beta S^*}{(\mu + k)(\gamma + \mu)}$$

l'exemple qui suit est tiré de l'article de A. A. FALL et al.[21]

Exemple 2

Considérons le modèle d'infectivité et de susceptibilité différentes

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \mu S - \text{diag}(BI)S \\ \dot{I} &= \langle BI|S \rangle e_1 + AI \end{cases} \quad (5.3)$$

où $S \in \mathbb{R}_+^n$ est l'état des individus susceptibles et $I \in \mathbb{R}_+^k$ l'état des infectieux. La matrice $B \geq 0$ représente la matrice des coefficients d'infectivité, naturellement $B(i, j)$ est le contact et l'infectivité de I_i dans le groupe S_i . e_1 est le premier vecteur de la base canonique de $\mathbb{R}_+^k$ et A est une matrice de Metzler et représente l'évolution à travers les stades d'infectieux. Soit $\mathcal{F}_i(S, I)$ le taux d'apparition des nouveaux infectieux dans le compartiment i et $\mathcal{V}_i(S, I)$ le taux de transfert des individus à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment i par tout autre moyen. Avec nos définitions

$$\mathcal{F}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 \\ \langle BI|S \rangle e_1 \end{bmatrix}$$

et

$$\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} \Lambda\beta - \mu S - \text{diag}(BI)S \\ AI \end{bmatrix}$$

Le jacobien de chacune de ces matrices est

$$D\mathcal{F}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ e_1(BI)^T & e_1 S^T B \end{bmatrix} \text{ et } D\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} -\mu I - \text{diag}(BI)S & -\text{diag}(S)B \\ 0 & A \end{bmatrix}$$

Au DFE on a $F = e_1 S^*{}^T B$ et $V = A$. Le nombre de reproduction de base étant le rayon spectral de la « next generation matrix » $-FV^{-1}$ on a

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-FV^{-1}) = \rho(e_1 S^*{}^T B(-A^{-1}))$$

Or la matrice $e_1 S^*{}^T B(-A^{-1})$ est de rang 1 et la seule valeur propre non nulle est donnée par $S^*{}^T B(-A^{-1})e_1$ qui est naturellement le $\mathcal{R}_0$

5.3 $\mathcal{R}_0$ et les conditions de seuil

Cette méthode de calcul que nous allons proposer est un résultat tiré de [39] qui est un raffinement du critère de Routh-Hurwitz. En général, la condition de seuil est obtenue en calculant la matrice jacobienne du système au DFE (Disease Free Equilibrium) et en appliquant le critère de Routh-Hurwitz. Pour les systèmes de dimension supérieure à quatre, le critère n'est plus applicable. Cependant le critère de Routh-Hurwitz reste implicite et ne repose pas sur une formule explicite de la condition de seuil.

Soit un modèle épidémiologique pouvant se mettre sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= f(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= g(x_1, x_2) \end{cases} \quad (5.4)$$

où $x_1 \in \mathbb{R}_+^{n_1}$ et $x_2 \in \mathbb{R}_+^{n_2}$ et $g(x_1, 0) = 0$

Le vecteur x_1 représente la classe des susceptibles et d'autres classes des individus infectés inactifs ; le vecteur x_2 représente la classe des infectés actifs et celle des infectieux. Les fonctions f et g sont supposées être au moins de classe C^1 . Nous allons faire un certain nombre d'hypothèses biologiques raisonnables pour le modèle :

1. On suppose que le système est défini sur un sous-ensemble Ω compact et positivement invariant de l'orthant positif $\mathbb{R}_+^n = \mathbb{R}_+^{n_1} \times \mathbb{R}_+^{n_2}$ avec $n = n_1 + n_2$;
2. l'apparition d'individus infectieux provient des différents compartiments d'individus infectés. En d'autres termes, si la condition initiale appartient à la variété $\{x_2 = 0\}$, les trajectoires positives du système restent dans cette variété. Ce qui signifie que nous pouvons identifier $\mathbb{R}_+^{n_1}$ à $\mathbb{R}_+^{n_1} \times \{0\}$ dans $\mathbb{R}_+^{n_1} \times \mathbb{R}_+^{n_2}$ et $\mathbb{R}_+^{n_1}$ est positivement

invariant par le système. Ceci implique que pour tout $x_1 \in \Omega \subset \mathbb{R}_+^n$, $g(x_1, 0) = 0$. Puisque g est de classe C^1 , on peut écrire

$$g(x_1, x_2) = A_3(x)x_2,$$

où $A_3(x)$ est une matrice $n_2 \times n_2$ continue et $x = (x_1, x_2)$;

3. supposons qu'il existe un unique point d'équilibre non endémique encore appelé « Disease Free Equilibrium » (DFE), $(x_1^*, 0) \in \Omega \subset \mathbb{R}_+^n$ du système. Puisque f est de classe C^1 , on peut écrire

$$f(x_1, x_2) = A_1(x)(x_1 - x_1^*) + A_2(x)x_2$$

où A_1 est une matrice carrée d'ordre n_1 et A_2 une matrice d'ordre $n_1 \times n_2$.

Considérons le système pseudo-triangulaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= A_1(x)(x_1 - x_1^*) + A_2(x)x_2 \\ \dot{x}_2 &= A_3(x)x_2 \end{cases} \quad (5.5)$$

Puisque les modèles épidémiologiques sont des systèmes compartimentaux particuliers, nous en déduisons que la matrice

$$\begin{pmatrix} A_1(x) & A_2(x) \\ 0 & A_3(x) \end{pmatrix}$$

est une matrice de Metzler.

Ajoutons à présent une hypothèse raisonnable : l'équilibre non endémique (DFE)

$(x_1^*, 0) \in \Omega$, où $x_1^* \in \mathbb{R}_+^{n_1}$ est globalement et asymptotiquement stable sur $(\mathbb{R}_+^{n_1} \times \{0\}) \cap \Omega$.

Ceci implique que pour le système $\dot{x}_1 = A_1(x)x_1$ défini dans $(\mathbb{R}_+^{n_1} \times \{0\}) \cap \Omega$, x_1^* est un point d'équilibre globalement et asymptotiquement stable.

En biologie, cette hypothèse signifie qu'il existe un état d'équilibre positif, attractif et stable où il n'y a pas de maladie dans la population.

Nous allons maintenant présenter une méthode de calcul permettant de donner une condition de seuil. Considérons le système (5.4) précédent.

Soit $x^* = (x_1^*, 0) \in \mathbb{R}_+^{n_1+n_2}$ le point d'équilibre sans maladie ou disease free equilibrium (DFE) du système (5.4); alors

$$f(x_1^*, 0) = g(x_1^*, 0) = 0.$$

La matrice Jacobienne calculée au DFE peut se mettre sous la forme :

$$J = \begin{pmatrix} A_1(x_1^*) & A_2(x_1^*) \\ 0 & A_3(x_1^*) \end{pmatrix}$$

et nous supposons que $\dot{x}_1 = A_1(x)x_1$ est globalement asymptotiquement stable en x_1^* , la matrice $A_1(x_1^*)$ est stable, c'est à dire

$$\alpha(A_1(x_1^*)) \leq 0$$

La matrice J étant triangulaire, la stabilité locale de x_1^* est associée à la stabilité de la matrice de Metzler $A_3(x_1^*)$. La condition pour la stabilité locale est donc $\alpha(A_3(x_1^*)) < 0$ et la condition d'instabilité locale est $\alpha(A_3(x_1^*)) > 0$. De cette condition de stabilité locale du DFE, on peut obtenir le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ en donnant une expression équivalente à $\alpha(A_3(x_1^*)) < 0$ et se mettant sous la forme $\mathcal{R}_0 \leq 1$ voir [39].

De même, lorsque la décomposition régulière de la matrice A est de la forme $A = D + M$ où D est de Metzler stable et $M \geq 0$, cette condition de seuil associée à $\mathcal{R}_0$ est d'après [16], [17]

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}M)$$

Ce chapitre nous a permis de faire une analyse des différentes méthodes de détermination du nombre de reproduction de base. Ce paramètre sans dimension est un outil très important dans l'étude de la stabilité des points d'équilibre des modèles épidémiologiques. Nous allons appliquer ces différents algorithmes dans le calcul du nombre de reproduction de base de notre modèle.

Chapitre 6

Analyse de la stabilité des modèles intra-hôtes avec retards

6.1 Introduction

Les modèles intra-hôtes de paludisme décrivent la dynamique des stades sanguins des parasites, ainsi que leur interaction avec les cellules hôtes, en particulier les globules rouges et les effecteurs d'immunité. Durant cette dernière décennie, il y a eu un travail considérable en ce qui concerne la modélisation mathématique de l'infection à *Plasmodium falciparum*. Une excellente revue de tout ce travail a été faite par Molineaux et Dietz dans [28]. Ces modèles sont utilisés pour plusieurs buts : expliquer les observations ; prédire l'impact des interventions (par exemple l'utilisation des médicaments antipaludéens) estimer les paramètres.

En effet, le paludisme commence par une infection par les parasites (sporozoïtes) de *Plasmodium* inoculés à l'homme par les *Anophèles* femelles. Les sporozoïtes envahissent le foie en quelques minutes. Après une période de reproduction asexuée dans le foie, les parasites (mérozoïtes) sont déversés dans la circulation sanguine périphérique et le cycle érythrocytaire asexué peut commencer. Les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges, grandissent et se reproduisent pendant une période approximative de 48 heures après quoi, la rupture des érythrocytes libère de jeunes parasites qui vont rapidement envahir de nouveaux érythrocytes et recommencer le cycle. Ce cycle peut se répéter plusieurs fois, avec à la fin le développement de certains mérozoïtes en de formes sexuées de parasites : les **gamétocytes**, qui sont sans danger pour leurs hôtes humains et constituent un réservoir pour les anophèles.

Le modèle standard pour décrire la dynamique des parasites intra-hôtes dans [55] est

sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = \beta x v - \mu_y y \\ \dot{v} = r \mu_y y - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (6.1)$$

où les variables sont données par x , y et v . La variable x désigne la densité de volume des cellules non parasitées, y la densité de volume des cellules parasitées et v la densité de volume des parasites libres. $\varphi(x)$ décrit la dynamique (des populations) des cellules cibles non parasitées ou saines. Deux formules classiques pour $\varphi(x)$ sont : $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$ et $\varphi(x) = \Lambda + a x(1 - \frac{x}{K})$. Le paramètre u ne prend que les valeurs 0 et 1. Quand $u = 1$, dans le modèle, les parasites disparaissent en infectant une cellule cible. Ceci est négligé dans certains modèles et $u = 0$.

Ces modèles de parasites ont été développés par plusieurs auteurs, avec $u = 1$ et une dynamique de population logistique ([61], [62]), avec $u = 0$ et une dynamique de population logistique [63] pour l'infection au VIH-1, avec $u = 0$ et $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$ ([1], [67]) pour les infections au VIH-1 et à la malaria.

L'entrée d'un parasite dans une cellule cible déclenche toute une cascade d'événements qui aboutiront à la production de nouveaux parasites par bourgeonnement ou lyse de la cellule. Le modèle (6.1) suppose que ce processus se fait instantanément : aussitôt que le parasite pénètre la cellule cible, celle-ci commence à produire les parasites. Ce qui, biologiquement, n'est pas raisonnable. C'est pourquoi les modèles avec retards ont été considérés. Dans la littérature on rencontre deux types de retards : à savoir les retards discrets (et constants) et les retards distribués continus. Il est démontré dans [54] que les retards discrets et constants ne sont pas biologiquement réalistes, et dans le contexte des systèmes compartimentaux les fonctions densité de probabilité de retards continus sont plus réalistes que les retards discrets (voir [38]). En général la fonction densité de probabilité (pdf) de retards n'est pas bien connue, mais les approximations de telles fonctions sont habituellement utilisées. Une large famille de fonction convenable est donnée par la famille de distributions gamma. En utilisant une distribution continue de retard avec en général comme fonction densité gamma g , le système (6.1) devient :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = \beta \int_{-\infty}^t x(t-\tau) v(t-\tau) g(\tau) e^{-m\tau} d\tau - \mu_y y \\ \dot{v} = r \mu_y y - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (6.2)$$

Dans le modèle (6.2), on suppose que la cellule infectée commence à produire les parasites τ unités de temps après l'infection initiale. La valeur de τ varie suivant la fonction de densité de probabilité g . Le terme $e^{-m\tau}$ est pour tenir compte de la mortalité des cellules pendant l'intervalle de temps τ . Dans ([60], [54]) la fonction g est choisie comme une distribution gamma. Plusieurs fonctions complexes peuvent aussi être utilisées. Par exemple une combinaison convexe de fonction gamma. Une autre possibilité est de mettre le terme intégral comme un terme source dans le compartiment des « parasites libres » pour obtenir :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{v} = r \mu_y \int_{-\infty}^t x(t-\tau) v(t-\tau) g(\tau) e^{-m\tau} d\tau - \mu_v v - u \beta x m \end{cases} \quad (6.3)$$

Dans ce cas $g(\tau) e^{-m\tau}$ est interprété comme une probabilité de la production de parasite réalisée par une cellule en τ unités de temps après l'invasion initiale par les parasites.

Si g est une fonction de Erlang et si nous représentons le retard par une chaîne linéaire de compartiments et en utilisant les résultats du chapitre 4, l'équation intégral-différentielle (6.2) peut être convertie en un système d'équations différentielles ordinaires définies par :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = A y + \beta x v B \\ \dot{v} = C y - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (6.4)$$

avec,

$$A = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{bmatrix}$$

$$C = \gamma_k e_{end}(k)^T \text{ et } B = e_1(k)$$

Il faut noter que dans le sens du « linear chain trick » les coefficients α_i et γ_i sont égaux. Pour des raisons de « généralité », nous supposons que ces coefficients sont distincts.

Toute distribution continue qui est une combinaison linéaire convexe de fonction densité de probabilité d'Erlang peut être représentée par un ensemble de chaînes de compartiments en parallèle. Dans le chapitre 3, nous avons montré que toute distribution g à support dans $[0, \infty)$, peut être approximée par une combinaison linéaire convexe de distributions gamma qui converge faiblement vers cette distribution.

Nous allons insérer entre le compartiment des cellules cibles susceptibles et le compartiment des parasites libres, un système constitué par un nombre de q chaînes en parallèles de compartiments de différentes longueurs. En d'autres termes une cellule infectée entre dans le premier compartiment de la $i^{\text{ième}}$ chaîne avec une probabilité π_i et $\sum_{i=1}^q \pi_i = 1$. Pour q chaînes en parallèles, si la $i^{\text{ième}}$ chaîne est la cascade de k_i stades en séries, nous avons le modèle suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \text{et pour } i = 1, \dots, q \\ \dot{y}_{1,i} = \pi_i \beta x v - \alpha_{1,i} y_{1,i}, \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i}, \\ \dots \\ \dot{y}_{k_i,i} = \gamma_{k_i-1,i} y_{k_i-1,i} - \alpha_{k_i,i} y_{k_i,i} \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^q \gamma_{k_i,i} y_{k_i,i} - \mu_v v - u \beta x v \end{array} \right. \quad (6.5)$$

Avec les notations de MATLAB ou SCILAB le système (6.5) peut être réduit au système (6.4) où, A est une matrice bloc d'ordre $n \times n$ diagonale avec $n = \sum_{i=1}^q k_i$. C'est-à-dire $A = \text{diag}(A_1, \dots, A_q)$. Les matrices A_i sont d'ordre $k_i \times k_i$ et définies dans le paragraphe (1.2) de l'introduction. Il en est de même pour le vecteur B et la matrice C . Dans ce chapitre, nous allons analyser la stabilité aux points d'équilibres du système (6.4) et (6.5). Nous avons dans d'autres articles étudiés (« Global Stability Analysis For SEIS Models With n Latent Classes, Math. Bisc. And Engineering, 5(1) : pp. 20-30, 2008) une structure similaire de ce type de système. Nous allons poser quelques hypothèses.

6.1.1 Hypothèses

Nous commençons par analyser le système (6.4) avec quelques hypothèses minimales sur φ , hypothèses toutefois raisonnables du point de vue biologique. La fonction $\varphi(x)$ modélise la dynamique de la population des cellules cibles en l'absence des parasites. Les cellules cibles ont une durée de vie finie. La fonction φ dans certains cas modélise l'homéostasie. Nous supposons que φ est une fonction C^1 sur l'axe des x positifs.

Dans la littérature, la fonction φ est le plus souvent prise sous la forme ;

$$\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$$

où Λ est le taux constant de recrutement.

Si l'homéostasie est maintenue, nous supposons que le système

$$\dot{x} = \varphi(x)$$

a un point d'équilibre globalement et asymptotiquement stable $x^* > 0$, c'est à dire :

$$\varphi(x^*) = 0 \quad \varphi(x) > 0 \quad \text{pour } 0 \leq x < x^*, \quad \varphi(x) < 0 \quad \text{pour } x > x^* \quad (6.6)$$

6.2 Analyse de la stabilité pour un système à une chaîne

Avant d'étudier le cas général, nous allons examiner le système dont le retard est représenté par une chaîne avec k compartiments. Nous utiliserons les résultats de ce cas spécial pour étudier le système généralisé (6.5). Dans le cas d'une seule chaîne, nous avons le système (6.4).

6.2.1 Invariance positive de l'orthant positif

Théorème 6.2.1 *L'orthant positif est positivement invariant par (6.4).*

Preuve

D'après les hypothèses de (6.6), $\varphi(0) > 0$ et la demi droite $\mathbb{R}^+$ est positivement invariant par $\dot{x} = \varphi(x) - \beta x v$. Par ailleurs A est une matrice de Metzler stable et $\beta x v$ est un réel positif car B est un vecteur positif; β est un réel positif et x, v sont des réels positifs. Par ailleurs C est un vecteur positif, μ_v est positif et le paramètre u ne prend que les valeurs 0 et 1. D'où l'orthant positif est invariant par (6.4).

Dans le système (6.4), A est une matrice de Metzler stable. dans ce qui suit nous allons donner l'expression de la matrice $-A^{-1}$.

Expression de la matrice $(-A^{-1})$

Posons $A = -D + N$ où D est une matrice diagonale, c'est à dire $D = \text{diag}(\alpha_1, \dots, \alpha_k)$, et N est une matrice nilpotente; $N = A + D$. Par suite :

$$\begin{aligned} (-A)^{-1} &= (D - N)^{-1} \\ &= D^{-1}(I - ND^{-1})^{-1}. \end{aligned}$$

Parceque la matrice ND^{-1} est nilpotente, nous avons :

$$(I - ND^{-1})^{-1} = I + ND^{-1} + (ND^{-1})^2 + \dots + (ND^{-1})^{k-1}.$$

Finalement,

$$-A^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\alpha_1} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \frac{\gamma_1}{\alpha_1 \alpha_2} & \frac{1}{\alpha_2} & 0 & \cdots & 0 \\ \frac{\gamma_1 \gamma_2}{\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3} & \frac{\gamma_2}{\alpha_2 \alpha_3} & \frac{1}{\alpha_3} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} & \cdots & \cdots & \frac{\gamma_{k-1}}{\alpha_{k-1} \alpha_k} & \frac{1}{\alpha_k} \end{bmatrix}$$

La matrice $-A^{-1}$ est une matrice triangulaire inférieure ; le $i^{\text{ième}}$ terme de la diagonale est donné par $\frac{1}{\alpha_i}$ et l'entrée (i, j) avec $i > j$ est

$$(-A^{-1})(i, j) = \frac{\gamma_j \cdots \gamma_{i-1}}{\alpha_j \cdots \alpha_{i-1}} \frac{1}{\alpha_i} \quad (6.7)$$

6.2.2 Dissipativité et trajectoires bornées

Théorème 6.2.2 *Le système (6.4) est dissipatif et toutes les trajectoires sont bornées.*

Preuve

Nous allons montrer qu'il existe dans l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{k+2}$ un compact positivement invariant et absorbant Ω voisinage de l'équilibre sans parasite (PFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$. Un ensemble D voisinage de l'équilibre sans parasite (PFE) est dit absorbant, si pour toute condition initiale, toute trajectoire du système issue de cette condition initiale entre et reste dans D , pour un temps suffisamment grand T . L'entrée dépend de la condition initiale. Si les conditions initiales sont contenues dans un ensemble compact F , alors il existe un T uniforme pour F . Un système est dit dissipatif, si il existe un ensemble compact et absorbant. La définition de la dissipativité d'un système que nous venons de donner coïncide avec celle de [6]. (Pour la notion de dissipativité, voir aussi dans [24]).

Soit ϵ un nombre réel positif ou nul. Avec les hypothèses (6.6) faites sur φ , pour toute condition initiale dans l'orthant positif, s'il existe un nombre réel $T > 0$ tel que pour tout $t \geq T$, on a $x(t) \leq x^* + \epsilon$. Soit M_φ le maximum de la fonction $\varphi(x)$ sur $\mathbb{R}_+$ (M_φ existe car φ est continue et décroissante sur $\mathbb{R}_+$) et soit ρ un nombre réel positif tel que $\alpha_1 \rho > M_\varphi + \epsilon$.

Considérons l'ensemble $\mathcal{D}_\epsilon$ défini par :

$$\mathcal{D}_\epsilon = \left\{ (x, y, v) \in \mathbb{R}_+^{k+2} \mid x \leq x^* + \epsilon, x + y_1 \leq \rho + x^* + \epsilon, \quad \text{et pour } i = 2, \dots, k \right. \\ \left. y_i \leq \frac{\gamma_2 \cdots \gamma_{i-1}}{\alpha_2 \cdots \alpha_i} (\rho + x^* + i\epsilon), v \leq \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_2 \cdots \alpha_k \mu_v} (\rho + x^* + k\epsilon) \right\}$$

Montrons que $\mathcal{D}_\epsilon$ est un compact absorbant positivement invariant pour tout $\epsilon > 0$.

- Montrons d'abord que pour $\epsilon = 0$, $\mathcal{D}_0$ est un compact positivement invariant.

On a :

$$\mathcal{D}_0 = \left\{ (x, y, v) \in \mathbb{R}_+^{k+2} \mid x \leq x^*, x + y_1 \leq \rho + x^*, \text{ et pour } i = 2 \cdots k \right. \\ \left. y_i \leq \frac{\gamma_2 \cdots \gamma_{i-1}}{\alpha_2 \cdots \alpha_i} (\rho + x^*), v \leq \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_2 \cdots \alpha_k \mu_v} (\rho + x^*) \right\}$$

Soit $(x, y, v) \in \mathbb{R}_+^{k+2}$ tel que $(x, y, v) \in \mathcal{D}_0$.

Dans $\mathcal{D}_0$; $x(t) \leq x^*$ et sur la frontière $\dot{x}(t) \leq 0$; par conséquent au voisinage de x^* et par continuité on a : $\dot{x}(t) \leq 0$. Par ailleurs $\dot{x} + \dot{y}_1 \leq M_\varphi - \alpha_1 y_1$.

Mais $M_\varphi - \alpha_1 y_1 \leq M_\varphi - \rho \alpha_1$, par suite $\alpha_1 \rho \geq M_\varphi$ et $\rho < y_1$.

Il vient que $\dot{x} + \dot{y}_1 \leq 0$. De même pour tout $i = 2, \dots, k$ on a $\dot{y}_i \leq 0$ et $\dot{v} \leq 0$. On conclut que $\mathcal{D}_0$ est compact et positivement invariant.

L'ensemble $\mathcal{D}_\epsilon$ est l'intersection des demi espaces définie par les hyperplans de l'orthant positif. Pour montrer que $\mathcal{D}_\epsilon$ est un ensemble positivement invariant, il est suffisant de montrer que le champs de vecteurs associé au système est tangent ou pointe à l'intérieur de $\mathcal{D}_\epsilon$ par la frontière de cet ensemble [58]. Ceci est immédiat pour les faces de l'orthant positif et pour le demi espace définie par :

$$\mathcal{D}_{\epsilon,1} = \{(x, y, v) \mid x \leq x^* + \epsilon\}.$$

Le champ de vecteurs est tangent ou entre dans le demi espace. Avec les hypothèses faites sur φ il est immédiat que $\mathcal{D}_{\epsilon,1}$ est un ensemble absorbant. Considérons maintenant $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$ l'ensemble défini par :

$$\mathcal{D}_{\epsilon,2} = \{(x, y, v) \in \mathcal{D}_{\epsilon,1} \mid x + y_1 \leq \rho + x^* + 2\epsilon\}.$$

Nous allons regarder la frontière de $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$ contenu dans $\mathcal{D}_{\epsilon,1}$. Sur la frontière de $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$, on a :

$$y_1 \geq \rho \text{ et par suite, } \dot{x} + \dot{y}_1 = \varphi(x) - \alpha_1 y_1 \leq M_\varphi - \alpha_1 y_1 \leq M_\varphi - \alpha_1 \rho < \epsilon.$$

Ceci prouve que le champ de vecteurs pointent vers l'intérieur de $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$, par conséquent $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$ est positivement invariant.

Montrons maintenant que toute trajectoire commençant dans $\mathcal{D}_{\epsilon,1}$ entre dans $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$ pour un temps suffisamment large. Pour cela, nous allons procéder par l'absurde.

Soit $(x(0), y(0), v(0)) \in \mathcal{D}_{\epsilon,1}$, soit $(x(t), y(t), v(t)) \in \mathcal{D}_{\epsilon,1} \setminus \mathcal{D}_{\epsilon,2}$ pour tout $t \geq 0$. Puisque $(x(t), y(t), v(t)) \in \mathcal{D}_{\epsilon,1}$ on a $x(t) \leq x^* + \epsilon$. Par ailleurs $(x(t), y(t), v(t)) \notin \mathcal{D}_{\epsilon,2}$, alors $x(t) + y_1(t) > \rho + x^* + 2\epsilon$. Par suite $y_1 > \rho$ pour tout $t \geq 0$. Ceci implique

$\dot{x}(t) + \dot{y}_1(t) \leq -\epsilon < \epsilon$. Ceci prouve que le champ de vecteurs pointent vers l'intérieur de $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$, ainsi $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$ est positivement invariant. Par suite il existe un temps $T > 0$, tel que $x + y_1 \leq \rho + x^* + \epsilon$ contradiction, d'où $(x(0), y(0), v(0)) \in \mathcal{D}_{\epsilon,2}$. Ce qui prouve que $\mathcal{D}_{\epsilon,2}$ est absorbé par $\mathcal{D}_{\epsilon,1}$.

Par le même processus on montre que toutes les trajectoires de $\mathcal{D}_{\epsilon,1} \cap \mathcal{D}_{\epsilon,2} \cap \mathbb{R}_+^{k+2}$ entrent dans :

$\mathcal{D}_{\epsilon,3} = \left\{ (x, y, v) \mid x \leq x^*, y_2 \leq \frac{\gamma_1}{\alpha_2}(M_\varphi + x^* + 3\epsilon) \right\}$ Or la famille, $(\mathcal{D}_{(\epsilon,i)})$ pour $i = 2, \dots, k$ est une famille de compact positivement invariant et $\mathcal{D}_\epsilon = \cap_{i=2}^k \mathcal{D}_{\epsilon,i} \cap \mathbb{R}_+^{k+2}$ est une intersection finie de compact positivement invariant. Ce qui achève la preuve du théorème.

6.2.3 Taux de reproduction de base

Le taux de reproduction de base noté $\mathcal{R}_0$, est le nombre moyen de cas secondaires créé dans une population de susceptibles par un individu infectieux, ce durant toute sa période d'infectiosité.

Avec la structure du système, le calcul du nombre de reproduction de base est évident. En effet, un parasite durant sa durée moyenne de vie produit une entrée de Dirac $\frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*}$ dans le système de contrôle $\dot{y} = Ay + wB$. Par suite cette entrée produit les cas secondaires donnés par la formule,

$$\frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} \int_0^{+\infty} C e^{tA} B dt = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} C (-A^{-1}) B,$$

c'est-à-dire

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} C (-A^{-1}) B \quad (6.8)$$

Avec les notations et définitions, on a : $C(-A^{-1})B = \gamma_k e_{end}(k)^T (-A^{-1}) e_1(k)$, d'où

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k}. \quad (6.9)$$

De $\mathcal{R}_0$, nous définissons aussi le seuil $\mathcal{T}_0$ par :

$$\mathcal{T}_0 = \frac{\beta \left[\frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] x^*}{\mu_v} \quad (6.10)$$

Remarque 6.2.1 Si nous utilisons la méthode de la matrice de la prochaine génération, on a :

$$\mathcal{F}(y, v) = \begin{bmatrix} \beta x v B \\ 0 \end{bmatrix}$$

et

$$\mathcal{V}(y, v) = \begin{bmatrix} Ay \\ Cy - \mu_v v - u\beta x v \end{bmatrix}$$

Le jacobien de chacune de ces matrices au PFE est :

$$F = D\mathcal{F}(y, v) = \begin{bmatrix} 0 & \beta x^* B \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ et } V = D\mathcal{V}(y, v) = \begin{bmatrix} A & 0 \\ C & -\mu_v + u\beta x^* \end{bmatrix}$$

et

$$-V^{-1} = \frac{-A^{-1}}{\mu_v + u\beta x^*} \begin{bmatrix} \mu_v + u\beta x^* & 0 \\ C & A \end{bmatrix}$$

Le nombre de reproduction de base étant le rayon spectral de la « next generation matrix » $-FV^{-1}$ on a :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-FV^{-1}) = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u\beta x^*} C (-A^{-1}) B$$

Proposition 6.2.1 $\mathcal{T}_0 \leq 1$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$

Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ le système (6.4) a un unique équilibre sans parasite (PFE) noté $(x^*, 0, \dots, 0)$ et si $\mathcal{R}_0 > 1$ le système (6.4) a un unique équilibre endémique (EE) noté par $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v})$. Nous avons nécessairement $\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{v} (-A^{-1}) e_1$ et

$$\mu_v \bar{v} + u \beta \bar{x} \bar{v} = \gamma_k \beta \bar{x} \bar{v} e_{end}^T (-A^{-1}) e_1$$

si $\bar{v} \neq 0$, nous déduisons que

$$\bar{x} = \frac{\mu_v}{\beta [\gamma_k e_{end}^T (-A^{-1}) e_1 - u]} = \frac{x^*}{\mathcal{T}_0}$$

Avec cette expression nous avons $\bar{v} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}}$ et avec les hypothèses sur φ , $\bar{v}$ et $\bar{x}$ sont dans l'orthant positif si et seulement si $\mathcal{T} \leq 1$ ce qui est équivalent à $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Mais, $\bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A^{-1}) e_1$. En d'autres termes $\bar{y}$ est la somme des éléments de la première colonne de $(-A^{-1})$ multiplié par $\varphi(\bar{x})$. Or la première colonne de la matrice $(-A^{-1})$ est constitué des nombres réels positifs donc $\bar{v}$ est dans l'orthant positif, classiquement nous notons par $\bar{v} \gg 0$.

En résumé l'équilibre endémique est dans l'orthant positif si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$ et est donné par

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_v}{\beta \left[\frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]} = \frac{x^*}{\mathcal{T}_0} < x^* \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A)^{-1} e_1 \\ \bar{v} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (6.11)$$

6.2.4 Analyse de la stabilité asymptotique globale du point d'équilibre sans parasite (PFE)

Théorème 6.2.3 *Considérons le système (6.4) avec les hypothèses de (6.6) satisfaites.*

Le système (6.4) est globalement asymptotiquement stable au point d'équilibre sans parasite (PFE) $(x^, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

Preuve :

Il est clair que si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le PFE est instable [16, 76]. Donc la condition $\mathcal{R}_0 \leq 1$ est une condition nécessaire.

Pour démontrer que la condition est suffisante, considérons la fonction de Lyapunov suivante définie dans l'orthant positif :

$$V_{PFE}(y, v) = b^T y + v \quad (6.12)$$

où le vecteur colonne $b = [b_1; b_2; \dots; b_k]$ est la transposée de la dernière ligne de $-A^{-1}$ multiplié par γ_k . En d'autres termes $b = \gamma_k (-A^{-1})^T e_{end}$.

Posons $a = b_1 - u$. En utilisant les résultats de (6.11) l'expression de a est équivalente à :

$$a = b_1 - u = \left[\frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] \quad (6.13)$$

Si nous dérivons $V_{PFE}(y, v)$ le long de la trajectoire de (6.4), on a :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{PFE} &= b^T \dot{y} + \dot{v} \\ &= \gamma_k e_{end}^T (-A^{-1}) A y + \gamma_k e_{end}^T (-A^{-1}) \beta x v e_1 + \dot{v} \\ &= -\gamma_k y_k + \beta x v b_1 + \gamma_k y_k - \mu_v v - u \beta x v \\ &= v[(b_1 - u)\beta x - \mu_v] = v[a \beta x - \mu_v] \\ &= v \left[\frac{\mu_v x}{\bar{x}} - \mu_v \right] \\ &= \frac{\mu_v}{\bar{x}} (x - \bar{x}) v \\ &= \beta \left[\frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] (x - \bar{x}) v \end{aligned}$$

$\mathcal{R}_0 \leq 1$ est équivalent à $\mathcal{T}_0 \leq 1$, nous distinguons deux cas :

1. d'une part, si $(\frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u) < 0$ alors $\bar{x} < 0$ et dans l'expression de $\dot{V}_{PFE}$ toutes les quantités sont positives. Ainsi $\dot{V}_{PFE} \leq 0$.
2. d'autre part, si $(\frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u) \geq 0$ alors de $\mathcal{T}_0 \leq 1$ et si nous sommes dans $\mathcal{D}_0$, nous déduisons que $0 \leq x \leq x^* \leq \bar{x}$ et donc $\dot{V}_{PFE} \leq 0$.

Dans les deux cas $\dot{V}_{PFE} \leq 0$. L'attractivité du PFE découle du principe d'invariance de LaSalle du moment où le plus grand ensemble invariant dans $\{(x, y, v) \in \mathcal{D}_0 \mid \dot{V}_{PFE} = 0\}$ est réduit au PFE. Par suite la stabilité asymptotique globale du PFE sur le compact positivement invariant $\mathcal{D}_0$ découle de [5] Bathia-Szegö du Théorème 3.7.11, page 346. La fonction V_{PFE} est une fonction de Lyapunov au sens de LaSalle et on est dans un compact positivement invariant [42, 5, 43]

Maintenant, nous allons prouver que le PFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{k+2}$. Il est suffisant de montrer que toute trajectoire positive converge vers le PFE. Si $\mathcal{D}_1$ (i.e $\mathcal{D}_\epsilon$ pour $\epsilon = 1$) est un compact positivement invariant et absorbant toute trajectoire entre dans $\mathcal{D}_1$. Si une trajectoire entre dans l'intérieur de $\mathcal{D}_0$, elle converge vers le PFE. Nous supposons qu'une trajectoire dans $\mathcal{D}_1$ reste dans $\mathcal{D}_1 \cap \{x^* \leq x \leq x^* + 1\}$. Considérons la fonction de Lyapunov $W(x) = \frac{1}{2}(x - x^*)^2$ sur cette trajectoire. Avec les hypothèses de 6.6 sur φ et les hypothèses sur la trajectoire nous avons :

$$\dot{W} = (x - x^*)\varphi(x) - (x - x^*)\beta x v \leq 0$$

pour tout point de la trajectoire dans $\mathcal{D}_1$. Par le principe d'invariance de LaSalle [42], il suit de $\dot{W} \leq 0$ que la trajectoire converge positivement vers le PFE car le PFE est le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{x \in \mathcal{D}_1, x^* \leq x \leq x^* + 1 \mid \dot{W} = 0\}$ (i.e les points ω – limites de la trajectoire sont contenus dans le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{x \in \mathcal{D}_1, x^* \leq x \leq x^* + 1 \mid \dot{W} = 0\}$). Ce qui achève la stabilité asymptotique globale du PFE.

6.2.5 Analyse de la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique (EE)

Théorème 6.2.4 *Nous considérons le système (6.4) avec les hypothèses (6.6) sur φ satisfaites. Le nombre de reproduction de base est donnée par (6.9).*

Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le PFE est instable et il existe un unique équilibre endémique (EE) dans

l'orthant positif $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}) \gg 0$ donné par (6.11).

Si $\mathcal{R}_0 > 1$, et si

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq -\mu_v \max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x)); \quad (6.14)$$

alors l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif excepté pour les conditions initiales sur l'axe des x positifs.

Preuve :

Supposons que $\mathcal{R}_0 > 1$. L'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v})$ du système diffère du PFE et est donné par (6.11) et cet équilibre est dans l'orthant positif si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Nous allons montrer que la relation (6.14) est une condition suffisante pour la stabilité asymptotique et globale de l'équilibre endémique (EE). Soit la fonction de Lyapunov définie sur l'orthant positif par :

$$V_{EE}(x, y, v) = a(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + (v - \bar{v} \ln v) \quad (6.15)$$

où b est un vecteur colonne et le coefficient a est défini par la relation (6.13).

Si $\mathcal{R}_0 > 1$ nous déduisons que $a > 0$ et les coefficients de V_{EE} sont positifs. Dans ce cas, la fonction a un unique minimum dans l'orthant positif, à savoir l'équilibre endémique (EE). Soit L_{EE} la partie linéaire de la fonction V_{EE} , c'est à dire $L_{EE}(x, y, v) = ax + \sum_{i=1}^k b_i y_i + v$. Cette partie linéaire peut encore s'écrire sous la forme :

$$L_{EE}(x, y, v) = ax + b^T y + v = ax + \gamma_k e_{end} (-A^{-1}) y + v$$

Soit $\dot{L}_{EE}$ la dérivée de L_{EE} le long de la trajectoire du système (6.4) et en considérant la définition de b et la relation $a + u = b_1$, on a :

$$\begin{aligned} \dot{L}_{EE}(x, y, v) &= a \dot{x} + \gamma_k e_{end} (-A^{-1}) \dot{y} + \dot{v} \\ &= a \dot{x} + \gamma_k e_{end} (-A^{-1}) A y + \beta x v e_{end} (-A^{-1}) B + \dot{v} \\ &= a \dot{x} - \gamma_k e_{end} y + \beta x v e_{end} (-A^{-1}) e_1 + \dot{v} \\ &= a \varphi(x) - a \beta x v - \gamma_k y_k + b_1 \beta x v + \gamma_k y_k - \mu_v v - u \beta x v \\ &= a \varphi(x) - \mu_v v \end{aligned}$$

Par suite

$$\dot{V}_{EE} = \dot{L}_{EE} - \left[a \bar{x} \frac{\dot{x}}{x} + \sum_{i=1}^k b_i \bar{y}_i \frac{\dot{y}_i}{y_i} + \bar{v} \frac{\dot{v}}{v} \right].$$

En remplaçant $\dot{x}$, $\dot{y}$ et $\dot{v}$ par leur valeur on obtient :

$$\dot{V}_{EE} = a\varphi(x) - \mu_v v - \frac{\bar{v}}{v}(Cy - \mu_v v - u\beta x v) - a\frac{\bar{x}}{x}(\varphi(x) - \beta x v) - \sum_{i=1}^k b_i \dot{y}_i \frac{\bar{y}_i}{y_i}$$

En développant chaque terme de l'expression de $\dot{V}_{EE}$ on a :

$$\begin{aligned} \frac{\bar{v}}{v}(Cy - \mu_v v - u\beta x v) &= \frac{\bar{v}}{v}Cy - (\mu_v + u\beta x v) \frac{\bar{v}}{v} \\ &= \gamma_k y_k \frac{\bar{v}}{v} - (\mu_v + u\beta x v) \frac{\bar{v}}{v} \\ \sum_{i=1}^k b_i \dot{y}_i \frac{\bar{y}_i}{y_i} &= b_1 \frac{\bar{y}_1}{y_1} \dot{y}_1 + \sum_{i=2}^k b_i \frac{\bar{y}_i}{y_i} \dot{y}_i \\ &= b_1 \frac{\bar{y}_1}{y_1} (\beta x v - \alpha_1 y_1) + \sum_{i=2}^k b_i \frac{\bar{y}_i}{y_i} (\gamma_{i-1} y_{i-1} - \gamma_i y_i) \end{aligned}$$

En regroupant les termes en v dans $\dot{V}_{EE}$ on a $(a\beta\bar{x} - \mu_v)v$. De la relation (6.13) les termes en v disparaissent et l'expression de $\dot{V}_{EE}$ devient :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a\varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) - b_1 \beta \bar{y}_1 \frac{xv}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} y_{i-1} \frac{\bar{y}_i}{y_i} + \\ &\quad + \sum_{i=1}^k b_i \alpha_i \bar{y}_i - \gamma_k y_k \frac{\bar{v}}{v} + u\beta \bar{v}x + \mu_v \bar{v}, \end{aligned}$$

qui peut encore s'écrire :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a\varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) - b_1 \beta \bar{x} \bar{v} \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} + \\ &\quad + \sum_{i=1}^k b_i \alpha_i \bar{y}_i - \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{v}}{v} + u\beta \bar{x} \bar{v} \frac{x}{\bar{x}} + \mu_v \bar{v}. \end{aligned}$$

Nous faisons maintenant la comparaison de certains coefficients qui apparaissent dans l'expression de $\dot{V}_{EE}$. On a $\varphi(\bar{x}) = \beta \bar{x} \bar{v}$. En utilisant le fait que $\bar{y}$ est la première colonne de $-A^{-1}$ multiplié par $\varphi(\bar{x})$, b est la transposée de la dernière ligne multiplié par γ_k de la matrice $-A^{-1}$ et d'après la relation (6.7) on a :

$$\begin{aligned} b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} &= \gamma_k (-A^{-1})(k, i) \gamma_{i-1} \varphi(\bar{x}) (-A^{-1})(i-1, 1) \\ &= \varphi(\bar{x}) \gamma_k \frac{\gamma_i \cdots \gamma_{k-1}}{\alpha_i \cdots \alpha_{k-1}} \frac{1}{\alpha_k} \gamma_{i-1} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_{i-2}}{\alpha_1 \cdots \alpha_{i-2}} \frac{1}{\alpha_{i-1}} \\ &= \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \varphi(\bar{x}) \\ &= b_1 \varphi(\bar{x}) = b_1 \beta \bar{x} \bar{v}. \end{aligned}$$

De la même manière on a :

$$\begin{aligned}
 b_i \alpha_i \bar{y}_i &= \gamma_k (-A^{-1})(k, i) \alpha_i \varphi(\bar{x}) (-A^{-1})(i, 1) \\
 &= \varphi(\bar{x}) \gamma_k \frac{\gamma_i \cdots \gamma_{k-1}}{\alpha_i \cdots \alpha_{k-1}} \frac{1}{\alpha_k} \alpha_i \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_{i-1}}{\alpha_1 \cdots \alpha_{i-1}} \frac{1}{\alpha_i} \\
 &= \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \varphi(\bar{x}) \\
 &= b_1 \varphi(\bar{x})
 \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
 \gamma_k \bar{y}_k &= \gamma_k (-A^{-1})(k, i) \varphi(\bar{x}) \\
 &= \varphi(\bar{x}) \gamma_k \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}}{\alpha_1 \cdots \alpha_{k-1}} \frac{1}{\alpha_k} \\
 &= b_1 \varphi(\bar{x})
 \end{aligned}$$

Mais de la relation (6.13), nous avons aussi $\mu_v \bar{v} = a \beta \bar{x} \bar{v} = a \varphi(\bar{x})$. En utilisant les relations entre ces coefficients, l'expression de $\dot{V}_{EE}$ devient :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + \\
 & b_1 \varphi(\bar{x}) \left[k - \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{v}}{v} \right] + u \varphi(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} + a \varphi(\bar{x}).
 \end{aligned}$$

En ajoutant et en retranchant le terme $2 - \frac{\bar{x}}{x}$ dans l'expression entre les crochets de l'expression ci-dessus et en utilisant la relation $u = b_1 - a$, on obtient :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + \\
 & b_1 \varphi(\bar{x}) \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{v}}{v} \right] \\
 & + b_1 \varphi(\bar{x}) \left(\frac{\bar{x}}{x} + \frac{x}{\bar{x}} - 2 \right) + a \varphi(\bar{x}) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right).
 \end{aligned}$$

En mettant l'expression $\frac{x - \bar{x}}{x \bar{x}}$ en facteur, $\dot{V}_{EE}$ peut encore s'écrire sous la forme :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_{EE} &= \frac{x - \bar{x}}{x \bar{x}} (a \bar{x} \varphi(x) - a x \varphi(\bar{x}) + b_1 \varphi(\bar{x})(x - \bar{x})) + \\
 & b_1 \varphi(\bar{x}) \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{v}}{v} \right].
 \end{aligned}$$

La fonction φ étant au moins de classe C^1 , il existe ξ dans l'intervalle ouvert $]x, \bar{x}[$ tel que $\varphi(x) = \varphi(\bar{x}) + (x - \bar{x}) \varphi'(\xi)$. En remplaçant $\varphi(x)$ dans l'expression de $\dot{V}_{EE}$, on a :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_{EE} &= \frac{(x - \bar{x})^2}{x \bar{x}} (-a \varphi(\bar{x}) + a \bar{x} \varphi'(\xi) + b_1 \varphi(\bar{x})) + \\
 & b_1 \varphi(\bar{x}) \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{v}}{v} \right].
 \end{aligned}$$

Comme $a - b_1 = u$,

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \frac{(x - \bar{x})^2}{x\bar{x}} (u\varphi(\bar{x}) + a\bar{x}\varphi'(\xi)) + \\ & b_1\varphi(\bar{x}) \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{v}}{v} \right] \end{aligned}$$

La quantité,

$$\left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{v}}{v} \right] < 0.$$

Ceci découle de l'inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique (voir appendice A3). D'après l'hypothèse du théorème, on a :

$$u\beta\varphi(\bar{x}) \leq -\mu_v \max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x));$$

par suite,

$$u\beta\varphi(\bar{x}) + \mu_v\varphi'(\xi) \leq 0 \text{ pour tout } \xi \in]x, \bar{x}[$$

$$\text{or } \mu_v = a\bar{x}\beta,$$

$$\text{par conséquent } u\varphi(\bar{x}) + a\bar{x}\varphi(\xi) \leq 0;$$

d'où $\dot{V}_{EE}$ est négative, sauf au point d'équilibre endémique pour le système (6.4). Or V_{EE} est une fonction propre et définie positive dans l'orthant positif, ceci prouve la stabilité asymptotique et globale de l'équilibre endémique du système (6.4).

Le champ de vecteurs associé au système est strictement rentrant sur toutes les faces de l'orthant à l'exception de l'axe des x où il est tangent. Par conséquent, le bassin d'attraction de l'équilibre endémique est l'orthant positif excepté l'axe des x qui est la variété stable du PFE (équilibre sans parasite). Ce qui achève la preuve du théorème.

6.3 Analyse de la stabilité du système complet

En utilisant les résultats de la stabilité du système (6.4), nous allons pouvoir étudier la stabilité du système (6.5). Le système (6.5) est équivalent au système (6.4)

Comme précédemment, les états du système sont des concentrations et sont par conséquent positifs. La variable x désigne la concentration en cellules cibles saines, y_i la concentration en cellules parasitées et v est la concentration en cellules libres. Rappelons le système à plusieurs chaînes.

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \text{et pour } i = 1, \dots, q \\ \dot{y}_{1,i} = \pi_i \beta x v - \alpha_{1,i} y_{1,i}, \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i}, \\ \dots \\ \dot{y}_{k_i,i} = \gamma_{k_i-1,i} y_{k_i-1,i} - \alpha_{k_i,i} y_{k_i,i} \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^q \gamma_{k_i,i} y_{k_i,i} - \mu_v v - u \beta x v \end{cases}$$

Avec les notations de MATLAB ou SCILAB le système (6.5) peut être réduit au système (6.4) où A est une matrice diagonale bloc $n \times n$ avec $n = \sum_{i=1}^q k_i$.

$A = \text{diag}(A_1, \dots, A_q)$. La matrice bloc A_i ; $k_i \times k_i$ est définie par :

$$A_i = \begin{bmatrix} -\alpha_{1,i} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \gamma_{1,i} & -\alpha_{2,i} & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_{2,i} & -\alpha_{3,i} & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \gamma_{k_i-2,i} & -\alpha_k & 0 \\ 0 & \dots & 0 & 0 & \gamma_{k_i-1,i} & -\alpha_{k_i,i} \end{bmatrix}$$

Le vecteur B est un vecteur colonne de longueur n défini par :

$$B = [\pi_1 e_1(k_1); \pi_2 e_1(k_2); \dots; \pi_k e_1(k_q)]$$

La matrice C est un vecteur ligne $1 \times n$ définie par :

$$C = [\gamma_{k_1,1} e_{\text{end}}(k_1)^T, \gamma_{k_2,2} e_{\text{end}}(k_2)^T, \dots, \gamma_{k_q,q} e_{\text{end}}(k_q)^T]$$

6.3.1 Taux de reproduction de base

Le système (6.4) à une chaîne est vu comme un cas particulier du système (6.5) avec $\pi_i = 0$ sauf pour un seul indice i , qui satisfait $\pi_i = 1$. Ainsi pour la $i^{\text{ième}}$ chaîne, on a :

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} \frac{1}{\pi_i} C_i (-A_i^{-1}) B_i. \quad (6.16)$$

Rappelons que $n = \sum_{i=1}^q k_i$. Décomposons le vecteur y de $\mathbb{R}^n$ en k blocs respectifs de longueur $k_1, k_2, \dots, k_q$;

$$y = [y_1; y_2; \dots; y_q] \text{ avec } y_i = [y_{1,i}; y_{2,i}; \dots; y_{k_i,i}].$$

De même $B = [B_1; \dots; B_q]$ est un vecteur colonne de longueur n avec $B_i = \pi_i e_1(k_i)$ et $C = [C_1, \dots, C_q]$ est un vecteur ligne $1 \times n$ avec $C_i = \gamma_{k_i,i} e_{\text{end}}(k_i)^T$.

Avec des calculs analogues de la partie (6.2.3) on obtient les résultats suivants :

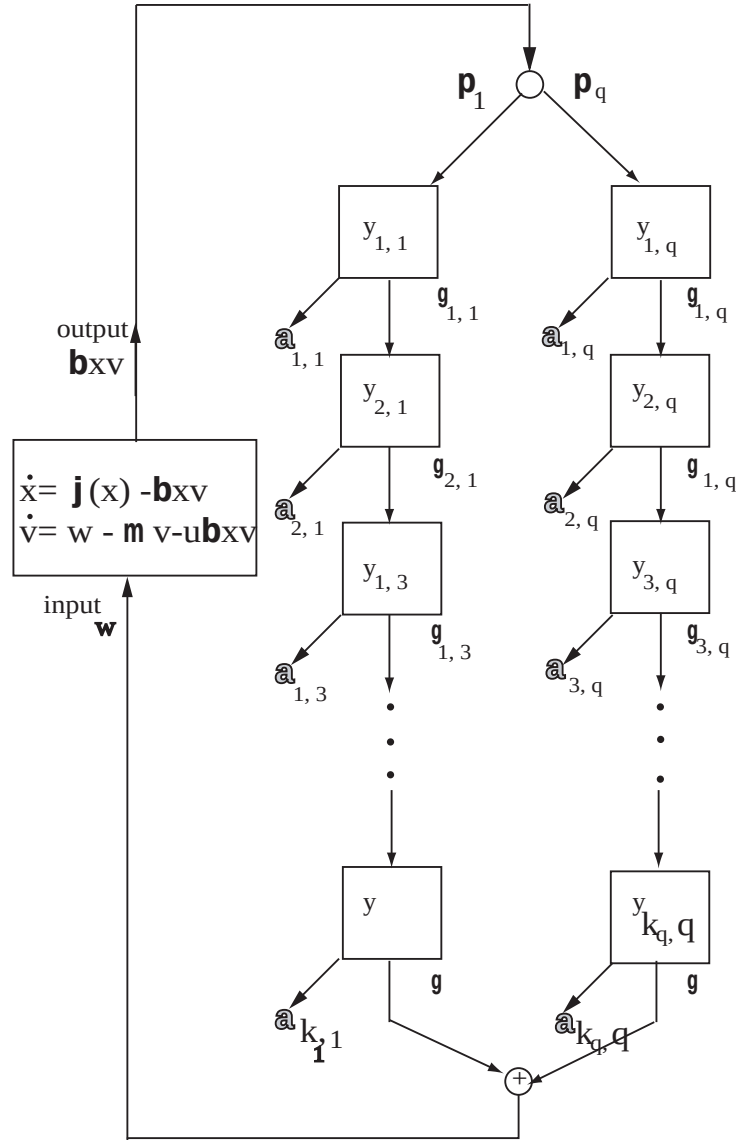


FIG. 6.1 – Bloc de diagramme du système (cas général)

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} \frac{1}{\pi_i} C_i (-A_i^{-1}) B_i$$

Comme dans la partie (6.2.3), nous allons évaluer la sortie de $\dot{y} = A y + w B$ pour une entrée de Dirac $w = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*}$. Il est clair que :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} C (-A^{-1}) B. \quad (6.17)$$

Nous définissons aussi le seuil

$$\mathcal{T}_0 = \frac{\beta x^* [C(-A^{-1})B - u]}{\mu_v}.$$

Maintenant avec la structure de la nouvelle matrice en bloc , on a :

$$C(-A^{-1})B = \sum_{i=1}^q C_i (-A_i^{-1}) B_i,$$

il suit que :

$$\mathcal{R}_0 = \sum_{i=1}^q \pi_i \mathcal{R}_0^i \quad (6.18)$$

Il existe deux équilibres , le PFE $[x^*; 0; \dots; 0]$ et l'équilibre endémique $[\bar{x}; \bar{y}; \bar{v}]$ donné part :

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_v}{\beta [C(-A^{-1})B - u]} = \frac{x^*}{\mathcal{T}_0} \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A)^{-1} B \\ \bar{v} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (6.19)$$

Les blocs de $\bar{y}$ sont donnés par :

$$\bar{y}_i = \varphi(\bar{x}) (-A_i^{-1}) B_i = \pi_i \varphi(\bar{x}) (-A_i^{-1}) e_1(k_i). \quad (6.20)$$

L'équilibre endémique est dans l'orthant positif si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Le théorème suivant est un résultat principal qui généralise le résultat du système (6.4).

Théorème 6.3.1 *Nous considérons le système (6.5) avec les nouvelles notations de A , B , C et les hypothèses de (6.14) satisfaites. Le nombre de reproduction de base est donné par (6.18).*

1. *Le système (6.5) est globalement et asymptotiquement stable sur $\mathbb{R}_+^{n+2}$ au point d'équilibre sans parasite (PFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

2. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ alors le (PFE) est instable et il existe un unique point d'équilibre endémique (EE) dans l'orthant positif, $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}) \gg 0$.
3. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, et si

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq -\mu_v \max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x)), \quad (6.21)$$

alors l'équilibre endémique est globalement et asymptotiquement stable sur l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{n+2}$, excepté pour les conditions initiales sur le demi-axe positif des x .

Preuve :

Dans la première étape, nous allons montrer que si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, toutes les trajectoires de (6.5) sont positivement bornées.

Considérons la fonction de Lyapunov suivante définie dans l'orthant positif par :

$$V_{PFE} = b^T y + v$$

Où $b = (-A^{-T})C^T$. Nous allons prouver que la dérivée $\dot{V}_{PFE}$ de V_{PFE} le long de la trajectoire de (6.5) est négative si $x \leq x^*$. On a

$$\begin{aligned} \dot{V}_{PFE} &= C(-A^{-1})Ay + \beta x v C(-A^{-1})B + \dot{v} \\ &= -Cy + \beta x v C(-A^{-1})B + Cy - \mu_v v - u\beta x v \\ &= \beta v [C(-A^{-1})B - u] \left(x - \frac{\mu_v}{\beta[C(-A^{-1})B - u]} \right) \\ &= \beta v [C(-A^{-1})B - u] (x - \bar{x}). \end{aligned}$$

Dans le cas où $[C(-A^{-1})B - u] = 0$ on a simplement $\dot{V}_{PFE} = -\mu_v v$.

Si $[C(-A^{-1})B - u] < 0$, alors $\bar{x} < 0$ par conséquent $\dot{V}_{PFE} \leq 0$.

Si $[C(-A^{-1})B - u] > 0$, alors $\bar{x} > 0$, mais nous avons $x^* \leq \bar{x}$ si $\mathcal{T}_0 \leq 1$, ainsi $\dot{V}_{PFE} \leq 0$ si $x \leq x^*$. Nous venons de montrer que dans tous les cas $\dot{V}_{PFE} \leq 0$ if $x \leq x^*$.

Comme conséquence, si nous notons par H_{x^*} un sous-ensemble de l'orthant positif défini par : $H_{x^*} = \{(x, y, v) \in \mathbb{R}_+^{n+2} \mid x \leq x^*\}$ et, pour $\kappa \in \mathbb{R}_+$, l'ensemble $\Omega_{1,\kappa}$;

$$\Omega_{1,\kappa} = V_{PFE}^{-1}([0, \kappa]) \cap H_{x^*}.$$

Alors l'ensemble H_{x^*} est un ensemble positivement invariant et pour $\kappa \in \mathbb{R}_+$, l'ensemble $\Omega_{1,\kappa}$ est positivement invariant par (6.5).

Considérons maintenant une autre fonction de Lyapunov définie sur l'orthant positif par :

$$W(x, y, v) = C(-A^{-1})Bx + V_{PFE}(y, v)$$

on a :

$$\begin{aligned}\dot{W} &= C(-A^{-1})B\dot{x} + \dot{V}_{PFE} \\ &= C(-A^{-1})B\varphi(x) - \mu_v v - u\beta x v.\end{aligned}$$

Avec les hypothèses (6.6) sur $\varphi(x)$, ceci implique $\dot{W} \leq 0$ si $x \geq x^*$

Soit l'ensemble $\Omega_{2,\kappa}$ défini sur l'orthant positif par

$$\Omega_{2,\kappa} = W_{PFE}^{-1}([0, \kappa]) \cap \{(x, y, v) \in \mathbb{R}_+^{n+2} \mid x \geq x^*\}$$

Si $V_{PFE} \leq W$ sur l'orthant positif, nous concluons que l'ensemble Ω_κ définie par :

$$\Omega_\kappa = \Omega_{1,\kappa} \cup \Omega_{2,\kappa}$$

est un ensemble compact positif invariant par (6.5). Toute trajectoire dans $\Omega_{2,\kappa}$ ne peut quitter l'ensemble seulement par la frontière $x = x^*$, dans lequel cas, elle entre dans $\Omega_{1,\kappa}$ qui est positivement invariant. Par suite, pour toute condition initiale $(x_0, y_0, v_0) \in \mathbb{R}_+^{n+2}$ est contenue dans un Ω_κ . Ce qui prouve que toutes les trajectoires de (6.5) sont bornées si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

La seconde étape est de prouver la stabilité globale et asymptotique du PFE

On sait que :

$$\Omega_\kappa = \Omega_{1,\kappa} \cup \Omega_{2,\kappa}$$

Pour toute condition initiale dans $\Omega_{1,\kappa}$, nous utilisons la fonction de Lyapunov V_{PFE} . La conclusion suit de ([5] théorème 3.7.11, page 346), si le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{\dot{V}_{PFE} = 0\}$ est $\{(x^*, 0, 0)\}$.

Pour toute condition initiale dans $\Omega_{2,\kappa}$, soit la trajectoire entre dans $\Omega_{1,\kappa}$ dans lequel cas on applique l'argument précédent ; ou la trajectoire positive reste dans $\Omega_{2,\kappa}$. Dans ce cas la fonction W est décroissante sur cette trajectoire. L'ensemble ω -limite de cette trajectoire est inclus dans $\dot{W} = 0$. Mais $\dot{W} = 0$ est réduit à $\{(x^*, 0, 0)\}$ si $C(-A^{-1})B > 0$ et φ satisfait les hypothèses (6.6). Ce qui achève la stabilité globale du PFE.

Pour prouver la stabilité globale de l'équilibre endémique (EE) nous considérons la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_{EE}(x, y, v) = a(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + (v - \bar{v} \ln v)$$

avec $a = C(-A^{-1})B - u = \frac{\mu_v}{\beta \bar{x}}$ et $b = (-A^{-T})C^T$ comme précédemment. Le vecteur b peut être écrit en q -blocs de taille $k_1 \times 1, \dots, k_q \times 1$: $b = [b_1; b_2; \dots; b_q]$. Nous notons par $b_{j,i}$ la j -ième composante du vecteur bloc b_i .

Comme dans le cas du système à une chaîne, les termes en y_i , v et xv qui apparaissent dans $\dot{V}_{EE}$ s'annulent. Alors nous avons :

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) \\ &+ \sum_{i=1}^q \left[-\pi_i b_{1,i} \beta \bar{x} \bar{v} \frac{y_{1,i}}{\bar{y}_{1,i}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} - \sum_{j=2}^{k_i} b_{j,i} \gamma_{j-1,i} \bar{y}_{j-1,i} \frac{y_{j-1,i}}{\bar{y}_{j-1,i}} \frac{\bar{y}_{j,i}}{y_{j,i}} \right. \\ &+ \left. \sum_{j=1}^{k_i} b_{j,i} \alpha_{j,i} \bar{y}_{j,i} - \gamma_{k_i,i} \bar{y}_{k_i,i} \frac{y_{k_i,i}}{\bar{y}_{k_i,i}} \frac{\bar{v}}{v} \right] \\ &+ \mu_v \bar{v} + u \beta \bar{x} \bar{v} \frac{x}{\bar{x}}.\end{aligned}$$

Chaque matrice A_i de la matrice diagonale bloc A a la même structure que la matrice considérée dans le cas du système à une chaîne. La relation (6.20) pour le bloc y_i de y nous permet de déduire, comme dans la preuve du théorème dans le cas d'une chaîne, les relations suivantes entre les coefficients,

$$b_{j,i} \gamma_{j-1,i} \bar{y}_{j-1,i} = \pi_i b_{1,i} \varphi(\bar{x}) = b_{j,i} \alpha_{i,j} \bar{y}_{j,i} = \gamma_{k_i,i} \bar{y}_{k_i,i}$$

et aussi $\mu_v \bar{v} = a \beta \bar{x} \bar{v} = a \varphi(\bar{x})$. Enfin,

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) \\ &+ \varphi(\bar{x}) \sum_{i=1}^q \pi_i b_{1,i} \left[k_i - \frac{y_{1,i}}{\bar{y}_{1,i}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} - \sum_{j=2}^{k_i} \frac{y_{j-1,i}}{\bar{y}_{j-1,i}} \frac{\bar{y}_{j,i}}{y_{j,i}} - \frac{y_{k_i,i}}{\bar{y}_{k_i,i}} \frac{\bar{v}}{v} \right] \\ &+ a \varphi(\bar{x}) + u \varphi(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}}.\end{aligned}$$

Nous rappelons que,

$$a + u = C(-A^{-1})B = \sum_{i=1}^q C_i(-A_i^{-1})B_i = \sum_{i=1}^q \pi_i b_{1,i}.$$

Si nous ajoutons le terme $2 - \frac{\bar{x}}{x}$ dans l'expression entre crochets de $\dot{V}_{EE}$, nous devons soustraire $(a + u) \varphi(\bar{x}) \left(\frac{\bar{x}}{x} - 2\right)$ à l'extérieur de la somme et enfin,

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) \\ &+ \varphi(\bar{x}) \sum_{i=1}^q \pi_i b_{1,i} \left[k_i + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{y_{1,i}}{\bar{y}_{1,i}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} - \sum_{j=2}^{k_i} \frac{y_{j-1,i}}{\bar{y}_{j-1,i}} \frac{\bar{y}_{j,i}}{y_{j,i}} - \frac{y_{k_i,i}}{\bar{y}_{k_i,i}} \frac{\bar{v}}{v} \right] \\ &+ a \varphi(\bar{x}) \left(1 - \frac{x}{\bar{x}}\right) + (a + u) \varphi(\bar{x}) \left(\frac{x}{\bar{x}} + \frac{\bar{x}}{x} - 2\right).\end{aligned}$$

Nous mettons en facteur $\frac{x-\bar{x}}{x\bar{x}}$ pour avoir,

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} &= \frac{x-\bar{x}}{x\bar{x}} (a \bar{x} \varphi(x) - a x \varphi(\bar{x}) + (a + u) \varphi(\bar{x}) (x - \bar{x})) \\ &+ \varphi(\bar{x}) \sum_{i=1}^q \pi_i b_{1,i} \left[k_i + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{y_{1,i}}{\bar{y}_{1,i}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} - \sum_{j=2}^{k_i} \frac{y_{j-1,i}}{\bar{y}_{j-1,i}} \frac{\bar{y}_{j,i}}{y_{j,i}} - \frac{y_{k_i,i}}{\bar{y}_{k_i,i}} \frac{\bar{v}}{v} \right].\end{aligned}$$

Il existe ξ dans l'intervalle ouvert $]x, \bar{x}[$ tel que $\varphi(x) = \varphi(\bar{x}) + (x - \bar{x}) \varphi'(\xi)$.

Par suite,

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \frac{(x - \bar{x})^2}{x\bar{x}} (u \varphi(\bar{x}) + a \bar{x} \varphi'(\xi)) \\ &+ \varphi(\bar{x}) \sum_{i=1}^q \pi_i b_{1,i} \left[k_i + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{y_{1,i}}{\bar{y}_{1,i}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{v}{\bar{v}} - \sum_{j=2}^{k_i} \frac{y_{j-1,i}}{\bar{y}_{j-1,i}} \frac{\bar{y}_{j,i}}{y_{j,i}} - \frac{y_{k_i,i}}{\bar{y}_{k_i,i}} \frac{\bar{v}}{v} \right]. \end{aligned}$$

La conclusion est immédiate comme dans la preuve du système à une chaîne.

Remarque 6.3.1 *Quand $u = 0$ et $\varphi'(\bar{x}) < 0$, les calculs précédents montrent que, si $\mathcal{R}_0 > 1$ l'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable. Quand $u = 1$ la condition $\beta \varphi(\bar{x}) + \mu_v \varphi'(\bar{x}) < 0$ est une condition suffisante pour la stabilité asymptotique de l'équilibre endémique (EE) avec $\mathcal{R}_0 > 1$.*

6.4 Applications

Les applications ici sont tirées de l'article [60] dues à Nelson et Perelson. Nous considérons le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{T} = s - d_T T - (1 - n_{rt}) k V_I T \\ \dot{T}^* = k (1 - n_{rt}) \int_0^\infty g_{n,b}(\tau) T(t - \tau) V_I(t - \tau) e^{-m\tau} d\tau - \delta T^* \\ \dot{V}_I = (1 - n_p) N \delta T^* - c V_I \\ \dot{V}_{NI} = n_p N \delta T^* - c V_{NI} \end{cases} \quad (6.22)$$

où s est le taux avec lequel les T- cellules $CD4^+$ sont produites, d_T leur taux de mortalité, et k le taux de transmission par contact qui est constant. Une fois les T-cellules $CD4^+$ infectées, elles meurent à un taux δ et produisent N nouveaux particules de virus durant leur vie. Les particules de virus disparaissent à un taux c . Ce retard continu représenté par $g_{n,b}$ est une distribution d'Erlang définie par la relation (2.16). Ce modèle nous rend compte des effets du traitement par thérapie avec un inhibiteur reverse transcriptase et un inhibiteur protéase. le terme n_{rt} est l'efficacité de inhibiteur reverse transcriptase qui empêche les nouvelles infections. Le terme n_p est l'efficacité de l'inhibiteur protéase et est exprimé en pourcentage. Le terme $e^{-m\tau}$ est pour tenir compte de la mortalité des cellules pendant l'intervalle de temps τ . Nous allons réécrire la fonction $g_{n,b}$ sous une forme réduite

dans l'équation intégrale T^* . On a :

$$\begin{aligned} \dot{T}^* &= k(1 - n_{rt}) \int_0^\infty g_{n,b}(\tau) T(t - \tau) V_I(t - \tau) e^{-m\tau} d\tau - \delta T^* \\ &= k(1 - n_{rt}) \int_0^\infty \frac{\tau^{n-1}}{(n-1)!} \frac{1}{b^n} e^{-\frac{\tau}{b}} T(t - \tau) V_I(t - \tau) e^{-m\tau} d\tau - \delta T^* \\ &= k(1 - n_{rt}) \int_0^\infty \frac{\tau^{n-1}}{(n-1)!} \frac{1}{b^n} e^{-\frac{\tau}{b} - m\tau} T(t - \tau) V_I(t - \tau) d\tau - \delta T^* \end{aligned}$$

En posant

$$\hat{b} = \frac{b}{1 + mb} \quad \text{et} \quad \hat{k} = \frac{k}{(1 + mb)^n},$$

on a :

$$\begin{aligned} \dot{T}^* &= k(1 - n_{rt}) \int_0^\infty \frac{\tau^{n-1}}{(n-1)!} \frac{1}{b^n} e^{-\frac{\tau}{b} - m\tau} T(t - \tau) V_I(t - \tau) d\tau - \delta T^* \\ &= \hat{k}(1 - n_{rt}) \int_0^\infty \frac{\tau^{n-1}}{(n-1)!} \frac{1}{\hat{b}^n} e^{-\frac{\tau}{\hat{b}}} T(t - \tau) V_I(t - \tau) d\tau - \delta T^* \\ &= \hat{k}(1 - n_{rt}) \int_0^\infty g_{n,\hat{b}}(\tau) T(t - \tau) V_I(t - \tau) d\tau - \delta T^* \end{aligned}$$

La moyenne de la distribution gamma $g_{n,\hat{b}}$ est $n\hat{b}$. Aujourd'hui la moyenne du retard intracellulaire est approximativement connue. Les études récentes [64],[63] donne un nombre entre 1,8 et 2,6 jours. Si le retard moyen est donné par $\bar{\tau}$ les réels $\hat{b} = \frac{\bar{\tau}}{n + m\bar{\tau}}$ et $\hat{k}$ sont bien définis.

Par la méthode du « linear chain trick » le système (6.22) est équivalent à

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{T} = s - d_T T - (1 - n_{rt}) k V_I T \\ \dot{y}_1 = \hat{k}(1 - n_{rt}) V_I T - \frac{1}{\hat{b}} y_1 \\ \dot{y}_2 = \frac{1}{\hat{b}} (y_1 - y_2) \\ \dots \\ \dot{y}_n = \frac{1}{\hat{b}} (y_{n-1} - y_n) \\ \dot{T}^* = \frac{1}{\hat{b}} y_n - \delta T^* \\ \dot{V}_I = (1 - n_p) N \delta T^* - c V_I \\ \dot{V}_{NI} = n_p N \delta T^* - c V_{NI} \end{array} \right. \quad (6.23)$$

Les virus non-infectieux V_{NI} n'affectent pas la dynamique des autres variables. Ainsi pour étudier la stabilité de (6.23), l'équation des virus non-infectieux peut être ignorée. Par suite, le système (6.23) est équivalent au système à une chaîne (6.4) avec $(n + 1)$

équations linéaires insérées entre T et V_I .

Avec nos notations on a :

$$\begin{aligned}\beta &= (1 - n_{rt}) \hat{k}, \\ \gamma_1 &= \gamma_2 = \dots = \gamma_n = \frac{1}{\hat{b}}, \\ \alpha_1 &= \alpha_2 = \dots = \alpha_n = \frac{1}{\hat{b}}, \\ \alpha_{n+1} &= \delta, \quad \gamma_{n+1} = (1 - n_p) N \delta, \\ \mu_v &= c, \\ u &= 0,\end{aligned}$$

En utilisant la formule (6.9) pour le calcul de $\mathcal{R}_0$ on a :

$$\mathcal{R}_0 = (1 - n_{rt}) (1 - n_p) \frac{N s \hat{k}}{c d_T}$$

Si $\hat{k} = k$, c'est à dire, dans le modèle pour lequel le terme $e^{-m\tau}$ n'est pas introduit, le taux de reproduction de base ne dépend pas de n . En appliquant le théorème 6.2.4 nous déduisons que si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, alors l'état d'équilibre sans virus est globalement et asymptotiquement stable; ou si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors l'équilibre avec virus est globalement et asymptotiquement stable. Dans [60], la conclusion est seulement locale et est relative à l'inégalité $\eta_c < \eta_{critical}$ où $\eta_c = 1 - (1 - n_{rt})(1 - n_p)$ et $\eta_{critical} = \frac{d_T c}{s N \hat{k}}$. Ceci est clairement équivalent à la condition relative à $\mathcal{R}_0$.

Quand nous tenons compte des cellules qui meurent avant en produisant les virions, avec un retard moyen $\bar{\tau}$, nous avons $\hat{k} = \frac{k}{(1 + \frac{m\bar{\tau}}{n})^n}$. Dans ce cas $\mathcal{R}_0$ est modifié de façon décroissante.

Pour $m\bar{\tau}$ fixé, la suite décroissante $(1 + \frac{m\bar{\tau}}{n})^n \leq e^{m\bar{\tau}}$ converge d'une façon monotone vers $e^{m\bar{\tau}}$. Dans [60], m est supposé petit et même $m \ll 1$, ainsi en multipliant $\mathcal{R}_0$ par $e^{-m\bar{\tau}}$, ceci ne cause pas un grand changement, $\mathcal{R}_0$ est légèrement en baisse. Si $\mathcal{R}_0$ est suffisamment loin de 1, l'équilibre endémique n'est pas déstabilisé. Pour plus de précision, notons par $\mathcal{R}_0 = (1 - n_{rt}) (1 - n_p) \frac{N s k}{c d_T}$, le nombre de reproduction de base du système sans retard, si $\mathcal{R}_0 e^{-m\bar{\tau}} > 1$, alors l'équilibre endémique est globalement et asymptotiquement stable pour tout retard continu avec le noyau $g_{n,\hat{b}}$ où $\hat{b} = \frac{\bar{\tau}}{1 + m\frac{\bar{\tau}}{n}}$. Cependant pour certaines valeurs de $m > 0$ et de retard continu, l'équilibre endémique peut être théoriquement déstabilisé. Il est suffisant de prendre $\bar{\tau}$ suffisamment grand et de choisir n suffisamment grand, en d'autres termes la variance de la distribution gamma $\frac{\bar{\tau}^2}{n}$ suffisamment petit. L'analyse précédente ne fait aucune allocation pour les valeurs biologiquement raisonnables des paramètres. Par exemple en utilisant les paramètres des références [62][64],[63],[59], on a

$s = 10$ ([59]), $d_T = 0,02$ ([59]), $k = 3,43.10^{-5}$ ([59]), $c = 3$ ([59],[63]). Avec ces valeurs nous obtenons pour $\mathcal{R}_0$, sans traitement, $\mathcal{R}_0 = 0,0057N$. Le nombre de virus infectieux N réalisé n'est pas précisément connu, mais les valeurs au dessus de 10^3 sont possibles. Si nous choisissons $N = 480$ (voir [59]), nous avons $\mathcal{R}_0 = 2,74$ et si nous choisissons $(1 - n_{rt})(1 - n_p) = 0.5$ nous obtenons, sans traitement, $\mathcal{R}_o = 1,37$. Une déstabilisation $\bar{\tau}$ devrait satisfaire $m \bar{\tau} > 0,316$. Dans [59], le taux de mortalité d'infecté latente (de cellule $CD^+ 4$) est supposé être $0,02$. Si nous choisissons d'une manière constante cette valeur de m , la déstabilisation du retard est $\bar{\tau} > 15.8$ jours. Le temps de production viral peut être vu comme le temps pour une cellule infectée de produire N nouveaux virions, ceci donne une estimation du retard moyen $\bar{\tau}$. Les récentes études [64], [59] donnent une valeur entre $1,8$ et $2,6$ jours qui est incompatible avec la déstabilisation du retard $\bar{\tau} = 18,8$.

Dans [60] un autre modèle standard avec retard est donné par :

$$\begin{cases} \dot{T} = s - d_T T - (1 - n_{rt}) k V T \\ \dot{T}^* = \bar{k} (1 - n_{rt}) \int_0^\infty f_1(\tau) T(t - \tau) V(t - \tau) d\tau - \delta T^* \\ \dot{V} = (1 - n_p) N \delta \int_0^\infty f_2(\tau) T^*(t - \tau) d\tau - c V \end{cases} \quad (6.24)$$

Dans ce modèle un deuxième retard a été ajouté. L'introduction de ce deuxième retard suppose que les particules de virus V apparaissent τ unités de temps après que les cellules infectées commencent à produire. La méthode par les chaînes linéaires « linear chain trick » peut être appliquée à f_1 et f_2 . Par exemple si f_1 et f_2 sont deux distributions d'Erlang, alors le système (6.24) est équivalent à

$$\begin{cases} \dot{T} = s - d_T T - (1 - n_{rt}) k V T \\ \dot{y}_1 = (1 - n_{rt}) k V T - \frac{1}{b_1} y_1 \\ \dot{y}_2 = \frac{\bar{k}}{k b_1^2} y_1 - \frac{1}{b_1} y_2 \\ \dot{y}_3 = \frac{1}{b_1} y_2 - \frac{1}{b_1} y_3 \\ \vdots \\ \dot{y}_n = \frac{1}{b_1} y_{n-1} - \frac{1}{b_1} y_n \\ \dot{T}^* = \frac{1}{b_1} y_n - \frac{1}{b_2} T^* \\ \dot{T}_1^* = \frac{1}{b_2} T^* - \frac{1}{b_2} T_1^* \\ \vdots \\ \dot{T}_{n'}^* = \frac{1}{b_2} T_{n'-1}^* - \frac{1}{b_2} T_{n'}^* \\ \dot{V} = (1 - n_p) N \frac{1}{b_2} T_{n'}^* - c V \end{cases} \quad (6.25)$$

Avec $b_2 = n'/\bar{\tau}_2$, si le retard moyen est $\bar{\tau}_2$. Ceci est encore un système à une chaîne. Nous supposons comme dans [60] que $\bar{k}$ est indépendant de n . En utilisant la formule de $\mathcal{R}_0$ nous obtenons encore

$$\mathcal{R}_0 = (1 - n_{rt})(1 - n_p) \frac{N s \bar{k}}{c d_T}$$

Nous obtenons ainsi un résultat comme celui de [60], mais avec deux retards continus : si $\mathcal{R}_0$ ne dépend pas de n et n' , la stabilité globale des points d'équilibre n'est pas modifiée par les retards. Si $\bar{k}$ dépend de n , une analyse similaire faite dans l'exemple précédent peut être reproduite.

6.5 Conclusion

Nous avons prouvé la stabilité d'une classe assez large des parasites intra-hôtes. Ces systèmes peuvent être interprétés comme des systèmes avec des retards continus qui sont modélisés par les distributions gamma ou une combinaison convexe de distributions gamma. Nous avons calculé le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ pour ces modèles. Les conditions pour la stabilité globale asymptotique des équilibres ont été données. Dans certains cas, ces conditions sont nécessaires et suffisantes. La stabilité est directement liée par $\mathcal{R}_0$. Nous avons appliqué ces résultats à quelques modèles d'infections au VIH 1. Nos résultats peuvent aussi être appliquées à un ensemble général d'équations différentielles avec retard continu.

Chapitre 7

Conclusion générale

Au terme de cette thèse, nous pouvons affirmer que nous avons apporté notre modeste contribution dans l'analyse de la stabilité des modèles intra-hôtes de parasites. L'originalité de cette thèse est d'avoir utilisée certains outils de la théorie de contrôle pour « généraliser » le linear chain trick. Par la suite, nous avons étudié la transition par des stades avec les distributions de longueurs arbitraires. Le retard que nous utilisons dans cette thèse est la fonction densité de probabilité d' Erlang. La construction d'une telle fonction peut se faire par une chaîne linéaire avec une sortie identique dans tous les compartiments. Soit on utilise une distribution convexe des fonctions d' Erlang dont une telle construction se réalise par un ensemble de chaînes linéaires en parallèles. Nous expliquons dans le chapitre 3 comment un retard peut arriver dans un système compartimentale et ses effets dans les modèles épidémiologiques. Le chapitre sur les méthodes de calcul du nombre de reproduction de base, nous a permis de calculer $\mathcal{R}_0$ de nos différents modèles et de donner une condition de seuil pour l'analyse de la stabilité des points d'équilibres.

En appendice nous avons démontrés certains résultats provenant dans l'analyse des systèmes compartimentaux que nous avons jugés nécessaire dans notre travail. Les notions liées à la structure des modèles épidémiologiques, le théorème de Perron-Frobenius, la notion d'ensemble limite, d'ensemble invariant, d'ensemble absorbant, les fonctions de Lyapunov, le théorème de Bathia-Szegö, la dissipativité d'un modèle nous ont facilité la tâche dans l'étude de la stabilité de nos différents modèles.

Les modèles que nous avons analysés dans cette thèse ont la structure suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = A y + \beta x v B \\ \dot{v} = C y - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (7.1)$$

$$\text{avec } A = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{bmatrix}$$

$$\text{et } C = \gamma_k e_{\text{end}}(k)^T \text{ et } B = e_1(k)$$

et plus généralement

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \text{et pour } i = 1, \dots, q \\ \dot{y}_{1,i} = \pi_i \beta x v - \alpha_{1,i} y_{1,i}, \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i}, \\ \dots \\ \dot{y}_{k_i,i} = \gamma_{k_i-1,i} y_{k_i-1,i} - \alpha_{k_i,i} y_{k_i,i} \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^q \gamma_{k_i,i} y_{k_i,i} - \mu_v v - u \beta x v \end{cases}$$

où A est une matrice diagonale bloc $n \times n$ avec $n = \sum_{i=1}^q k_i$. $A = \text{diag}(A_1, \dots, A_q)$. La matrice bloc A_i ; $k_i \times k_i$ est définie comme dans le cas d'une seule chaîne.

L'étude de la stabilité des modèles intra-hôtes avec retards permet d'expliquer les interactions entre les cellules cibles et les parasites.

Pour chacun de ces modèles, nous avons calculé le nombre de reproduction de base, et prouver la dissipativité des modèles en construisant un compact positivement absorbant et comme conséquence les trajectoires issues du systèmes sont positivement bornées. Nous avons prouver la stabilité globale du « Parasite Free Equilibrium » lorsque le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Pour prouver ceci nous avons utilisé la fonction de Lyapunov et le principe d'invariance de LaSalle. Par suite, si $\mathcal{R}_0 > 1$, il existe un équilibre endémique(EE) et si de plus $u \beta \varphi(\bar{x}) \leq -\mu_v \max_{x \in [0, x^*]}(\varphi'(x))$, l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif. Dans ce cas, suivant le modèle nous avons considéré une fonction de Lyapunov dont nous montrons que la dérivée est négative le long des trajectoires du système et par le principe d'invariance de LaSalle nous concluons la stabilité globale et asymptotique. Il est à noter que les résultats obtenues dans cette thèse font partie des différentes publications qui sont en annexe de cette thèse, à savoir : - A. Iggidr, J. Mbang, G. Sallet. Stability Analysis of within-host parasite models with delays. Math. Biosci., 209(1),pp. 51-75,2007 - N. Bame, S. Bowong, J. Mbang, G. Sallet, J.J. Tewa, Global Stability analysis for SEIS Models with n latent classes. Mathematical Biosciences And Engineering, 5(1),pp.20-33, 2008 - A. Iggidr, J. Mbang,

G. Sallet, J.J. Tewa, Multi-Compartment Models. Discrete And Continuous Dynamical Systems, pp.506-519, Supplement 2007.

Dans les nouvelles perspectives nous comptons donner les résultats numériques et par suite construire des observateurs sur les classes latentes des modèles étudiés dans cette thèse.

Annexe A

Quelques outils Mathématiques

La modélisation épidémiologique conduit à l'analyse des systèmes dynamiques. Ces systèmes pouvant être différentielles, discrets ou à dérivées partielles. Les systèmes différentiels étudiés dans cette thèse sont en général non linéaire. La plupart des résultats que nous allons énoncer ont été déjà démontrés car ce sont les résultats classiques liés aux systèmes dynamiques. Nous donnerons quelques résultats de la théorie de mesure et intégration.

A.1 Quelques résultats en systèmes dynamiques

Les résultats de cette section sont issus de certains de systèmes dynamiques.

A.1.1 Résultats liés aux matrices des systèmes différentiels

Définition A.1.1 : *Matrice à diagonale dominante*

- Une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est à diagonale dominante colonne si pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a

$$|a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$$

- Une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est à diagonale dominante ligne si pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a

$$|a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$$

- On parle de matrice à diagonale dominante stricte colonne (respectivement stricte ligne) lorsque les inégalités dans les relations précédentes sont strictes.

Définition A.1.2 : Matrice compartimentale

On appelle matrice compartimentale, toute matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$, dont les coefficients vérifient les propriétés suivantes :

- $a_{ij} \geq 0$ pour tous les i et j avec $i \neq j$
- $a_{ii} \leq 0$ pour tous les i , $1 \leq i \leq n$
- A est à diagonale dominante colonne

Définition A.1.3 (Matrice réductible, matrice irréductible)

Soit $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée.

On dit que la matrice A est réductible, si il existe une matrice de permutation P tel que

$$P^T A P = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} \\ 0 & A_{22} \end{pmatrix} \quad (\text{A.1})$$

La matrice A est dite irréductible si et seulement si elle n'est pas réductible

Définition A.1.4 : On dit qu'une matrice est fortement connexe si elle est irréductible.

Théorème A.1.1 Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$. Le spectre de A est contenu dans la réunion des disques dont les centres sont les coefficients diagonaux a_{ii} de la matrice A et dont les rayons respectifs sont les sommes des valeurs absolues des coefficients extra-diagonaux des lignes correspondantes.

En d'autres termes, pour tout indice i tel que $1 \leq i \leq n$, si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$, alors

$$Sp(A) \subset \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$$

Lemme A.1.1 Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée.

Si A est une matrice singulière, alors il existe un indice i_0 tel que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{i_0 j}|$$

En d'autres mots, le terme $a_{i_0 i_0}$ est dominé par la colonne i_0 .

Preuve du lemme

Soit n un entier naturel quelconque fixé ; on va supposer que A est une matrice singulière. Par abus nous allons noter la matrice A et l'endomorphisme de $\mathbb{R}^n$ correspondant par le même symbole A . Puisque A est singulière, $Ker(A) \neq \{0\}$; soit $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T \in$

$\text{Ker}(A)$; soit i_0 l'indice de la composante de x telle que $|x_{i_0}|$ réalise la norme maximum de x (c'est à dire $|x_{i_0}| = \max_{1 \leq i \leq n} |x_i| = \|x\|_\infty$)

$$\begin{aligned} Ax &= 0 \Rightarrow (Ax)_{i_0} = \sum_{j=1}^n a_{i_0 j} x_j = 0 \\ &\Rightarrow -a_{i_0 i_0} x_{i_0} = \sum_{j=1, j \neq i_0}^n a_{i_0 j} x_j \\ &\Rightarrow |a_{i_0 i_0}| |x_{i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}| |x_j| \\ &\leq |x_{i_0}| \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}| |x_j| \end{aligned}$$

Puisque $x_{i_0} \neq 0$, il vient que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}|$$

ce qui met fin à la preuve du lemme. La conséquence suivante mieux adaptée au théorème que le lemme précédent est la suivante

Corollaire A.1.1 *Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée.*

Si A est une matrice singulière, alors il existe un indice i_0 tel que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}|$$

En d'autres termes, le terme général $a_{i_0 i_0}$ est dominé par la colonne i_0

La preuve de ce corollaire est identique à celle du lemme précédent ; cependant on remplace la matrice A par sa transposée A^T qui a les propriétés de régularité identiques que la matrice A

Preuve du théorème A.1.1

Soit la $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$; pour tout $\lambda \in Sp(A)$, $A - \lambda I$ est une matrice singulière. En utilisant le lemme précédent, on peut dire que pour tout $\lambda \in Sp(A)$, il existe $i_\lambda \in \mathbb{N}$, $1 \leq i_\lambda \leq n$ tel que

$$|a_{i_\lambda i_\lambda}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_\lambda}^n |a_{i_\lambda j}|$$

Si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i_\lambda} |a_{i_\lambda j}|$; la phrase précédente peut encore s'écrire comme suit : pour tout $\lambda \in Sp(A)$, il existe $i_\lambda \in \mathbb{N}$, $1 \leq i_\lambda \leq n$, tel que $\lambda \in B(a_{i_\lambda i_\lambda}, r_{i_\lambda})$. Si on considère les boules $B(a_{ii}, r_i)$ pour tout i , $1 \leq i \leq n$, il vient que tout $\lambda \in Sp(A)$ est dans l'une d'entre elles ; on peut donc dire que $\lambda \in \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$.

Ce qui met fin à la preuve du théorème.

Corollaire A.1.2 Soit $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée

Le spectre de la matrice A est contenu dans la réunion des disques dont les centres sont les coefficients diagonaux a_{ii} de la matrice A et dont les rayons respectifs sont les sommes des valeurs absolues des coefficients extra-diagonaux des colonnes correspondantes. En d'autres termes, pour tout i , $1 \leq i \leq n$, si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$, alors

$$Sp(A) \subset \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$$

Corollaire A.1.3 Si une matrice A est à diagonale dominante stricte, alors elle est inversible.

Preuve :

Il s'agit d'une conséquence du théorème A.1.1 et du corollaire A.1.1. En effet A est à diagonale dominante stricte, alors pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a $|a_{ii}| > r_i$ ($r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$, si ce sont les colonnes qui sont concernées, ou $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$ si ce sont les lignes qui sont concernées). Donc aucune des boules $B(a_{ii}, r_i)$ ne contient l'origine de $\mathbb{C}$. Par conséquent aucune valeur propre de A ne peut être nulle.

Corollaire A.1.4 Soit A une matrice carrée.

Si A est une matrice compartimentale à diagonale dominante stricte, alors A est asymptotiquement stable.

Preuve :

le corollaire A.1.3 est encore connu sous le nom de théorème de Hadamard-Frobenius, dans ce théorème le spectre de A peut se retrouver dans n'importe lequel des demi-plans complexes où il y a des coefficients diagonaux de A . Comme A est une matrice compartimentale ainsi ses coefficients diagonaux se trouvent sur ce demi axe réel gauche du plan complexe. On peut donc dire que toutes les valeurs propres de A sont dans les boules strictes incluses dans le demi-plan complexe gauche. D'où la stabilité asymptotique de la matrice A

A.1.2 Les matrices de Metzler

Définition A.1.5 On appelle matrice de Metzler, toute matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$, dont les coefficients vérifient la propriété suivante :

$$a_{ij} \geq 0 \text{ pour tout les } i \text{ et } j \text{ avec } i \neq j$$

(i.e. dont tous les coefficients extra-diagonaux sont positifs)

Définition A.1.6 Soit $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$

- On dit que le vecteur x , (respectivement la matrice A) est strictement positif, et on note $x \gg 0$ (respectivement $A \gg 0$), si pour tout i , $1 \leq i \leq n$, $x_i > 0$ (respectivement pour tout i, j , $1 \leq i \leq n$, $1 \leq j \leq n$, $a_{ij} > 0$)
- On dit que le vecteur x , (respectivement la matrice A) est positif, et on note $x > 0$ (respectivement $A > 0$), si pour tout i , $1 \leq i \leq n$, $x_i \geq 0$; et pour au moins un i $x_i > 0$ (respectivement pour tout i, j , $1 \leq i, j \leq n$, $a_{ij} \geq 0$ et pour au moins un couple (i, j) , $a_{ij} > 0$)
- On dit que le vecteur x , (respectivement la matrice A) est positif (largement) et on note $x \geq 0$ (respectivement $A \geq 0$), si $x > 0$ ou $x = 0$ (respectivement $A > 0$ ou $A = 0$).

Le théorème suivant dû à Perron-Frobenius sera très utile dans la stabilité des modèles que nous allons étudier.

Théorème A.1.2 (Perron - Frobenius)

Soit $A \in \mathcal{M}_{(\mathbb{R}_n)}$ une matrice positive;

- alors le rayon spectrale $\rho(A)$ de la matrice A est une valeur propre de A et il existe un vecteur propre $v > 0$ qui lui est associé;
- si de plus la matrice A est irréductible, alors $\rho(A) \geq 0$ et $v \gg 0$; de plus, $\rho(A)$ est une valeur propre simple et si $u > 0$ est un autre vecteur propre de A , il existe $s > 0$ tel que $u = s v$;
- si B est une matrice telle que $B > A$, alors $\rho(B) > \rho(A)$
- si $A \gg 0$, alors $|\lambda| < \rho(A)$ pour tout autre valeur propre λ de A

Pour la preuve voir Berman et Plemmons (1979) [4]. Ce résultat est la version du théorème de Krein-Rutman (théorème 2.4.1) en dimension finie.

Il est clair que si $A \gg 0$, alors A est irréductible.

Si x_0 est un point d'équilibre d'un système coopératif, alors la matrice jacobienne $A = \mathcal{D}f(x_0)$ a les termes extra-diagonaux positifs, c'est-à-dire que c'est une matrice de Metzler.

Il est clair que le module de stabilité $\alpha(A) = \max\{Re(\lambda); \lambda \in Sp(A)\}$ détermine la stabilité du point d'équilibre x_0 .

Corollaire A.1.5 *Soit $A \in \mathcal{M}_{(\mathbb{R}_n)}$ une matrice de Metzler.*

- *Le module de stabilité $\alpha(A)$ est une valeur propre de A et il existe un vecteur $v > 0$ tel que $Av = \alpha(A)v$. De plus $\operatorname{Re}(\lambda) < \alpha(A)$ pour tout $\lambda \in \operatorname{Sp}(A) - \{\alpha(A)\}$.*
- *Si de plus A est irréductible, alors*
 1. *$\alpha(A)$ est une valeur propre simple ;*
 2. *$v \gg 0$ et pour tout autre vecteur propre positif de A est un multiple de v ;*
 3. *Si B est une matrice vérifiant $B > A$, alors $\alpha(B) > \alpha(A)$;*
 4. *si $\alpha(A) < 0$, alors $-A^{-1} \gg 0$*

Preuve :

Il existe un $C \geq 0$ assez grand tel que $A + CI \geq 0$. par conséquent le théorème précédent de Perron-Frobenius peut s'appliquer à $A + CI$ pour un tel $C \geq 0$. En particulier, le rayon spectral $\rho(A + CI) > 0$. On remarque que $\operatorname{Sp}(A + CI) = C + \operatorname{Sp}(A)$; ce qui implique

$$\alpha(A + CI) = \rho(A + CI) = C + \alpha(A)$$

et par conséquent, $\alpha(A)$ est une valeur propre de A . Si A est irréductible, $A + CI$ restera irréductible car " A est irréductible si et seulement si $A + CI$ est irréductible".

le théorème de Perron-Frobenius implique les propriétés 1,2,3. D'autres parts, comme $-A^{-1} = \int_0^\infty e^{tA} dt \gg 0$ montre que (4) est vraie.

Le théorème suivant nous permet d'étudier la stabilité de la matrice de Metzler.

Théorème A.1.3 Matrice de Metzler stable

Si $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est une matrice de Metzler ; les assertions suivantes sont équivalentes :

1. *La matrice A est stable ;*
2. *la matrice $-A^{-1}$ est strictement positive ;*
3. *Si b est un vecteur strictement positif, alors l'équation $Ax + b = 0$ admet une solution $x \in \mathbb{R}_+^n$, strictement positive ;*
4. *il existe un vecteur $c \in \mathbb{R}_+^n$, strictement positif tel que le vecteur Ac soit strictement négatif.*
5. *il existe une matrice diagonale $D \in \mathbb{R}_+^n$, telle que la matrice AD soit à diagonale dominante stricte ligne (respectivement telle que DA soit à diagonale dominante colonne).*

6. il existe une matrice diagonale $D \in \mathbb{R}_+^n$, avec $\text{diag}(D) \gg 0$ telle que la matrice $-(A^T D + DA)$ soit symétrique et définie positive

Preuve :

1) $\implies$ 2)

La matrice A est globalement asymptotiquement stable, alors elle est inversible et $\alpha(A) < 0$; il existe un scalaire k tel que pour tout

$$x_0 \in \mathbb{R}_n, \|e^{tA} x_0\| \leq K e^{\alpha(A)t} \|x_0\|$$

La matrice $\int_0^\infty e^{tA} dt = -A^{-1}$ est absolument convergente; en effet la fonction $t \in \mathbb{R}_+ \longrightarrow e^{tA} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est dans $L^1(0, \infty)$ et

$$B = \int_0^\infty e^{tA} dt = -A^{-1}$$

Nous allons déterminer le signe de chacun des coefficients de la matrice $B = (b_{ij})$; pour cela considérons la base canonique (e_i) de $\mathbb{R}^n$; nous remarquons que :

$$\begin{aligned} b_{ij} = \langle B e_j, e_i \rangle &= (B e_j)_i = \left\langle \int_0^\infty e^{tA} dt e_j, e_i \right\rangle \\ &= \int_0^\infty \langle e^{tA} e_j, e_i \rangle dt \\ &= \int_0^\infty (e^{tA} e_j)_i dt > 0 \end{aligned}$$

d'où la matrice $B = -A^{-1}$ est positive.

2) $\implies$ 3)

Soit b un vecteur tel que $b \gg 0$; soit $x = -A^{-1}b$; alors $x \gg 0$ comme produit de deux matrices strictement positives. D'où $Ax + b = 0$

3) $\implies$ 4)

Soit $b \gg 0$ un vecteur de $\mathbb{R}_+^n$; soit $C = -A^{-1}b$; il est clair que $AC = -b \ll 0$. On peut donc conclure qu'il existe un vecteur $C \gg 0$ tel que $AC \ll 0$.

4) $\implies$ 5)

Considérons l'un des vecteurs $C = (C_1, C_2, \dots, C_n)^T$ vérifiant la propriété 4); puis que $AC \ll 0$, considérons un indice i tel que $1 \leq i \leq n$, alors on a :

$$(AC)_i = C_i a_{ii} + \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ij} C_j < 0$$

$$\text{d'où } C_i a_{ij} < - \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ij} C_j < 0 \quad (\text{A.2})$$

car $C \gg 0$ et A est une matrice de Metzler,

$$\text{d'où } |C_i a_{ij}| > \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij} C_j| \quad (\text{A.3})$$

soit $D \in \mathbb{R}_+$ la matrice diagonale telle que $C = \text{diag}(D)$; on aura $AD = (a_{ij}C_j)$ et l'inégalité A.3 nous montre que AD est à diagonale stricte ligne.

5) $\implies$ 6)

Considérons le vecteur C de la propriété 4) tel que $AC \ll 0$. Soit $\alpha(A)$ le module de stabilité de A . Appliquons le corollaire A.1.1, qui est une conséquence du théorème de Perron-Frobenius, à la matrice transposée A^T de A . Il existe un vecteur $v \in \mathbb{R}_+^n$, $v \neq 0$ tel que $A^T v = \alpha(A^T) v$: nous pouvons encore écrire cette égalité comme $v^T A = \alpha(A^T) v^T$; en multipliant cette égalité par le vecteur colonne C , on obtient $v^T AC = \alpha(A^T) v^T C$. Le scalaire $v^T AC$ est strictement négatif comme produit d'une matrice positive v^T et d'une matrice strictement négative AC . Il suit que le module de stabilité $\alpha(A) = \alpha(A^T)$ est strictement négatif; d'où la stabilité asymptotique de la matrice A .

Nous allons démontrer l'équivalence 1) $\iff$ 6) en nous servant des résultats des diverses implications précédentes.

1) $\implies$ 6)

La propriété 5 nous garantit l'existence d'une matrice diagonale D_1 , avec $\text{diag}(D_1) \gg 0$ telle que AD_1 soit une matrice diagonale dominante stricte ligne. Puisque AD_1 est une matrice de Metzler, en lui appliquant de nouveau la propriété 5, elle garantit l'existence d'une matrice D_2 , avec $\text{diag}(D_2) \gg 0$ telle que $D_2 AD_1$ soit une matrice à diagonale dominante colonne; il en est de même pour la transposée de $D_1 A^T D_2$. Il vient que la matrice $Q = D_1 A D_2 + D_2 A D_1$ est de même nature que les deux précédentes; de plus elle est symétrique et tous ses coefficients diagonaux sont strictement négatifs. d'après l'inégalité A.2 et du théorème de Perron-Frobenius, la matrice Q est asymptotiquement stable. la matrice $D_1^{-1} Q D_1^{-1} = A^T D_2 D_1^{-1} + D_1^{-1} D_2 A$ est asymptotiquement stable tout comme la matrice Q , d'où le fait qu'elle soit définie positive et symétrique.

6) $\implies$ 1)

On suppose que la matrice diagonale D , avec $\text{diag}(D) \gg 0$ telle que $-(A^T D + D A)$ soit symétrique positive. soit la fonction scalaire $V : x \mapsto V(x) = \langle Dx, x \rangle$; il s'agit

d'une fonction de Lyapunov stricte pour la matrice A sur $\mathbb{R}^n$; il suit que A est une matrice Metzler asymptotiquement stable.

Ce qui achève la démonstration du théorème.

Définition A.1.7 *Matrice à diagonale dominante généralisée*

Une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est dite à diagonale dominante généralisée ligne (respectivement colonne) s'il existe un vecteur $c = (c_1, c_2, \dots, c_n) \gg 0$ tel que pour tout i , $1 \leq n$, on a

$$c_i |a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n c_j |a_{ij}|$$

(respectivement $c_i |a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n c_j |a_{ji}|$).

A est dite à diagonale dominante généralisée stricte ligne (respectivement stricte colonne) si les inégalités sont strictes au lieu d'être large)

De cette définition nous allons donner une conséquence du théorème précédent

Corollaire A.1.6 soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler .

La matrice A est globalement asymptotiquement stable si et seulement si elle est une matrice à diagonale dominante stricte généralisée ligne et colonne.

Preuve :

Il suffit de poser $D = \text{diag}(c)$; la propriété 5) du théorème A.1.2 précédent est exactement la caractérisation du fait que A est une matrice à diagonale stricte généralisée ligne et colonne.

Remarque A.1.1 Le champ d'application de ce corollaire est celui des matrices de Metzler ; on n'obtient plus l'équivalence lorsqu'on prend une matrice à diagonale dominante stricte généralisée quelconque ; en effet rien ne nous dit qu'elle soit encore globalement stable.

Il est à noter que , lorsque la matrice est à diagonale dominante stricte généralisée ligne et colonne , on obtient le résultat suivant :

Théorème A.1.4 Soit A une matrice quelconque .

Si A est une matrice à diagonale dominante généralisée stricte ligne et colonne, alors elle est asymptotiquement stable.

Preuve :

Supposons que A soit une matrice à diagonale dominante stricte généralisée ligne et colonne ; en exploitant la démarche utilisée dans la preuve de l'implication 1) $\implies$ 6) du théorème A.1.2 précédent , il existe une matrice diagonale $D \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ tel que $-(A^T D + D A)$ soit stricte et définie positive.

La fonction $V : x \mapsto V(x) = \langle Dx, x \rangle$ est une fonction de Lyapunov stricte pour la matrice A . On conclut donc que la matrice A est asymptotiquement stable.

Théorème A.1.5 *Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler.*

1. *Le module de stabilité $\alpha(A)$ de A est une valeur propre de A à laquelle est associé un vecteur propre positif ; c'est à dire qu'il existe $v \in \mathbb{R}_+^n$ tel que $v \neq 0$ et $Av = \alpha(A)v$*
2. *Si de plus la matrice A est irréductible, alors $\alpha(A)$ est une valeur propre simple de la matrice A à laquelle est associée un vecteur propre positif ; c'est à dire qu'il existe $v \in \mathbb{R}_+^n$ tel que $v \gg 0$ et $Av = \alpha(A)v$.*

Preuve :

Soit $m = \min\{\min_{1 \leq i \leq n} a_{ii}, 0\}$; alors $A - mI \geq 0$. En appliquant à la matrice $A - mI$ le théorème de Perron-Frobenius, il vient que :

$$\text{il existe } v \in \mathbb{R}_+^n ; (A - mI)v = \rho(A - mI)v$$

d'où

$$\text{il existe } v \in \mathbb{R}_+^n ; Av = (\rho(A - mI) + m)v$$

le vecteur v est donc un vecteur propre de la matrice A associé à la valeur propre $\rho(A - mI) + m$.

Il est à remarquer que pour une matrice carrée B donnée,

$$Sp(B + kI) = k + Sp(B)$$

Or $\rho(A - mI) = \max_{\lambda \in Sp(A - mI)} Re(\lambda)$ d'où

$$\rho(A - mI) + m = \max_{\lambda \in Sp(A - mI + mI)} Re(\lambda) = \max_{\lambda \in Sp(A)} Re(\lambda) = \alpha(A)$$

Donc v est un vecteur propre de A associé à la valeur propre

$$\alpha(A) = \rho(A - mI) + m \in \mathbb{R}$$

Propriété A.1.1 *Caractérisation des matrices Metzler stables*

Soit M une matrice de Metzler se mettant sous la forme

$$\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

M est stable si et seulement si A et $D - C A^{-1} B$ sont stables.

Remarque A.1.2 *Définition d'une matrice Metzler stable*

Une matrice de Metzler en dimension 2 se mettant sous la forme

$$\begin{pmatrix} -a & b \\ c & -d \end{pmatrix}$$

avec $(a, b, c, d) \geq 0$, est dite Metzler stable si et seulement si son déterminant est positif (c'est à dire $ad - bc \geq 0$)

Preuve :

La condition est nécessaire :

Puisque M est Metzler stable, il existe $C = (c_1, c_2) \gg 0$ tel que $MC \ll 0$; ce qui implique

$$Ac_1 + Bc_2 \ll 0 \tag{A.4}$$

$$Cc_1 + Dc_2 \ll 0 \tag{A.5}$$

Ces inégalités impliquent que $Ac_1 \ll 0$ et $Dc_2 \ll 0$ (car M est Metzler signifie que $B \geq 0$ et $C \geq 0$; d'où $Bc_2 \ll 0$ et $Cc_1 \ll 0$). Ce qui démontre que A et D sont Metzler stables. Puisque A est Metzler stable, $-A^{-1} \geq 0$. Multiplions l'inégalité A.4 par $-cA^{-1} \geq 0$; nous obtenons $-Cc_1 - CA^{-1}Dc_2 \leq 0$; en additionnant également par équation avec l'inégalité A.5, on aura l'équation $(D - CA^{-1}B)c_2 \leq 0$. Ce qui implique que $D - CA^{-1}B$ est une matrice de Metzler stable.

La condition est suffisante :

Supposons que A et $(D - CA^{-1}B)$ sont Metzler stables. Alors il existe un vecteur $c_2 \geq 0$ tel que $(D - CA^{-1}B)c_2 \leq 0$. Posons $c_3 = -A^{-1}Bc_2 \geq 0$; nous aurons $Ac_3 + Bc_2 = 0$ et $Cc_3 + Dc_2 \ll 0$ Soit $v \gg 0$ tel que $Av \ll 0$ et $c_1 = c_3 + \epsilon v$. Choisissons ϵ suffisamment petit tel que

$$Cc_1 + Dc_2 = Dc_2 - CA^{-1}Bc_2 + C\epsilon v \ll 0$$

Puisque $Ac_1 + Bc_2 = \epsilon Av \ll 0$, nous pouvons en déduire que M est Metzler stable.

Théorème A.1.6 Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler, stable qui admet une valeur propre nulle dont la multiplicité algébrique est égale à la multiplicité géométrique ; alors il existe un vecteur $V \in \mathbb{R}_+^n$, $V \gg 0$ tel que $AV \leq 0$

Preuve :

Toute matrice de Metzler $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ peut s'écrire $A = P^T \hat{A} P$, où P est une matrice de permutation des vecteurs de la base canonique de $\mathbb{R}^n$, et $\hat{A}$ une matrice bloc triangulaire supérieure (ou inférieure) dont tous les blocs diagonaux sont irréductibles. Dans cette décomposition tous les blocs hors de la diagonale de la matrice $\hat{A}$ sont constitués de termes positifs. Soit A une matrice de Metzler stable, $\hat{A}$ la matrice bloc diagonale supérieure vérifiant la propriété ci-dessus ; on a

$$PAP^T = \begin{pmatrix} \hat{a}_{11} & 0 & \cdots & 0 \\ \hat{a}_{21} & \hat{a}_{22} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ \hat{a}_{s1} & \hat{a}_{s2} & \cdots & \hat{a}_{ss} \end{pmatrix}$$

On suppose que l'ordre des matrices blocs diagonales dans $\hat{A}$ est décroissant. Si 0 est une valeur propre de A d'ordre r , alors $\hat{a}_{ii} = 0$ pour $s - r - 1 < i < s$ et $\hat{a}_{ji} = 0$ pour $s - r - 1 < i < s$ et $s - r - 1 < j < s$. Posons

$$\hat{A} = \begin{pmatrix} \hat{a}_{11} & 0 & \cdots & 0 \\ \hat{a}_{21} & \hat{a}_{22} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ \hat{a}_{s1} & \hat{a}_{s2} & \cdots & \hat{a}_{ss} \end{pmatrix} \in \mathcal{M}_{n-r}(\mathbb{R})$$

La matrice bloc PAP^T correspond à la partie dont les matrices blocs diagonales sont non nulles. $\hat{A}$ est une matrice de Metzler asymptotiquement stable. En appliquant la propriété 3) du théorème A.1.2, il existe un vecteur $c \in \mathbb{R}_+^{n-r}$, $c \gg 0$ tel que $\hat{A}_s c \ll 0$. Considérons le vecteur $\hat{V} = (c, b) \in \mathbb{R}_+^n$, $b \gg 0$ quelconque ; alors $\hat{A} \hat{V} \leq 0$. Soit le vecteur $V = P \hat{V}$; $V \gg 0$ car $P \gg 0$; alors $AV \leq 0$

Lemme A.1.2 Si A est une matrice de Metzler irréductible telle que $0 < A < \bar{A}$, alors $\alpha(A) < \alpha(\bar{A})$.

Preuve :

Il existe une constante positive m telle que

$$0 \leq A + mI \leq \bar{A} + mI$$

où $\rho(A + mI)$ désigne le rayon spectral de la matrice $A + mI$. Nous déduisons que $\rho(\bar{A} + mI) - I = \alpha(\bar{A})$; nous pouvons donc conclure que $0 < \alpha(A) < \alpha(\bar{A})$

A.1.3 Résultats liés au systèmes dynamiques

Définition A.1.8 (*Système dynamique à temps continu*)

On appelle système dynamique à temps continu sur un ensemble Ω , une famille d'applications $\{\phi_t; t \in \mathbb{R}_+\}$, paramétrée soit par l'ensemble $\mathbb{R}_+$ des réels positifs ou nuls, soit par l'ensemble $\mathbb{R}$ de tous les réels, et vérifiant les propriétés suivantes :

1. chaque application ϕ_t est définie sur une partie U_t de Ω et à valeurs dans Ω ;
2. l'application ϕ_0 définie sur Ω tout entier est l'application identité sur (id_Ω) ;
3. Si $0 \leq t_1 \leq t_2$, alors $U_{t_2} \subset U_{t_1}$;
4. Soient t et s deux éléments de l'ensemble $\mathbb{R}_+$ (ou $\mathbb{R}$) qui paramètre la famille des applications considérées. Soit $x \in U_s$; alors $\phi_s(x)$ est un élément de U_t si et seulement si x est un élément de U_{s+t} et, lorsque c'est le cas, on a

$$\phi_t(\phi_s(x)) = \phi_{s+t}(x)$$

L'ensemble Ω est appelé **espace de phases** du système dynamique.

Définition A.1.9 (*Système dynamique monotone*)

Soit un système dynamique dont le flow est $\phi_t : x \mapsto \phi_t(x)$.

Ce système dynamique est dit **monotone** s'il est défini sur un espace métrique ordonné et s'il possède la propriété suivante :

$$t \geq 0, \ x \leq y \Rightarrow \phi_t(x) \leq \phi_t(y)$$

A.1.4 Systèmes autonomes

Soit Ω un sous ensemble de $\mathbb{R}^n$. Considérons l'équation différentielle autonome définie par :

$$\dot{x} = X(x) \tag{A.6}$$

On suppose que $X : \Omega \subset \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$ est continue et satisfait des conditions telles qu'une solution du système (A.6) existe en tout point, est unique et dépend de manière continue des conditions initiales. Les états stationnaires ou points d'équilibre du système (A.6) sont

les points $x_0 \in \Omega$ satisfaisant $X(x_0) = 0$. Pour chaque $x \in \Omega$, nous notons par $X_t(x)$ la solution du système (A.6) satisfaisant $X_0(x) = x$. Nous supposons que X satisfait des conditions telles que $X_t(x)$ est continue en (t, x) .

Définition A.1.10 (Trajectoire, orbite)

- On appelle **trajectoire** d'un point x de Ω l'application $X_x : t \mapsto X_t(x)$;
- on appelle **orbite** d'un point x de Ω la partie $\gamma_x = \{X_t(x), t \in \mathbb{R}\}$ de l'espace des phases ;
- l'orbite d'un point x de Ω est dite **périodique** si x n'est pas un point d'équilibre et s'il existe $T \in \mathbb{R}_+$ tel que $X_T(x) = x$. On dit alors que T est une période de l'orbite périodique considérée.

Définition A.1.11 On appelle **orbite positive** $\gamma^+(x_0)$ issue de x_0 l'ensemble

$$\{x(t, x_0) ; t \geq 0\}$$

Définition A.1.12 (Ensembles limites)

Les hypothèses et les notations sont celles de la définition précédente, nous supposons que Ω est un espace topologique séparé. soit x un point de Ω ;

soit $I_x = \{X_t(x) \text{ est définie}\}$;

- on suppose que I_x est borné à droite.
On appelle ensemble ω - **limite** de x et on note $\omega(x)$ l'ensemble des valeurs d'adhérence de la trajectoire $t \mapsto X_t(x)$ de x , lorsque t tend vers $+\infty$
- on suppose que I_x non borné à gauche. On appelle ensemble α -**limite** de x et on note $\alpha(x)$ l'ensemble des valeurs d'adhérence de la trajectoire $t \mapsto X_t(x)$ de x , lorsque t tend vers $-\infty$

Définition A.1.13 (Bassin d'attraction d'un point d'équilibre)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (A.6).

- On appelle **bassin d'attraction** du point $x_0 \in \Omega$ l'ensemble des éléments $x \in \Omega$ tels que pour tout $t \in \mathbb{R}_+$, $X_t(x)$ soit défini et que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} X_t(x) = x_0$$

- On appelle **bassin de répulsion** du point $x_0 \in \Omega$; l'ensemble des éléments $x \in \Omega$ tels que pour tout $t \in \mathbb{R}_-$, $X_t(x)$ soit défini et que

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} X_t(x) = x_0$$

Définition A.1.14 (Orbite périodique attractive, répulsive)

Supposons que Ω est un espace topologique séparé. Soit $\mathbb{O}$ une orbite périodique de période $T > 0$. Supposons de plus que l'espace Ω est muni d'une distance d telle que sa topologie soit associée à cette distance.

- On dira que l'orbite périodique $\mathbb{O}$ est attractive (resp. répulsive) s'il existe un voisinage W de $\mathbb{O}$ tel que, pour tout $x \in W$ et pour tout $t \in \mathbb{R}$ vérifiant $t \geq 0$ (resp. vérifiant $t \leq 0$), $X_t(x)$ soit définie et

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} d(X_t(x), \mathbb{O}) = 0 \text{ (resp. } \lim_{t \rightarrow -\infty} d(X_t(x), \mathbb{O}) = 0)$$

- On appelle bassin d'attraction (resp. de répulsion) de l'orbite périodique $\mathbb{O}$ l'ensemble de $z \in \Omega$ dont l'ensemble ω – limite, $\omega(z)$ (resp. l'ensemble α – limite, $\alpha(z)$) est $\mathbb{O}$

Définition A.1.15 (Ensemble absorbant)

Supposons que le système (A.6) est tel que X est de classe C^1 et que Ω est un ouvert de $\mathbb{R}^n$. Supposons de plus que cette équation admet des solutions quel que soit $t \geq 0$. Un sous-ensemble D de Ω est dit **absorbant** suivant A.6 si tout sous-ensemble borné K de Ω satisfait $x(t, K) \subset D$ pour tout temps t suffisamment grand. De même, D est dit absorbant lorsque pour toute condition initiale x_0 , il existe $t > 0$ tel que $X_t(x_0) \in D$.

Définition A.1.16 (Ensemble invariant)

Un sous-ensemble K de Ω est dit **positivement** (resp. **négativement**) **invariant** relativement à A.6 si $x(t, K) \subset K$ pour tout $t \geq 0$ (resp $t \leq 0$), K est dit invariant si $x(t, K) = K$ pour tout t .

Les ensembles α – limite et ω – limite sont des exemples d'ensembles absorbants

Théorème A.1.7 Soit le système défini sur $\mathbb{R}^n$ par

$$\dot{x} = A(x)x \tag{A.7}$$

Si pour tout $x \in \mathbb{R}^n$, $A(x)$ est une matrice de Metzler, alors le système (A.7) laisse positivement invariant l'orthant positif $\mathbb{R}_+^n$.

Preuve :

Supposons que pour tout $x \in \mathbb{R}^n$, $A(x)$ soit une matrice de Metzler (c'est à dire ,

$a_{ij}(x) \geq 0$ pour tout i, j tel que $i \neq j$; soit i un indice quelconque tel que $1 \leq i \leq n$; soit l'ensemble

$$H_i = \{x \in \mathbb{R}^n; x_i = 0\} \cap \mathbb{R}_+^n$$

Sur H_i , on a

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \sum_{j=1}^n a_{ij}(x) x_j \\ &= \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ij}(x) x_j \geq 0 \end{aligned}$$

Autrement dit, sur les ensembles H_i qui sont en fait les diverses faces de la frontière de $\mathbb{R}_+^n$, la restriction du système (A.7) a un champ de vecteurs qui pointe vers l'extérieur de $\mathbb{R}_+^n$. Donc par continuité du flot, aucune trajectoire de ce système qui commence dans $\mathbb{R}_+^n$ n'en ressort. Ce qui démontre l'invariance positivité de l'orthant positif. Ce qui achève la preuve du théorème.

Définition A.1.17 (Stabilité d'un point d'équilibre)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (A.6).

On dit que x_0 est un **point d'équilibre stable** pour (A.6) ou que le système (A.6) est stable en x_0 si pour tout ϵ positif, il existe un nombre réel positif δ tel que pour tout $x \in \Omega$ avec $\|x(0) - x_0\| < \delta$, la solution $X_t(x(0)) = x(t)$

Si de plus il existe δ_0 tel que $0 < \delta_0 < \delta$ et

$$\|x(0) - x_0\| < \delta_0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_0$$

x_0 est dit asymptotiquement stable.

Le système est dit **instable** en x_0 s'il n'est pas stable en x_0 .

Définition A.1.18 (Point d'équilibre attractif)

- Le point d'équilibre x_0 est dit **attractif** (on dira aussi que le système A.6 est attractif en x_0) s'il existe un voisinage $D \subset \Omega$ de x_0 tel que pour toute condition initiale x commençant dans D , la solution correspondante $X_t(x)$ du système (A.6) est définie pour tout $t \geq 0$ et tend vers x_0 lorsque t tend vers l'infini. En d'autres termes,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x) = x_0$$

pour toute condition initiale $x \in D$;

- le point x_0 est dit **globalement attractif** si $\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x) = x_0$ pour toute condition initiale $x \in \Omega$

Définition A.1.19 x_0 est un point **asymptotiquement stable** pour le système (A.6) s'il est stable et attractif.

Définition A.1.20 Soit un ensemble M auquel on associe l'ensemble

$$A_\omega(M) = \{x \in \Omega^* | \gamma^+(x) \cap M \neq \emptyset\}$$

où $\gamma^+(x)$ est l'orbite positif de x .

L'ensemble $A_\omega(M)$ est appelé **région d'attraction faible de M** .

Définition A.1.21 (Point d'équilibre relativement stable)

Soit K un ensemble positivement invariant de Ω dont l'intérieur est non vide et connexe. Soit $x_0 \in K$ un point d'équilibre du système (A.6).

Le système (A.6) est dit **relativement stable** en x_0 par rapport à K si pour tout $\epsilon > 0$, il existe un nombre réel positif δ tel que pour tout $x(0) \in K$ avec $\|x(0) - x_0\| < \delta$, la solution $x(t) = X_t(x(0))$ est définie pour tout $t \geq 0$.

Si de plus le point d'équilibre x_0 est attractif, c'est à dire $\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x(0)) = x_0$ pour toute condition initiale $x(0) \in K$, on dira alors que x_0 est relativement asymptotiquement stable par rapport à K

Les fonctions de Lyapunov jouent un grand rôle dans la stabilisation des systèmes dynamiques. Dans la section qui suit, nous donnerons quelques résultats liés aux fonctions de Lyapunov.

A.1.5 Les fonctions de Lyapunov [44]

Soit $V : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue ;

Définition A.1.22

- La fonction V est dite **définie positive** si $V(x_0) = 0$ et $V(x) > 0$ dans un voisinage Ω_0 de x_0 pour tout $x \neq x_0$ dans ce voisinage ;
- La fonction V est dite **définie négative** si $-V$ est définie positive ;
- La fonction V est dite **semi-positive** si $V(x_0) = 0$ et $V(x) \geq 0$ dans un voisinage Ω_0 de x_0

Définition A.1.23 (Fonction de Lyapunov)

Une fonction $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ est une **fonction de Lyapunov** pour le système (A.6) si elle décroissante le long des trajectoires du système. Si V est de classe C^1 , cela revient à dire que sa dérivée $\dot{V}$ par rapport au système (A.6) est négative sur Ω , c-à-d, $\dot{V}(x) \leq 0$ pour tout $x \in \Omega$.

La théorie de Lyapunov joue un rôle très important dans l'étude théorique de la stabilisation des systèmes non linéaires.

Théorème A.1.8 – Si la fonction V est définie positive et $\dot{V}$ semi-définie négative sur Ω , alors le point d'équilibre x_0 est stable pour le système A.6.
– Si la fonction V est définie positive et $\dot{V}$ définie négative sur Ω , alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (A.6).

Ce théorème affirme que pour montrer qu'un point d'équilibre x_0 est stable, il suffit de trouver une fonction de Lyapunov en ce point. Par ailleurs, pour utiliser le théorème original de Lyapunov pour montrer la stabilité asymptotique d'un système donné, nous devons déterminer une fonction V définie positive dont la dérivée $\dot{V}$ est définie négative. Dans le cas général, ceci n'est pas évident. La condition sur la dérivée $\dot{V}$ peut être allégée en utilisant le **principe de LaSalle** qui sera énoncé dans la section suivante.

A.1.6 Le principe d'invariance de LaSalle :

Théorème A.1.9 (Principe d'invariance de LaSalle[44] et [43], Chap 2, Théorème 6.4)

Soit Ω un sous-ensemble de $\mathbb{R}^n$; supposons que Ω est un ouvert positivement invariant pour le système (A.6) en x_0 . Soit $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 pour le système (A.6) en x_0 telle que :

1. $\dot{V} \leq 0$ sur Ω ;
2. soient $E = \{x \in \Omega; \dot{V}(x) = 0\}$ et L le plus grand ensemble invariant par X et contenu dans E .

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

Ce théorème est un outils très important pour l'analyse des systèmes ; à la différence de Lyapunov, il n'exige ni de la fonction V d'être définie positive, ni de sa dérivée $\dot{V}$ d'être

négative. Cependant, il fournit seulement des informations sur l'attractivité du système considéré au point d'équilibre x_0 . Par exemple, il ne peut être utilisé pour prouver que les solutions tendent vers un point d'équilibre que lorsque l'ensemble L est réduit à ce point d'équilibre. Il n'indique pas si ce point d'équilibre est stable ou pas. Lorsqu'on veut établir la stabilité asymptotique d'un point d'équilibre x_0 de Ω , on utilise le corollaire suivant qui est une conséquence du principe d'invariance de LaSalle.

Corollaire A.1.7 ([44])

Supposons $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ est un ouvert connexe tel que $x_0 \in \Omega$.

Soit $V : \mathbb{U} \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction définie positive et de classe C^1 telle que $\dot{V} \leq 0$ sur $\mathbb{U}$. Soit $E = \{x \in \mathbb{U}; \dot{V}(x) = 0\}$; supposons que le plus grand ensemble positivement invariant contenu dans E est réduit au point x_0 .

Alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (A.6).

Si ces conditions sont satisfaites pour $\mathbb{U} = \Omega$ si de plus V est propre sur Ω , c'est à dire si $\lim_{d(x, \frac{\partial}{\partial x} \Omega) + \|x\| \rightarrow +\infty} V(x) = +\infty$, alors toutes les trajectoires sont bornées pour tout $t \geq 0$ et x_0 est un point d'équilibre globalement stable pour le système (A.6); avec comme convention $d(x, \emptyset) = 0$ où d est la distance entre x et $\frac{\partial}{\partial x} \Omega$.

Le théorème de Lyapunov est un cas spécial du résultat précédent. Il est à noter qu'il n'est pas nécessaire que l'ensemble Ω soit borné. Cependant, lorsque l'ensemble $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ est un sous-ensemble compact de $\mathbb{R}^n$, Bhatia Szegö [5] ont donné des conditions nécessaires et suffisantes du type LaSalle sur la stabilité des systèmes autonomes. Le résultat est le suivant :

Théorème A.1.10 : ([5], théorème 3.7.11, page 346) Soit Ω un ensemble compact positivement invariant pour le flot décrit par le système d'équations différentielles (A.6). Soit V une fonction de classe C^1 définie sur Ω . Supposons que $\dot{V}(x) \leq 0$ pour tout $x \in \Omega$; Soit L le plus grand ensemble invariant contenu dans E . Et que :

1. L attire toute les solutions issues de Ω , c'est à dire $\lim_{t \rightarrow +\infty} d(X_t(x), L) = 0$ où d est la distance entre $X_t(x)$ et L liée à la topologie de Ω ;
2. S est le plus petit ensemble relativement asymptotiquement stable par rapport à Ω contenant L .

Alors L est relativement asymptotiquement stable par rapport à Ω

Une conséquence de ce théorème est le résultat suivant :

Corollaire A.1.8 *Sous les hypothèses du théorème précédent, si l'ensemble L est réduit au point $x_0 \in \Omega$, alors x_0 est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système (A.6) défini sur Ω .*

A.1.7 Quelques résultats utiles pour l'étude de la stabilité d'un système

Définition A.1.24 *Considérons le système (A.6) avec X de classe C^1 et Ω un ouvert de $\mathbb{R}^n$.*

- X est de **type K** [8] dans Ω si pour tout i ; $X_i(a) \leq X_i(b)$ quel que soit a et b dans Ω vérifiant $a_k \leq b_k$ et $a_i = b_i$, ($i \neq k$ et $i, k = 1, 2, \dots, n$);
- on dira que Ω est **p-convexe** [8] si $tx + (1-t)y \in \Omega$, pour tout $t \in [0, 1]$, chaque fois que $x, y \in \Omega$ et $x \leq y$;
- on dira que le système A.6 est un **système coopératif** si

$$\frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j} \geq 0, i \neq j, x \in \Omega$$

et Ω est p-convexe;

- On dira que le système (A.6) est un **système compétitif** si

$$\frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j} \leq 0, i \neq j, x \in \Omega$$

et Ω est p-convexe.

Définition A.1.25 : La matrice A est appelée **matrice coopérative** s'il existe une matrice diagonale $H = \text{diag}(\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_n)$ avec $\epsilon_i = \pm 1$, telle que HAH soit une matrice de Metzler.

On dit que A est une matrice compétitive si $-A$ est coopérative.

Définition A.1.26 : (**Dissipativité du modèle**)

Un modèle dynamique est dit **dissipatif** s'il existe un compact K tel que pour toute condition initiale, la solution issue de cette condition initiale rentre dans ce compact et n'en ressort plus. En d'autres termes, si on désigne par $X(x_0)$ l'unique solution au temps t issue de x_0 .

$$\exists K \text{ compact}; \forall T > 0, X_t(x_0) \in K$$

Le résultat qui suit nous permet de montrer qu'une solution périodique non triviale d'une équation différentielle est orbitalement asymptotiquement stable. Ce résultat est le suivant :

Théorème A.1.11 : (Orbite périodique orbitalement stable) [45]

Soit $x(t, x_0)$ une solution de l'équation autonome (A.6) où X est de classe C^1 ; supposons que l'équation (A.6) admet une solution périodique $x = p(t)$ dont la période $\omega > 0$; l'orbite de cette solution est donnée par $\gamma = \{p(t) : 0 \leq t \leq \omega\}$. Soit d une distance liée à la topologie de $\Omega \subset \mathbb{R}^n$. Soit une solution $x(t)$ quelconque, pour tout $t \geq 0$.

1. Cette orbite γ est dite **orbitalement stable** si pour tout $\epsilon > 0$, il existe $\delta > 0$ tel que

$$d(x(0), \gamma) < \delta \rightarrow d(x(t), \gamma) < \epsilon$$

2. l'orbite γ est **asymptotiquement orbitalement stable** si

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} d(x(t), \gamma) = 0$$

3. l'orbite γ est **orbitalement asymptotiquement stable avec phase asymptotique** si elle est orbitalement asymptotiquement stable s'il existe $\alpha > 0$ tel que

$$d(x(0), \gamma) < \alpha \rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} d(x(t), p(t - \tau)) = 0$$

pour tout τ pouvant dépendre de $x(0)$.

Théorème A.1.12 : (Muldowney [56])

Une condition suffisante pour que l'orbite périodique $\gamma = \{p(t) : 0 \leq t \leq \omega\}$ de A.6 soit orbitalement asymptotiquement stable est que le système linéaire

$$\dot{y}(t) = A^{[2]}(p(t))y(t) \tag{A.8}$$

soit asymptotiquement stable, où $A(t) = \frac{\partial X}{\partial x}(p(t))$ est la matrice jacobienne du système (A.6) et $A^{[2]}$ est la deuxième matrice composée ("compound matrix") de $A(t)$

Définition A.1.27 : (Matrice composée ou "compound matrix"[53]) En dimension n , on appelle matrice composée ("compound matrix"), et on note $A^{[2]}$, d'une matrice A quelconque d'ordre n la matrice $A^{[2]} = (A_{ij})$ de dimension $\frac{n(n+1)}{2}$ définie par

$$A_{ij} = \begin{cases} a_{i_1 i_1} + a_{i_2 i_2} & \text{si } (i) = (j) \\ (-1)^{r+s} a_{i_r j_s} & \text{si on a exactement une entrée } i_r \text{ de } (i) \text{ qui n'apparaît pas dans } (j) \\ & \text{et une entrée } j_s \text{ de } (j) \text{ qui n'apparaît pas dans } (i) \\ o & \text{; si aucune entrée de } (i) \text{ n'apparaît pas dans } (j) \end{cases}$$

où $(i) = (i_1, i_2)$, $(j) = (j_1, j_2)$; $1 \leq i_1 \leq i_2 \leq n$, $1 \leq j_1 \leq j_2 \leq n$.

Application :

- pour $n = 2$, $(1) = (1, 2)$ et $A^{[2]} = \text{tr}(A) = a_{11} + a_{22}$
- pour $n = 3$, $(1) = (1, 2)$; $(2) = (1, 3)$; $(3) = (2, 3)$

$$A^{[2]} = \begin{pmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{13} \\ a_{31} & a_{21} & a_{22}a_{33} \end{pmatrix}$$

Définition A.1.28 : Valeurs propres de la matrice composée

Soit $\sigma(A) = \{\lambda_1, \dots, \lambda_n\}$ le spectre de la matrice A ; le spectre de la matrice $A^{[2]}$ sera donné par :

$$\sigma(A^{[2]}) = \{\lambda_i + \lambda_j; 1 \leq i, j \leq n\}$$

Lemme A.1.3 Une matrice A d'ordre n est stable si et seulement si les deux conditions suivantes sont satisfaites :

1. la "compound matrix" $A^{[2]}$ est stable;
2. $(-1)^n \det(A) > 0$

Théorème A.1.13 : (Seibert [71],[70]) Considérons un système dynamique sur un espace métrique local X . Soient $K \subset Y$, deux sous-ensembles compacts positivement invariants de X .

1. Si K est asymptotiquement stable relativement à Y et si Y est stable dans X , alors K est stable dans X ;
2. si K est un attracteur relativement à T et si Y est un attracteur de X , alors K est un attracteur faible de X ;
3. Si K est asymptotiquement stable relativement à Y et si Y est asymptotiquement stable relativement à X , alors K est asymptotiquement stable relativement à X , alors K est asymptotiquement stable relativement à X .

Théorème A.1.14 : ([36]) Soit un système dynamique $\dot{x} = X(x)$, de classe C^1 . On suppose que la matrice jacobienne de X est une matrice compartimentale pour tout $x \in \mathbb{U} \subset \mathbb{R}^n$. Alors

1. la fonction $x \in \mathbb{U} \mapsto \sum_{i=0}^n |X_i(x)|$ est monotone et décroissante le long des trajectoires du système.

2. Toute trajectoire du système est soit non bornée, soit converge vers l'ensemble des équilibres du système.

En effet, la matrice Jacobienne de X en tout point de $\mathbb{U}$ étant compartimentale, tout point d'équilibre du système est localement stable (une matrice compartimentale est une matrice de Metzler asymptotiquement stable). Le principe d'invariance de LaSalle est l'équivalent de la deuxième conclusion du théorème. Ce résultat peut être considéré comme une étape dans la preuve de la conjecture de Markus-Yamabe-Hartman, (Markkus et Yamabe [49], Hartman [26] sur l'étude de la stabilité des équations différentielles.

Conjecture ; (Markus-Yamabe-Hartman) soit X un champ de vecteurs de classe C^1 défini sur un convexe $\mathbb{U} \subset \mathbb{R}^n$. On suppose que

1. $X(0) = 0$
2. La matrice jacobienne de X en tout point $x \in \mathbb{U}$ a toutes les valeurs propres dans le demi-plan complexe gauche (c'est à dire à partie réelle négative) ;
alors 0 est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système d'équations différentielles $\dot{x} = X(x)$ sur U .

Lorsque la matrice Jacobienne du champ de vecteurs X en tout point $x \in \mathbb{U}$ est une matrice compartimentale, le théorème A.1.14 en est une réponse.

Définition A.1.29 *Un point d'équilibre x_0 est dit globalement asymptotiquement stable relative à un ouvert Ω , s'il est asymptotiquement stable et que son bassin d'attraction contient Ω .*

Théorème A.1.15 Poincaré-Bendixson pour les systèmes compétitifs en dimension 3 [53]) *Soit $\dot{x} = f(x)$ un système autonome et compétitif défini sur un ouvert Ω de dimension 3, où f est un champ différentiel de vecteurs de classe C^p ($p \geq 1$) ; supposons que Ω est convexe. Soit L un ensemble ω – limite de notre système qui est non vide et compact. Si L ne contient aucun point d'équilibre, alors L est une orbite fermée.*

Les systèmes compétitifs en dimension 3 vérifient la propriété de Poincaré-Bendixson. Un ensemble ω – limite compact d'un système compétitif ou coopératif en dimension 3 qui ne contient pas de point d'équilibre est une orbite périodique, ou encore tous les ensembles minimaux sont des points d'équilibre ou des orbites périodiques. Li et Muldowey [53] montrent que s'il y a une trajectoire périodique elle est attractive ; l'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable et c'est le seul équilibre. Cela implique

que tous les ensembles minimaux sont localement asymptotiquement stables. Il existe un unique ensemble minimal compact qui est globalement asymptotiquement stable et comme l'équilibre endémique est unique, c'est lui.

A.2 Quelques résultats en mesure et intégration

A.2.1 Intégrale de Stieltjes [74]

Soit $g : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction croissante. Nous notons par m_g la mesure de Borel sur $[0, \infty)$ qui est uniquement déterminé par :

$$m_g([0, a)) = m_g([0, a]) = g(a) - g(0)$$

avec $a \geq 0$ et g est continue en a . Si g est décroissante, nous considérons $m_g = m_{-g}$

Lemme A.2.1 [74] *Soit $u : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}$ continue et g définie comme ci-dessus continue en a . alors*

$$\int_{[0, a)} u(s) m_g(ds) = \int_0^a u(s) dg(s)$$

où la seconde intégrale est une intégrale de Riemann Stieltjes .

Preuve : Il est suffisant de prouver l'assertion pour u continûment dérivable sur $[0, a]$, car le fait que u soit continue, elle peut être uniformément approximée par de telle fonctions.

$$\begin{aligned} \int_{[0, a)} u(s) m_g(ds) &= \int_{[0, a)} \left(u(0) + \int_0^s u'(r) dr \right) m_g(ds) \\ &= u(0) m_g([0, a)) + \int_{[0, a)} u'(r) \left(\int_{[r, a)} m_g(ds) \right) dr \\ &= u(0)(g(a) - g(0)) + \int_0^a u'(r)(g(a) - g(r)) dr \\ &= \int_0^a u(r) dg(r) \end{aligned}$$

La dernière égalité suit d'une intégration par parties pour les intégrales de Riemann - Stieltjes. Le lemme précédent donne les conditions sous lesquelles l'intégrale de Riemann-Stieltjes est égale à l'intégrale de Lebesgue - Stieltjes correspondant (intégrale du membre de gauche). Dans ce qui suit l'intégrale de Stieltjes sera toujours interprétée comme une intégrale de Lebesgue - Stieltjes et nous écrivons :

$$\int_{[a, b)} u(s) m_g(ds) = \int_a^b u(s) dg(s)$$

Lemme A.2.2 [74] Soit u une fonction intégrable sur $[0, r]$ P une fonction décroissante. Alors la convolution

$$(u * P)(r) = \int_a^r u(r-s)P(s)ds$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle

$$(u * P)'(r) = u(r)P(0) + \int_0^r u(r-s)P(ds)$$

Rappelons que

$$- \int_0^r u(r-s)P(ds) = \int_{[0,r)} u(r-s)m(ds)$$

où $m([0, s)) = P(0) - P(s)$ en tout point s où P est continue.

Preuve : En changeant l'ordre d'intégration,

$$\begin{aligned} \int_0^t \left(\int_{[0,r)} u(r-s)m(ds) \right) dr &= \int_{[0,t)} \left(\int_s^t u(r-s)dr \right) m(ds) \\ &= \int_{[0,t)} \left(\int_0^{t-s} u(r)dr \right) m(ds) = \int_0^t u(r) \left(\int_{[0,t-s)} m(ds) \right) dt \\ &= \int_0^t u(r)(P(0) - P(t-r))dt = P(0) \int_0^t u(r)dr - (u * P)(t) \end{aligned}$$

Lemme A.2.3 [74]

Soit $u \in \mathcal{L}_+^1[0, \infty)$ et $P : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ décroissante, $P(a) \rightarrow 0$ quand $a \rightarrow \infty$, alors la fonction w

$$w(t) = \int_t^\infty u(s-t)P(s)ds,$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle ,

$$w'(t) = \int_{[t,\infty)} u(s-t)P(ds).$$

En particulier w décroissante et

$$w(t) \leq w(0) = \int_0^\infty u(s)P(s)ds, \quad \int_0^\infty |w'(t)|dt \leq w(0)$$

Preuve : En changeant l'ordre d'intégration,

$$\begin{aligned} \int_r^\infty \left(\int_{[t,\infty)} u(s-t)m(ds) \right) dt &= \int_{[r,\infty)} \left(\int_r^s u(s-t)dt \right) m(ds) \\ &= \int_{[r,\infty)} \left(\int_0^{s-r} u(t)dt \right) m(ds) = \int_0^\infty u(t) \left(\int_{[t+r,\infty)} m(ds) \right) dt \\ &= \int_0^\infty u(t)P(r+t)dt = \int_r^\infty u(t-r)P(t)dt \end{aligned}$$

Proposition A.2.1 Soient $u \in \mathcal{L}_+^1[0, \infty)$ et $P, Q : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ décroissante, $P(a)Q(a) \rightarrow 0$ quand $a \rightarrow \infty$.

1. Alors v , définie par

$$v(t) = \int_0^t u(t-s)Q(s)P(s)ds,$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle,

$$v'(t) = u(t)P(0)Q(0) + \int_0^t u(t-s)Q(s-)P(ds) + \int_0^t u(t-s)P(s+)Q(ds)$$

avec $P(0-) = P(0)$

2. De même, w définie par,

$$w(t) = \int_t^\infty u(s-t)Q(s)P(s)ds,$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle,

$$w'(t) = \int_t^\infty u(s-t)[P(s+)Q(ds) + Q(s-)P(ds)]$$

. Une conséquence de ce résultat est le corollaire suivant

Corollaire A.2.1 [74] Soit $u \in \mathcal{L}_+^1[0, \infty)$ et $P, Q : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ décroissante, $P(a)Q(a) \rightarrow 0$ quand $a \rightarrow \infty$. Supposons que P et Q n'ont pas des points de discontinuité communs.

1. Alors v , définie par

$$v(t) = \int_0^t u(t-s)Q(s)P(s)ds,$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle,

$$v'(t) = u(t)P(0)Q(0) + \int_0^t u(t-s)Q(s)P(ds) + \int_0^t u(t-s)P(s)Q(ds)$$

2. De même, w définie par,

$$w(t) = \int_t^\infty u(s-t)Q(s)P(s)ds,$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle,

$$w'(t) = \int_t^\infty u(s-t)[P(s)Q(ds) + Q(s)P(ds)]$$

Corollaire A.2.2 Soit $u \in \mathcal{L}_+^1[0, \infty)$ et $P, \mathcal{F} : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ décroissante, $P(a)\mathcal{F}(a) \rightarrow 0$ quand $a \rightarrow \infty$, $\mu > 0$. Supposons que P et $\mathcal{F}$ n'ont pas de points de discontinuité communs

1. Alors v définie par,

$$v(t) = \int_0^t u(t-s)e^{-\mu s} \mathcal{F}(s)P(s)ds,$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle,

$$\begin{aligned} v'(t) &= u(t)P(0)\mathcal{F}(0) - \mu v(t) + \int_0^t u(t-s)e^{-\mu s} [\mathcal{F}(s)P(ds) + P(s)\mathcal{F}(ds)] \\ &\leq u(t)P(0)\mathcal{F}(0) - \mu v(t) + \int_0^t u(s-t)e^{-\mu s} \mathcal{F}(s)P(ds) \end{aligned}$$

2. De même w , définie par

$$w(t) = \int_t^\infty u(t-s)e^{-\mu s} \mathcal{F}(s)P(s)ds,$$

est absolument continue et, en dehors des ensembles de mesure de Lebesgue nulle,

$$\begin{aligned} w'(t) &= -\mu w(t) + e^{-\mu t} \int_t^\infty u(s-t) [\mathcal{F}(s)P(ds) + P(s)\mathcal{F}(ds)] \\ &\leq -\mu w(t) + e^{-\mu t} \int_t^\infty u(s-t) \mathcal{F}(s)P(ds) \end{aligned}$$

A.3 Inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne Géométrique

Lemme A.3.1 [9] (*Inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique*)

Soit $w_1, \dots, w_d$ des nombres réels positifs. Alors,

$$\sqrt[d]{w_1 \dots w_d} \leq \frac{w_1 + w_2 + \dots + w_d}{d}.$$

Par suite, il y a égalité si et seulement si $w_1 = \dots = w_d$

Une conséquence immédiate de ce lemme est la suivante :

Corollaire A.3.1 [9] Soit $w_1, \dots, w_d$ des nombres réels positifs tel que leur produit est égal à 1. Alors

$$d - w_1 - \dots - w_d \leq 0.$$

On a l'égalité si $w_1 = \dots = w_d$.

Lemme A.3.2 [9] Soit $y_1 \leq y_2 \leq \dots \leq y_d$ des nombres réels positifs. Alors

$$0 \leq \frac{y_2}{y_1} + \dots + \frac{y_d}{y_{d-1}} - (d-1) \leq \frac{y_d}{y_1} - 1.$$

Preuve

Chacune des fractions $\frac{y_2}{y_1}, \dots, \frac{y_d}{y_{d-1}}$ est supérieure ou égale à 1. Par conséquent la différence $\frac{y_2}{y_1} + \dots + \frac{y_d}{y_{d-1}} - (d-1)$ est supérieure ou égale à 0, d'où l'inégalité de gauche. Posons maintenant $z = \frac{y_d}{y_1} - 1$ et soit $v_i = \frac{y_i}{y_{i-1}} - 1$ pour $i = 2, \dots, d$. Alors z comme chaque v_i sont négatifs. Ainsi

$$\begin{aligned} 1 + z &= \frac{y_d}{y_1} \\ &= \frac{y_1}{y_2} \dots \frac{y_d}{y_{d-1}} \\ &= (1 + v_2) \dots (1 + v_d) \\ &= 1 + (v_2 + \dots + v_d) + P \\ &\geq 1 + (v_2 + \dots + v_d). \end{aligned}$$

P étant une somme de produit des v_i ($i = 2, \dots, d$).

Ainsi, $z \geq v_2 + \dots + v_d$, ce qui donne l'inégalité de droite du lemme A.3.2.

Lemme A.3.3 Soit $y_1 \leq y_2 \leq \dots \leq y_{d+1}$ des nombres réels positifs. Alors

$$\frac{y_1}{y_2} + \dots + \frac{y_d}{y_{d+1}} - d \leq \frac{y_1}{y_{d+1}} - 1.$$

Preuve

Sachant que $y_i - y_{i+1} \leq 0$, nous avons

$$\begin{aligned} \frac{y_1}{y_2} + \dots + \frac{y_d}{y_{d+1}} - d &= \left(\frac{y_1}{y_2} - 1\right) + \dots + \left(\frac{y_d}{y_{d+1}} - 1\right) \\ &= \frac{y_1 - y_2}{y_2} + \dots + \frac{y_d - y_{d+1}}{y_{d+1}} \\ &\leq \frac{y_1 - y_2}{y_{d+1}} + \dots + \frac{y_d - y_{d+1}}{y_{d+1}} \\ &= \frac{y_1}{y_{d+1}} - 1. \end{aligned}$$

Ce qui achève la preuve du lemme.

Lemme A.3.4 Soit $y_1 \leq y_2 \leq \dots \leq y_d \leq Y$ des nombres réels positifs. Alors

$$\frac{y_1}{Y} + (d-1) - \left(\frac{y_1}{Y} + \frac{y_2}{y_1} + \dots + \frac{y_d}{y_{d-1}} \right) \leq 0$$

Preuve

Notons que

$$\begin{aligned} \frac{y_1}{Y} + (d-1) - \left(\frac{y_1}{Y} + \frac{y_2}{y_1} + \dots + \frac{y_d}{y_{d-1}} \right) &= \frac{y_d - Y}{Y} - \left(\frac{y_1 - Y}{Y} + \frac{y_2 - y_1}{y_1} + \dots + \frac{y_d - y_{d-1}}{y_{d-1}} \right) \\ &\leq \frac{y_d - Y}{Y} - \left(\frac{y_1 - Y}{Y} + \frac{y_2 - y_1}{Y} + \dots + \frac{y_d - y_{d-1}}{Y} \right) \\ &= 0 \end{aligned}$$

Lemme A.3.5 Soit $Y \leq y_1 \leq y_2 \leq \dots \leq y_d$ des nombres réels positifs . Alors

$$\frac{y_1}{Y} + (d-1) - \left(\frac{y_d}{Y} + \frac{y_1}{y_2} + \dots + \frac{y_{d-1}}{y_d} \right) \leq 0.$$

Preuve

Notons que

$$\begin{aligned} \frac{y_1}{Y} + (d-1) - \left(\frac{y_d}{Y} + \frac{y_1}{y_2} + \dots + \frac{y_{d-1}}{y_d} \right) &= \frac{y_1 - Y}{Y} - \frac{Y - y_d}{Y} + \frac{y_2 - y_1}{y_2} + \dots + \frac{y_d - y_{d-1}}{y_d} \\ &\leq \frac{y_1 - Y}{Y} + \frac{Y - y_d}{Y} + \frac{y_2 - y_1}{Y} + \dots + \frac{y_d - y_{d-1}}{Y} \\ &= 0 \end{aligned}$$

Bibliographie

- [1] R.M. Anderson, R M May, and S Gupta. Non-linear phenomena in host-parasite interactions. *Parasitology*, 99 Suppl :S59–79, 1989.
- [2] O. Arino. A nondifferentiable semigroup generated by a model of cell population dynamics. In *Appl. Math. Comput. Sci*, volume 4(2), pages 211–221, 1986.
- [3] Cooke K.L Bellman R. Differential difference equations. 1963.
- [4] A. Berman and R.J. Plemmons. Nonnegative matrices in the mathematical sciences. In SIAM, editor, *Nonnegative matrices in the mathematical sciences.*, 1994.
- [5] N. P. Bhatia and R. J. Plemmons. Stability theory of dynamical systems. In Springer-Verlag, editor, *Stability Theory of Dynamical Systems*, 1970.
- [6] Geoffrey Butler and Paul Waltman. Persistence in dynamical systems. *J. Differential Equations*, 63(2) :255–263, 1986.
- [7] Carlos Castillo-Chavez, Zhilan Feng, and Wenzhang Huang. On the computation of R_0 and its role on global stability. In *Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases : an introduction (Minneapolis, MN, 1999)*, volume 125 of *IMA Vol. Math. Appl.*, pages 229–250. Springer, New York, 2002.
- [8] Carlos Castillo-Chavez, Wenzhang Huang, and Jia Li. Competitive exclusion in gonorrhea models and other sexually transmitted diseases. *SIAM J. Appl. Math.*, 56(2) :494–508, 1996.
- [9] C. Connell McCluskey. Global stability for a class of mass action systems allowing for latency in tuberculosis. *Journal of Mathematical Analysis And Applications*, 338(1) :518–535, 2008.
- [10] K Cooke, P van den Driessche, and X Zou. Interaction of maturation delay and nonlinear birth in population and epidemic models. *J Math Biol*, 39(4) :332–352, 1999.

- [11] K.L. Cooke. Stability analysis for a vector disease model. In *J. Math.*, volume 9, pages 31–42, 1979.
- [12] K.L. Cooke and P. van den Driessche. Analysis of an SEIRS epidemic model with two delays. *J. Math. Biol.*, 35(2) :240–260, 1996.
- [13] J.M. Cushing. Integrodifferential equations with delay models in dynamics. In Berlin Springer-Verlag, editor, *Lect. in Biomath.*, volume 20, 1977.
- [14] J.M. Cushing. Volterra integrodifferential equations in population dynamics. In Proc. C.I.M.E. Italy, editor, *Mathematics in Biology*, 1979.
- [15] R. J. De Boer and A. S. Perelson. Towards a general function describing t cell proliferation. *J Theor Biol*, 175 :567–76, 1995.
- [16] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. J. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J. Math. Biol.*, 28(4) :365–382, 1990.
- [17] Odo Diekmann and J. A. P. Heesterbeek. *Mathematical epidemiology of infectious diseases*. J. Wiley Series in Mathematical and Computational Biology. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.
- [18] Odo Diekmann, Stephan A. van Gils, Sjoerd M. Verduyn Lunel, and Hans-Otto Walther. *Delay equations*, volume 110 of *Applied Mathematical Sciences*. Springer-Verlag, New York, 1995. Functional, complex, and nonlinear analysis.
- [19] Jean Luc Dimi. *Analyse de modèles épidémiologiques : Application à des modèles parasitaires, à la fièvre hémorragique Ebola*. Thèse Université de Metz, 2006.
- [20] Y. Takeuchi E. Beretta. Global stability of lotka-volterra diffusion models with continuous time delay. *Siam J. Applied Math.*, 48, 1988.
- [21] A.A. Fall, A. Iggidr, G. Sallet, and J.J. Tewa. Epidemiological models and lyapunov functions. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2(1) :55–71, 2007.
- [22] Mackey M.C Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems. In Science, editor, *science 197*, volume 197, pages 287–289, 1977.
- [23] K. Gopalsamy. Stability and oscillations in delay differential equations of population dynamics. In *Kluwer Academic Publishers*, 1992.
- [24] J.K. Hale. *Asymptotic Behavior of dissipative Systems*. A.M.S., 1988.

- [25] Kato J. Hale J. Phase space for retarded equations with infinite delay. *Funkcial Ekwac*, 21 :11–41, 1978.
- [26] P. Hartmann. *Ordinary Differential Equations*. Hartmann, Baltimore, 1964.
- [27] J. A. P. Heesterbeek. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta Biotheorica*, 50 :189–204, 2002.
- [28] J. A. P. Heesterbeek and K. Dietz. The concept of R_0 in epidemic theory. *Statist. Neerlandica*, 50(1) :89–110, 1996.
- [29] J.M. Heffernan and L.M. Smith, R.J. and Wahl. Perspectives on the basic reproductive ratio. *J. R. Soc. Interface*, 2(4) :281–293, 2005.
- [30] Andrew N. Hill and Ira M. Longini. The critical vaccination fraction for heterogeneous epidemic models. *Math. Biosci.*, 181(1) :85–106, 2003.
- [31] G.E. Hutchison. Circular causal systems in ecology. In 221–246, editor, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, volume 50, 1948.
- [32] James M. Hyman, Jia Li, and E. Ann Stanley. The differential infectivity and staged progression models for the transmission of HIV. *Math. Biosci.*, 155(2) :77–109, 1999.
- [33] J. Eller I. Györi. Compartment systems with pipes. *Math. Biosci.*, 53(223), 1981.
- [34] J. A. Jacquez. *Compartmental analysis in Biology and Medicine*. BioMedware, 1996.
- [35] J. A. Jacquez. *Modeling with compartments*. BioMedware, 1999.
- [36] J. A. Jacquez and C. P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems. *SIAM Rev.*, 35(1) :42–79, 1993.
- [37] J. A. Jacquez and C. P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems. *SIAM Rev.*, 35(1) :43–79, 1993.
- [38] J. A. Jacquez and C. P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems with lags. *Math. Biosci.*, 180 :329–362, 2002.
- [39] J.C. Kamgang and G. Sallet. Computation of threshold conditions for epidemiological models and global stability of the disease free equilibrium. *Math Biosci.*, 213(1) :1–12, 2008.
- [40] V. A. Kostitzin. Sur les équations intégrodifférentielles de l'action toxique du milieu. In *Compte rendu de l'AC. des Sciences*, volume 208, pages 1545–1547, 1939.
- [41] Y. Kuang. Delay differential equations with population dynamics,. In Academic Press, editor, *Mathematics in Sciences and Engineering*, volume 191, 1993.

- [42] J. LaSalle. Stability theory for ordinary differential equations. *J. Differ. Equations*, 41 :57–65, 1968.
- [43] J. LaSalle. *Stability of dynamical systems*. SIAM philadelphia, 1976.
- [44] S LaSalle, J.A. and S Lefschetz. *Stability by Lyapunov's direct method with Applications*. Academic Press New York, 1961.
- [45] Michael Y. Li and James S. Muldowney. Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Math. Biosci.*, 125(2) :155–164, 1995.
- [46] D.G. Luenberger. *Introduction to dynamics systems. Theory, Models, and Applications*. John Wiley & Sons,Ltd., 1979.
- [47] N. MacDonald. Time lags in biological models. In Springer, editor, *Lect. Notes in Biomath.*, volume 28, 1979.
- [48] N. MacDonald. *Biological delay systems : linear stability theory*, volume 9 of *Cambridge Studies in Mathematical Biology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1989.
- [49] L. Markus and H. Yamabe. Global stability criteria for differential systems. *Osaka J. Math*, 12 :305–317, 1960.
- [50] L. Matthews, M. E. J. Woolhouse, and N. Hunter. The basic reproduction number for scrapie. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 266 :1085–1090, 1999.
- [51] R.M. May. Biological population obeying difference equations : stable points, stable cycles and chaos. In *J. Theor. Biol.*, volume 51, pages 511–524, 1975.
- [52] J Maynard Smith. *Models in ecology*. Cambridge University Press, 1974.
- [53] James Muldowney Michael Li. On r. a. smith's autonomous convergence theorem. *Rocky Mountain J. Math.*, 25(1) :365–379, 1995.
- [54] John E. Mittler, Bernhard Sulzer, Avidan U. Neumann, and Alan S. Perelson. Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV-1 infected patients. *Math. Biosci.*, 152 :143–163, 2 1998.
- [55] L Molineaux and K Dietz. Review of intra-host models of malaria. *Parassitologia*, 41(1-3) :221–31, 2000.
- [56] J. S. Muldowney. Compound matrices and ordinary differential equations. *Rocky Mountain J. Math.*, 20(4) :857–872, 1990.

- [57] J. S. Muldowney. Compound matrices and ordinary differential equations. *Rocky Mountain J. Math.*, 20(4) :857–871, 1990.
- [58] M. Nagumo. Über die lage der intergralkurven gewöhnlicher differentialgleichungen,. *Proc. Phys.-Math. Soc. Japan*, 24 :551–559, 1942.
- [59] P. W. Nelson, J.D Murray, and A. S. Perelson. A model of hiv-1 pathogenesis that includes an intracellular delay. *Math. Biosci.*, 163 :201–215, 2000.
- [60] A. S. Perelson P. W. Nelson. Mathematical analysis of delay differential equation models of hiv-1 infection. *Math. Biosci.*, 179 :73–94, 1 2002.
- [61] A. Perelson. Modeling the interaction of the immune system with hiv. *Springer-Verlag*, pages 350–370, 1989.
- [62] A. S. Perelson, D. E. Kirschner, and R. De Boer. Dynamics of hiv infection of cd4+t cells. *Math. Biosci.*, 114 :81–125, 1993.
- [63] Alan S. Perelson and Patrick W. Nelson. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Rev.*, 41(1) :3–44 (electronic), 1999.
- [64] Alan S. Perelson and Patrick W. Nelson. Modeling viral infections. In *An introduction to mathematical modeling in physiology, cell biology, and immunology (New Orleans, LA, 2001)*, volume 59 of *Proc. Sympos. Appl. Math.*, pages 139–172. Amer. Math. Soc., Providence, RI, 2002.
- [65] E.C. Pielou. Mathematical ecology. In *John Wiley and Sons*, 1977.
- [66] T. C. Porco and S. M. Blower. Designing hiv vaccination policies : subtypes and cross-immunity. *Interfaces*, 28, 1998.
- [67] B. S. Blumberg R. J. Payne, M.A. Nowak. The dynamics of hepatitis b virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 1993.
- [68] E. Renshan. Modelling biological populations in space and time. In Cambridge University Press, editor, *Cambridge studies in Mathematical Biology*, 1991.
- [69] MG Roberts and J. A.P. Heesterbeek. A new method for estimating the effort required to control an infectiou disease. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 270(1522), 2003.
- [70] P. Seibert. On relative stability to a set and and the whole space. In Kacestv. Met. Theor. velin. Koleb. 2. Trudy 5 mezdunarod, editor, *Kacestv. Met. Theor. velin. Koleb. 2. Trudy 5 mezdunarod*, pages 448–457, 1969.

- [71] P. Seibert. Relative stability and stability of closed set. In Lect. Notes. Math. Semin. Differ. Equat. Dynam. Syst.II, Maryland1969, editor, *Semin. Differ. Equat. Dynam. Syst.II,Maryland1969, Lect. Notes. Math.*, volume 144, pages 185–189, 1970.
- [72] E. D. Sontag. *Mathematical Control Theory, Deterministic Finite Dimensional Systems*. Number 6 in Texts in Applied Mathematics. Springer-Verlag, 1990.
- [73] J. J. Tewa. *Analyse globale des modèles épidémiologiques multi-compartimentaux : Application à des modèles intra-hôtes de paludisme et de VIH*. Thèse université de Metz, 2007.
- [74] Horst R. Thieme. *Mathematics in population biology*. Princeton Series in Theoretical and Computational Biology. Princeton University Press, Princeton, NJ, 2003.
- [75] Volterra V. Remarques sur la note de m.rogier et mlle lambin(etude d’un cas d’antagonisme microbien). In *Comptes Rendus de l’Ac. des Sciences*, volume 199, pages 1684–1686, 1934.
- [76] P. Van den Driessche and J. Watmough. reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math. Biosci.*, 180 :29–48, 2002.
- [77] M. J. Wonham, T. Camino-Beck, and M. A. Lewis. An epidemiological model for west nile virus : invasion analysis and control applications an epidemiological model for west nile virus : invasion analysis and control applications. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 271 :501–507, 2004.
- [78] E.M. Wright. A nonlinear difference differential equation. In *J. Reine Angew. Math.*, volume 194, pages 66–87, 1955.
- [79] J.A. Yorke. Asymptotic stability for one dimensional differential delay equations. In *J. Diff. Eqns.*, volume 7, pages 189–202, 1970.