



HAL
open science

Modélisation et simulations numériques de l'épidémie du VIH-SIDA au Mali

Mahamadou Alassane

► **To cite this version:**

Mahamadou Alassane. Modélisation et simulations numériques de l'épidémie du VIH-SIDA au Mali. Modélisation et simulation. INSA de Lyon; Université du Mali, 2012. Français. NNT : 2012ISAL0068 . tel-01339825

HAL Id: tel-01339825

<https://theses.hal.science/tel-01339825>

Submitted on 30 Jun 2016

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.

N dordre 2012-ISAL-0068

Thèse

Modélisation et simulations numériques de l'épidémie du VIH-SIDA au Mali

Présentée par

Mahamadou ALASSANE

le 30 Juillet 2012,

devant

**la Faculté des Sciences et Techniques
de l'Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako**

Pour l'obtention du **DIPLÔME DE DOCTORAT**

Mention : Mathématiques Appliquées

Directeurs de thèse

Ouaténi Diallo et Jérôme Pousin

Rapporteurs

Abdou Sène UGB de Saint-Louis (Sénégal)
Angélique Stéphanou Faculté de Médecine de Grenoble (France)

Jury

Président : Blaise Somé Université de Ouagadougou (Burkina Faso)
Membres : Bassidy Dembélé Grambling State University (U.S.A)
Ouaténi Diallo USTTB (Mali)
Yaya Koné USTTB (Mali)
Jérôme Pousin INSA de Lyon (France)
Abdou Sène UGB de Saint-Louis (Sénégal)
Invité: Ousmane Koïta USTTB (Mali)

Résumé

L'objectif de cette thèse est la modélisation, l'analyse mathématique et la simulation numérique de quelques modèles de transmission du VIH-SIDA dans une population sexuellement active donnée en général et en particulier dans celle du Mali.

Nous proposons de modèles basés sur les connaissances actuelles de la transmission du virus du VIH. A cet effet, nous présentons trois modèles : un modèle comportemental en épidémiologie, un modèle qui incorpore le rôle des campagnes de sensibilisation en santé publique et un modèle de co-circulation de deux formes recombinantes du VIH-1.

Dans le premier modèle, des résultats d'existence et d'unicité de la solution d'un problème parabolique semi-linéaire décrivant l'évolution d'une population soumise à l'infection du VIH sont présentés. La population est divisée en individus dont le risque comportemental est faible et en individus dont les comportement sont très risqués et qui interagissent entre eux. Une variable continue représentant ce risque comportemental est introduit. Le comportement asymptotique en temps du problème est étudié. Certains résultats numériques concernant la répartition de la population selon la variable représentant le risque comportemental sont présentés dans le cas de l'infection du VIH-SIDA au Mali.

Dans les deux derniers modèles, nous obtenons une analyse complète de la stabilité de ces modèles à l'aide des techniques de Lyapunov suivant la valeur du taux de reproduction de base . Nous proposons une méthode alternative au taux de reproduction de base qui permet de confiner l'évolution de la maladie dans des limites fixées. Nous illustrons ces modèles par des simulations numériques. Ces dernières sont faites à partir de nos modèles confrontés aux données du Mali concernant la propagation du VIH-SIDA.

Mots clés : Modélisation, équation parabolique semi-linéaire, comportement asymptotique, systèmes dynamiques non linéaires, méthode de Van den Driessche et Watmough , fonction de Lyapunov, taux de reproduction de base R_0 , stabilité locale et globale, modèles épidémiologiques, contrôlabilité, virus du VIH, simulations numériques, Mali.

Abstract

The objective of this thesis is the modeling, mathematical analysis and numerical simulation of a few models of transmission of the HIV-AIDS in a sexually active population given in general and in particular in that of Mali.

We propose models based on the epidemiology currently known from the transmission of the HIV virus. Thus, we present three models of the transmission of HIV : a individual behavior and epidemiological model, a model that incorporates the role of public health education program on HIV and a mathematical model for the co-circulating into two circulating recombinants forms of HIV-1.

In the first model, some results of existence and uniqueness of solution of a semi-linear parabolic problem describing the evolution of a population subjected to a disease are presented. The population is divided into individuals whose behavioral risk is low and in individuals whose behavior are very risky and that interact between them. A continuous variable representing a behavioral risk is introduced. The asymptotic in time of the problem is studied, and the existence of a non zero stationary state is proved. Some numerical results concerning the distribution of the population according to the variable representing a behavioral risk are presented within the disease of the HIV-AIDS in Mali.

In the last two models, we obtain a thorough analysis of the stability of these models using the Lyapunov techniques according to the value of the basic reproduction ratio, R_0 . We propose an alternative method to the basic reproductive rate R_0 which allows to confine the evolution of the disease in the fixed limits. Numerical simulations are done to illustrate the behaviour of the model, using data collected in the literature regarding the spread of HIV in Mali.

Keywords : Modelling, semi-linear parabolic equation, asymptotic behavior, non-linear dynamical system, Van den Driessche et Watmough method, Lyapunov function, basic reproduction ratio R_0 , local and global stability, epidemiological models, controllability, HIV virus, numerical simulations, Mali.

Avant-propos

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une thèse en cotutelle internationale entre l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Lyon en France et l'Université de Bamako (UB) au Mali. Il porte sur les modèles mathématiques qui, sont utilisés pour décrire une large classe de phénomènes de la vie réelle. La modélisation a déjà apporté d'importantes contributions aux sciences de la santé et aux disciplines connexes. Ces dernières années, les modèles mathématiques ont été grandement utilisés dans les processus de la recherche épidémiologique. Ils peuvent aider à l'élaboration des politiques, notamment en ce qui concerne l'économie de la santé, l'élaboration de plans d'urgence et l'évaluation des risques, l'évaluation du programme de contrôle, tout en favorisant la collaboration interdisciplinaire.

Cette thèse même si elle s'inscrit dans le cadre des nouvelles lignes de recherche du Laboratoire d'Analyse Numérique de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université de Bamako, marque pour moi une étape importante dans un parcours universitaire commencé il y a bien longtemps. En nous attaquant à l'épidémie du VIH-SIDA qui pose un problème majeur de santé publique par son développement récent et rapide, son caractère toujours mortel lorsqu'elle est déclarée et son extension imprévisible, nous nous sommes consacrés à développer de nouveaux modèles mathématiques pour ce fléau, dans le scénario malien. Le but de ces modèles est de prédire le comportement de l'épidémie simulée, et d'évaluer les actions du système de santé, apportant ainsi des informations utiles qui permettront de contrôler l'épidémie en question, d'une manière plus efficace.

Dans cette thèse chaque chapitre a été rédigé dans la perspective d'une publication scientifique. Le premier chapitre est publié, les autres le seront ultérieurement après avoir été mis au format de la revue ciblée. Par conséquent chaque chapitre est conçu pour pou-

voir être lu de façon indépendante. Cela amène à des répétitions en particulier lorsqu'il s'agit des sections d'introduction, de justification de la méthode ou de présentation du contexte.

Table des matières

1	Biologie et épidémiologie du VIH	6
1.1	Introduction	7
1.2	Biologie :	8
1.2.1	Généralités	8
1.2.2	Structure du VIH :	9
1.2.3	Cycle du VIH	10
1.2.4	Evolution du virus et diagnostic	12
1.2.5	La diversité génétique du VIH-1 :	14
1.2.6	Traitements	15
1.2.7	Prévention	15
1.3	Epidémiologie :	16
1.3.1	Caractère pandémique :	16
1.3.2	Répartition géographique du VIH-SIDA :	17
1.3.3	Transmission :	17
2	Modèle mathématique comportemental en épidémiologie	19
2.1	Introduction	19
2.2	Analyse mathématique	22
2.2.1	Hypothèses	22
2.2.2	Existence et unicité de la solution :	22
2.2.3	Comportement asymptotique en temps du problème (P.I)	29
2.3	Simulations numériques	35
2.4	Conclusion	39

3	Modèle de transmission du VIH-SIDA	40
3.1	Introduction	41
3.2	Elaboration du modèle	43
3.2.1	Les hypothèses	47
3.2.2	Interaction entre susceptibles et infectés	47
3.2.3	Force d'infection	48
3.2.4	Modèle	50
3.3	Existence de solutions	51
3.4	Analyse du modèle (3.3.5)	57
3.4.1	Introduction	57
3.4.2	Point d'équilibre sans maladie	58
3.4.3	Stabilité locale du point d'équilibre sans maladie	59
3.4.4	Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie	61
3.4.5	Simulations numériques	63
3.5	Analyse du sous-modèle (3.5.1)	67
3.5.1	Stabilité locale de l'équilibre sans maladie	67
3.5.2	Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie	69
3.5.3	Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique	70
3.5.4	Simulations numériques	71
3.6	Evaluation de l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique	73
3.7	Contrôle des infectés à haut risque	77
3.7.1	Introduction	77
3.7.2	Contrôlabilité du modèle par ses coefficients	78
3.7.3	Impact de l'effort requis pour le contrôle des infectés à haut risque sur l'évolution de l'infection du VIH-SIDA	82
3.8	Conclusion	83
4	Modèle de co-circulation	84
4.1	Introduction	85
4.2	Elaboration du modèle	86
4.2.1	Les hypothèses	88

4.2.2	Interactions entre susceptibles, infectés par CRF-1 et infectés par CRF-2 ou CRF-12	89
4.2.3	Modèle :	90
4.3	Existence de solutions	91
4.4	Analyse du sous-modèle (4.4.1)	94
4.4.1	Stabilité locale du point d'équilibre sans CRF-1	95
4.4.2	Stabilité globale du point d'équilibre sans CRF-1 x_0	96
4.4.3	Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique	97
4.5	Analyse mathématique du modèle (4.3.4)	97
4.5.1	Stabilité locale du point d'équilibre endémique de la forme CRF-1	98
4.6	Contrôle des individus infectés par CRF-2 et CRF-12	99
4.6.1	Introduction	99
4.6.2	Contrôlabilité du modèle par ses coefficients	100
4.7	Simulations numériques	102
4.8	Conclusion	105
5	Conclusion générale et perspectives	106
5.1	Conclusion générale	106
5.2	Perspectives	108
A	Quelques méthodes et notes en mathématiques	110
A.1	Stabilité	110
A.2	Méthode de Van den Driessche et Watmough pour le calcul de R_0	111
A.3	Fonction de Lyapunov	113
A.4	cône contingent à un ensemble en un point extérieur de cet ensemble	114

Liste des tableaux

2.1	Données du Mali de 2007	37
2.2	Comparaisons des données numériques avec celles obtenues dans la littérature	39
3.1	Descriptions des variables	45
3.2	Paramètres spécifiques à la classe à haut risque comportemental	45
3.3	Paramètres spécifiques à la classe à faible risque comportemental	46
3.4	Paramètres communs aux deux classes	46
3.5	Paramètres biologiques	64
3.6	Paramètres biologiques	71
3.7	Données épidémiologiques du Mali pour le modèle (3.3.5)	74
3.8	Données démographiques du Mali de 2001 utilisées comme conditions initiales	74
4.1	Descriptions des variables	88
4.2	Paramètres	88

Table des figures

1.1	Evolution du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde depuis 1990 . Aujourd'hui, 34 millions [31,6-35,2 millions] de personnes vivent avec le VIH d'après le bilan 2011 de l'ONUSIDA.	7
1.2	Structure du VIH	9
1.3	Le cycle de vie du VIH dans l'organisme.	11
1.4	Les 3 phases de l'évolution de l'infection VIH/SIDA.	13
1.5	Prévalence du VIH-SIDA au Mali selon les EDS III et IV	17
2.1	Population de 2008	38
2.2	Population de 2009	38
2.3	Population de 2010	38
3.1	Une représentation compartimentale du modèle mathématique de transmission du VIH-SIDA. La flèche courte en pointillé indique le flux des individus qui entrent dans le compartiment S_h . Les flèches courtes en trait plein indiquent les individus qui quittent la population suite à une mort naturelle. Les flèches longues en trait plein indiquent les susceptibles qui sont infectés et qui passent dans les compartiments des infectés. Les flèches longues en pointillés indiquent les différentes transitions : des susceptibles de S_h vers S_f , ensuite des infectés dans leur différents compartiments. . . .	44

<p>3.2 Dynamique du système (3.3.5) dans le cas où la maladie disparaît de la population, $R_0 = 0.5826$. Pour les deux classes à risque comportemental, la figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, la figure (c) montre l'évolution des individus à la phase asymptomatique et la figure (d) montre l'évolution des individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre sans maladie (0.226, 0, 0, 0, 0.774, 0, 0, 0). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB.</p>	<p>65</p>
<p>3.3 Dynamique du système (3.3.5) dans le cas où la maladie persiste dans la population, $R_0 = 1.2928$. Pour les deux classes à risque comportemental, la figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, la figure (c) montre l'évolution des individus à la phase asymptomatique et la figure (d) montre l'évolution des individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre endémique (0.6609, 0.0423, 0.021, 0.0206, 0.2251, 0.0072, 0.007, 0.0158). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB. . . .</p>	<p>66</p>
<p>3.4 Dynamique du système (3.5.1) dans le cas où la maladie disparaît dans la population, $R_{h0} = 0.3077$. La figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, des individus à la phase asymptomatique et les individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre sans maladie (1, 0, 0, 0). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB.</p>	<p>72</p>
<p>3.5 Dynamique du système (3.5.1) dans le cas où la maladie persiste dans la population, $R_{h0} = 1.6$. La figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, des individus à la phase asymptomatique et les individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre endémique (0.6298, 0.038, 0.0195, 0.0111). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB. 73</p>	<p>73</p>

3.6 Dynamique du système (3.3.5) dans le pire des cas, $R_{h0} = 1.6$. La figure (a) montre l'évolution des susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des infectieux aux différentes phases de l'évolution du VIH-SIDA au Mali. Nous utilisons les valeurs des paramètres de la Table 3.7 en remettant tous les paramètres liés aux campagnes de sensibilisation à zéro. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB. 75

3.7 Dynamique du système (3.3.5) dans le cas où la population du Mali est soumise à des campagnes de sensibilisation par rapport à l'infection, $R_0 = 0.5109$. La figure (a) montre l'évolution des susceptibles, les figure (b), (c) et (d) montrent respectivement l'évolution des infectieux à la phase primo-infection, phase asymptomatique et phase SIDA de la classe à haut risque et de la classe à faible risque. Nous utilisons les valeurs des paramètres de la Table 3.7. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB. . . 76

3.8 Pour les graphe (a) et (b), la condition (3.7.8) n'est pas satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (3.7.5) sort du cône C_T . Par contre pour les graphes (c) et (d), la condition (3.7.8) est satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (3.7.5) rentre dans le cône C_T . Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB. 81

3.9 Le graphe (a) indique le temps nécessaire pour que les campagnes de sensibilisation en santé publique soient réussies pour tous infectés à haut risque et le graphe (b) indique le temps nécessaire pour éliminer le VIH au Mali. Les valeurs des paramètres utilisées sont dans les Table 3.7 et 3.8 avec $\kappa = 1$, $\theta = 0$, $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = \gamma = 0.2$. Cette valeur de γ correspond à un cas où la condition (3.7.8) est satisfaite et $R_0 = 0.5376$. Le graphe (a) montre l'évolution des infectieux de la classe à haut risque et le graphe (b) montre l'évolution des infectieux de la classe à faible risque. 82

4.1	Une représentation compartimentale du modèle mathématique de la co-circulation de deux formes recombinantes du VIH-1. La flèche courte en pointillé indique le flux des individus qui entrent dans le compartiment S_1 . Les flèches courtes en trait plein indiquent le passage des individus qui quittent la population suite à une mort naturelle. Les flèches longues en trait plein indiquent le passage des individus susceptibles (resp. infectés par le CRF-1) vers les compartiments des infectés suite à une infection (resp. reinfection). Les flèches longues en pointillés indiquent le passage de la phase infection à la phase SIDA.	87
4.2	Pour le graphe (a) , la condition (4.6.7) n'est pas satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (4.6.4) sort du cône C_T . Pour le graphe (b) , la condition (4.6.7) est satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (4.6.4) rentre dans le cône C_T . Pour le graphe (c) , la condition (4.6.7) n'est pas satisfaite et la trajectoire du système (4.6.4) sort du cône C_T . Pour le graphe (d) , la condition (4.6.7) est satisfaite et la trajectoire du système (4.6.4) rentre dans le cône C_T . Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB.	103
4.3	Dynamique du système (4.6.2) montrant l'évolution des individus susceptibles s , des individus infectés par la forme CRF-1 y_1 et des individus infectés par les formes CRF-2 et CRF-12 dans les cas où σ est respectivement 0.5, 0.08, 0.7 et 0.1. Les figures (b) et (d) montrent une extinction des individus infectés par les formes CRF-2 et CRF-12 dans la population pendant que les figures (a) et (c) montrent leur invasion dans la population. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB.	104

Introduction générale

Au fil des siècles, avec le développement de la technologie, les moyens de transport ont progressé, favorisant les contacts entre humains et leurs intrusions dans tous les écosystèmes. L'époque moderne a connu les déplacements de dizaines de millions d'individus sur des espaces régionaux, continentaux, transcontinentaux ou intercontinentaux (armées, migrations massives, commerces, tourisme) avec la mondialisation. Lors de ces déplacements, les êtres humains ont souvent amené avec eux, volontairement ou non, des animaux, des plantes, des micro-organismes, des virus, des bactéries et des maladies qui se sont révélés néfastes aux terres d'accueil, et y ont apporté de nouvelles maladies infectieuses et épidémies...

Avec ce flux de voyageurs de plus en plus rapide et des échanges commerciaux florissants, ces risques de contamination pourraient même augmenter. Au-delà des tragédies humaines qu'elles provoquent, ces maladies infectieuses déstabilisent, voire aggravent la situation économique des pays touchés, en particulier les pays à faible revenu ou pays en développement.

Malgré le progrès des sciences durant le XXe siècle, notamment le développement important des traitements et des vaccins efficaces contre les maladies transmissibles, on constate que les épidémies sont loin d'être contrôlées entièrement.

Vu ce contexte, les activités de recherches et la collaboration interdisciplinaires entre les différentes branches de la science doivent s'intensifier pour l'amélioration de la prévention et de la lutte contre ces menaces néfastes : la recherche médicale d'une part et la recherche fondamentale d'autre part portant sur la description, l'analyse et la modélisation mathématique des maladies infectieuses.

Notons que les maladies infectieuses sont l'un des domaines où les fondements théo-

Introduction générale

riques ont été les plus développés en épidémiologie. La théorie mathématique des épidémies fournit ainsi un cadre de référence pour la reconstitution historique des pandémies passées, contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes de transmission, une alerte plus précoce vis-à-vis des phénomènes émergents, et désormais la prévision de la diffusion épidémique dans le temps et l'espace. La modélisation des maladies infectieuses a une longue histoire. Le premier modèle a été développé par **Bernoulli en 1760** pour la variole. Les fondements de l'approche de l'épidémiologie basée sur les modèles compartimentaux ont été établis par des médecins de santé publique comme **Ronald Ross, W. H. Hamer, W. O. Kermack ...**

Ronald Ross peut être considéré comme le père fondateur de la modélisation actuelle en épidémiologie. On lui a attribué le prix Nobel en **1902** pour sa preuve que le paludisme était transmis par les anophèles. C'est lui en **1911** qui a publié le premier modèle dynamique de la transmission du paludisme. Il a prouvé qu'en dessous d'un certain seuil de population des moustiques, le paludisme disparaissait.

La modélisation mathématique des maladies infectieuses est une science relativement nouvelle. Si l'épidémiologie a une longue histoire, ce n'est que récemment que les mathématiciens, les épidémiologistes, les immunologistes ont commencé à collaborer pour créer des modèles susceptibles de prédire l'évolution d'une maladie. Pour les maladies transmissibles, le paradigme central est celui de la contagion inter-humaine.

Les modèles des maladies infectieuses ont d'abord été utilisés pour comprendre la dynamique temporelle et spatiale d'une épidémie, puis pour envisager une stratégie thérapeutique ou de lutte contre la maladie. Les modèles mathématiques sont de plus en plus fréquemment utilisés en médecine, dans des domaines d'application de plus en plus variés. Formalisant des phénomènes biologiques complexes, ils permettent d'évaluer des hypothèses en fournissant des éléments de compréhension ou de prédiction. Actuellement, les modèles des maladies infectieuses sont de plus en plus souvent utilisés pour prévoir un éventail de possibilités futures, afin d'aider et soutenir le développement des connaissances et le processus décisionnel au niveau scientifique, médical et sanitaire. Pour parvenir à ces objectifs, de nouvelles méthodologies, en provenance d'autres domaines, ont été développées et adaptées et des études de validation de modèles ont été conduites concernant différentes maladies infectieuses ou des vaccins. Depuis, beaucoup

Introduction générale

de maladies ont été modélisées, avec divers degrés de sophistication et de succès.

La compréhension des degrés d'hétérogénéités, comme l'âge, l'appartenance socioprofessionnelle, le sexe ou les mécanismes qui conduisent à l'exposition des populations à des risques environnementaux, sanitaires et professionnels mobilisent l'épidémiologie, la modélisation mathématique, les sciences de la vie et de la nature et les sciences humaines et sociales (telles que la démographie, la géographie, la sociologie, l'économie...). La maîtrise de tous ces facteurs peut permettre d'élaborer des politiques de prévention et de lutte contre les épidémies et ainsi contribuer aux efforts de santé publique.

Les modèles de la théorie des épidémies peuvent être classés, selon les méthodes utilisées, en modèles mathématiques compartimentaux (déterministes ou stochastiques, décrits par des équations mathématiques) et de simulation (**Bailey, 1975**).

Dans le cas des modèles mathématiques compartimentaux, la population est divisée en sous-populations appelées compartiments, dans lesquels tous les individus sont identiques (même classe d'âge, même état de santé, même sexe...). Ces modèles sont basés sur la loi d'action de masse introduite par **Ross en 1911**, suite aux travaux de **Bernoulli en 1760**, qui indique que le nombre de nouvelles infections est proportionnel à la fois au nombre de personnes sensibles et au nombre de personnes contagieuses.

La description du syndrome de l'immunodéficience acquise a été décrite vers **1982**. Son agent a été isolé en **1984**. Le premier modèle de l'infection au V.I.H¹ a été proposé vers **1986**. Mais le modèle le plus déterminant qui a eu le plus de succès est celui proposé par **Perelson en 1989** [93]. Il se trouve que le modèle de **Perelson** et celui d'**Anderson, May et Gupta** sont mathématiquement isomorphes.

Bien qu'il existe des traitements antirétroviraux luttant contre le VIH et retardant par conséquent l'apparition du sida, réduisant ainsi la mortalité et la morbidité, il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin ou traitement définitif. La prévention, qui passe notamment par les rapports sexuels protégés et la connaissance de son statut sérologique de manière à éviter les infections d'autrui, est le moyen de lutte le plus efficace. Face à ces difficultés, on assiste donc depuis quelques années (depuis le milieu des années **90**) à l'apparition de nouvelles approches scientifiques dans la lutte contre le VIH. Ces approches, essentiellement biomathématiques, allient à la fois des outils du biomédical à

1. virus d'immunodéficience humaine

Introduction générale

des outils mathématiques ([75, 79, 56, 101, 116, 66, 14, 11, 76, 13, 17, 48], etc.) . Ceci, dans le but de mieux comprendre certains facteurs et caractéristiques de l'infection qui sont jusqu'à aujourd'hui mal connues. Nous présentons trois de ces facteurs que nous avons modélisés dans cette thèse : structuration de la population par rapport à un risque comportemental, impact des campagnes de sensibilisation en santé publique, résistance des antirétroviraux face aux multiples formes recombinantes circulantes du VIH-1.

L'objectif de ce travail est de proposer des modèles dont le but principal est de prédire le comportement de l'épidémie du VIH-SIDA et d'évaluer les actions du système de santé ; afin d'apporter des informations utiles qui permettront de contrôler l'épidémie en question, d'une manière plus efficace.

Après l'introduction générale, la thèse est structurée comme suit :

Chapitre 1 : Il est consacré à la présentation détaillée de la biologie et l'épidémiologie du VIH-SIDA.

Chapitre 2 : Dans cette partie, nous avons décrit un modèle épidémiologique en utilisant les équations aux dérivées partielles (EDP). A partir de cela, nous formulons un modèle pour décrire la dynamique de l'épidémie du VIH-SIDA dans une population structurée par rapport à un risque comportemental. Dans le cadre de l'étude de ce modèle, l'existence et l'unicité de la solution du problème stationnaire sont étudiées. La convergence de la solution du problème stationnaire vers la solution du problème non stationnaire est étudiée. Un schéma numérique qui utilise la méthode des différences finies et qui identifie les paramètres du modèle à l'aide des données concernant le VIH-SIDA au Mali est proposé.

Chapitre 3 : Dans cette partie de nos recherches, nous utilisons les équations différentielles ordinaires (EDO) pour formuler un modèle qui décrit la dynamique de l'épidémie du VIH-SIDA qui utilise les campagnes de sensibilisation en santé publique comme stratégie de prévention. Dans le cadre de l'étude de ce modèle, nous exprimons le taux de reproduction de base pour l'épidémie, celui-ci étant donné par le modèle. Ce paramètre seuil détermine la stabilité locale et globale de l'état d'équilibre sans maladie du système. Une analyse du modèle est faite pour évaluer l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique en utilisant les données du Mali. Une méthode alternative aux taux de reproduction de base qui permet de confiner l'évolution des infectés qui ont

des comportements risqués, dans des limites fixées est proposée.

Chapitre 4 : Dans cette dernière partie de nos travaux, nous utilisons une fois de plus les équations différentielles ordinaires (EDO) pour formuler un modèle qui décrit la cocirculation de deux formes recombinantes de l'épidémie du VIH-1. Dans le cadre de l'étude de ce modèle, nous exprimons le taux de reproduction de base pour l'épidémie, celui-ci étant donné par le modèle. Ce paramètre seuil détermine la stabilité locale et globale de l'état d'équilibre sans maladie du système. Le modèle est utilisé pour évaluer la résistance des individus infectés par une première forme recombinante sensible aux antirétroviraux face à une deuxième forme recombinante circulante du VIH-1 en utilisant les données du Mali. Une méthode alternative aux taux de reproduction de base qui permet de confiner l'évolution des infectés par les formes recombinantes résistantes aux traitements, dans des limites fixées est proposée.

Nous concluons ce travail par le Chapitre 5 qui porte sur quelques discussions biologiques et quelques perspectives.

Notre apport scientifique dans cette thèse a déjà fait l'objet d'une publication (cf. [90]) et deux autres articles sont en préparation.

Chapitre 1

Biologie et épidémiologie du VIH

Sommaire

1.1	Introduction	7
1.2	Biologie :	8
1.2.1	Généralités	8
1.2.2	Structure du VIH :	9
1.2.3	Cycle du VIH	10
1.2.4	Evolution du virus et diagnostic	12
1.2.5	La diversité génétique du VIH-1 :	14
1.2.6	Traitements	15
1.2.7	Prévention	15
1.3	Epidémiologie :	16
1.3.1	Caractère pandémique :	16
1.3.2	Répartition géographique du VIH-SIDA :	17
1.3.3	Transmission :	17

1.1 Introduction

Le VIH est un rétrovirus infectant l'homme et responsable du SIDA, qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes. Transmis par plusieurs fluides corporels : sang, sécrétions vaginales, sperme ou lait maternel, le SIDA est aujourd'hui considéré comme une pandémie ayant causé la mort d'environ **25 millions** de personnes entre **1981**¹ et **janvier 2006**. Il est estimé qu'environ **1%** des personnes âgées de 15 à 49 ans vivent avec le VIH, principalement en Afrique subsaharienne. D'après le rapport annuel de **2011** de l' ONUSIDA², en fin **2010**, on estimait à **34 millions [31,6-35,2 millions]** le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde, soit une hausse de **17%** par rapport à **2001** (cf Figure 1.1).

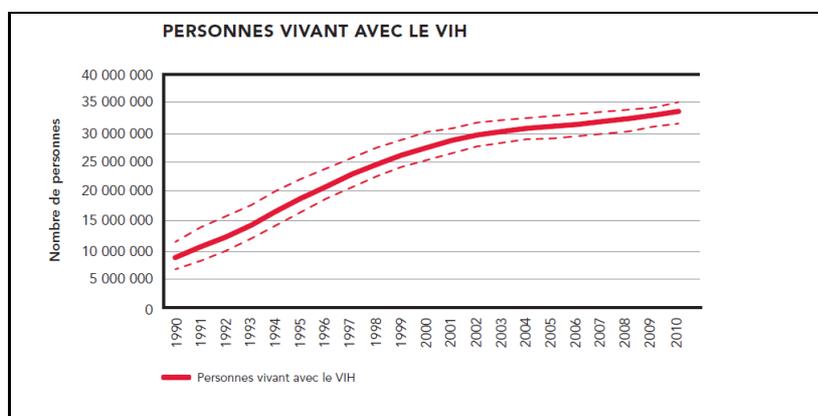


FIGURE 1.1 – Evolution du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde depuis **1990**. Aujourd'hui, **34 millions [31,6-35,2 millions]** de personnes vivent avec le VIH d'après le bilan **2011** de l'ONUSIDA.

En **2010**, près de **68 %** de toutes PVVIH³ résidaient en Afrique subsaharienne, une région qui ne représente que **12%** de la population mondiale. L'Afrique subsaharienne reste la région la plus durement touchée par le VIH. Au Mali, la seroprévalence était de **1,3%** selon l'EDS-M IV⁴ en **2006** [104].

1. date de la première identification de cas de sida
2. Organisation des Nations Unies contre le SIDA
3. Personnes Vivant avec le VIH
4. Enquête Démographique de la Santé du Mali 4^{ème} édition

La république du Mali, à l'instar de nombreux pays confrontés au fléau du VIH/SIDA et de son impact sur le développement social et économique, a fait de la lutte contre le SIDA une priorité de l'action de son gouvernement. L'amélioration de la qualité de la prise en charge constitue un des grands axes stratégiques du plan sectoriel de lutte contre le SIDA au Mali. L'accès aux traitements par les ARV⁵ apparaît comme une réponse à un besoin ressenti aussi bien par les PVVIH que les autorités du pays.

1.2 Biologie :

1.2.1 Généralités

Un **virus** est un parasite intracellulaire obligatoire ne pouvant se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule hôte et utilisant sa machinerie cellulaire. Il contient : une information génétique (sous forme d'ADN⁶ ou d'ARN⁷, et une structure de protection souvent protéique, compacte, pour protéger son Acide Nucléique (La Capside). Il existe de nombreux types différents de virus, parmi lesquels on retrouve en particulier les rétrovirus.

Les **rétrovirus** sont des virus d'un diamètre de 110 à 125 nanomètres, très répandus dans le monde animal. Ils sont la cause de différentes formes de cancers, d'immunodéficiences, dont le SIDA, et de dégénérescences du système nerveux central. Leur génome s'intègre sous forme d'ADN dans celui de la cellule hôte, pour ensuite s'exprimer pendant toute la vie active de la cellule.

Les **lentivirus** (ou Lentivirinae) font partie de cette famille : ces virus sont responsables de pathologies à évolution lente.

L'exemple le plus connu de tels virus est le virus du SIDA : le VIH. Cette section s'attache à étudier quelques points de la biologie de ce virus. Il est divisé en 7 sous-sections.

5. antirétroviraux

6. Acide Désoxyribo Nucléique

7. Acide Ribo Nucléique

1.2.2 Structure du VIH :

Le virus du sida, ou VIH, est constitué, de l'extérieur vers l'intérieur, d'une enveloppe issue de la membrane de la dernière cellule qu'il a infectée, d'une capsid (coque de protéines), et d'un matériel génétique sous forme de deux brins d'ARN séparés, associés notamment à des molécules d'une enzyme appelée transcriptase inverse. L'enveloppe du VIH porte des protéines spécifiques, plus précisément des glycoprotéines⁸. Les glycoprotéines 120 (gp 120) sont des molécules de surface permettant la reconnaissance et la fixation du VIH à ses cellules-cibles (lymphocytes T-CD4 et macrophages), par l'intermédiaire des récepteurs CD4⁹ de celles-ci. Les glycoprotéines 41 (gp 41), qui traversent l'enveloppe de part en part, permettent quant à elles, après la fixation, à l'enveloppe du VIH de fusionner avec la membrane de la cellule-cible. La capsid est une coque de protéines qui renferme le matériel génétique et qui s'ouvre lors de la fusion du virus avec sa cellule-cible, pour libérer le génome viral dans le cytoplasme de cette dernière. A l'intérieur de la capsid, les deux brins d'ARN qui constituent le matériel génétique du virus sont associés à une enzyme, la transcriptase inverse (ou reverse transcriptase). Cette enzyme a pour fonction, après infection de la cellule-cible, de transcrire l'ARN viral en ADN, qui est ensuite intégré à l'ADN de la cellule.

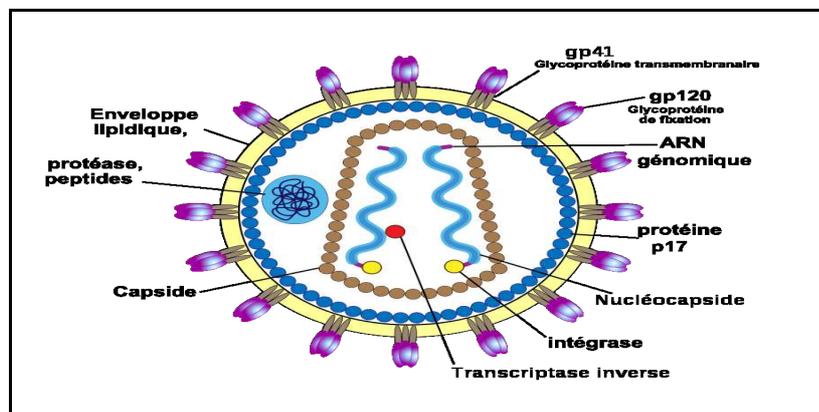


FIGURE 1.2 – Structure du VIH

-
- 8. protéine associée à une molécule de glucide
 - 9. Cluster for differentiation 4
-

1.2.3 Cycle du VIH

Le **virus du SIDA** présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire : les **lymphocytes T4**. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine membranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs) (voir "entrée du virus"). A partir de cette fixation, le **matériel génétique** du VIH peut **pénétrer** dans le lymphocyte.

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est **rétrotranscrit** en ADNc double brin. Cet **ADNc** pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de **nouveaux virions**, qui **bourgeonnent** de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté. Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.

La Figure 1.3 présente le cycle de vie du VIH dans l'organisme. Ce cycle de réplication est composé principalement de 8 étapes.

1- La phase **d'attachement**. Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).

2- La phase de **pénétration**. Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.

3- La phase **décapsidation**. Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.

4- La phase de **réverse transcription et intégration**. Grâce à la réverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.

5- La phase de **traduction**. Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.

6- La phase d' **assemblage**. Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

7- La phase de **bourgeonnement**. Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).

8- La phase de **libération**. Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.

Remarque 1.2.1. *Les cellules T CD4 ne sont pas les seules cibles du virus. Les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, les macrophages et même certaines cellules cérébrales sont aussi des cibles qui peuvent constituer des réservoirs potentiels de virus. Ces cellules portent sur leurs membranes la protéine CD4.*

Le VIH, de par ce mode de répllication, est responsable de la lyse des cellules CD4. Ceci conduit le malade vers une immuno-dépression sévère (due à la baisse du taux de CD4), puis vers la phase sidatique qui se caractérise par l'apparition des maladies opportunistes.

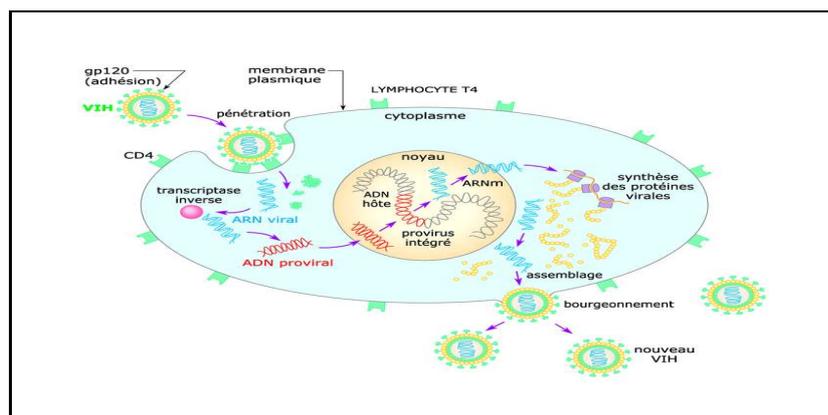


FIGURE 1.3 – Le cycle de vie du VIH dans l'organisme.

Le virus du SIDA utilise pour rentrer dans ses cellules hôtes les protéines présentes à sa membrane et à celle de la cellule hôte. La protéine virale gp 120 possède en effet un domaine de liaison à la protéine CD 4. Le virus du SIDA est ainsi capable de se fixer spécifiquement aux lymphocytes T4, qui portent cette protéine à leur membrane. Cette fixation de gp 120 à CD4 conditionne l'ensemble des étapes suivantes permettant la pénétration de la nucléocapside virale dans le lymphocyte. La fixation de gp 120 à CD 4 permet de démasquer une autre protéine membranaire virale : gp 41. Celle-ci s'insère alors dans la membrane du lymphocyte, permettant la fusion des deux membranes, et ainsi l'entrée du virus dans la cellule. En réalité, le récepteur CD4 seul est insuffisant pour une pénétration du VIH dans la cellule. Des co-récepteurs sont nécessaires. Parmi ceux-ci, on peut citer deux protéines transmembranaires : CXCR-4 et CCR-5. Ces co-récepteurs ne sont pas des protéines spécifiques des lymphocytes T4 : de nombreuses autres cellules les possèdent. Toutes les souches de VIH n'utilisent pas le même co-récepteur. Il existe aussi d'autres co-récepteurs possibles...

Il est à noter que certaines personnes possédant un allèle particulier du co-récepteur CCR5 (délétion de 32 paires de bases dans le gène) semblent résistantes à l'infection par le VIH. Ces individus représenteraient **1%** de la population.

1.2.4 Evolution du virus et diagnostic

On distingue 3 phases lors d'une infection par le virus du SIDA :

1- la primo-infection : juste après la contamination par le VIH, le nombre de virus présents (= charge virale) augmente fortement, puis diminue rapidement, du fait de la réponse du système immunitaire ;

2- la phase asymptomatique : l'individu atteint ne présente aucun symptôme de la maladie, et le nombre de virus n'augmente que très légèrement ; mais le nombre de variants augmente fortement... Malgré le contrôle de la maladie par le système immunitaire, les lymphocytes T sont progressivement détruits par le virus ;

3- le SIDA : le système immunitaire est débordé ; le nombre de virus augmente fortement (mais le nombre de variants se limite aux plus efficaces) ; les symptômes ap-

paraissent.

Parallèlement à l'évolution de l'infection, un certain nombre de paramètres varie : la **quantité de CD 4** (correspondant au nombre de lymphocytes - elle diminue donc pendant la phase asymptomatique), la **quantité d'ARN viral** (correspondant au nombre de virus), et les **anticorps anti-VIH**. Ces derniers montrent la réaction du système immunitaire face à l'infection par le VIH. Ils apparaissent lors de la primo-infection (qui dure de 3 à 8 semaines).

Chez les adultes, cette apparition d'anticorps anti-VIH est utilisée pour diagnostiquer une infection par le virus du SIDA. On recherche ainsi leur présence, par deux tests de dépistage ELISA (fixation des anticorps), puis par un test de confirmation par western blot (séparation de protéines sur gel). En cas de résultat positif, on dit que l'individu est **séropositif** : il possède des anticorps anti-VIH dans son sérum. Il est à noter que l'infection n'est pas décelable par cette méthode lors de la primo-infection (pas d'anticorps...). On propose donc de réaliser généralement 2 tests à deux mois d'intervalle (sauf s'il n'y a pas eu de pratique à risque depuis deux mois). Toutefois, on peut déceler une primo-infection en recherchant la présence d'antigène p24 (capside interne) dans le sérum. Un patient séropositif est suivi, pour observer l'évolution de la maladie. Pour cela, on recherche l'ARN viral dans le plasma et on le quantifie. Ceci donne la quantité de virus présent, ou charge virale.

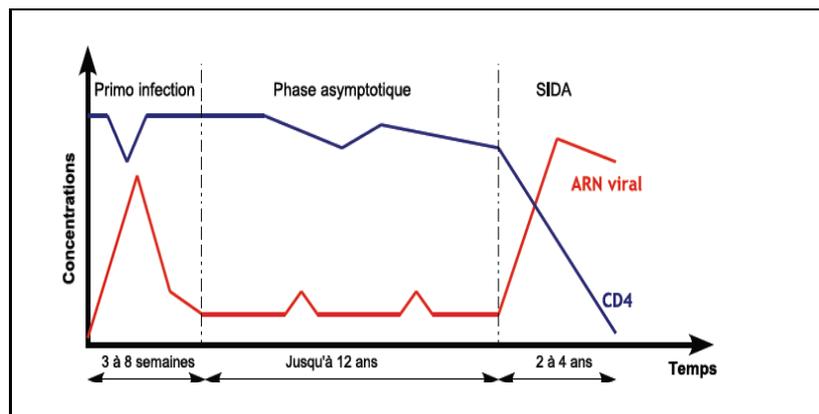


FIGURE 1.4 – Les 3 phases de l'évolution de l'infection VIH/SIDA.

1.2.5 La diversité génétique du VIH-1 :

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

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

Au sein de chaque type existent plusieurs groupes qui, à leur tour, comportent des sous-types. Depuis 1998, le VIH-1 est classé en trois groupes [53], auquel s'ajoute un quatrième découvert en 2009 [64] :

- groupe M (pour major group)
- groupe O (pour outlier group)
- groupe N (pour non-M, non-O group)
- groupe P

Le groupe M prédomine largement avec plus de 40 millions de personnes contaminées, contre un peu plus de 500 pour le groupe O et seulement 7 pour le groupe N [99]. Non seulement le groupe M est de loin le groupe le plus important en nombre de personnes contaminées, mais il est également celui qui est le plus répandu de par le monde, en étant présent sur tous les continents, alors que les autres groupes sont uniquement présents en Afrique centrale [99]. Le groupe M comprend neuf sous-types ou clades (de A à D, de F à H, J et enfin K). S'ajoutent plusieurs formes recombinantes (en anglais CRF¹⁰), qui ont pour origine la multiple infection d'une cellule par des sous-types différents, ce qui entraîne des mélanges dans le génome viral. Les CRF sont des "virus-mosaïques", c'est-à-dire des virus résultant de mélanges entre les différents sous-types. Lorsqu'une cellule est infectée par deux virions génétiquement différents, les séquences peuvent se recombiner, ce qui donne naissance à des formes recombinantes. Ce processus, aléatoire, est favorisé par les comportements à risque, parce qu'ils augmentent la probabilité de contaminations multiples chez une même personne.

Deux mécanismes rentrent en jeu pour expliquer une telle variabilité du VIH :

10. circulating recombinant form

1- la réverse transcriptase a un taux d'erreur très élevé, de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-4} . Ceci correspond à une à deux mutation(s) par cycle de réplication ;

2- le taux de renouvellement du virus est très élevé (demi-vie de 48 h), ce qui donne de 10^8 à 10^9 virions synthétisés par jour.

Une telle variabilité rend difficile l'élaboration d'un vaccin. Ainsi, lorsque le système immunitaire est encore fort, on observe un grand nombre de variants, dûs aux mutations : le virus déborde ainsi le système immunitaire, qui est alors détruit. La variabilité se réduit alors, le variant le plus efficace prenant le dessus.

1.2.6 Traitements

Les recherches de traitements contre le virus du SIDA sont multiples. Elles font appel aux connaissances actuelles sur le cycle du virus : ses moyens pour s'accrocher et pénétrer dans ses cellules cibles, son expression dans ces cellules, etc. Il existe de nombreuses voies de traitement, visant donc à bloquer le développement du VIH en différents points de son cycle.

Des traitements visant à prévenir l'infection (blocage de l'attachement et de la pénétration du virus dans la cellule), qui étaient encore inefficaces il y a peu, sont en cours de développement. Les traitements actuels utilisent un mélange d'inhibiteurs de la réverse transcriptase et d'antiprotéases : ces traitements sont efficaces mais ils n'éliminent pas le virus de l'organisme infecté. Leur action est essentiellement de bloquer l'expansion du virus : ceci nécessite donc un traitement à vie. On attend beaucoup également de la thérapie génique, mais pour l'instant ce type de traitement n'est pas encore appliqué.

En conclusion, le meilleur traitement reste encore la prévention.

1.2.7 Prévention

Même si la recherche est très active et que certains candidats vaccins existent avec pour l'un des résultats encourageants concernant la faisabilité de la mise au point d'un vaccin , il n'en existe pas de vraiment efficace contre ce virus. Seul le préservatif offre une protection efficace lors des rapports sexuels. Les dons de sang font l'objet d'une

sélection des donneurs, de dépistages systématiques et de traitements spécifiques. Aussi, la prévention se fait par l'utilisation de seringues à usage unique en toute occasion, en particulier en cas de toxicomanie par intraveineuse ou de traitement substitutif. Malgré la large diffusion d'informations sur la maladie et la prévention, certaines personnes ont néanmoins des comportements à risque, ce qui nécessite des actions de prévention.

1.3 Epidémiologie :

1.3.1 Caractère pandémique :

Le Mali est un pays sahélien pauvre, situé au coeur de l'Afrique de l'Ouest. Sa superficie est de **1.241.248 km²** pour une population estimée à **11.700.000** habitants en **2001**. Il compte outre le district de Bamako (la capitale), **8** régions administratives divisées en **55** cercles et **703** communes [29]. Depuis sa première description aux Etats Unis d'Amérique en **1981**, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH est devenue progressivement mais rapidement la plus importante pandémie de ce siècle. Le Mali, comme les autres pays d'Afrique de l'Ouest, est concerné par l'épidémie du VIH [97]. Au Mali, le premier cas de SIDA a été identifié en **1985** au Centre Hospitalo-Universitaire Gabriel Touré [29]. La première enquête de séroprévalence a été réalisée en 1987 et avait donné une prévalence estimée entre **1** et **5%** dans la population générale, une forte prévalence chez les prostituées **39%** mais une faible prévalence chez la femme enceinte en milieu urbain **1%** [97].

1.3.2 Répartition géographique du VIH-SIDA :

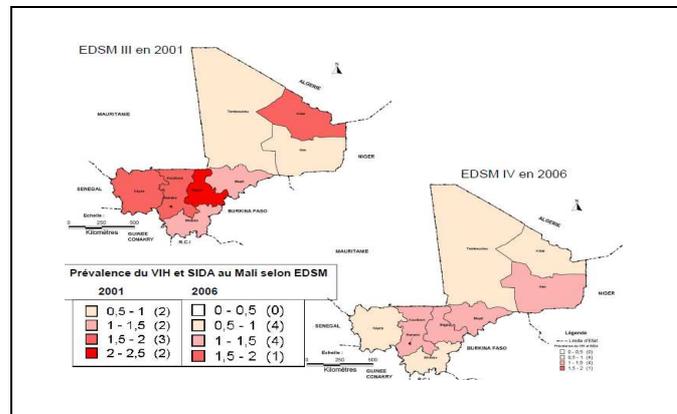


FIGURE 1.5 – Prévalence du VIH-SIDA au Mali selon les EDS III et IV

L'EDSM-III réalisée en **2001** a révélé un taux de prévalence du VIH de **1,7%**. En **2006**, à la suite de l'EDSM IV le taux de prévalence du VIH était de **1,3%**, les données de la surveillance sentinelle indiquent que le Mali est dans une situation d'épidémie généralisée. Outre la population générale, la propagation de l'épidémie du SIDA s'avère grave au niveau d'autres sous-groupes. La progression de l'épidémie au sein des PS¹¹ constitue une menace pour le futur. Par ailleurs, cette question du VIH et du SIDA relève d'un enjeu de sécurité notamment au sein des forces armées et de sécurité à la faveur des opérations de maintien de la paix.

1.3.3 Transmission :

Le VIH est présent dans de nombreux fluides organiques. On en a retrouvé dans la salive, les larmes et l'urine, mais en des concentrations insuffisantes pour que des cas de transmission soient enregistrés. La transmissions par ces fluides est ainsi considérée comme négligeable. Par contre, des quantités de VIH assez importantes pour une infection ont été détectées dans le sang, le lait maternel, la cyprine, le sperme, ainsi que le liquide précédant l'éjaculation [7] et la concentration du virus dans les sécrétions génitales (sperme sécrétions au niveau du col de l'utérus chez la femme), sont de bons

11. Professionnels de sexe

prédicteurs du risque de transmission du VIH à une autre personne [8]. Par voie de conséquence, les trois modes de contaminations sont :

1- les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels, représentent la part la plus importante des contaminations.

2- Le contact avec du matériel contaminé chez : les toxicomanes, par injection ; les tatouages, par une mauvaise hygiène du matériel ; les transfusés ; le personnel de santé.

3- La transmission mère-enfant, durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. Sans traitement et avec un accouchement naturel, le taux de transmission varie, selon les études, entre **10** et **40%** [9]. C'est durant l'accouchement que les risques d'infection sont les plus élevés (**65%** de tous les cas d'infection) [6]. Un traitement et la pratique éventuelle d'une césarienne peuvent faire baisser ce chiffre à **1%** [41].

Chapitre 2

Modèle mathématique comportemental en épidémiologie

Sommaire

2.1	Introduction	19
2.2	Analyse mathématique	22
2.2.1	Hypothèses	22
2.2.2	Existence et unicité de la solution :	22
2.2.3	Comportement asymptotique en temps du problème (P.I)	29
2.3	Simulations numériques	35
2.4	Conclusion	39

2.1 Introduction

Dans le présent chapitre nous étudions la diffusion de l'infection du VIH-SIDA par un modèle simple qui décrit une population qui est structurée par rapport à un risque comportemental en épidémiologie. Plus précisément, nous représentons cette population par une densité $f(t, x) \geq 0$ d'individus caractérisés par un risque comportemental x . Ici x est une variable continue, $x \in X = (0, 1)$ et un intervalle de temps noté par $(0, T)$ où

$T \geq 0$. Pour $x = 0$, le comportement est considéré sans aucun risque, et pour $x = 1$, le comportement est considéré très risqué. Nous supposons que $x \leq 1/2$ caractérise le compartiment des individus à faible risque comportemental, et que $x > 1/2$ caractérise le compartiment des individus à haut risque comportemental. Des modèles similaires sont considérés en épidémiologie dans [36], [46] par exemple.

Afin d'écrire le modèle, nous supposons que la densité $f(t, x)$ est soumise à un phénomène de diffusion isotropique lié aux interactions entre individus. Ce phénomène est représenté par un terme de diffusion $D\partial_x^2 f(t, x)$ dans lequel D , une constante, représente le coefficient de diffusion. On ne s'intéresse pas au cas où la diffusion est non isotropique (comme dans [36] par exemple).

Enfin, nous considérons un phénomène d'interaction entre les individus représenté par un terme de type logistique :

$$af(t, x) \left[K - \int_X B(x - y) f(t, y) dy \right]$$

où a est le taux d'infection, K est le nombre d'infectés, $\int_X B(x - y) f(t, y) dy$ est le terme d'interaction d'usage usuel en épidémiologie.

En combinant les effets de diffusion et ceux dus à l'interaction entre les individus de comportements différents, on obtient l'équation suivante :

$$\partial_t f(t, x) = D\partial_x^2 f(t, x) + af(t, x) \left[K - \int_X B(x - y) f(t, y) dy \right]. \quad (2.1.1)$$

Afin que le modèle soit complet, nous avons besoin de préciser le noyau B . Dans cet travail on considère que les individus interagissent en dehors de leur voisinage d'ordre d . C'est-à-dire lorsqu'elles sont distantes d'au moins une distance d . Ainsi notre noyau d'interaction B est défini de la manière suivante. Pour $0 < B_1 \ll 1$ et $0 < d < \frac{1}{2}$ fixés, nous définissons les fonctions suivantes pour tout $x \in (0, 1)$

$$b_1(z) = \begin{cases} 1 & \text{si } z \in [d, x] \\ B_1 & \text{ailleurs;} \end{cases}$$

$$b_2(z) = \begin{cases} 1 & \text{si } z \in [x - 1, -d] \\ B_1 & \text{ailleurs;} \end{cases}$$

et

$$B(z) = \frac{1}{1-2d} [b_1(z) + b_2(z)] \text{ pour } z \in [-1, 1].$$

Avec ces définitions, les estimations suivantes sont vérifiées :

$$B_2 = \frac{2B_1}{1-2d} \leq B(z) \leq \frac{1+B_1}{1-2d} = B_3 \quad \forall z \in [-1, 1].$$

Notons que l'équation (2.1.1) peut être considérée comme un regime particulier du modèle présenté dans [36] dans le cas d'une reproduction asexuée en prenant :

$$\begin{aligned} \mu &= D \text{ une constante;} \\ n(t, x, v) &= aK \text{ une constante;} \\ \sigma(t, x, v, \int L(t, x, v, v') f(t, x, v') dv') &= a \int_X B(x-y) f(t, y) dy. \end{aligned}$$

En utilisant la définition du produit de convolution ; l'équation (2.1.1) s'écrit :

$$\partial_t f(t, x) = D \partial_x^2 f(t, x) + a f(t, x) [K - B * f(t, x)]. \quad (2.1.2)$$

Le modèle obtenu est une équation parabolique semi-linéaire. Nous lui ajoutons donc la condition initiale suivante, valeur de la densité f au temps $t = 0$.

$$\forall x \in X; \quad f(0, x) = g_0(x).$$

En outre nous supposons que la population est isolée. Donc nous avons les conditions de Neumann homogènes comme conditions aux bords :

$$\forall t \in [0, T]; \quad \partial_x f(t, x) = 0 \text{ pour } x = 0, \text{ et pour } x = 1.$$

En introduisant les notations suivantes :

$$X =]0, 1[; \quad Q_T = (0, T) \times X$$

nous obtenons le problème suivant :

$$(\mathbf{P.I}) \begin{cases} \partial_t f(t, x) - D \partial_x^2 f(t, x) = a f(t, x) [K - B * f(t, x)] & \text{dans } Q_T; \\ \partial_x f(t, 0) = \partial_x f(t, 1) = 0 & \forall t \in [0, T] \\ f(0, x) = g_0(x); & \forall x \in X. \end{cases}$$

Dans la section 2.2, nous faisons une étude mathématique du modèle. En effet, nous allons montrer comme dans [36], que sous certaines hypothèses notre problème (P.I) admet une solution unique en utilisant une méthode de point fixe. Pour la positivité de la solution nous utilisons le principe du maximum fort. Ensuite, nous nous intéressons à l'état stationnaire du problème (P.I), cela se traduit par l'égalité $\partial_t f = 0$ et le fait que la variable t n'intervient plus dans l'équation. Pour démontrer l'existence d'une solution, on utilise le Théorème de point fixe de Leray-Schauder. Enfin nous étudions le comportement asymptotique en temps du problème (P.I). Dans la section 2.3, on propose des résultats numériques de notre modèle.

2.2 Analyse mathématique

2.2.1 Hypothèses

(H1) : $a \geq 0, K \geq 0$;

(H2) : $g_0 \in C^2(0,1) \setminus \{0\}$ non négative; et $g'(0) = g'(1) = 0$.

2.2.2 Existence et unicité de la solution :

Dans cette sous-section nous montrons l'existence et l'unicité de la solution du problème (P.I).

Théorème 2.2.1. *Supposons les hypothèses (H1) et (H2) satisfaites. Alors il existe une unique fonction positive f dans $C^1((0,T), C^2(X))$ solution du problème (P.I).*

Preuve

Nous utilisons une méthode classique de point fixe dans $L^\infty(0,T; L^2(X))$. Pour cela nous introduisons un problème approché (P.A) qui permet de générer une suite $\{f_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ convergente vers la solution du problème (P.I). La preuve est décomposée en trois étapes.

Etape 1 *Montrer que cette suite de fonctions $\{f_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ est positive, donc converge.*

Pour $f_0 \in C^1[0,1]$ non négative nous définissons par récurrence la suite $\{f_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ solution

du problème suivant :

$$(\mathbf{P.A}) \begin{cases} \partial_t f_{n+1}(t, x) - D\partial_x^2 f_{n+1}(t, x) - aK f_n(t, x) = a(B * f_n(t, x)) f_{n+1}(t, x) & \text{dans } Q_T; \\ \partial_x f_{n+1}(t, 0) = \partial_x f_{n+1}(t, 1) = 0 & \text{dans } [0, T]; \\ f_{n+1}(0, x) = g_0(x); & \text{dans } X. \end{cases}$$

Lemme 2.2.2. *Supposons les hypothèses (H1) et (H2) satisfaites, et $f_0 \in C^1(Q_T)$ positive. Alors pour tout $0 < n$ il existe une unique solution positive $f_n \in C^1((0, T); C^2(X))$ du problème (P.A). De plus il existe $0 < C$ indépendante de T tel que*

$$\|f_{n+1}\|_{L^\infty(0, T; H^1(X))} \leq C \|f_n\|_{L^2(Q_T)}$$

Preuve

Nous raisonnons par récurrence. Soit donc $f_n \in C^1(Q_T)$ positive. Donnons un résultat technique que nous utiliserons plusieurs fois.

Lemme 2.2.3. *Soit $O \subset \mathbb{R}^q$ un sous-ensemble ouvert borné, $\psi \in C^1(O; \mathbb{R}^+)$, non nulle telle que $\|D\psi\|_{L^\infty(O)} \leq C$. Alors $\forall y \in O$, il existe $0 < \eta < 1$ tel que si on pose*

$$R_\eta = \frac{\psi(y)}{\eta \|D\psi\|_{L^\infty(O)}},$$

on a :

$$\frac{\psi(y)}{\eta} \leq \psi(x) \quad \forall x \in B(y, R_\eta) \cap O.$$

Remarquons que le lemme 2.2.3 s'applique pour la fonction f_n positive, et qu'il existe $\eta, (t_\eta, x_\eta) \in Q_T$ tel que $B((t_\eta, x_\eta), R_\eta) \cap Q_T = B((t_\eta, x_\eta), R_\eta)$. On en déduit l'existence de

$$0 < B_n = B_2 \frac{f_n(t_\eta, x_\eta)}{\eta \|Df_n\|_{L^\infty(Q_T)}} \quad \text{tel que} \quad 0 < B_n \leq B * f_n(t, x) \quad (2.2.1)$$

pour tout $(t, x) \in Q_T$. L'existence d'une solution faible $f_{n+1} \in L^2(0, T; H^1(X)) \cap C^0(0, T; L^2(X))$ se montre comme dans [72] Théorème 3 P ; 356. Puisque $f_n \in L^2(Q_T)$, les résultats de régularité donnés dans le Théorème 5 p.360 de [72], montrent que $f_{n+1} \in L^2(0, T; H^2(X)) \cap L^\infty(0, T; H^1(X))$, $\frac{d}{dt} f_{n+1} \in L^2(0, T; L^2(X))$. Donc le Théorème 6 P. 365 dans [72] s'applique lorsque l'on met au second membre de la première équation du problème (P.A) $aK f_n(t, x) - a[B * f_n(t, x)] f_{n+1}(t, x)$, et nous obtenons que $\frac{d^2}{dt^2} f_{n+1} \in L^2(0, T; L^2(X)) \cap L^\infty(0, T; H^2(X))$. Finalement nous en déduisons que $f_{n+1} \in C^1(\overline{Q_T}) \cap C^1((0, T); C^2(X))$.

Maintenant, nous prouvons que f_{n+1} est positive en utilisant un argument de comparaison. Introduisons la constante

$$\bar{B}_n = aB_3 \sup_{(t,x) \in Q_T} |f_n|$$

et soit $v \in C^1((0,T); C^2(X))$ solution de

$$\begin{cases} \partial_t v(t,x) - D\partial_x^2 v(t,x) + \bar{B}_n v(t,x) = aK f_n(t,x) & \text{dans } Q_T; \\ \partial_x v(t,0) = \partial_x v(t,1) = 0 & \text{dans } [0,T]; \\ v(0,x) = g_0(x); & \text{dans } X. \end{cases}$$

Nous savons (voir par exemple [92]) que l'opérateur $A = -D\partial_x^2 + \bar{B}_n$ avec des conditions aux limites de Neumann homogènes est le générateur d'un semi-groupe fortement continu, ils existent donc $0 < \beta$, $0 < M$ tels que $\|e^{tA}\| \leq M e^{-\beta t}$, ce qui permet d'écrire :

$$v(t,x) = e^{tA} g_0(x) + \int_0^t e^{(t-s)A} aK f_n(s,x) ds.$$

Le principe du maximum montre que v est non négative et l'hypothèse **(H2)** et le Lemme (2.2.3) permettent de conclure qu'il existe $x_\eta \in (0,1)$ tel que pour tout $0 \leq t \leq T$ et pour tout $y \in B(x_\eta, R_\eta)$ on a

$$\frac{1}{\eta} g_0(x_\eta) e^{tA} \leq v(t,y). \quad (2.2.2)$$

Le principe de comparaison [92] s'applique et nous avons $v \leq f_{n+1}$ dans Q_T . Ainsi f_{n+1} est non négative, et vérifie l'estimation suivante dans Q_T

$$\frac{1}{\eta} \inf_{0 < y < 1} g_0(y) e^{tA} \leq f_{n+1}(t,x) \leq \sup_{0 < y < 1} g_0(y) + \frac{aK B_2 M}{\beta} \sup_{(t,x) \in Q_T} |f_n|. \quad (2.2.3)$$

Le principe du maximum fort implique que si le minimum de f_{n+1} est atteint dans Q_T alors f_{n+1} est une constante, ce qui contredit le problème **(P.A)**, puisque par exemple, g_0 est non supposé être une constante.

Remarque 2.2.4. *Si g_0 et f_0 sont non négatives et l'une est différente de zéro, alors f_{n+1} est positive.*

Etape 2 *La suite $(f_n)_{n \in \mathbb{N}}$ est une suite de Cauchy dans $L^\infty([0,T], L^2(X))$.*

Pour montrer cela, nous évaluons l'expression $\|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}$.

Pour tout $(t, x) \in]0, T[\times X$, nous avons :

$$\partial_t f_{n+1}(t, x) - D\partial_x^2 f_{n+1}(t, x) + a(B * f_n(t, x)) f_{n+1}(t, x) = aK f_n(t, x), \quad (2.2.4)$$

$$\partial_t f_n(t, x) - D\partial_x^2 f_n(t, x) + a(B * f_{n-1}(t, x)) f_n(t, x) = aK f_{n-1}(t, x). \quad (2.2.5)$$

La différence (2.2.4)-(2.2.5) s'écrit :

$$\begin{aligned} & \partial_t(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) - D\partial_x^2(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \\ & + a(B * f_n(t, x)) f_{n+1}(t, x) - a(B * f_{n-1}(t, x)) f_n(t, x) \\ & = aK(f_n(t, x) - f_{n-1}(t, x)). \end{aligned}$$

Multiplions l'équation ci dessus par $f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)$, alors on obtient :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \partial_t(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x))^2 - D(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \partial_x^2(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \\ & + a \left[(B * f_n(t, x)) f_{n+1}(t, x) - (B * f_{n-1}(t, x)) f_n(t, x) \right] (f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \\ & = aK(f_n(t, x) - f_{n-1}(t, x))(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \end{aligned}$$

soit

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \partial_t(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x))^2 - D(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \partial_x^2(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \\ & + a \left[(B * f_n(t, x))(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) + B * (f_n(t, x) - f_{n-1}(t, x)) f_n(t, x) \right] (f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)) \\ & = aK(f_n(t, x) - f_{n-1}(t, x))(f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)). \end{aligned}$$

Intégrons l'équation ci dessus sur X et utilisons la formule de Green, on a :

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{2} \int_X \partial_t |f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)|^2 dx \\
 & + D \int_X |\partial_x (f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x))|^2 dx + a \int_X (B * f_n(t, x)) |f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)|^2 dx \\
 & \leq aB_3 \|f_n(t, x) - f_{n-1}(t, x)\|_{L^2(X)} \|f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)\|_{L^2(X)} \\
 & + aK \int_X |f_n(t, x) - f_{n-1}(t, x)| |f_{n+1}(t, x) - f_n(t, x)| dx.
 \end{aligned}$$

En utilisant (2.2.1) et en intégrant sur $[0, t]$, on a l'estimation suivante :

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{2} \|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}^2 + D \int_0^t \int_X |\partial_x (f_{n+1} - f_n)(x, s)|^2 dx ds \\
 & + aB_n \int_0^t \int_X |f_{n+1} - f_n)(x, s)|^2 dx ds \\
 & \leq (aB_3 + aK) \int_0^t \int_X |(f_{n+1} - f_n)(x, s)| |(f_n - f_{n-1})(x, s)| dx ds.
 \end{aligned}$$

Pour tout $0 < \alpha$, l'inégalité de Young permet d'écrire :

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{2} \|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}^2 + aB_n \int_0^t \|(f_{n+1} - f_n)(s)\|_{L^2(X)}^2 ds \\
 & - (aB_3 + aK) \frac{\alpha^2}{2} \int_0^t \|(f_{n+1} - f_n)(s)\|_{L^2(X)}^2 ds \\
 & \leq \frac{1}{2\alpha^2} (aB_3 + aK) \int_0^t \|(f_n - f_{n-1})(s)\|_{L^2(X)}^2 ds
 \end{aligned}$$

soit

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{2} \|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}^2 + (aB_n - (aB_3 + aK) \frac{\alpha^2}{2}) \int_0^t \|(f_{n+1} - f_n)(s)\|_{L^2(X)}^2 ds \\
 & \leq \frac{1}{2\alpha^2} (aB_3 + aK) \int_0^t \|(f_n - f_{n-1})(s)\|_{L^2(X)}^2 ds.
 \end{aligned}$$

En choisissant α tel que $aB_n - (aB_3 + aK)\frac{\alpha^2}{2} > 0$, on a :

$$\|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}^2 \leq \frac{1}{\alpha^2}(aB_2 + aK) \int_0^t \|(f_n - f_{n-1})(s)\|_{L^2(X)}^2 ds.$$

En posant $\lambda_1 = \frac{1}{\alpha^2}(aB_3 + aK)$ on a :

$$\|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}^2 \leq \lambda_1 \int_0^t \|(f_n - f_{n-1})(s)\|_{L^2(X)}^2 ds. \quad (2.2.6)$$

Maintenant nous définissons la norme $L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))$ suivante par :

$$\|f\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))} = \sup_{0 \leq t \leq T} \| |f(t, \cdot)| e^{-\lambda t} \|_{L^2(X)}$$

De la majoration (2.2.6), nous déduisons :

$$\|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}^2 \leq \lambda_1 \int_0^t \|(f_n - f_{n-1})(s)\|_{L^2(X)}^2 e^{\lambda s} e^{-\lambda s} ds$$

soit

$$\|(f_{n+1} - f_n)(t)\|_{L^2(X)}^2 e^{-\lambda t} \leq \frac{\lambda_1}{\lambda} (e^{\lambda t} - 1) e^{-\lambda t} \|f_n - f_{n-1}\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2$$

ou encore

$$\|f_{n+1} - f_n\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2 \leq \frac{\lambda_1}{\lambda} \|f_n - f_{n-1}\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2. \quad (2.2.7)$$

En choisissant λ tel que $\frac{\lambda_1}{\lambda} < 1$ et en raisonnant par récurrence sur n nous deduisons de (2.2.7) :

$$\|f_{n+1} - f_n\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2 \leq \lambda_o^n \|f_1 - f_0\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2, \quad (2.2.8)$$

où $\lambda_o = \frac{\lambda_1}{\lambda}$.

Finalement nous avons :

$$\forall m \in \mathbb{N}, \forall p \in \mathbb{N}^*, \|f_{m+p} - f_m\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2 \leq \lambda_o^m \frac{1 - \lambda_o^p}{1 - \lambda_o} \|f_1 - f_0\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2.$$

Lorsque $m \rightarrow \infty$ alors $\lambda_o^m \frac{1 - \lambda_o^p}{1 - \lambda_o} \|f_1 - f_0\|_{L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))}^2 \rightarrow 0$ car $\|f_n\|_{L^\infty(0, T, L^2(X))}$

est borné d'après (2.2.3).

Ainsi la suite $(f_n)_{n \in \mathbb{N}}$ est une suite de Cauchy dans $L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))$ qui est un espace de Banach. Finalement la suite $(f_n)_{n \in \mathbb{N}}$ converge dans $L^\infty(0, T, \lambda, L^2(X))$ vers une fonction notée f . Le Lemme 2.2.2 et un argument de continuité montrent que le problème (P.A) a un point fixe f qui est la solution du problème (P.I).

Etape 3 *Unicité de la solution au problème (P.I).*

Remarquons a priori que si f est solution du problème (P.I) alors $f \in L^\infty(0, T; L^2(X)) \cap C^0([0, T]; L^2(X)) \cap L^2(0, T; H^1(X))$. En raisonnant comme pour le problème (P.A), nous en déduisons que $f \in C^1(0, T; C^2(X))$.

Considérons maintenant deux solutions f et h à notre problème (P.I). Alors

$$\partial_t f = D\partial_x^2 f - a(B * f)f + aKf \quad (2.2.9)$$

$$\partial_t h = D\partial_x^2 h - a(B * h)h + aKh. \quad (2.2.10)$$

La différence (2.2.9) - (2.2.10) donne :

$$\begin{aligned} \partial_t(f - h) &= D\partial_x^2(f - h) - a(B * f)f + a(B * h)h + aK(f - h) \\ &= D\partial_x^2(f - h) - a[(B * h)(f - h) - (B * h - B * f)f] + aK(f - h) \end{aligned}$$

Multiplions l'équation ci dessus par $f - h$, on a :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}\partial_t(f - h)^2 &= D(f - h)\partial_x^2(f - h) - a[(B * h)(f - h)^2 + B * (f - h)f(f - h)] \\ &\quad + aK(f - h)^2 \\ &\leq D(f - h)\partial_x^2(f - h) - aB * (f - h)f(f - h) + aK(f - h)^2. \end{aligned}$$

En intégrant l'inégalité ci dessus sur X et en utilisant la formule de Green on a :

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{2} \partial_t \int_X |f - h|^2 dx \\
 \leq & -D \int_X |\partial_x(f - h)|^2 dx + aK \int_X |f - h|^2 dx + a \int_X B * (f - h) f (f - h) dx \\
 \leq & aK \int_X |f - h|^2 dx + aB_3 \int_X |f - h|^2 f dx \\
 \leq & a(K \|f - h\|_{L^2(X)}^2 + B_3 \|f - h\|_{L^2(x)} \|f\|_{L^\infty}) \\
 \leq & a(K + B_3 \|f\|_{L^\infty}) \|f - h\|_{L^2(x)}^2.
 \end{aligned}$$

En posant $\beta = 2a(K + B_3 \|f\|_{L^\infty})$, on a l'estimation suivante :

$$\partial_t \|f - h\|_{L^2(x)}^2 \leq \beta \|f - h\|_{L^2(x)}^2.$$

En utilisant le lemme de Gronwall, on obtient

$$\|f - h\|_{L^2(x)}^2 \leq e^{\beta t} \|f(0, \cdot) - h(0, \cdot)\|_{L^2(x)}^2 \quad \forall t \in [0, T].$$

D'où $\forall t \in [0, T], \forall x \in X, f(t, x) = h(t, x)$

2.2.3 Comportement asymptotique en temps du problème (P.I)

Dans cette section, le comportement asymptotique en temps du problème (P.I) est étudié. D'abord, la limite problème (P.I) noté problème stationnaire est introduit et nous prouvons l'existence d'une solution $f \in H^2(X)$ pour ce problème. Nous divisons cette section en trois étapes.

Etape 1 Existence de solutions du problème stationnaire.

On considère donc le problème stationnaire **(P.S)** suivant :

$$(\mathbf{P.S}) \begin{cases} -Df''(x) = a[K - (B * f(x))]f(x) & \text{sur } X \\ f'(0) = f'(1) = 0. \end{cases}$$

Théorème 2.2.5. *Supposons l'hypothèse **(H1)** satisfaite, alors il existe un unique $\bar{f} \in H^2(X)$ non négative, solution du problème stationnaire **(P.S)**.*

Preuve

Pour obtenir l'existence de solutions, nous utilisons le théorème de point fixe de Leray-Schauder. Nous définissons les opérateurs suivants :

$$A : L^\infty(X) \longrightarrow H^2(X) \tag{2.2.11}$$

$$\psi \longmapsto A\psi = \theta$$

solution de

$$\begin{cases} -D\theta''(x) + \theta(x) = \psi(x) & \text{dans } X \\ \theta'(0) = \theta'(1) = 0. \end{cases} \tag{2.2.12}$$

et

$$N : L^\infty(X) \longrightarrow L^\infty(X) \tag{2.2.13}$$

$$\psi \longmapsto \psi + a[K - (B * \psi)]\psi$$

D'après le Théorème de compacité de Rellick-Kondrachov, nous avons :

Lemme 2.2.6. *L'opérateur $A \in L(L^\infty(X); L^\infty(X))$ est compact. L'opérateur N est continu. Il est évident que le problème **(P.S)** est équivalent à :*

$$\phi = AN(\phi)$$

Soit $Y = \{\psi \in L^\infty(X); 0 \leq \psi\}$. En invoquant le Théorème 4 page 504 dans [72], nous avons la preuve que pour tout $0 \leq \lambda \leq 1$, $\phi_\lambda = \lambda AN(\phi_\lambda)$ reste borné dans Y indépendamment de λ .

D'abord observons que pour $0 < \lambda \leq 1$ les solutions ϕ_λ de

$$\frac{1}{\lambda} A^{-1} \phi_\lambda = N(\phi_\lambda) \tag{2.2.14}$$

sont plus régulières. Donc en intégrant sur X , l'équation (2.2.14), de la limite de la fonction B , nous avons l'estimation suivante :

$$\frac{K}{B_3} \leq \|\phi_\lambda\|_{L^1(X)} \leq \frac{K}{B_2}. \quad (2.2.15)$$

$$\frac{KB_2}{B_3} \leq B_2 \int_X \phi_\lambda(x) dx \leq B * \phi_\lambda \quad (2.2.16)$$

Multiplions l'équation (2.2.14) par ϕ_λ , et intégrons par parties, l'inégalité précédente permet d'avoir l'estimation suivante :

$$\frac{1}{\lambda} \int_X (\phi'_\lambda)^2 dx + \frac{aKB_2}{B_3} \|\phi_\lambda\|_{L^2(X)}^2 \leq aK \|\phi_\lambda\|_{L^1(X)} \|\phi_\lambda\|_{L^\infty(X)} \leq \frac{aK^2}{B_2} \|\phi_\lambda\|_{L^\infty(X)}.$$

Définissons $C_m = \min(1, \frac{aKB_2}{B_3})$, et soit C_i une constante de Sobolev de $H^1(X)$ dans $L^\infty(X)$, donc nous avons :

$$C_m C_i \|\phi_\lambda\|_{L^\infty(X)}^2 \leq \frac{aK^2}{B_2} \|\phi_\lambda\|_{L^\infty(X)}. \quad (2.2.17)$$

Etape 2 Unicité de la solution du problème stationnaire (P.S).

Pour montrer l'unicité de la solution du problème (P.S), nous allons utiliser :

- un changement de fonction inconnue $u = e^{\alpha x} f$ pour avoir un problème "coercitif".

Nous posons donc $B_\alpha = e^{-\alpha x} B$.

- La propriété du noyau de convolution : $(B * \psi)\phi \geq 0$ pour tout $\phi \geq 0$.

Le problème (P.S) s'écrira ainsi de la manière suivante :

$$(P.C) \begin{cases} -Du''(x) - 2\alpha e^{\alpha x} u'(x) = (aK - \alpha^2)u(x) - a(B_\alpha * u(x))u(x) & \text{sur } X \\ u'(0) = u'(1) = 0. \end{cases}$$

Supposons maintenant que le problème (P.C) admet deux solutions distinctes positives u et v . On a :

$$-Du''(x) - 2\alpha e^{\alpha x} u'(x) + (\alpha^2 - aK)u(x) + a(B_\alpha * u(x))u(x) = 0. \quad (2.2.18)$$

$$-Dv''(x) - 2\alpha e^{\alpha x} v'(x) + (\alpha^2 - aK)v(x) + a(B_\alpha * v(x))v(x) = 0. \quad (2.2.19)$$

En faisant (2.2.18)-(2.2.19), on a :

$$\begin{aligned} & - D(u-v)''(x) - 2\alpha e^{\alpha x}(u-v)'(x) + (\alpha^2 - aK)(u-v)(x) \\ & + a(B_\alpha * u(x))u(x) - a(B_\alpha * v(x))v(x) = 0. \end{aligned}$$

ou encore

$$\begin{aligned} & - D(u-v)''(x) - 2\alpha e^{\alpha x}(u-v)'(x) + (\alpha^2 - aK)(u-v)(x) \\ & + a(B_\alpha * u(x))(u-v)(x) + aB_\alpha * (u-v)(x)v(x) = 0. \end{aligned}$$

En multipliant l'équation ci dessus par $(u-v)(x)$, on a :

$$\begin{aligned} & - D(u-v)(x)(u-v)''(x) - 2\alpha e^{\alpha x}(u-v)(x)(u-v)'(x) + (\alpha^2 - aK)(u-v)^2(x) \\ & + a(B_\alpha * u(x))(u-v)^2(x) + aB_\alpha * (u-v)(x)v(x)(u-v)(x) = 0. \end{aligned}$$

En choisissant α de façon que $\alpha^2 - aK > 0$ et en utilisant la propriété du noyau de convolution : $(B * \psi)\phi\psi \geq 0$ pour tout $\phi \geq 0$, on aura l'estimation suivante :

$$-D(u-v)(x)(u-v)''(x) - 2\alpha e^{\alpha x}(u-v)(x)(u-v)'(x) \leq 0. \quad (2.2.20)$$

En intégrant (2.2.20) sur X , on obtient

$$-D \int_X (u-v)(x)(u-v)''(x) dx - \alpha \int_X 2e^{\alpha x}(u-v)(x)(u-v)'(x) dx \leq 0. \quad (2.2.21)$$

L'intégration par parties de (2.2.21) donne :

$$0 \leq D \int_X [(u-v)'(x)]^2 dx + \alpha^2 \int_X 2e^{\alpha x}(u-v)^2(x) dx \leq 0.$$

D'où une contradiction, par suite $u(x) = v(x)$.

Etape 3 Comportement asymptotique en temps du problème (P.I).

Nous montrons ici la convergence de la solution du problème (P.I) vers la solution du problème stationnaire (P.S). Pour ce faire nous allons d'abord réécrire la minoration (2.2.1) pour une fonction f . On a

$$0 < S = B_2 \frac{f^2(t_\eta, x_\eta)}{2\eta \|Df\|_{L^\infty(Q_T)}} \text{ tel que } 0 < S \leq B * f(t, x). \quad (2.2.22)$$

Le principe du maximum donne l'estimation suivante :

$$\|f\|_{L^\infty(O,T,L(X))} \leq \frac{K}{B_2} \quad (2.2.23)$$

Théorème 2.2.7. *La solution f du problème (P.I) converge vers $\bar{f} \in H^2(X)$, solution du problème stationnaire (P.S) lorsque t tend vers l'infini.*

Preuve

La solution f vérifie l'équation suivante :

$$\partial_t f - D\partial_x^2 f + a(B * f)f = aKf.$$

La solution \bar{f} vérifie l'équation suivante :

$$-D(\bar{f})'' + a(B * \bar{f})\bar{f} = aK\bar{f}.$$

La différence $f - \bar{f}$ vérifie alors :

$$\partial_t(f - \bar{f}) - D\partial_x^2(f - \bar{f}) + a(B * f)f - a(B * \bar{f})\bar{f} = aK(f - \bar{f}).$$

ou encore

$$\partial_t(f - \bar{f}) - D\partial_x^2(f - \bar{f}) + a(B * f)(f - \bar{f}) + aB * (f - \bar{f})\bar{f} = aK(f - \bar{f}). \quad (2.2.24)$$

Multiplions équation (2.2.24) par $f - \bar{f}$

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (f - \bar{f})^2 - D(f - \bar{f})\partial_x^2(f - \bar{f}) + a(B * f)(f - \bar{f})^2 + aB * (f - \bar{f})\bar{f}(f - \bar{f}) = aK(f - \bar{f})^2.$$

En utilisant la propriété du noyau de convolution : $(B * \psi)\phi\psi \geq 0$ pour tout $\phi \geq 0$, on a l'estimation suivante :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (f - \bar{f})^2 - D(f - \bar{f})\partial_x^2(f - \bar{f}) + a(B * f)(f - \bar{f})^2 \leq aK(f - \bar{f})^2.$$

En intégrant sur X et en utilisant la formule de Green, on a :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_X |f - \bar{f}|^2 dx + D \int_X |\partial_x(f - \bar{f})|^2 dx + a \int_X (B * f)|f - \bar{f}|^2 dx \leq aK \int_X |f - \bar{f}|^2 dx.$$

Soit

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_X |f - \bar{f}|^2 dx + a \int_X (B * f)|f - \bar{f}|^2 dx \leq aK \int_X |f - \bar{f}|^2 dx.$$

En utilisant (2.2.22) et (2.2.23), on a :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_X |f - \bar{f}|^2 dx + aS \int_X |f - \bar{f}|^2 dx \leq 4aK \frac{a^2 K^4}{C_m^2 C_i^2 B_2^2} \frac{a^2 K^2}{B_2^2}. \quad (2.2.25)$$

Posons $\alpha = 2aS$ et $\beta = 8aK \frac{a^2 K^4}{C_m^2 C_i^2 B_2^2} \frac{a^2 K^2}{B_2^2}$, (2.2.25) devient

$$\frac{d}{dt} \int_X |f - \bar{f}|^2 dx + \alpha \int_X |f - \bar{f}|^2 dx \leq \beta.$$

soit

$$\frac{d}{dt} \|f - \bar{f}\|_{L^2(X)} + \alpha \|f - \bar{f}\|_{L^2(X)} \leq \beta.$$

Notons $q(t) = \|f - \bar{f}\|_{L^2(X)}^2$, la fonction q vérifie l'inégalité différentielle suivante :

$$\frac{d}{dt} q(t) + \alpha q(t) \leq \beta \quad (2.2.26)$$

soit

$$e^{\alpha t} \frac{d}{dt} q(t) + \alpha e^{\alpha t} q(t) \leq \beta e^{\alpha t}$$

ou encore

$$\frac{d}{dt} (e^{\alpha t} q(t)) \leq \beta e^{\alpha t}. \quad (2.2.27)$$

Intégrons (2.2.3) entre 0 et t , on a :

$$0 \leq q(t) \leq e^{-\alpha t} q(0) + \beta \int_0^t e^{-\alpha(t-\tau)} d\tau.$$

Maintenant intégrons (2.2.26) entre t et $t+1$ et en définissant la fonction

$$h(t) = \int_t^{t+1} q(s) ds,$$

on obtient que h vérifie les mêmes inégalités que q avec une condition initiale différente.

On a l'estimation suivante :

$$\begin{aligned} h(t) &\leq e^{-\alpha t} h(0) + \beta \int_0^t e^{-\alpha(t-\tau)} d\tau \\ &\leq e^{-\alpha t} h(0) + \frac{\beta}{\alpha}. \end{aligned}$$

En posant $c_b = \frac{\beta}{\alpha}$, on a :

$$h(t) \leq e^{-\alpha t} h(0) + c_b. \quad (2.2.28)$$

Intégrons maintenant (2.2.26) de t à s pour $t < s < t+1$

$$e^{\alpha s} q(s) - e^{\alpha t} q(t) \leq \beta \int_t^s e^{\alpha \tau} d\tau$$

soit

$$\begin{aligned} q(s) &\leq e^{\alpha(t-s)} q(t) + \frac{\beta}{\alpha} e^{-\alpha s} \int_t^s e^{\alpha x} d\tau \\ &\leq e^{\alpha(t-s)} q(t) + c[1 - e^{\alpha(t-s)}]. \end{aligned}$$

Et puisque $t < s$, on a :

$$q(s) < q(t) + c_b. \quad (2.2.29)$$

Intégrons (2.2.29) par rapport à t pour $s-1 < t < s$; on a :

$$\int_{s-1}^s q(s) dt \leq \int_{s-1}^s q(t) dt + \int_{s-1}^s c dt$$

soit

$$q(s) \leq \int_{s-1}^s q(t) dt + \int_{s-1}^s c_b dt. \quad (2.2.30)$$

En combinant (2.2.28) et (2.2.30), on a :

$$\begin{aligned} q(s) &\leq h(s-1) + \int_{s-1}^s c_b dt \\ q(s) &\leq e^{-\alpha(s-1)} h(0) + 2 \int_{s-1}^s c_b dt. \end{aligned}$$

On en déduit que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{t < s} q(s) = 0 \quad \text{car } s \text{ et } s-1 \text{ ont même limite en } +\infty.$$

Par conséquent la solution de (2.2.3) converge vers la solution du problème stationnaire (2.2.8) lorsque t tend vers $+\infty$.

2.3 Simulations numériques

Dans cette section, la méthode des différences finies est utilisée pour discrétiser le problème (P.I) afin d'analyser numériquement la répartition de la population sexuellement active (Psex) du Mali dans le cas de la diffusion du VIH-SIDA, en deux compartiments :

un à haut risque comportemental et un autre à faible risque comportemental.

Les calculs numériques sont réalisés avec des quantités sans dimension.

Soit $I = 100$, le pas d'espace est défini par :

$$\Delta x = \frac{1}{I}.$$

Introduisons la suite de points $\{x_i\}$ définie par :

$$x_i = i\Delta x \quad \text{pour} \quad 0 \leq i \leq I.$$

Le pas de temps Δt est fixé de façon que :

$$\frac{D\Delta t}{(\Delta x)^2} \leq 0.5. \quad (2.3.1)$$

La suite de points $\{t_n\}$ est définie par :

$$t_n = n\Delta t \quad \text{pour} \quad 0 \leq n.$$

La solution du problème **(P.I)** est approchée au point (t_n, x_i) par $f(t_n, x_i) \sim f_i^n$ calculée

par le schéma suivant : pour $\{f_i^0\}_{i=0}^{i=100}$ donné avec $f_j^0 = f_{j+1}^0$ pour $j = \{0, 99\}$;

$$\left\{ \begin{array}{l} f_j^{n+1} = f_{j+1}^{n+1} \quad \text{pour} \quad j = \{0, 99\}; \\ f_i^{n+1} = f_i^n + \frac{D\Delta t}{(\Delta x)^2}(f_{i+1}^n - 2f_i^n + f_{i-1}^n) + a\Delta t f_i^n (K - \sum_{l=0}^I B(x_i, x_l) f_l^n) \end{array} \right. \quad (2.3.2)$$

pour $1 \leq i \leq 99$

Observons que la condition (2.3.1) est une condition **CFL** pour la méthode d'Euler régressive (2.3.2), donc la positivité de la densité de la fonction approchée est assurée. Nous utilisons comme condition initiale et paramètres biologiques du problème **(P.I)**, les données du Mali de 2007 résumés dans la Table 2.1.

Données	Valeurs
P_{sex}	6357563
K	140000
a	0.7
D	0.0004

TABLE 2.1 – Données du Mali de 2007

La valeur de la constante B_1 est 0.000001 et celle de d est 0.02. La donnée initiale de f est la fonction nulle avec un pic à 1 entre 0.49 et 0.51. Cela se traduit par :

$$\begin{cases} f_i^0 = 1 & \text{si } i \in [49, 51] \\ f_i^0 = 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Dans les figures suivantes la densité de la population sexuellement active est représentée par rapport à la variable qui décrit le risque comportemental pour les années 2008, 2009 et 2010.

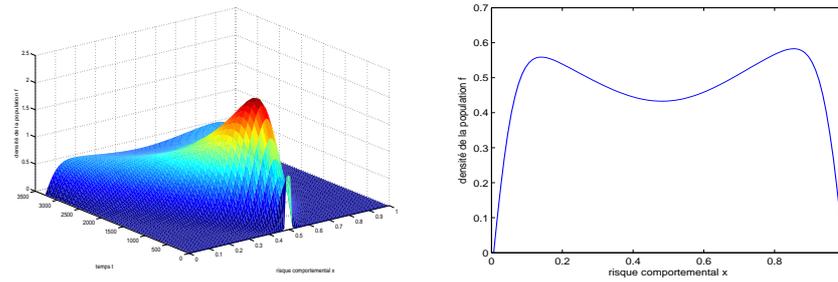


FIGURE 2.1 – Population de 2008

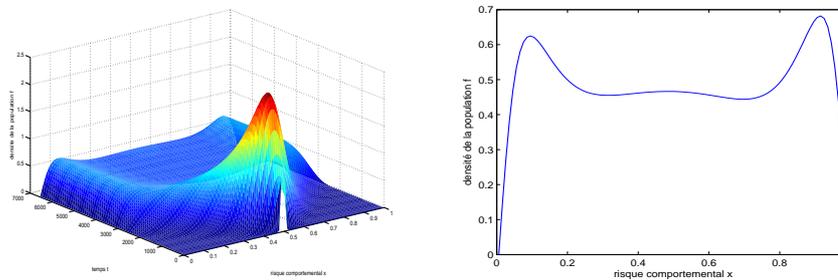


FIGURE 2.2 – Population de 2009

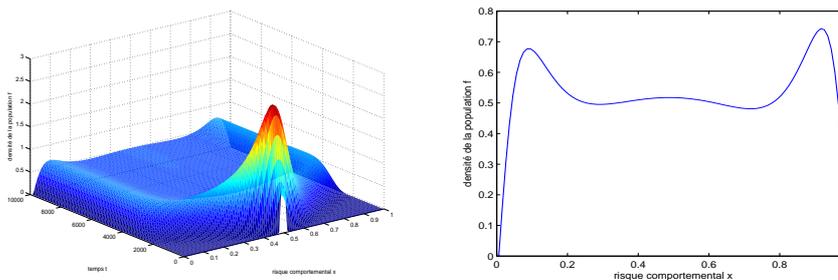


FIGURE 2.3 – Population de 2010

On remarque que pour les Figure 2.1, 2.2 et 2.3 ; la population se divise progressivement en deux sous-groupes : celui des individus dont le risque comportemental $x \leq 1/2$

et ceux dont le risque comportemental $x > 1/2$. Nous constatons également qu'il y'a deux pics qui se forment aux extrémités : un pic à gauche qui représente les individus sans risque comportemental et un autre à droite qui représente les individus dont le comportement est très risqué. Entre ces deux pics on a une partie de la population qui ne coure pas un grand risque d'infection.

Les résultats numériques sont produits pour les années 2008, 2009 et 2010 par le schéma numérique (2.3.2). Nous présenterons dans la Table 2.2, les données concernant la population sexuellement active disponibles dans la littérature (Psexlit), les données obtenues numériquement par le modèle 2.3.2 de la population sexuellement active (Psexnum) et le risque comportemental (correspondant au pic à gauche dans les Figures 2.1-2.3).

Années	Psexlit	Psexnum	Risque	Erreur Pop
2008	6531735	6531100	20%	9.7210^{-5}
2009	6713503	6719700	18%	2.9310^{-5}
2010	7312068	7312700	15%	8.6410^{-5}

TABLE 2.2 – Comparaisons des données numériques avec celles obtenues dans la littérature

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé un modèle mathématique comportemental pour la diffusion du VIH-SIDA. Ce modèle repartit la population sexuellement active en deux comportements de risques comportementaux différents. Il a été rigoureusement analysé pour obtenir un aperçu de ses fonctionnalités dynamiques. La comparaison des résultats numériques avec ceux obtenus dans la littérature montre que le modèle **(P.I)** peut être considéré comme un modèle de prédiction. Afin de lutter efficacement contre la diffusion du VIH-SIDA des effort doivent être fournis pour contrôler les 15% de la population sexuellement active qui sont à haut risque.

Chapitre 3

Modèle de transmission du VIH-SIDA : rôle des campagnes de sensibilisations en santé publique

Sommaire

3.1	Introduction	41
3.2	Elaboration du modèle	43
3.2.1	Les hypothèses	47
3.2.2	Interaction entre susceptibles et infectés	47
3.2.3	Force d'infection	48
3.2.4	Modèle	50
3.3	Existence de solutions	51
3.4	Analyse du modèle (3.3.5)	57
3.4.1	Introduction	57
3.4.2	Point d'équilibre sans maladie	58
3.4.3	Stabilité locale du point d'équilibre sans maladie	59

3.4.4	Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie . . .	61
3.4.5	Simulations numériques	63
3.5	Analyse du sous-modèle (3.5.1)	67
3.5.1	Stabilité locale de l'équilibre sans maladie	67
3.5.2	Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie . . .	69
3.5.3	Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique . .	70
3.5.4	Simulations numériques	71
3.6	Evaluation de l'impact des campagnes de sensibilisa-	
	tion en santé publique	73
3.7	Contrôle des infectés à haut risque	77
3.7.1	Introduction	77
3.7.2	Contrôlabilité du modèle par ses coefficients	78
3.7.3	Impact de l'effort requis pour le contrôle des infectés à haut risque sur l'évolution de l'infection du VIH-SIDA .	82
3.8	Conclusion	83

3.1 Introduction

Beaucoup de modèles mathématiques ont été conçus et utilisés pour étudier l'impact des stratégies de contrôle préventives sur la diffusion de VIH/SIDA dans une population donnée (cf. [75, 79, 56, 101, 116, 66, 14, 11, 76, 13, 17, 48], etc.).

Certains de ces modèles ont montré qu'un changement de comportement est nécessaire pour empêcher la diffusion du VIH-SIDA, même en présence d'un vaccin et/ou d'un traitement (voir, par exemple [16, 19, 18, 37]). Dans [16], **Anderson** prévoit une transmission très rapide du VIH quand les individus infectés se donnent à des comportements risqués. **Smith** et **Blower (2004)** ont rapporté dans [105] qu'un vaccin réduira la transmission du VIH s'il cause une réduction de 1.5 \log_{10} copies/mL ou plus dans la charge virale et si les comportements risqués n'augmentent pas.

Les études mentionnées ci-dessus ont tendance à mettre l'accent sur l'utilisation d'interventions pharmaceutiques (comme le vaccin et les ARV), qui ne sont pas aisé-

ment et largement disponibles (particulièrement dans les pays en développement), qui constituent la zone la plus endémique. Ainsi, il est donc instructif d'étudier les modèles qui se concentrent sur des interventions non-pharmaceutiques, comme les campagnes de sensibilisation en santé publique. Quelques modèles, comme ceux développés dans [115, 114, 18, 82] ont étudié l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique sur la dynamique de la transmission du VIH-SIDA dans une population donnée.

Le but de ce chapitre est d'étendre certains de ces modèles mentionnés ci-dessus, en concevant et analysant un nouveau modèle, pour la transmission horizontale du VIH au Mali, qui incorpore le rôle des campagnes de sensibilisation en santé publique. Nous divisons pour cela la population en deux classes. La première classe que nous appelons "classe à haut risque comportemental" regroupe tous les individus qui adoptent des comportements très risqués. La deuxième classe appelé "classe à faible risque comportemental" regroupe les individus qui ont pris conscience de la gravité de l'infection grâce aux campagnes de sensibilisation en santé publique. Chacune des classes est composée d'individus susceptibles et d'individus infectés.

Dans la Section 3.2, nous développerons le modèle mathématique suivant les définitions données dans cette section. Dans la Section 3.3, nous montrerons que le modèle ainsi développé est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé. L'Analyse mathématique et numérique du modèle (3.3.5) est étudiée dans la Section 3.4. Dans la Section 3.5, nous étudions le modèle (3.3.5) dans le cas où on suppose qu'il n'y a pas de campagne de sensibilisation en santé publique. Nous évaluons l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique dans la transmission du VIH-SIDA dans la Section 3.6. Dans la Section 3.7 nous faisons une étude afin de contrôler les infectés à comportements très risqués.

3.2 Elaboration du modèle

Nous commençons par adopter dans notre modèle des définitions opérationnelles.

Definition 3.2.1. On appellera **contact adéquat** tout contact à l'issue duquel l'infection est effectivement déclarée.

Definition 3.2.2. Un **susceptible** est un individu de la population qui n'est ni malade, ni immunisé contre la maladie et qui, suite à un contact dit adéquat avec un individu malade, est susceptible de contracter la maladie.

Definition 3.2.3. Un individu est dit **infectieux** s'il est infecté par le virus de la maladie et s'il peut transmettre la maladie à un susceptible par un contact adéquat.

Remarque 3.2.4. Dans le modèle que nous proposons tout infecté est considéré comme infectieux.

La population totale au temps t notée par $N(t)$ est subdivisée de la manière suivante : individus susceptibles à haut risque comportemental ($S_h(t)$), individus susceptibles à faible risque comportemental ($S_f(t)$), individus à haut risque comportemental dont l'infection est à la phase primo-infection ($I_h^1(t)$), individus à faible risque comportemental dont l'infection est à la phase primo-infection ($I_f^1(t)$), individus à haut risque comportemental dont l'infection est à la phase asymptomatique ($I_h^2(t)$), individus à faible risque comportemental dont l'infection est à la phase asymptomatique ($I_f^2(t)$), individus à haut risque comportemental dont l'infection est à la phase SIDA ($I_h^3(t)$), individus à faible risque comportemental dont l'infection est à la phase SIDA ($I_f^3(t)$). La taille totale de la population à chaque instant t est :

$$N(t) = S_h(t) + S_f(t) + I_h^1(t) + I_f^1(t) + I_h^2(t) + I_f^2(t) + I_h^3(t) + I_f^3(t) \quad (3.2.1)$$

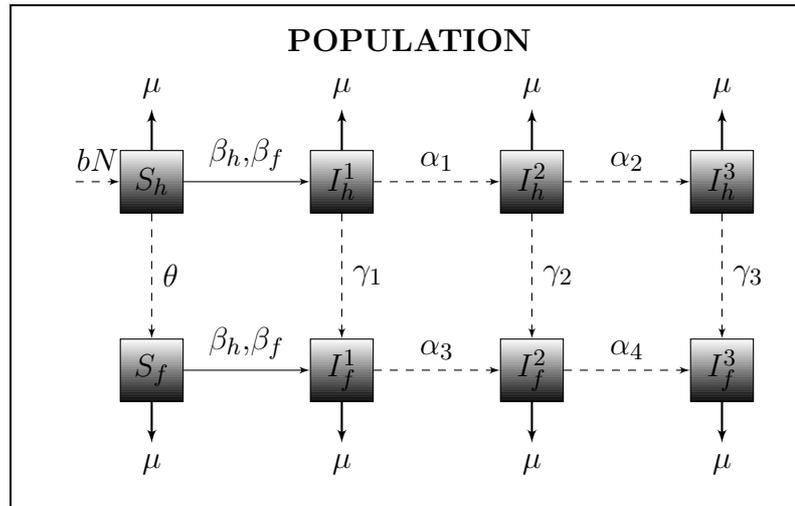


FIGURE 3.1 – Une représentation compartimentale du modèle mathématique de transmission du VIH-SIDA. La flèche courte en pointillé indique le flux des individus qui entrent dans le compartiment S_h . Les flèches courtes en trait plein indiquent les individus qui quittent la population suite à une mort naturelle. Les flèches longues en trait plein indiquent les susceptibles qui sont infectés et qui passent dans les compartiments des infectés. Les flèches longues en pointillés indiquent les différentes transitions: des susceptibles de S_h vers S_f , ensuite des infectés dans leur différents compartiments.

3.2 Elaboration du modèle

Nous résumons dans les tableaux 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, les variables et paramètres qui décriront notre modèle.

Variables	Description
N	Population sexuellement active.
S_h	Individus susceptibles à haut risque .
S_f	Individus susceptibles à faible risque.
I_h^1	Individus à haut risque à la phase primo-infection.
I_f^1	Individus à faible risque à la phase primo-infection.
I_h^2	Individus à haut risque à la phase asymptomatique.
I_f^2	Individus à faible risque à la phase asymptomatique.
I_h^3	Individus à haut risque à la phase SIDA.
I_f^3	Individus à faible risque à la phase SIDA.

TABLE 3.1 – Descriptions des variables

Paramètres	Description biologique
α_1	Taux de transfert de la primo-infection à la phase asymptomatique.
α_2	Taux de transfert de la phase asymptomatique à la phase SIDA.

TABLE 3.2 – Paramètres spécifiques à la classe à haut risque comportemental

Paramètres	Description biologique
κ	Probabilité de réduction de la contamination des susceptibles.
α_3	Taux de transfert de la primo-infection à la phase asymptomatique.
α_4	Taux de transfert de la phase asymptomatique à la phase SIDA.

TABLE 3.3 – Paramètres spécifiques à la classe à faible risque comportemental

Paramètres.	Description biologique
θ	Taux de transfert des susceptibles de S_h vers S_f .
μ	Taux de mortalité naturelle.
γ_1	Taux de transfert des individus de I_h^1 vers I_f^1 .
γ_2	Taux de transfert des individus de I_h^2 vers I_f^2 .
γ_3	Taux de transfert des individus de I_h^3 vers I_f^3 .
c_h	Taux de contact par unité de temps d'un infectieux de la classe à haut risque sur un susceptible.
η_h	Probabilité de contamination d'un susceptible par un individu de la classe à haut risque compartimental .
c_f	Taux de contact par unité de temps d'un infectieux de la classe à faible risque sur un susceptible.
η_f	Probabilité de contamination d'un susceptible par un individu de la classe à faible risque compartimental.

TABLE 3.4 – Paramètres communs aux deux classes

3.2.1 Les hypothèses

(H1) : on suppose un recrutement des individus ayant atteint 15 ans dans le compartiment S_h avec une proportion bN à chaque instant t .

(H2) : le seul mode de transmission du virus est la transmission horizontale.

(H3) : tout individu est supposé être un susceptible à haut risque avant son recrutement dans le compartiment S_h .

(H4) : on néglige le taux de mortalité induite par le VIH-SIDA.

(H5) : les probabilités κ , η_h et η_f sont dans l'intervalle $[0, 1]$, les paramètres b , μ , θ , α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , γ_1 , γ_2 , γ_3 , c_h , c_f sont supposés être positifs ou nuls.

(H6) : On suppose que $\eta_h > \eta_f$ et $c_h > c_f$.

3.2.2 Interaction entre susceptibles et infectés

Le modèle représenté par la Figure 3.1 est composé de 8 compartiments.

Il présente 2 compartiments de susceptibles :

1- le compartiment S_h représente le compartiment des individus susceptibles à haut risque comportemental. Les individus dans la population ayant atteint 15 ans entrent avec une proportion bN . Il en sort les individus susceptibles qui sont sensibilisés par rapport à la diffusion du VIH-SIDA avec une proportion θS_h pour entrer dans le compartiment S_f . Il en sort aussi les individus qui meurent avec une proportion qui est de μS_h et aussi ceux qui sont infectés par transmission horizontale avec un taux de transmission β_h ou β_f . Ces derniers deviennent infectés et entrent dans le compartiment I_h^1 .

2- Le compartiment S_f représente les individus susceptibles à faible risque comportemental. Dans ce compartiment, entrent les individus issus du compartiment S_h avec une proportion θS_h et il en sortent les susceptibles qui meurent avec une proportion μS_f . Dans le flux de sortie, il y a aussi les individus infectés avec un taux de transmission β_h ou β_f . Ces derniers deviennent infectés et entrent dans le compartiment I_f^1 .

Nous avons 6 compartiments d'infectés :

3- le compartiment I_h^1 (resp. I_f^1) représente les individus à la phase primo-infection appartenant à la classe à haut (resp. à faible) risque comportemental. L'entrée de ce

compartiment est caractérisé par les individus de S_h (resp. S_f) qui ont été infecté suivant le taux β_h ou β_f . Il entre aussi dans I_f^1 , la proportion $\gamma_1 I_h^1$. La sortie est constituée d'une part, par la mortalité μI_h^1 (resp. μI_f^1) et d'autre part par l'évolution vers le compartiment I_h^2 (resp. I_f^2) avec une proportion $\alpha_1 I_h^1$ (resp. $\alpha_3 I_f^1$) ou vers le compartiment I_f^1 avec une proportion $\gamma_1 I_h^1$ s'ils sont sensibilisés par rapport à la diffusion du VIH-SIDA.

4- Le compartiment I_h^2 (resp. I_f^2) représente les individus à la phase asymptomatique de l'infection appartenant à la classe à haut (resp. à faible) risque comportemental. L'entrée de ce compartiment est caractérisé par une entrée $\alpha_1 I_h^1$ (resp. $\alpha_3 I_f^1$ ou $\gamma_2 I_h^2$) et une sortie qui est composée d'une part, par une mortalité μI_h^2 (resp. μI_f^2) et d'autre part par l'évolution vers le compartiment I_h^3 (resp. I_f^3) avec une proportion $\alpha_2 I_h^2$ (resp. $\alpha_4 I_f^2$) ou vers le compartiment I_f^2 avec une proportion $\gamma_2 I_h^2$ s'ils sont sensibilisés par rapport à la diffusion du VIH-SIDA.

5- Le compartiment I_h^3 (resp. I_f^3) représente les individus à la phase SIDA appartenant à la classe à haut (resp. à faible) risque comportemental. L'entrée de ce compartiment est caractérisée par une entrée $\alpha_2 I_h^2$ (resp. $\alpha_4 I_f^2$ ou $\gamma_3 I_h^3$) et une sortie qui est composée d'une part, par une mortalité μI_h^3 (resp. μI_f^3) et d'autre part par l'évolution vers le compartiment I_f^3 avec une proportion $\gamma_3 I_h^3$ s'ils sont sensibilisés par rapport à la diffusion du VIH-SIDA.

3.2.3 Force d'infection

Nous définissons la force d'infection des infectés de la classe à haut (resp. à faible) risque comportemental aux susceptibles S_h ou S_f , K_h (resp. K_f), comme suit :

$$K_h = \beta_h \frac{I_h^1 + I_h^2 + I_h^3}{N} \quad (3.2.2a)$$

$$K_f = \beta_f \frac{I_f^1 + I_f^2 + I_f^3}{N}. \quad (3.2.2b)$$

En effet, nous commençons par rappeler que c_h (resp c_f) est le nombre moyen de contacts suffisants d'un infecté de la classe à haut (resp. à faible) risque comportemental sur les susceptibles S_h ou S_f par unité de temps. En supposant que c_h (resp. c_f) ne dépend pas de la taille de la population et ne varie pas avec le temps alors la quantité $c_h \frac{I_h^1 + I_h^2 + I_h^3}{N}$ (resp. $c_f \frac{I_f^1 + I_f^2 + I_f^3}{N}$) est le nombre moyen de contacts avec les infectés

de la classe à haut (resp. à faible) risque comportemental par unité de temps pour un susceptible S_h ou S_f .

Comme $c_h \frac{I_h^1 + I_h^2 + I_h^3}{N}$ représente le nombre moyen de contacts avec les infectés de la classe à haut risque comportemental par unité de temps pour un susceptible S_h ou S_f , avec une probabilité de contamination η_h , alors K_h s'écrit :

$$K_h = c_h \eta_h \frac{I_h^1 + I_h^2 + I_h^3}{N}.$$

De même comme $c_f \frac{I_f^1 + I_f^2 + I_f^3}{N}$ représente le nombre moyen de contacts avec les infectés de la classe à faible risque comportemental par unité de temps pour un susceptible S_h ou S_f , avec une probabilité de contamination η_f , alors K_f s'écrit :

$$K_f = c_f \eta_f \frac{I_f^1 + I_f^2 + I_f^3}{N}.$$

En posant $\beta_h = c_h \eta_h$ (resp. $\beta_f = c_f \eta_f$) le taux de transmission des infectieux de la classe à haut (resp. à faible) risque comportemental aux susceptibles S_h ou S_f alors on en déduit aisément les forces d'infection K_h et K_f comme suit :

$$K_h = c_h \eta_h \frac{I_h^1 + I_h^2 + I_h^3}{N} = \beta_h \frac{I_h^1 + I_h^2 + I_h^3}{N} \quad (3.2.3a)$$

$$K_f = c_f \eta_f \frac{I_f^1 + I_f^2 + I_f^3}{N} = \beta_f \frac{I_f^1 + I_f^2 + I_f^3}{N}. \quad (3.2.3b)$$

Par conséquent,

- Les susceptibles S_h infectés par unité de temps valent $(K_h + K_f)S_h$
- Les susceptibles S_f infectés par unité de temps valent $\kappa(K_h + K_f)S_f$.

3.2.4 Modèle

En faisant un bilan de masse à travers les compartiments, nous écrivons les équations décrivant la propagation du VIH-SIDA dans la population sous la forme :

$$\frac{dS_h}{dt} = bN - S_h(K_h + K_f) - (\mu + \theta)S_h \quad (3.2.4a)$$

$$\frac{dI_h^1}{dt} = S_h(K_h + K_f) - (\mu + \alpha_1 + \gamma_1)I_h^1 \quad (3.2.4b)$$

$$\frac{dI_h^2}{dt} = \alpha_1 I_h^1 - (\mu + \alpha_2 + \gamma_2)I_h^2 \quad (3.2.4c)$$

$$\frac{dI_h^3}{dt} = \alpha_2 I_h^2 - (\mu + \gamma_3)I_h^3 \quad (3.2.4d)$$

$$\frac{dS_f}{dt} = \theta S_h - S_f \kappa(K_h + K_f) - \mu S_f \quad (3.2.4e)$$

$$\frac{dI_f^1}{dt} = S_f \kappa(K_h + K_f) - (\mu + \alpha_3)I_f^1 + \gamma_1 I_h^1 \quad (3.2.4f)$$

$$\frac{dI_f^2}{dt} = \alpha_3 I_f^1 - (\mu + \alpha_4)I_f^2 + \gamma_2 I_h^2 \quad (3.2.4g)$$

$$\frac{dI_f^3}{dt} = \alpha_4 I_f^2 - \mu I_f^3 + \gamma_3 I_h^3 \quad (3.2.4h)$$

En additionnant les équations (3.2.4), nous obtenons l'équation pour la population totale :

$$\frac{dN}{dt} = (b - \mu)N. \quad (3.2.5)$$

Le modèle (3.2.4) est une extension des modèles développés dans [115, 114, 18, 82] en ce sens que :

1- dans les modèles développés dans [115, 18], les campagnes de sensibilisation en santé publique concernent seulement les individus susceptibles. Dans le modèle (3.2.4), les campagnes de sensibilisation en santé publique concernent toute la population (susceptibles et infectés).

2- Dans [115, 114, 18, 82] pour chaque classe, les individus infectés sont divisés en deux compartiments : individus infectés par le VIH, et individus malades du SIDA. Dans le modèle (3.2.4), nous prenons en compte les différentes phases de l'évolution du VIH-SIDA selon le classement du CDC. En effet nous divisons dans chaque classe les individus infectés en trois compartiments : compartiment des individus à la phase primo-infection, compartiment des individus à la phase asymptomatique et compartiment des

individus à la phase SIDA.

Le fait de diviser la population totale en deux classes et les individus infectieux de chaque classe en trois phases est une bonne approximation de la réalité du point de vue épidémiologique et clinique du VIH-SIDA.

3.3 Existence de solutions

Pour montrer que le modèle (3.2.4) est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé, nous commençons par le réécrire en termes de proportions. Ainsi, nous effectuons les changements de variables suivants :

$$\begin{aligned}
 s_h &= \frac{S_h}{N}, & s_f &= \frac{S_f}{N} \\
 i_h^1 &= \frac{I_h^1}{N}, & i_h^2 &= \frac{I_h^2}{N}, & i_h^3 &= \frac{I_h^3}{N} \\
 i_f^1 &= \frac{I_f^1}{N}, & i_f^2 &= \frac{I_f^2}{N}, & i_f^3 &= \frac{I_f^3}{N}.
 \end{aligned} \tag{3.3.1}$$

de sorte que :

$$s_h + i_h^1 + i_h^2 + i_h^3 + s_f + i_f^1 + i_f^2 + i_f^3 = 1. \tag{3.3.2}$$

En utilisant ce qui précède, les taux d'infection (3.2.2) deviennent :

$$k_h = \beta_h (i_h^1 + i_h^2 + i_h^3) \tag{3.3.3a}$$

$$k_f = \beta_f (i_f^1 + i_f^2 + i_f^3). \tag{3.3.3b}$$

Si nous introduisons les paramètres suivants

$$\begin{aligned}
 \phi_1 &= b + \theta, & \phi_2 &= b + \alpha_1 + \gamma_1, & \phi_3 &= b + \alpha_2 + \gamma_2 \\
 \phi_4 &= b + \gamma_3, & \phi_5 &= b + \alpha_3, & \phi_6 &= b + \alpha_4,
 \end{aligned} \tag{3.3.4}$$

alors les équations de (3.2.4) deviennent :

$$\frac{ds_h}{dt} = b - s_h(k_h + k_f) - \phi_1 s_h \tag{3.3.5a}$$

$$\frac{di_h^1}{dt} = s_h(k_h + k_f) - \phi_2 i_h^1 \tag{3.3.5b}$$

$$\frac{di_h^2}{dt} = \alpha_1 i_h^1 - \phi_3 i_h^2 \tag{3.3.5c}$$

$$\frac{di_h^3}{dt} = \alpha_2 i_h^2 - \phi_4 i_h^3 \tag{3.3.5d}$$

$$\frac{ds_f}{dt} = \theta s_h - s_f \kappa(k_h + k_f) - b s_f \tag{3.3.5e}$$

$$\frac{di_f^1}{dt} = s_f \kappa(k_h + k_f) - \phi_5 i_f^1 + \gamma_1 i_h^1 \tag{3.3.5f}$$

$$\frac{di_f^2}{dt} = \alpha_3 i_f^1 - \phi_6 i_f^2 + \gamma_2 i_h^2 \tag{3.3.5g}$$

$$\frac{di_f^3}{dt} = \alpha_4 i_f^2 - b i_f^3 + \gamma_3 i_h^3 \tag{3.3.5h}$$

Nous supposons que les conditions initiales appartiennent à Ω où

$$\Omega = \left\{ \left(s_h, i_h^1, i_h^2, i_h^3, s_f, i_f^1, i_f^2, i_f^3 \in [0, 1]^8 \mid 0 \leq s_h + i_h^1 + i_h^2 + i_h^3 + s_f + i_f^1 + i_f^2 + i_f^3 \leq 1 \right) \right\}. \tag{3.3.6}$$

Maintenant nous pouvons énoncer le résultat suivant :

Théorème 3.3.1. *Pour toute condition initiale dans Ω , le système possède une unique solution globalement définie et qui reste dans Ω pour tout temps $t \geq 0$.*

Avant de donner la preuve de ce théorème, nous allons donner un résultat technique que nous utiliserons dans la suite.

Lemme 3.3.2. Soit $x(t)$, $a(t)$ et $y(t)$ trois fonctions du temps, si

$$\frac{dx}{dt}(t) - a(t)x(t) = y(t) \quad (3.3.7)$$

avec $y(t) \geq 0 \quad \forall t > 0$ et $x(0) \geq 0$ alors toute solution $x(t)$ de (3.3.7) est positive pour tout $t > 0$.

Preuve

Pour montrer la positivité des solutions de (3.3.7), multiplions l'équation (3.3.7) par :

$$e^{\left(-\int_0^t a(s)ds\right)}.$$

Alors on a :

$$e^{\left(-\int_0^t a(s)ds\right)} \left[\frac{dx}{dt}(t) - a(t)x(t) \right] = e^{\left(-\int_0^t a(s)ds\right)} y(t).$$

D'où

$$\frac{d}{dt} \left[e^{\left(-\int_0^t a(s)ds\right)} x(t) \right] = e^{\left(-\int_0^t a(s)ds\right)} y(t). \quad (3.3.8)$$

Intégrons l'équation (3.3.8) entre 0 et t ; alors

$$e^{\left(-\int_0^t a(s)ds\right)} x(t) - x(0) = \int_0^t e^{\left(-\int_0^s a(u)du\right)} y(s) ds. \quad (3.3.9)$$

En multipliant (3.3.9) par :

$$e^{\left(\int_0^t a(s)ds\right)},$$

il vient

$$x(t) = e^{\left(\int_0^t a(s)ds\right)} x(0) + \int_0^t e^{\left(\int_s^t a(u)du\right)} y(s) ds. \quad (3.3.10)$$

Posons

$$A(t) = \left(\int_0^t a(s) ds \right)$$

alors (3.3.10) devient

$$x(t) = e^{A(t)} x(0) + \int_0^t e^{A(t-s)} y(s) ds$$

ou encore

$$x(t) = e^{A(t)} \left[x(0) + \int_0^t e^{-A(s)} y(s) ds \right]. \quad (3.3.11)$$

Nous venons donc de construire une solution positive pour (3.3.7).

Nous réécrivons le système (3.3.5) sous la forme

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x), \quad i = 1, \dots, 8. \quad (3.3.12)$$

Maintenant nous allons donner la preuve du Théorème 3.3.1.

Preuve

Etape 1 : existence locale des solutions.

L'existence locale des solutions découle directement de la régularité de la fonction $f = (f_1, \dots, f_8)$ qui est de classe C^1 dans Ω .

Etape 2 : nous allons montrer que Ω est positivement invariant.

A- $s_h(t) \geq 0, i_h^1(t) \geq 0, i_h^2(t) \geq 0, i_h^3(t) \geq 0, s_f(t) \geq 0, i_f^1(t) \geq 0, i_f^2(t) \geq 0, i_f^3(t) \geq 0$
pour tout $t \geq 0$.

Supposons qu'il existe $t_0 \in [0, T]$ tel que pour tout $0 \leq t < t_0$, $i_h^1(t) \geq 0$ et $i_f^1(t) \geq 0$ et réécrivons les équations (3.3.5a), (3.3.5c), (3.3.5d), (3.3.5e), (3.3.5g), (3.3.5h) sous la forme :

$$\frac{ds_h}{dt} + s_h(k_h + k_f + \phi_1) = b \quad (3.3.13a)$$

$$\frac{di_h^2}{dt} + \phi_3 i_h^2 = \alpha_1 i_h^1 \quad (3.3.13b)$$

$$\frac{di_h^3}{dt} + \phi_4 i_h^3 = \alpha_2 i_h^2 \quad (3.3.13c)$$

$$\frac{ds_f}{dt} + s_f(k_h + k_f + b) = \theta s_h \quad (3.3.13d)$$

$$\frac{di_f^2}{dt} + \phi_6 i_f^2 = \gamma_2 i_h^2 + \alpha_3 i_f^1 \quad (3.3.13e)$$

$$\frac{di_f^3}{dt} + b i_f^3 = \gamma_3 i_h^3 + \alpha_4 i_f^2 \quad (3.3.13f)$$

D'après le Lemme 3.3.2, $i_h^2(t) \geq 0$, $i_h^3(t) \geq 0$, $i_f^2(t) \geq 0$, $i_f^3(t) \geq 0$, $s_h(t) \geq 0$ et $s_f(t) \geq 0$ pour $0 \leq t < t_0$.

Nous démontrons ensuite que $i_h^1(t)$ et $i_f^1(t)$ restent positives pour tout $t > 0$.

Procédons par contradiction :

Supposons que $i_h^1(t)$ et $i_f^1(t)$ sont positives pour $0 \leq t < t_0$ et $i_h^1(t_0) = i_f^1(t_0) = 0$.

Cela signifie que $\frac{d}{dt}i_h^1(t_0) \leq 0$ et $\frac{d}{dt}i_f^1(t_0) \leq 0$. En considérant les équations (3.3.13) au temps $t = t_0$, on a :

$$\frac{di_h^2(t_0)}{dt} + \phi_3 i_h^2(t_0) = 0 \quad (3.3.14a)$$

$$\frac{di_h^3(t_0)}{dt} + \phi_4 i_h^3(t_0) = \alpha_2 i_h^2(t_0) \quad (3.3.14b)$$

$$\frac{di_f^2(t_0)}{dt} + \phi_6 i_f^2(t_0) = \gamma_2 i_h^2(t_0) \quad (3.3.14c)$$

$$\frac{di_f^3(t_0)}{dt} + b i_f^3(t_0) = \gamma_3 i_h^3(t_0) + \alpha_4 i_f^2(t_0) \quad (3.3.14d)$$

$$\frac{ds_h(t_0)}{dt} + s_h(t_0) (k_h(t_0) + k_f(t_0) + \phi_1) = b \quad (3.3.14e)$$

$$\frac{ds_f(t_0)}{dt} + s_f(t_0) (k_h(t_0) + k_f(t_0) + b) = \theta s_h(t_0). \quad (3.3.14f)$$

Toujours d'après le Lemme 3.3.2, $i_h^2(t) \geq 0$, $i_h^3(t) \geq 0$, $i_f^2(t) \geq 0$, $i_f^3(t) \geq 0$, $s_h(t) \geq 0$ et $s_f(t) \geq 0$ pour $t = t_0$.

Maintenant nous considérons les équations (3.3.5b) et (3.3.5f) au temps $t = t_0$

$$\frac{di_h^1(t_0)}{dt} = s_h(t_0) (k_h(t_0) + k_f(t_0)) \geq 0 \quad (3.3.15)$$

$$\frac{di_f^1(t_0)}{dt} = s_f(t_0) (k_h(t_0) + k_f(t_0)) \geq 0 \quad (3.3.16)$$

D'où une contradiction, par conséquent i_h^1 et i_f^1 restent positives pour tout $t > 0$.

B- L'identité suivante est vérifiée :

$$s_h(t) + i_h^1(t) + i_h^2(t) + i_h^3(t) + s_f(t) + i_f^1(t) + i_f^2(t) + i_f^3(t) = 1, \quad \text{pour tout } t > 0.$$

En faisant la somme des équations (3.3.5), nous obtenons :

$$\frac{d}{dt} [s_h(t) + i_h^1(t) + i_h^2(t) + i_h^3(t) + s_f(t) + i_f^1(t) + i_f^2(t) + i_f^3(t)] = 0 \quad (3.3.17)$$

Intégrons (3.3.17) entre 0 et t , il vient :

$$\begin{aligned} & [s_h(t) + i_h^1(t) + i_h^2(t) + i_h^3(t) + s_f(t) + i_f^1(t) + i_f^2(t) + i_f^3(t)] \\ & - [s_h(0) + i_h^1(0) + i_h^2(0) + i_h^3(0) + s_f(0) + i_f^1(0) + i_f^2(0) + i_f^3(0)] = 0. \end{aligned}$$

Ainsi si la condition initiale vérifie

$$s_h(0) + i_h^1(0) + i_h^2(0) + i_h^3(0) + s_f(0) + i_f^1(0) + i_f^2(0) + i_f^3(0) = 1,$$

alors la relation

$$s_h(t) + i_h^1(t) + i_h^2(t) + i_h^3(t) + s_f(t) + i_f^1(t) + i_f^2(t) + i_f^3(t) = 1,$$

sera vérifiée pour tout $t > 0$.

Cette deuxième étape montre que les solutions sont bornées pour tout $t \geq 0$. Nous pouvons conclure que les solutions du modèle existent globalement dans Ω .

3.4 Analyse du modèle (3.3.5)

3.4.1 Introduction

Dans cette section, nous analysons l'existence et la stabilité d'équilibres pour le modèle (3.3.5) donné dans la Section 3.2. Nous faisons d'abord un rappel : considérons une maladie modélisée par une équation différentielle de la forme

$$\frac{dx_i}{dt}(t) = f_i(x), \quad x_i(0) = c_i \geq 0 \quad (3.4.1)$$

avec $i=1, \dots, n$ où $x = (x_1, \dots, x_n)^t$.

Definition 3.4.1. L'état x_e est appelé **état d'équilibre** ou **point d'équilibre** pour le système (3.4.1), si lorsque $x(t_0) = x_e$ alors $x(t) = x_e$ pour tout $t \geq t_0$.

Definition 3.4.2. (Point d'équilibre endémique)

Un point d'équilibre endémique est une solution d'équilibre où la maladie persiste dans la population.

Definition 3.4.3. (Point d'équilibre sans maladie)

Un point d'équilibre sans maladie couramment appelé DFE (Disease-Free Equilibrium) est un point d'équilibre où il n'y a pas de maladie dans la population.

Afin de contrôler l'évolution du VIH-SIDA, nous allons rechercher des conditions sur les paramètres du modèle qui garantiront l'existence d'une DFE globalement stable et la non existence d'un état d'équilibre endémique stable.

3.4.2 Point d'équilibre sans maladie

Il y aura absence de maladie dans la population si les proportions $i_h^1, i_h^2, i_h^3, i_f^1, i_f^2$ et i_f^3 sont nulles. Soit x_{dfe} (resp. X_{dfe}) le point d'équilibre avec les variables en proportion (resp. d'origine) d'individus pour le modèle (3.3.5) (resp. (3.2.4)). Le théorème suivant nous donne l'existence et l'unicité de ce point. Etant donné que les modèles (3.2.4) et (3.3.5) sont équivalents, alors x_{dfe} et X_{dfe} le sont aussi.

Théorème 3.4.4. *Le modèle du VIH-SIDA (3.2.4) ou (3.3.5) possède un unique point d'équilibre sans maladie dans Ω où*

$$x_{dfe} = (s_h^*, 0, 0, 0, s_f^*, 0, 0, 0) \quad (3.4.2a)$$

$$X_{dfe} = (S_h^*, 0, 0, 0, S_f^*, 0, 0, 0) \quad (3.4.2b)$$

et

$$s_h^* = \frac{b}{\phi_1}, \quad s_f^* = \frac{\theta}{\phi_1} \quad (3.4.3a)$$

$$S_h^* = s_h^* N^*, \quad S_f^* = s_f^* N^*. \quad (3.4.3b)$$

Preuve

Soit x_{dfe} un point d'équilibre sans maladie pour le modèle (3.3.5). Il n'y a pas de maladie dans la population si $i_h^1 = i_h^2 = i_h^3 = i_f^1 = i_f^2 = i_f^3 = 0$. Si nous substituons ces valeurs nulles dans les équations d'équilibre, $f_i = 0, i=1, \dots, 8$, nous trouvons que l'unique point d'équilibre pour s_h dans Ω à partir de l'équation (4.3.7) est s_h^* , l'unique point d'équilibre pour s_f dans Ω à partir de l'équation (3.3.5e) est s_f^* . Par conséquent, l'unique point d'équilibre sur Ω est x_{dfe} .

Soit X_{dfe} le point d'équilibre avec les variables d'origine pour le modèle (3.2.4). En substituant x_{dfe} dans l'équation (3.3.1), on obtient :

$$X_{dfe} = (S_h, I_h^1, I_h^2, I_h^3, S_f, I_f^1, I_f^2, I_f^3) = (S_h^*, 0, 0, 0, S_f^*, 0, 0, 0),$$

où

$$S_h^* = s_h^* N^*, \quad \text{et} \quad S_f^* = s_f^* N^*.$$

3.4.3 Stabilité locale du point d'équilibre sans maladie

En utilisant la méthode de Van den Driessche et Watmough (voir Section A.2), les matrices F , pour le taux d'apparition de nouveaux cas d'infections dans les compartiments des infectieux, et V , pour le taux de transfert des individus à l'intérieur et à l'extérieur des compartiments des infectieux par tout autre moyen sont respectivement données par :

$$F = \begin{bmatrix} \beta_h s_h^* & \beta_h s_h^* & \beta_h s_h^* & \beta_f s_h^* & \beta_f s_h^* & \beta_f s_h^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_h s_f^* & \beta_h s_f^* & \beta_h s_f^* & \beta_f s_f^* & \beta_f s_f^* & \beta_f s_f^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

et

$$V = \begin{bmatrix} \phi_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_1 & \phi_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_2 & \phi_4 & 0 & 0 & 0 \\ -\gamma_1 & 0 & 0 & \phi_5 & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma_2 & 0 & -\alpha_3 & \phi_6 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_3 & 0 & -\alpha_4 & b \end{bmatrix}.$$

La matrice de la nouvelle génération est définie par :

$$K = FV^{-1} = \frac{1}{M_7} \begin{bmatrix} M_1 b & M_2 b & M_3 b & M_4 b & M_5 b & M_6 b \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ M_1 \kappa \theta & M_2 \kappa \theta & M_3 \kappa \theta & M_4 \kappa \theta & M_5 \kappa \theta & M_6 \kappa \theta \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

où $M_1, M_2, M_3, M_4, M_5, M_6$ et M_7 sont définies par les équations de (3.4.4).

$$\begin{aligned} M_1 &= \beta_h b \phi_3 \phi_4 \phi_5 \phi_6 + \alpha_1 \beta_h b \phi_4 \phi_5 \phi_6 + \beta_h \alpha_1 \alpha_2 b \phi_5 \phi_6 \\ &+ \beta_f \gamma_1 b \phi_3 \phi_4 \phi_6 + \beta_f \gamma_2 \alpha_1 b \phi_4 \phi_5 + \beta_f \alpha_3 \gamma_1 b \phi_3 \phi_4 \end{aligned} \quad (3.4.4a)$$

$$\begin{aligned} M_2 &= \beta_h b \phi_2 \phi_4 \phi_5 \phi_6 + \beta_h \alpha_2 b \phi_2 \phi_5 \phi_6 + \beta_f \gamma_2 b \phi_2 \phi_4 \phi_5 \\ &+ \beta_f \gamma_3 \alpha_2 \phi_2 \phi_5 \phi_6 + \beta_f \alpha_4 \gamma_2 \phi_2 \phi_4 \phi_5 \end{aligned} \quad (3.4.4b)$$

$$M_3 = \beta_h b \phi_2 \phi_3 \phi_5 \phi_6 + \beta_f \gamma_3 \phi_2 \phi_3 \phi_5 \phi_6 \quad (3.4.4c)$$

$$M_4 = \beta_f b \phi_2 \phi_3 \phi_4 \phi_6 + \beta_f \alpha_3 b \phi_2 \phi_3 \phi_4 + \beta_f \alpha_3 \alpha_4 \phi_2 \phi_3 \phi_4 \quad (3.4.4d)$$

$$M_5 = \beta_f b \phi_2 \phi_3 \phi_4 \phi_5 + \beta_f \alpha_4 \phi_2 \phi_3 \phi_4 \phi_5 \quad (3.4.4e)$$

$$M_6 = \beta_f \phi_2 \phi_3 \phi_4 \phi_5 \phi_6 \quad (3.4.4f)$$

$$M_7 = b \phi_1 \phi_2 \phi_3 \phi_4 \phi_5 \phi_6 \quad (3.4.4g)$$

La valeur de R_0 est mathématiquement définie comme étant le rayon spectral de K (voir Section A.2). Par conséquent, nous pouvons énoncer la proposition suivante :

Proposition 3.4.5. *Le nombre de reproduction de base pour le modèle du VIH-SIDA (3.3.5) est explicitement donné par la formule (3.4.5) où M_1, M_4 et M_7 sont respectivement définies par les équations (3.4.4a), (3.4.4d) et (3.4.4g) :*

$$R_0 = \rho(K) = \frac{bM_1 + \kappa\theta M_4}{M_7} \quad (3.4.5)$$

Biologiquement, le nombre de reproduction de base R_0 mesure le nombre moyen de nouveaux cas d'infection générés par une seule personne infectée dans une population où les campagnes en santé publique sont utilisées comme une stratégie de contrôle de l'infection.

En utilisant le Théorème A.2.1 de la Section A.2, nous avons le résultat suivant.

Théorème 3.4.6. *Le point d'équilibre sans maladie x_{df_e} du modèle (3.3.5) est localement et asymptotiquement stable si $R_0 < 1$ et devient instable si $R_0 > 1$.*

Le Théorème 3.4.6 implique que pour toute condition initiale proche de l'équilibre sans maladie x_{df_e} , si $R_0 < 1$ l'infection du VIH disparaîtra de la population. Pour s'assurer que l'élimination de l'infection du VIH dans la population soit indépendante de

la condition initiale , nous allons montrer que le point d'équilibre sans maladie x_{dfe} est globalement et asymptotiquement stable (GAS).

3.4.4 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie

La stabilité globale du point d'équilibre sans maladie, x_{dfe} , est gouvernée par le nombre de reproduction de base R_0 . Le théorème suivant confirme ce résultat.

Théorème 3.4.7. *Pour le système (3.3.5), si $R_0 < 1$ alors le DFE est globalement asymptotiquement stable.*

Preuve

Nous utilisons une fonction de Lyapunov V (Section A.3). Nous montrons que la dérivée de cette fonction de Lyapunov est négative le long des trajectoires.

Nous commençons par réécrire le système (3.3.5) sous la forme

$$\frac{dx_1}{dt} = -b + (b\phi_1^{-1} - x_1)(k_h + k_f) + \phi_1(b\phi_1^{-1} - x_1) \quad (3.4.6a)$$

$$\frac{di_h^1}{dt} = (b\phi_1^{-1} - x_1)(k_h + k_f) - \phi_2 i_h^1 \quad (3.4.6b)$$

$$\frac{di_h^2}{dt} = \alpha_1 i_h^1 - \phi_3 i_h^2 \quad (3.4.6c)$$

$$\frac{di_h^3}{dt} = \alpha_2 i_h^2 - \phi_4 i_h^3 \quad (3.4.6d)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -\theta(b\phi_1^{-1} - x_1) + \kappa(\theta\phi_1^{-1} - x_2)(k_h + k_f) + b(\theta\phi_1^{-1} - x_2) \quad (3.4.6e)$$

$$\frac{di_f^1}{dt} = \kappa(\theta\phi_1^{-1} - x_2)(k_h + k_f) - \phi_5 i_f^1 + \gamma_1 i_h^1 \quad (3.4.6f)$$

$$\frac{di_f^2}{dt} = \alpha_3 i_f^1 - \phi_6 i_f^2 + \gamma_2 i_h^2 \quad (3.4.6g)$$

$$\frac{di_f^3}{dt} = \alpha_4 i_f^2 - b i_f^3 + \gamma_3 i_h^3 \quad (3.4.6h)$$

où $x_1 = b\phi_1^{-1} - s_h$ et $x_2 = \theta\phi_2^{-1} - s_f$, Le point d'équilibre sans maladie, x_{dfe} pour le système (3.4.6) correspond au point $(0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$.

Considérons maintenant la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$\begin{aligned} V = & \phi_2^{-1}(M_7 - \kappa\theta M_4)i_h^1 + b\phi_2^{-1}M_2i_h^2 + b\phi_2^{-1}M_3(x_1 + x_2 - i_h^1 - i_h^2 - i_f^1 - i_f^2 - i_f^3) \\ & + b\phi_2^{-1}M_4i_f^1 + b\phi_2^{-1}M_5i_f^2 + b\phi_2^{-1}M_6(x_1 + x_2 - i_h^1 - i_h^2 - i_h^3 - i_f^1 - i_f^2) \end{aligned}$$

Si $R_0 < 1$, $M_7 - \kappa\theta M_4$, M_2 , M_3 , M_4 , M_5 et M_6 sont positifs. Par suite la fonction V est positive, et elle est nulle au DFE. La dérivée de cette fonction candidate de Lyapunov V le long des trajectoires du système différentiel ordinaire est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \phi_2^{-1}(M_7 - \kappa\theta M_4) \left[(b\phi_1^{-1} - x_1)(k_h + k_f) - \phi_2 i_h^1 \right] + b\phi_2^{-1}M_2(\alpha_1 i_h^1 - \phi_3 i_h^2) \\ & + b\phi_2^{-1}M_3(\alpha_2 i_h^2 - \phi_4 i_h^3) + b\phi_2^{-1}M_4 \left[\kappa(\theta\phi_1^{-1} - x_2)(k_h + k_f) - \phi_5 i_f^1 + \gamma_1 i_h^1 \right] \\ & + b\phi_2^{-1}M_5(\alpha_3 i_f^1 - \phi_6 i_f^2 + \gamma_2 i_h^2) + b\phi_2^{-1}M_6(\alpha_4 i_f^2 - b i_f^3 + \gamma_3 i_h^3) \end{aligned}$$

on peut aussi écrire

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \phi_2^{-1} (M_7 - \kappa\theta M_4) \frac{b}{\phi_1} (k_h + k_f) - \phi_2^{-1} (M_7 - \kappa\theta M_4) (k_h + k_f) x_1 \\
 &- (M_7 - \kappa\theta M_4) i_h^1 + b\phi_2^{-1} M_2 \alpha_1 i_h^1 - b\phi_2^{-1} M_2 \phi_3 i_h^2 + b\phi_2^{-1} M_3 \alpha_2 i_h^2 \\
 &- b\phi_2^{-1} M_3 \phi_4 i_h^3 + b\phi_2^{-1} \kappa\theta M_4 \phi_1^{-1} (k_h + k_f) - b\phi_2^{-1} \kappa M_4 (k_h + k_f) x_2 \\
 &- b\phi_2^{-1} M_4 \phi_5 i_f^1 + b\phi_2^{-1} M_4 \gamma_1 i_h^1 + b\phi_2^{-1} M_5 \alpha_3 i_f^1 - b\phi_2^{-1} M_5 \phi_6 i_f^2 \\
 &+ b\phi_2^{-1} M_5 \gamma_2 i_h^2 + b\phi_2^{-1} M_6 \alpha_4 i_f^2 - b\phi_2^{-1} M_6 b i_f^3 + b\phi_2^{-1} M_6 \gamma_3 i_h^3.
 \end{aligned}$$

Des manipulations algébriques donnent

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= -\phi_2^{-1} (M_7 - \theta\kappa M_4) (k_h + k_f) x_1 - b\phi_2^{-1} \kappa M_4 (k_h + k_f) x_2 \\
 &+ \left(-M_7 + \theta\kappa M_4 + b\phi_2^{-1} M_2 \alpha_1 + b\phi_2^{-1} M_4 \gamma_1 + \beta_h b\phi_1^{-1} \phi_2^{-1} M_7 \right) i_h^1
 \end{aligned}$$

ou encore

$$\dot{V} = -\phi_2^{-1} (M_7 - \kappa\theta M_4) (k_h + k_f) x_1 - b\phi_2^{-1} \kappa M_4 (k_h + k_f) x_2 - (M_7 - \kappa\theta M_4 - bM_1) i_h^1.$$

Si $R_0 < 1$, $M_7 - \kappa\theta M_4$ et $M_7 - \kappa\theta M_4 - bM_1$ sont positifs par conséquent \dot{V} est définie négative le long des trajectoires.

3.4.5 Simulations numériques

Avant de clore cette section, nous vérifions numériquement les résultats théoriques obtenus dans les sous sections 3.4.2, 3.4.3 et 3.4.4 pour une condition initiale $s_h = 0.96104$, $i_h^1 = 0.01872$, $i_h^2 = 0.00374$, $i_h^3 = 0.00094$, $s_f = 0.0091$, $i_f^1 = 0.00468$, $i_f^2 = 0.00094$, $i_f^3 = 0.00023$. Pour les simulations numériques le système (3.3.5) est discrétisé avec la méthode de Runge-Kutta (ODE45). Nous allons collecter un ensemble raisonnable de valeurs de paramètres biologiques pour le modèle (3.3.5) correspondant aux données sur la diffusion

du VIH-SIDA dans deux cas :

1^{er} cas : la maladie disparaîtrait de la population.

2^e cas : la maladie persiste dans la population.

Ces paramètres sont obtenus dans la littérature et sont résumés dans la Table 3.5.

Paramètres	1 ^{er} cas	2 ^e cas
$b; \mu$	0.0146; 0.014	0.0146; 0.014
$\theta; \kappa$	0.05; 0.07	0.005; 0.007
$\alpha_1; \alpha_2$	0.02; 0.02	0.02; 0.02
$\alpha_3; \alpha_4$	0.02; 0.02	0.02; 0.02
$\gamma_1; \gamma_2$	0.01; 0.01	0.005; 0.005
γ_3	0.01	0.005
$\eta_1; \eta_2$	0.003; 0.00375	0.0056; 0.00375
$c_1; c_2$	5; 2	5; 2

TABLE 3.5 – Paramètres biologiques

3.4 Analyse du modèle (3.3.5)

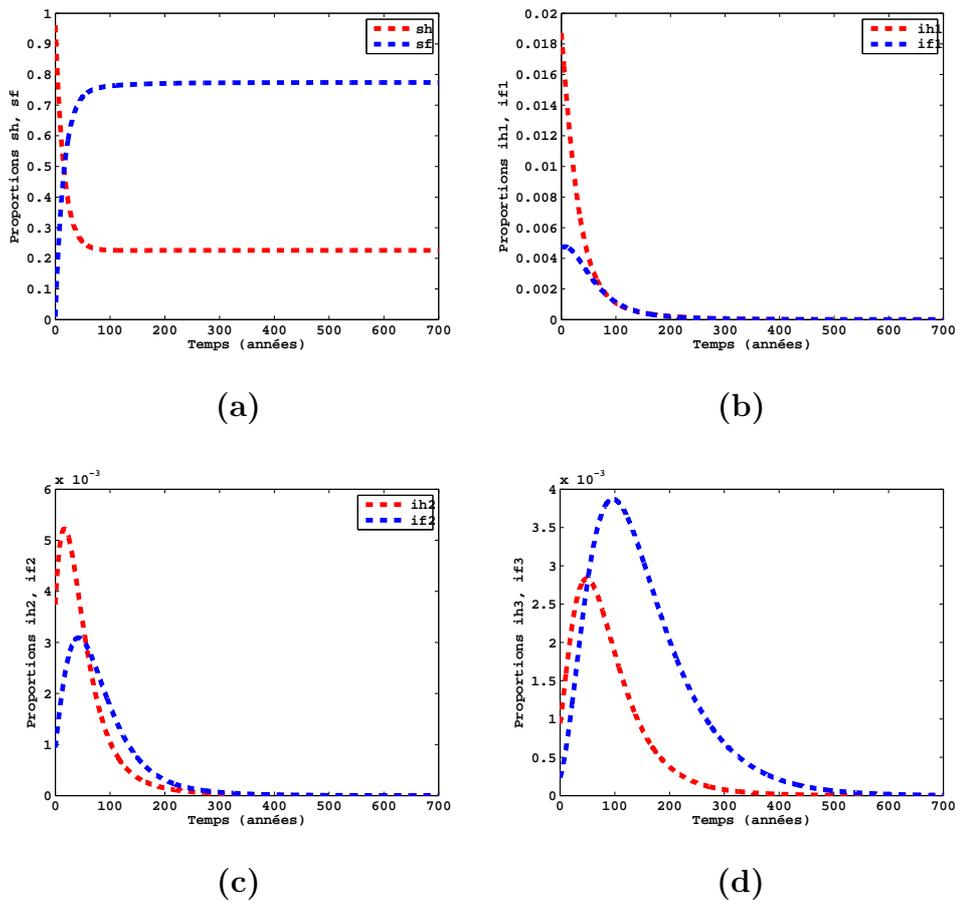


FIGURE 3.2 – Dynamique du système (3.3.5) dans le cas où la maladie disparaît de la population, $R_0 = 0.5826$. Pour les deux classes à risque comportemental, la figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, la figure (c) montre l'évolution des individus à la phase asymptomatique et la figure (d) montre l'évolution des individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre sans maladie (0.226, 0, 0, 0, 0.774, 0, 0, 0). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB.

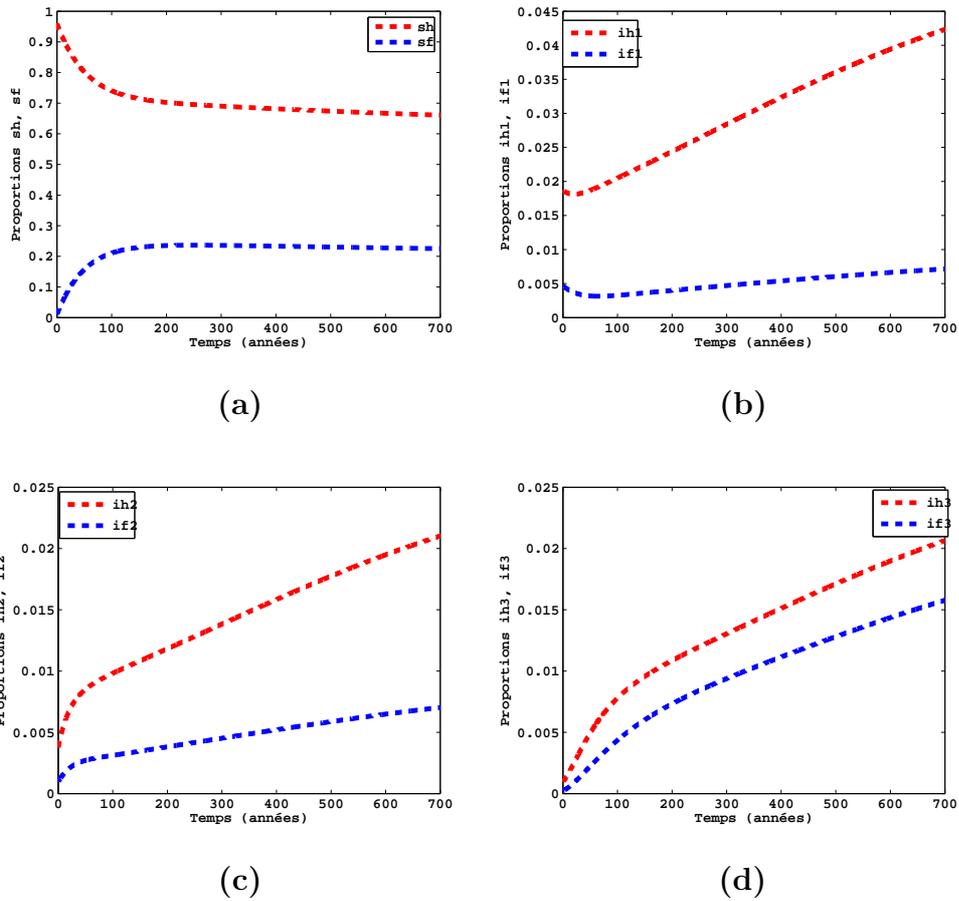


FIGURE 3.3 – Dynamique du système (3.3.5) dans le cas où la maladie persiste dans la population, $R_0 = 1.2928$. Pour les deux classes à risque comportemental, la figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, la figure (c) montre l'évolution des individus à la phase asymptomatique et la figure (d) montre l'évolution des individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre endémique (0.6609, 0.0423, 0.021, 0.0206, 0.2251, 0.0072, 0.007, 0.0158). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB.

3.5 Analyse du sous-modèle (3.5.1)

Dans cette section tous les paramètres et variables liés à la classe à faible risque comportemental sont fixés à zéro afin de comprendre le comportement dynamique du système (3.3.5) sans campagne de sensibilisation en santé publique. Ainsi, nous posons $s_f = i_f^1 = i_f^2 = i_f^3 = \theta = \gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = \kappa = 0$. Le modèle (3.3.5) devient :

$$\frac{ds_h}{dt} = b - s_h k_h - \phi_1 s_h \quad (3.5.1a)$$

$$\frac{di_h^1}{dt} = s_h k_h - \phi_2 i_h^1 \quad (3.5.1b)$$

$$\frac{di_h^2}{dt} = \alpha_1 i_h^1 - \phi_3 i_h^2 \quad (3.5.1c)$$

$$\frac{di_h^3}{dt} = \alpha_2 i_h^2 - \phi_4 i_h^3 \quad (3.5.1d)$$

où

$$\phi_1 = b, \quad \phi_2 = b + \alpha_1, \quad \phi_3 = b + \alpha_2$$

avec $s_h + i_h^1 + i_h^2 + i_h^3 = 1$. Pour ce sou-modèle en utilisant le même raisonnement que dans le Théorème 3.3.1, on démontre que pour toute condition initiale dans Ω_h le système possède une unique solution globalement définie et qui reste dans Ω_h pour tout temps $t \geq 0$ où

$$\Omega_h = \left\{ (s_h, i_h^1, i_h^2, i_h^3) \in [0, 1]^4 \left| \begin{array}{l} 0 \leq s_h + i_h^1 + i_h^2 + i_h^3 \leq 1 \end{array} \right. \right\}. \quad (3.5.2)$$

3.5.1 Stabilité locale de l'équilibre sans maladie

Le point d'équilibre sans maladie x_{dfe} du sous-modèle (3.5.1) est :

$$x_{dfe} = (s_h^*, i_h^{1*}, i_h^{2*}, i_h^{3*}) = (1, 0, 0, 0).$$

En utilisant la méthode de Van den Driessche et Watmough (voir Section A.2), les matrices F , pour le taux d'apparition de nouveaux cas d'infections dans les compartiments des infectieux, et V , pour le taux de transfert des individus à l'intérieur et à l'extérieur

des compartiments des infectieux par tout autre moyen sont respectivement données par :

$$F = \begin{bmatrix} \beta_1 & \beta_1 & \beta_1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ et } V = \begin{bmatrix} \phi_2 & 0 & 0 \\ -\alpha_1 & \phi_3 & 0 \\ 0 & -\alpha_2 & \phi_4 \end{bmatrix}.$$

La matrice de la nouvelle génération est définie par :

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1(\phi_3\phi_4 + \alpha_1\phi_4 + \alpha_1\alpha_2)}{\phi_2\phi_3\phi_4} & \frac{\beta_1(\alpha_2 + \phi_4)}{\phi_3\phi_4} & \frac{\beta_1}{\phi_4} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

La valeur de R_{h0} est mathématiquement définie comme étant le rayon spectral de K (voir Section A.2). Par conséquent, nous pouvons énoncer la proposition suivante :

Proposition 3.5.1. *Le taux de reproduction de base pour le sous-modèle (3.5.1) est explicitement donné par la formule :*

$$R_{h0} = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta_1(\phi_3\phi_4 + \alpha_1\phi_4 + \alpha_1\alpha_2)}{\phi_2\phi_3\phi_4} \quad (3.5.3)$$

La quantité R_{h0} est le nombre de reproduction qui mesure le nombre moyen de nouveaux cas d'infection par le VIH généré par une seule personne infectée par le VIH dans la population au cas où les campagne de sensibilisation en santé publique ne sont pas réussies.

En utilisant le Théorème A.2.1 de la Section A.2, nous avons le résultat suivant.

Théorème 3.5.2. *Le point d'équilibre sans maladie x_{dfe} du sous-modèle (3.5.1) est localement et asymptotiquement stable (LAS) si $R_{h0} < 1$ et instable si $R_{h0} > 1$.*

Le Théorème 3.5.2 implique que pour toute condition initiale proche de l'équilibre sans maladie x_{dfe} , si $R_{h0} < 1$ l'infection du VIH disparaîtra de la population. Pour s'assurer que l'élimination de l'infection du VIH dans la population soit indépendante de la condition initiale, nous allons montrer que le point d'équilibre sans maladie x_{dfe} du modèle (3.5.1) est globalement et asymptotiquement stable (GAS).

3.5.2 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie

La stabilité globale de l'état d'équilibre sans maladie, x_{dfe} , est gouvernée par le nombre de reproduction de base R_{h0} . Ce théorème suivant confirme ce résultat.

Théorème 3.5.3. *Pour le système (3.5.1), si $R_{h0} < 1$ alors le point d'équilibre sans maladie x_{dfe} est globalement et asymptotiquement stable.*

Preuve

Nous utilisons une fonction de Lyapunov V (voir Section A.3). Nous montrons que la dérivée de cette fonction de Lyapunov est négative le long des trajectoires.

Nous commençons par réécrire le système (3.5.1) sous la forme

$$\frac{dx_h}{dt} = -b + (1 - x_h)k_h + \phi_1(1 - x_h) \quad (3.5.4a)$$

$$\frac{di_h^1}{dt} = (1 - x_h)k_h - \phi_2 i_h^1 \quad (3.5.4b)$$

$$\frac{di_h^2}{dt} = \alpha_1 i_h^1 - \phi_3 i_h^2 \quad (3.5.4c)$$

$$\frac{di_h^3}{dt} = \alpha_2 i_h^2 - \phi_4 i_h^3 \quad (3.5.4d)$$

où $x_h = b\phi_1^{-1} - s_h$. Le point d'équilibre sans maladie, x_{dfe} pour le système (3.5.4) correspond au point $(0, 0, 0, 0)$.

Considérons maintenant la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V = \phi_3 \phi_4 i_h^1 + \beta_1 (\phi_4 + \alpha_2) (x - i_h^1 - i_h^3) + \beta_1 \phi_3 (x - i_h^1 - i_h^2).$$

La fonction V est positive, et elle est nulle au DFE. La dérivée de cette fonction candidate de Lyapunov V le long des trajectoires du système différentiel ordinaire est donnée par :

$$\dot{V} = \phi_3 \phi_4 \left[(1 - x_h)k_h - \phi_2 i_h^1 \right] + \beta_1 (\phi_4 + \alpha_2) (\alpha_1 i_h^1 - \phi_3 i_h^2) + \beta_1 \phi_3 (\alpha_2 i_h^2 - \phi_4 i_h^3)$$

on peut aussi écrire

$$\begin{aligned} \dot{V} &= -\phi_3 \phi_4 k_h x_h + (-\phi_2 \phi_3 \phi_4 + \beta_1 \alpha_1 \phi_4 + \beta_1 \alpha_1 \alpha_2 + \beta_1 \phi_3 \phi_4) i_h^1 \\ &\quad - \beta_1 (\phi_3 \phi_4 + \alpha_2 \phi_3 - \phi_3 \phi_4 - \alpha_2 \phi_3) i_h^2 + \beta_1 (\phi_3 \phi_4 - \phi_3 \phi_4) i_h^3. \end{aligned}$$

Des manipulations algébriques donnent

$$\dot{V} = -\phi_3\phi_4k_hx_h + (\beta_1\alpha_1\phi_4 + \beta_1\alpha_1\alpha_2 + \beta_1\phi_3\phi_4 - \phi_2\phi_3\phi_4)i_h^1$$

ou encore

$$\dot{V} = -\phi_3\phi_4k_hx_h + (R_{h0} - 1)i_h^1.$$

De $R_{h0} < 1$, alors \dot{V} est négative le long des trajectoires.

3.5.3 Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique

Nous allons montrer qu'il existe un unique point d'équilibre endémique de (3.5.1) pour $R_{h0} > 1$. Nous rappelons qu'un équilibre endémique est obtenu en résolvant le système :

$$b - s_h^*k_h^* - \phi_1s_h^* = 0 \quad (3.5.5a)$$

$$s_h^*k_h^* - \phi_2i_h^{1*} = 0 \quad (3.5.5b)$$

$$\alpha_1i_h^{1*} - \phi_3i_h^{2*} = 0 \quad (3.5.5c)$$

$$\alpha_2i_h^{2*} - \phi_4i_h^{3*} = 0. \quad (3.5.5d)$$

De (3.5.5b), on a :

$$s_h^* = \frac{\phi_2i_h^{1*}}{k_h^*}. \quad (3.5.6)$$

De (3.5.5c), on a :

$$i_h^{2*} = \frac{\alpha_1i_h^{1*}}{\phi_3}. \quad (3.5.7)$$

De (3.5.5d) et (3.5.7), on a :

$$i_h^{3*} = \frac{\alpha_1\alpha_2i_h^{1*}}{\phi_3\phi_4}. \quad (3.5.8)$$

De (3.5.6) et (3.5.7) et (4.2.1), on a :

$$s_h^* = \frac{\phi_2\phi_3\phi_4}{\beta_1(\phi_3\phi_4 + \alpha_1\alpha_2 + \alpha_1\phi_4)} = \frac{1}{R_{h0}}. \quad (3.5.9)$$

(3.5.7), (4.2.1), et (4.2.2) dans (3.5.5a) donnent :

$$i_h^{1*} = \frac{\phi_1\phi_3\phi_4(R_{h0} - 1)}{\beta_1(\phi_3\phi_4 + \alpha_1\alpha_2 + \alpha_1\phi_4)}; \quad (3.5.10)$$

(4.2.4) dans (3.5.7) donne :

$$i_h^{2*} = \frac{\alpha_1 \phi_1 \phi_3 \phi_4 (R_{h0} - 1)}{\beta_1 \phi_3 (\phi_3 \phi_4 + \alpha_1 \alpha_2 + \alpha_1 \phi_4)}; \quad (3.5.11)$$

(4.2.4) dans (4.2.1) donne :

$$i_h^{3*} = \frac{\alpha_1 \alpha_2 \phi_1 \phi_3 \phi_4 (R_{h0} - 1)}{\beta_1 \phi_3 \phi_4 (\phi_3 \phi_4 + \alpha_1 \alpha_2 + \alpha_1 \phi_4)}. \quad (3.5.12)$$

Si $R_{h0} > 1$, le système (3.5.1) admet ainsi un unique point d'équilibre endémique.

3.5.4 Simulations numériques

Avant de clore cette section, nous vérifions numériquement les résultats théoriques obtenus dans cette section pour une condition initiale $s_h = 0.97075$, $i_h^1 = 0.0232$, $i_h^2 = 0.00468$, $i_h^3 = 0.00137$. Pour les simulations numériques le système (3.5.1) est discrétisé avec la méthode de Runge-Kutta (ODE45). Nous allons collecter un ensemble raisonnable de valeurs de paramètres biologiques pour le sous-modèle (3.5.1) correspondant aux données sur la diffusion du VIH-SIDA dans deux cas :

1^{er} cas : la maladie disparaîtrait de la population.

2^e cas : la maladie persiste dans la population.

Ces paramètres sont obtenus dans la littérature et sont résumés dans Table 3.6.

Paramètres	1 ^{er} cas	2 ^e cas
b	0.01625	0.01625
μ	0.014	0.014
α_1	0.02	0.02
α_2	0.015	0.015
η_1	0.001	0.0052
c_1	5	5

TABLE 3.6 – Paramètres biologiques

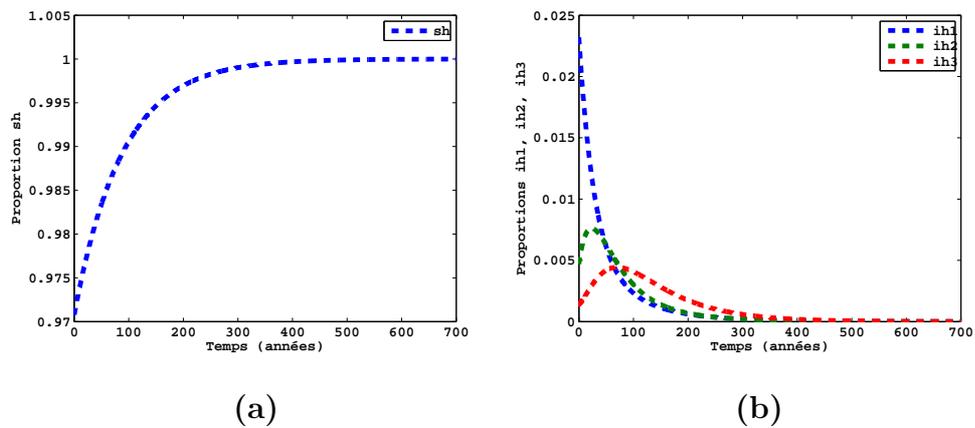


FIGURE 3.4 – Dynamique du système (3.5.1) dans le cas où la maladie disparaît dans la population, $R_{h0} = 0.3077$. La figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, des individus à la phase asymptomatique et les individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre sans maladie (1, 0, 0, 0). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB.

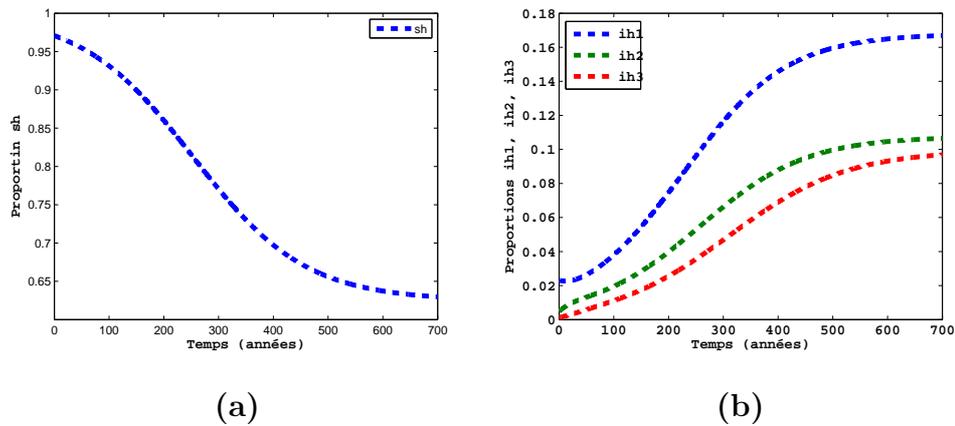


FIGURE 3.5 – Dynamique du système (3.5.1) dans le cas où la maladie persiste dans la population, $R_{h0} = 1.6$. La figure (a) montre l'évolution des individus susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des individus à la phase primo-infection, des individus à la phase asymptomatique et les individus à la phase SIDA. Le système converge vers l'équilibre endémique (0.6298, 0.038, 0.0195, 0.0111). La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB.

3.6 Evaluation de l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique

Nous résumons dans les Tables 3.7 et 3.8, les données du Mali concernant la propagation du VIH-SIDA. La plus part de ces données sont trouvées dans la littérature.

Paramètres	Valeurs
θ, κ	0.05, 0.7
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$	0.04, 0.02, 0.04, 0.02
$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$	0.05, 0.05, 0.05
η_1, η_2	0.0052, 0.00359
c_1, c_2	5, 2

TABLE 3.7 – Données épidémiologiques du Mali pour le modèle (3.3.5)

Données démographiques	Valeurs
$N(0), \mu$	5812498, 0.014
$i(0), b$	170000, 0.0146
$s_h(0), s_f(0)$	0.96104, 0.00971
$i_h^1(0), i_f^1(0)$	0.01872, 0.00468
$i_h^2(0), i_f^2(0)$	0.00374, 0.00094
$i_h^3(0), i_f^3(0)$	0.00094, 0.00023

TABLE 3.8 – Données démographiques du Mali de 2001 utilisées comme conditions initiales

Avant d'utiliser le modèle (3.3.5) pour évaluer l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique dans la lutte contre la propagation du VIH-SIDA dans la population, il est instructif d'évaluer le comportement du modèle (3.3.5) dans le pire des cas (i.e., le cas où les campagnes de sensibilisation en matière de santé publique sont réussies dans la population). En ramenant tous les paramètres liés à la sensibilisation à zéro (i.e., $\theta = \gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 0$) et en utilisant les données des Tables 3.7 et 3.8, les simulations du modèle (3.3.5) montrent qu'au Mali la proportion du nombre d'infectés atteindrait environ 0.0686 (soit 499550 cas) en neuf ans à partir de 2001 (Figure 3.6(b)). Ces projections du modèle sont compatibles avec les Projection EDSM III sur l'an 2010, qui prédisaient que, d'ici à l'an 2010 au Mali, si rien n'est fait pour maîtriser l'épidémie

du VIH-SIDA, près de 500000 personnes pourraient être porteuse du virus.

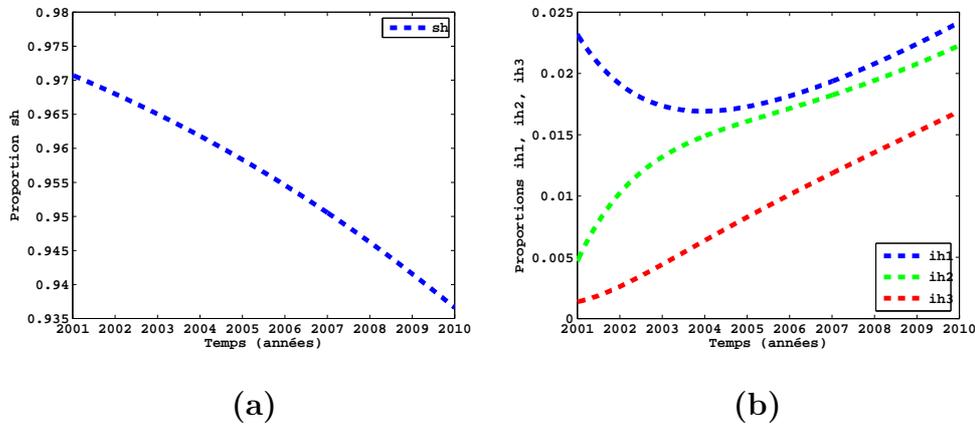


FIGURE 3.6 – Dynamique du système (3.3.5) dans le pire des cas, $R_{h0} = 1.6$. La figure (a) montre l'évolution des susceptibles, la figure (b) montre l'évolution des infectieux aux différentes phases de l'évolution du VIH-SIDA au Mali. Nous utilisons les valeurs des paramètres de la Table 3.7 en remettant tous les paramètres liés aux campagnes de sensibilisation à zéro. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB.

Nous allons maintenant évaluer le comportement du modèle (3.3.5) en prenant en compte, l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique sur la population du Mali. En utilisant toujours les données des Tables 3.7 et 3.8, les simulations du modèle (3.3.5) montrent qu'au Mali la proportion du nombre d'infectés atteindrait environ 0.0137 (soit 100020 cas) en neuf ans à partir de 2001 (Figure 3.7 (b), (c) et (d)). Ces projections du modèle sont compatibles avec les données trouvées dans la littérature (Source CIA factbook). Selon cette source au Mali le nombre de personnes vivant avec le VIH-SIDA en 2010 était de 100.0000.

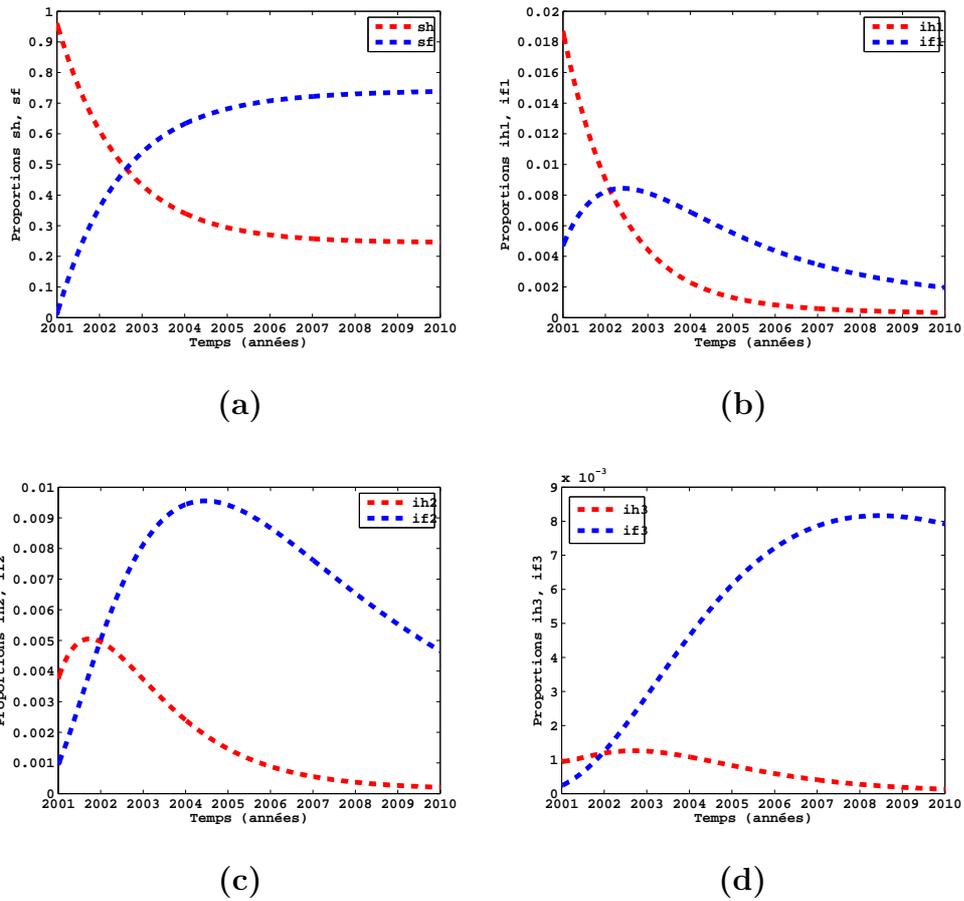


FIGURE 3.7 – Dynamique du système (3.3.5) dans le cas où la population du Mali est soumise à des campagnes de sensibilisation par rapport à l'infection, $R_0 = 0.5109$. La figure (a) montre l'évolution des susceptibles, les figure (b), (c) et (d) montrent respectivement l'évolution des infectieux à la phase primo-infection, phase asymptomatique et phase SIDA de la classe à haut risque et de la classe à faible risque. Nous utilisons les valeurs des paramètres de la Table 3.7. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB.

3.7 Contrôle des infectés à haut risque

3.7.1 Introduction

Au Chapitre 1, nous avons présenté les différentes méthodes utilisées pour la lutte contre le SIDA. La section 3.6 nous a montré que les campagnes de sensibilisation réussies en santé publique sont un moyen pour contrôler l'infection du VIH-SIDA au Mali. Nous devons donc appliquer simultanément un contrôle basé sur les campagnes de sensibilisation en santé publique à toute la population à haut risque afin de réduire R_0 en dessous de 1. Etant donné qu'il est très difficile et coûteux de réduire R_0 en dessous de 1 en agissant sur toute la population, nous nous sommes posés la question suivante : peut-on prévenir le VIH-SIDA au Mali par l'intermédiaire des individus infectés lorsque ceux-ci s'adonnent à des comportements risqués ? Pour répondre à cette question nous utilisons la notion de cône contingent (voir Section A.4).

pour simplifier le système (3.3.5) nous procédons aux changements de variables suivants :

$$x_h = i_h^1 + i_h^2 + i_h^3, \quad x_f = i_f^1 + i_f^2 + i_f^3, \quad (3.7.1)$$

et aux changements de paramètres suivants :

$$\kappa = 1, \quad \gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = \gamma. \quad (3.7.2)$$

Le système (3.3.5) devient :

$$\frac{ds_h}{dt} = b - s_h(\beta_1 x_h + \beta_2 x_f) - b s_h \quad (3.7.3a)$$

$$\frac{dx_h}{dt} = s_h(\beta_1 x_h + \beta_2 x_f) - (\gamma + b)x_h \quad (3.7.3b)$$

$$\frac{dx_f}{dt} = \gamma x_h - b x_f. \quad (3.7.3c)$$

Il en résulte que :

$$s_h + x_h + x_f = 1. \quad (3.7.4)$$

D'après (4.3.7), le compartiment des susceptibles s'exprime comme

$s_h = 1 - x_h - x_f$, donc (4.3.5) devient

$$\frac{dx_h}{dt} = (1 - x_h - x_f)(\beta_1 x_h + \beta_2 x_f) - (\gamma + b)x_h \quad (3.7.5a)$$

$$\frac{dx_f}{dt} = \gamma x_h - b x_f. \quad (3.7.5b)$$

Mathématiquement notre question se formule de la manière suivante : peut-on avoir des conditions sur nos paramètres qui permettent au système (4.3.5) d'évoluer vers un ensemble de contraintes fixé C du plan (x_h, x_f) pour toute condition initiale donnée. Pour $0 < \underline{x}_h$ et $0 < \underline{x}_f$, nous définissons un ensemble de contraintes convexe C du plan (x_h, x_f) et nous lui associons l'ensemble C_T comme suit :

$$C = \{(x_h, x_f) \in (0, 1)^2; x_h \leq \underline{x}_h; x_f \leq \underline{x}_f; \text{ et } x_h \leq \frac{1}{\rho} x_f\} \quad (3.7.6)$$

$$C_T = \{(t, x_h, x_f) \in (0, T) \times (0, 1)^2; x_h \leq \underline{x}_h; x_f \leq \underline{x}_f; \text{ et } x_h \leq \frac{1}{\rho} x_f\}.$$

3.7.2 Contrôlabilité du modèle par ses coefficients

Avant de commencer le résultat de contrôlabilité, nous allons définir le vecteur F et déterminer le vecteur normal à C_T .

$$F(t, x_h, x_f) = \begin{bmatrix} 1 \\ (1 - x_h - x_f)(\beta_1 x_h + \beta_2 x_f) - (\gamma + b)x_h \\ \gamma x_h - b x_f \end{bmatrix}$$

et soit $X \in \{(t, x_h, x_f), 0 < t < T; 0 < x_h < 1; 0 < x_f < 1\} \cap C_T^c$ fixé. Alors $X - P_{C_T} X$ est le vecteur normal à C_T et il est donné par :

$$X - P_{C_T} X = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ -\frac{1}{\rho} \end{bmatrix} \quad (3.7.7)$$

Théorème 3.7.1. *Si les paramètres du modèle (3.7.5) vérifient :*

$$\left(\gamma - \frac{\rho}{\rho + 1}(\beta_1 + \rho\beta_2)\right) \geq 0 \quad (3.7.8)$$

alors $F(X)$ appartient au cône contingent extérieur. Par conséquent pour toute condition initiale $(x_h(0), x_f(0))$, il existe $0 \leq T_e$ tel que pour tout temps $t \geq T_e$, la solution $(x_h(t), x_f(t))$ de (3.7.5) appartient au sous-ensemble C .

Preuve

Soit $Y = (t, x_h(t), x_f(t))$, alors le problème (3.7.5) s'écrit comme le système suivant

$$\frac{dY(t)}{dt} = F(Y(t)) \tag{3.7.9}$$

$$Y(0) = (0, x_h(0), x_f(0))$$

De la définition du cône contingent extérieur T_{C_T} (Section A.4, Théorème A.4.3), nous avons :

$$\begin{aligned} \langle X - P_{C_T}X, F \rangle &= (1 - x_h - x_f)(\beta_1 x_h + \beta_2 x_f) - (b + \gamma)x_h \\ &\quad - \rho^{-1}(\gamma x_h - b x_f) \\ &= (\beta_1 - b - \gamma - \gamma \rho^{-1})x_h + (\beta_2 + b \rho^{-1})x_f \\ &\quad - \beta_1 x_h^2 - \beta_2 x_f^2 - (\beta_1 + \beta_2)x_h x_f. \end{aligned}$$

en utilisant le fait que $\rho x_h \geq x_f$, on a l'estimation suivante

$$\langle X - P_{C_T}X, F \rangle \leq (\beta_1 - \gamma(1 + \rho^{-1}) + \rho\beta_2)x_h - (\beta_1 + \beta_2)x_h x_f - \beta_1 x_h^2 - \beta_2 x_f^2.$$

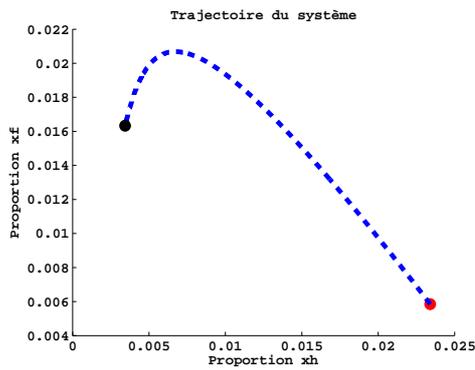
Si la condition (3.7.8) est satisfaite alors, $\langle X - P_{C_T}X, F \rangle \leq 0$.

Fixons $T > T_e$, la condition (3.7.8) est donc suffisante pour que $F(Y) \in T_{C_T}(Y)$ quand Y n'est pas dans C_T . Par conséquent en prenant pour le modèle (3.7.9) comme conditions initiales $(T_e, x_h(T_e), x_f(T_e))$, nous obtenons $(x_h(t), x_f(t)) \in C$ pour $T_e \leq t$.

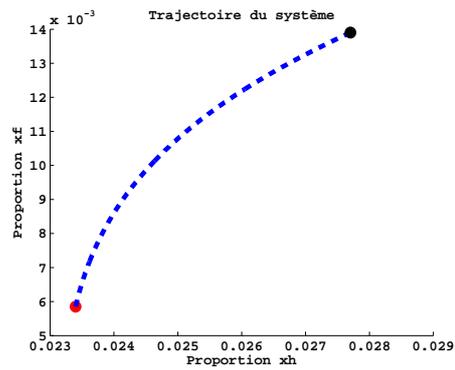
Comme conséquence du Théorème 3.7.1 le modèle (3.7.5) permet l'amélioration de la réussite des campagnes de sensibilisation en santé publique au niveau des infectés qui ont des comportements risqués. La condition (3.7.8) caractérise l'effort à fournir pour l'amélioration de la réussite de ces campagnes.

Avant de clore cette sous-section, nous allons donner des exemples numériques. Le système (3.7.8) est discrétisé avec la méthode de Runge-Kutta (ODE45). La Figure (3.8) représente les différentes trajectoires du système (3.7.5). Les valeurs de la fonction x_h sont sur l'axe des abscisses et les valeurs de la fonction x_f sont sur l'axe des ordonnées. La

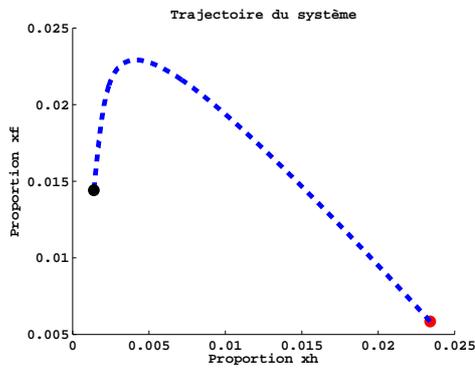
condition initiale $(x_h(0), x_f(0)) = (0.0234, 0.00585)$ correspondant aux données démographiques du Mali résumées dans la Table 3.7 est représentée par le point rouge et le point final de la simulation est représenté par le point noir. Pour toutes les simulations numériques, nous prenons $\rho = 10$. Le cône C_T caractérise l'effort fourni pour améliorer la réussite des campagnes de sensibilisation en santé publique au niveau des individus infectés à haut risque. La condition (3.7.8) est gouvernée par trois paramètres : β_1 , β_2 et γ . Nous utilisons les données biologiques du Mali résumés dans la Table 3.8 pour la Figure 3.8 (a). La condition (3.7.8) n'est pas satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (3.7.5) sort du cône C_T . Pour la Figure 3.8 (b), nous gardons les mêmes valeurs biologiques excepté $\gamma = 0.01$. La condition (3.7.8) n'est pas satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (3.7.5) sort du cône C_T . Pour les Figures 3.8 (c) et (d), nous prenons respectivement $\gamma = 0.01$ et $\gamma = 0.2$. La condition (3.7.8) n'est pas satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (3.7.5) rentre dans le cône C_T .



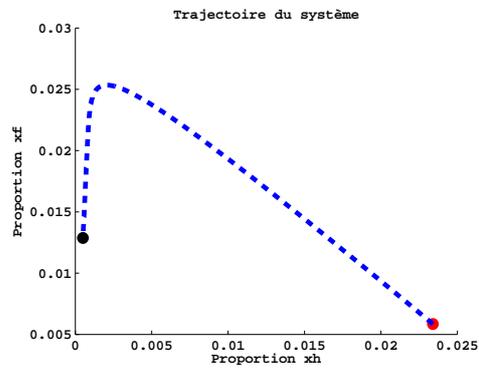
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE 3.8 – Pour les graphes (a) et (b), la condition (3.7.8) n'est pas satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (3.7.5) sort du cône C_T . Par contre pour les graphes (c) et (d), la condition (3.7.8) est satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (3.7.5) rentre dans le cône C_T . Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB.

3.7.3 Impact de l'effort requis pour le contrôle des infectés à haut risque sur l'évolution de l'infection du VIH-SIDA

Le modèle (3.3.5) est utilisé pour évaluer l'impact de l'effort requis pour le contrôle des infectés à haut risque sur l'évolution de l'infection du VIH-SIDA. En utilisant les données démographiques du Mali résumées dans la Table 3.7 associées aux données biologiques de la Table 3.8, la Figure 3.9 montre que si le taux γ atteint 0.2%, les campagnes de sensibilisation en santé publique seront réussies par an en moyenne pour 27200 infectés à comportement risqué et par suite empêcher en moyenne 10625 nouveaux cas d'infectés par an au Mali.

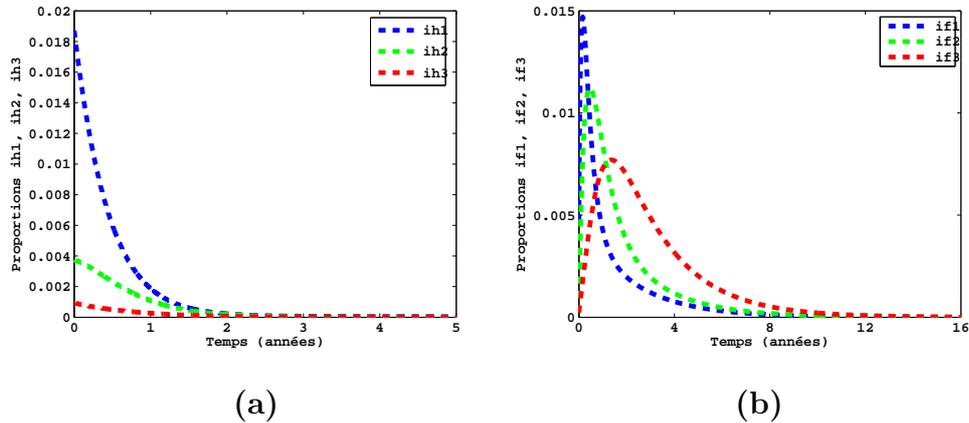


FIGURE 3.9 – Le graphe (a) indique le temps nécessaire pour que les campagnes de sensibilisation en santé publique soient réussies pour tous infectés à haut risque et le graphe (b) indique le temps nécessaire pour éliminer le VIH au Mali. Les valeurs des paramètres utilisées sont dans les Table 3.7 et 3.8 avec $\kappa = 1$, $\theta = 0$, $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = \gamma = 0.2$. Cette valeur de γ correspond à un cas où la condition (3.7.8) est satisfaite et $R_0 = 0.5376$. Le graphe (a) montre l'évolution des infectieux de la classe à haut risque et le graphe (b) montre l'évolution des infectieux de la classe à faible risque.

3.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé un modèle mathématique déterministe pour la transmission du VIH-SIDA qui intègre les campagnes de sensibilisation en santé publique comme seule stratégie d'intervention en matière de prévention du VIH-SIDA au Mali. Ce modèle est rigoureusement analysé pour obtenir un aperçu de ses fonctionnalités dynamiques et obtenir les seuils épidémiologiques. Certaines des principales conclusions théoriques et numériques de l'étude sont les suivantes :

1- Lorsque le programme des campagnes de sensibilisation en santé publique est à 100 % efficace, le point d'équilibre sans maladie du modèle (3.3.5) est globalement et asymptotiquement stable quand le taux de reproduction de base $R_0 < 1$.

2- L'impact des stratégies de contrôle du VIH-SIDA à travers les campagnes de sensibilisation en santé publique est évalué numériquement en simulant le modèle (3.3.5) avec un ensemble raisonnable de valeurs de paramètres (pour la plupart choisi dans littérature) et des conditions initiales (démographiques) du Mali.

La conclusion des simulations numériques du modèle est la suivante : la redirection des stratégies des campagnes de sensibilisation en santé publique vers les infectés à comportements risqués montre que si le taux γ atteint 0.2%, les campagnes de sensibilisation en santé publique seront réussies en moyenne pour 27200 infectés à comportement risqué et par suite empêcher en moyenne 10625 nouveaux cas d'infectés par an au Mali.

3- La perspective d'un contrôle efficace du VIH augmente avec l'efficacité du taux de couverture des campagnes de sensibilisation en santé publique.

Chapitre 4

Modèle mathématique de co-circulation de deux formes recombinantes du VIH-1

Sommaire

4.1	Introduction	85
4.2	Elaboration du modèle	86
4.2.1	Les hypothèses	88
4.2.2	Interactions entre susceptibles, infectés par CRF-1 et infectés par CRF-2 ou CRF-12	89
4.2.3	Modèle :	90
4.3	Existence de solutions	91
4.4	Analyse du sous-modèle (4.4.1)	94
4.4.1	Stabilité locale du point d'équilibre sans CRF-1	95
4.4.2	Stabilité globale du point d'équilibre sans CRF-1 x_0	96
4.4.3	Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique	97
4.5	Analyse mathématique du modèle (4.3.4)	97

4.5.1	Stabilité locale du point d'équilibre endémique de la forme CRF-1	98
4.6	Contrôle des individus infectés par CRF-2 et CRF-12	99
4.6.1	Introduction	99
4.6.2	Contrôlabilité du modèle par ses coefficients	100
4.7	Simulations numériques	102
4.8	Conclusion	105

4.1 Introduction

Un certain nombre d'études théoriques sont focalisées sur la modélisation mathématique de la co-existence de différents agents pathogènes (souches) dans un même hôte (cf. [22, 23, 24, 31, 32, 40, 78, 83, 85, 38], etc.).

Nous présentons dans ce chapitre, un modèle pour étudier la co-circulation de deux formes recombinantes du VIH-1 dans une population à haut risque sous traitement anti-rétroviraux. On note par CRF-1 et CRF-2 ces deux formes et par CRF-12 leur recombinaison. Nous supposons que la forme CRF-1 est sensible au traitement antirétroviraux alors que la forme CRF-2 peut y résister. Nous supposons également que les individus infectés par le CRF-1 sont sous traitement antirétroviraux et que la probabilité pour qu'ils soient réinfectés par la forme CRF-2 est notée par σ . Biologiquement nous définissons σ comme étant la résistance des traitements antirétroviraux face à la forme CRF-2. Lorsque ce traitement aux antirétroviraux est à 100% efficace alors les individus infectés par la forme CRF-1 résistent à la forme CRF-2 en cas de contact avec les individus infectés par le CRF-2, dans ce cas $\sigma = 0$. Si le traitement aux antirétroviraux est totalement inefficace alors ces individus sont réinfectés par la forme CRF-2. Dans ce cas $\sigma = 1$.

Après la Section 4.1 consacrée à l'introduction, dans la Section 4.2, nous présentons le modèle. Dans la Section 4.3, l'existence et l'unicité de la solution du modèle sont étudiées. L'analyse mathématique du modèle est faite dans la section 4.5 et des résultats numériques sont donnés dans la section 4.7.

4.2 Elaboration du modèle

Le modèle classe la population sexuellement active à haut risque en cinq compartiments qui sont : les individus susceptibles S , Les individus à la phase infection de la forme CRF-1 I_1 , les individus à la phase SIDA de la forme CRF-1 M_1 , Les individus à la phase infection de la forme CRF-2 ou de la forme CRF-12 I_2 , les individus à la phase SIDA de la forme CRF-2 ou de la forme CRF-12 M_2 . Les individus sont recrutés dans le compartiment des susceptibles S au taux bN_h où N_h dénote la population sexuellement active à haut risque. Le diagramme de transfert du modèle est donné par la Figure 4.1. La taille totale de la population à chaque instant t est donnée par :

$$N_h(t) = S(t) + I_1(t) + M_1(t) + I_2(t) + M_2(t) \quad (4.2.1)$$

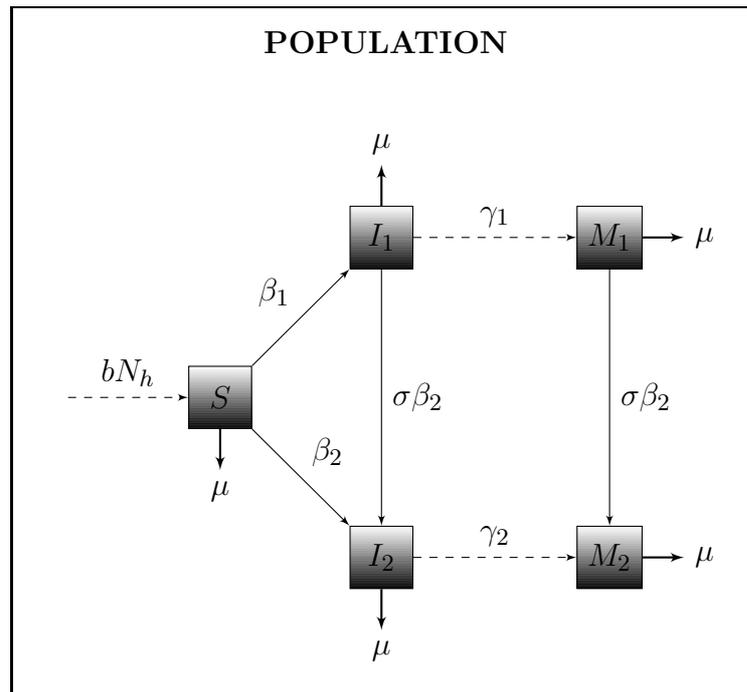


FIGURE 4.1 – Une représentation compartimentale du modèle mathématique de la co-circulation de deux formes recombinantes du VIH-1. La flèche courte en pointillé indique le flux des individus qui entrent dans le compartiment S_1 . Les flèches courtes en trait plein indiquent le passage des individus qui quittent la population suite à une mort naturelle. Les flèches longues en trait plein indiquent le passage des individus susceptibles (resp. infectés par le CRF-1) vers les compartiments des infectés suite à une infection (resp. reinfection). Les flèches longues en pointillés indiquent le passage de la phase infection à la phase SIDA.

Nous résumons dans les tableaux 4.3.1 et 4.2, les variables et paramètres qui décriront notre modèle.

Variables	Description
N_h	Population à haut risque.
S	Individus susceptibles.
I_1	Individus à la phase infection du CRF-1.
I_2	Individus à la phase infection du CRF-2 ou CRF-12.
M_1	Individus à la phase SIDA du CRF-1.
M_2	Individus à la phase SIDA du CRF-2 ou CRF-12.

TABLE 4.1 – Descriptions des variables

Paramètres.	Description biologique
b	Taux de recrutement.
μ	Taux de mortalité naturelle.
β_1	Taux de transmission du CRF-1.
β_2	Taux de transmission du CRF-2 ou CRF-12.
γ_1	Taux de transfert de la phase infection à la phase SIDA du CRF-1.
γ_2	Taux de transfert de la phase infection à la phase SIDA du CRF-2 ou CRF-12.
σ	Probabilité de reinfection.

TABLE 4.2 – Paramètres

4.2.1 Les hypothèses

(H1) On suppose un recrutement des individus ayant atteint 15 ans dans le compartiment S avec une proportion bN_h à chaque instant t .

(H2) On suppose que le seul mode de contamination est la transmission horizontale.

(H3) Tout individu susceptible où infecté par la première forme récombinante CRF-1 est supposé être sensible pour la deuxième forme récombinante CRF-2.

(H4) On néglige le taux de mortalité induite par le VIH-1.

(H5) On ne considère pas les infectés par la forme CRF-21 (ie ceux qui sont d'abord infectés par la forme CRF-2 et qui sont réinfectés par la forme CRF-1).

(H6) La probabilité σ est dans l'intervalle $[0, 1]$; les paramètres $b, \mu, \beta_1, \beta_2, \gamma_1$ et γ_2 sont supposés être non négatifs.

4.2.2 Interactions entre susceptibles, infectés par CRF-1 et infectés par CRF-2 ou CRF-12

Le modèle représenté par la Figure 4.1 est composé de 5 compartiments : le compartiment S représente le compartiment des individus totalement susceptibles aux différentes formes recombinantes qui circulent dans la population N_h . Les individus ayant atteint 15 ans entrent dans ce compartiment S avec une proportion bN_h . Il en ressort les individus qui sont infectés par transmission horizontale avec un taux β_1 (resp. β_2). Ces derniers deviennent infectés et entrent dans le compartiment I_1 (resp. I_2). Il en ressort aussi les individus qui meurent avec une proportion μS .

Le compartiment I_1 (resp. I_2) représente les individus à la phase infection du CRF-1 (resp. CRF-2). L'entrée de ce compartiment est caractérisée par les individus du compartiment S qui ont été infecté suivant le taux β_1 . La sortie est caractérisée d'une part, par la mortalité μI_1 et d'autre part par l'évolution vers le compartiment M_1 avec une proportion $\gamma_1 I_1$. Il en sort également ceux qui sont réinfectés par la forme CRF-2 ou CRF-12 avec un taux β_2 .

Le compartiment M_1 (resp. I_2) représente les individus à la phase SIDA du CRF-1 (resp. CRF-2). L'entrée de ce compartiment est caractérisée par les individus du compartiment I_1 qui ont évolué vers la phase SIDA suivant le taux γ_1 . La sortie est caractérisée par la mortalité μM_1 . Il en sort également ceux qui sont réinfectés par la forme CRF-2 ou CRF-12 avec un taux β_2 .

Le compartiment I_2 représente les individus à la phase infection du CRF-2 ou CRF-

12. L'entrée de ce compartiment est caractérisée par les individus du compartiment S qui ont été infecté suivant le taux β_2 . Il y entre aussi les individus du compartiment I_1 qui sont re-infectés par la forme CRF-2 ou CRF-12 avec un taux β_2 . La sortie est caractérisée d'une part, par la mortalité μI_2 et d'autre part par l'évolution vers le compartiment M_2 avec une proportion $\gamma_2 I_2$.

Le compartiment M_2 représente les individus à la phase SIDA du CRF-2 ou CRF-12. L'entrée de ce compartiment est caractérisée d'une part par les individus du compartiment I_2 qui ont évolué vers la phase SIDA suivant le taux γ_2 et d'autre part les individus du compartiment M_1 qui sont re-infectés par la forme CRF-2 ou CRF-12 avec un taux β_2 . La sortie est caractérisée par la mortalité μM_1 .

4.2.3 Modèle :

En faisant un bilan de masse à travers les compartiments, nous écrivons les équations décrivant la co-circulation des deux formes récombinantes du VIH-1 sous la forme

$$\frac{dS}{dt} = bN_h - S(K_1 + K_2) - \mu S \quad (4.2.2a)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = SK_1 - \sigma I_1 K_2 - (\mu + \gamma_1) I_1 \quad (4.2.2b)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = SK_2 + \sigma I_1 K_2 - (\mu + \gamma_2) I_2 \quad (4.2.2c)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = \gamma_1 I_1 - \sigma M_1 K_2 - \mu M_1 \quad (4.2.2d)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \gamma_2 I_2 + \sigma M_1 K_2 - \mu M_2 \quad (4.2.2e)$$

où K_1 et K_2 désignent respectivement la force d'infection des individus porteurs du CRF-1 et la force d'infection des individus porteurs du CRF-2 ou CRF-12 et sont définies par :

$$K_1 = \beta_1 \frac{I_1 + M_1}{N_h} \quad (4.2.3)$$

$$K_2 = \beta_2 \frac{I_2 + M_2}{N_h}.$$

En additionnant les équations (4.2.2), nous obtenons l'équation pour la population totale :

$$\frac{dN}{dt} = (b - \mu) N_h \quad (4.2.4)$$

4.3 Existence de solutions

Pour montrer que le modèle (4.2.2) est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé, nous commençons par réécrire le modèle en termes de proportions. Ainsi nous effectuons les changements de variables suivants :

$$\begin{aligned} s &= \frac{S}{N_h}, & i_1 &= \frac{I_1}{N_h}, & m_1 &= \frac{M_1}{N_h}, \\ i_2 &= \frac{I_2}{N_h}, & m_2 &= \frac{M_2}{N_h}. \end{aligned} \tag{4.3.1}$$

de sorte que :

$$s + i_1 + m_1 + i_2 + m_2 = 1. \tag{4.3.2}$$

En utilisant ce qui précède, les taux d'infection (4.2.3) deviennent :

$$\begin{aligned} k_1 &= \beta_1(i_1 + m_1) \\ k_2 &= \beta_2(i_2 + m_2), \end{aligned} \tag{4.3.3}$$

alors les équations de (4.2.2) deviennent :

$$\frac{ds}{dt} = b - s(k_1 + k_2) - bs \tag{4.3.4a}$$

$$\frac{di_1}{dt} = sk_1 - \sigma i_1 k_2 - (b + \gamma_1)i_1 \tag{4.3.4b}$$

$$\frac{di_2}{dt} = sk_2 + \sigma i_1 k_2 - (b + \gamma_2)i_2 \tag{4.3.4c}$$

$$\frac{dm_1}{dt} = \gamma_1 i_1 - \sigma m_1 k_2 - bm_1 \tag{4.3.4d}$$

$$\frac{dm_2}{dt} = \gamma_2 i_2 + \sigma m_1 k_2 - bm_2. \tag{4.3.4e}$$

Nous supposons que les conditions initiales appartiennent à Ω

$$\Omega = \left\{ (s, i_1, m_1, i_2, m_2) \in [0, 1]^5 \left| \begin{array}{l} 0 \leq s + i_1 + m_1 + i_2 + m_2 \leq 1 \end{array} \right. \right\}. \quad (4.3.5)$$

Maintenant nous pouvons énoncer le résultat suivant :

Théorème 4.3.1. *Pour toute condition initiale dans Ω , le système (4.3.4) possède une unique solution globalement définie et qui reste dans Ω pour tout temps $t \geq 0$.*

Preuve

Nous réécrivons le système (4.3.4) sous la forme

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x), \quad i = 1, \dots, 5. \quad (4.3.6)$$

Etape 1 : existence locale des solutions.

L'existence locale des solutions découle directement de la régularité de la fonction $f = (f_1, \dots, f_5)$ qui est de classe C^1 dans Ω .

Etape 2 : nous allons montrer que Ω est positivement invariant.

A-) $s(t) \geq 0, i_1(t) \geq 0, m_1(t) \geq 0, i_2(t) \geq 0$ et $m_2(t) \geq 0$ pour tout $t \geq 0$.

1. **Positivité de $s(t)$.**

De (4.3.4a), on a :

$$\frac{ds}{dt} + s(k_1 + k_2 + b) = b$$

D'après le Lemme 3.3.2, nous avons la positivité de $s(t)$.

2. **Positivité de $i_1(t)$ et $m_1(t)$.**

Pour ce faire nous allons montrer d'abord que $f_1(t) = i_1(t) + m_1(t) \geq 0$.

En faisant la somme de (4.3.4b) et (4.3.4d), nous avons :

$$\frac{d}{dt} f_1 + (\sigma k_2 + b - \beta_1 s) f_1 = 0$$

Du Lemme 3.3.2, nous avons $f_1 \geq 0$.

Or $f_1 \geq 0$ signifie que $i_1 \geq 0$ ou $m_1 \geq 0$.

- **Supposons que $m_1 \geq 0$ et considérons (4.3.4b)**

$$\frac{di_1}{dt} - (\beta_1 s - \sigma k_2 - b - \gamma_1) i_1 = \beta_1 s m_1$$

Du Lemme 3.3.2, et de la positivité de s et celle de m_1 , nous avons la positivité de i_1 .

- **Supposons maintenant que $i_1 \geq 0$ et considérons (4.3.4d)**

$$\frac{dm_1}{dt} + (\sigma k_2 + b) m_1 = \gamma_1 i_1.$$

D'après le Lemme 3.3.2, nous avons la positivité de $m_1(t)$.

3. Positivité de i_2 et m_2 .

Pour ce faire nous allons montrer d'abord que $f_2 = i_2 + m_2 \geq 0$.

En faisant la somme de (4.3.4c) et (4.3.4e), nous avons :

$$\frac{d}{dt} f_2 + (b - \beta_2 s - \sigma \beta_2 f_1) f_2 = 0$$

Du Lemme 3.3.2, nous avons $f_2 \geq 0$

Or $f_2 \geq 0$ signifie que $i_2 \geq 0$ ou $m_2 \geq 0$.

- **Supposons que la somme $m_2 \geq 0$ et considérons (4.3.4c)**

$$\frac{di_2}{dt} + (b + \gamma_2 - \beta_2(s + \sigma i_1)) i_2 = \beta_2(s + \sigma i_1) m_2$$

De la positivité de s , i_1 et celle de m_2 , le Lemme 3.3.2 s'applique, et nous avons la positivité de i_2 .

- **Supposons que $i_2 \geq 0$ et considérons (4.3.4e)**

$$\frac{dm_2}{dt} + (b - \sigma \beta_2 m_1) m_2 = (\gamma_2 + \sigma \beta_2 m_1) i_2.$$

De la positivité de m_1 et celle de i_2 , le Lemme 3.3.2 s'applique, et nous avons la positivité de m_2 .

B-) L'identité suivante est vérifiée :

$$s(t) + i_1(t) + m_1(t) + i_2(t) + m_2(t) = 1, \quad \text{pour tout } t > 0$$

En faisant la somme des équations (4.3.4), nous obtenons :

$$\frac{d}{dt} [s(t) + i_1(t) + m_1(t) + i_2(t) + m_2(t)] = 0 \quad (4.3.7)$$

Intégrons l'équation (4.3.7) entre 0 et t

$$[s(t) + i_1(t) + m_1(t) + i_2(t) + m_2(t)] - [s(0) + i_1(0) + m_1(0) + i_2(0) + m_2(0)] = 0.$$

Ainsi si la condition initiale vérifie

$$s(0) + i_1(0) + m_1(0) + i_2(0) + m_2(0) = 1,$$

alors la relation

$$s(t) + i_1(t) + m_1(t) + i_2(t) + m_2(t) = 1,$$

sera vérifiée pour tout $t > 0$.

Cette deuxième étape montre que les solutions sont bornées pour tout $t \geq 0$. Nous pouvons conclure que les solutions du modèle existent globalement dans Ω .

4.4 Analyse du sous-modèle (4.4.1)

Dans cette section tous les paramètres et variables liés à la forme CRF-2 sont fixés à zéro afin de comprendre le comportement dynamique du système (4.3.4) sans cette forme. Ainsi, nous posons $i_2 = m_2 = \beta_2 = \gamma_2 = 0$. Le modèle (4.3.4) devient :

$$\frac{ds}{dt} = b - sk_1 - bs \quad (4.4.1a)$$

$$\frac{di_1}{dt} = sk_1 - (b + \gamma)i_1 \quad (4.4.1b)$$

$$\frac{dm_1}{dt} = \gamma i_1 - bm_1, \quad (4.4.1c)$$

avec $s + i_1 + m_1 = 1$. Pour ce sous-modèle en utilisant le même raisonnement que dans le Théorème 4.3.1, on démontre que pour toute condition initiale dans Ω_c le système (4.4.1) possède une unique solution globalement définie et qui reste dans Ω_c pour tout temps $t \geq 0$ où

$$\Omega_c = \left\{ (s, i_1, m_1) \in [0, 1]^3 \left| \begin{array}{l} 0 \leq s + i_1 + m_1 \leq 1 \end{array} \right. \right\}. \quad (4.4.2)$$

4.4.1 Stabilité locale du point d'équilibre sans CRF-1

Le point d'équilibre sans CRF-1 x_0 du sous-modèle (4.4.1) est :

$$x_0 = (s^*, i_1^*, m_1^*) = (1, 0, 0).$$

En utilisant la méthode de Van den Driessche et Watmough (voir Section A.2), les matrices F , pour le taux d'apparition de nouveaux cas d'infections dans les compartiments des infectieux, et V , pour le taux de transfert des individus à l'intérieur et à l'extérieur des compartiments des infectieux par tout autre moyen sont respectivement données par :

$$F = \begin{bmatrix} \beta_1 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad V = \begin{bmatrix} b + \gamma_1 & 0 \\ -\gamma_1 & b \end{bmatrix}.$$

La matrice de la nouvelle génération est définie par :

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1}{b + \gamma_1} + \frac{\beta_1 \gamma_1}{(b + \gamma_1)b} & \frac{\beta_1}{b} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

La valeur de R_{h0} est mathématiquement définie comme étant le rayon spectral de K (voir Section A.2). Par conséquent, nous pouvons énoncer la proposition suivante :

Proposition 4.4.1. *Le nombre de reproduction de base pour le sous-modèle (4.4.1) est explicitement donné par la formule :*

$$R_{h0} = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta_1}{b} \tag{4.4.3}$$

La quantité R_{h0} est le nombre de reproduction qui mesure le nombre moyen de nouveaux cas d'infection par la forme CRF-1 généré par une seule personne infectée par la forme CRF-1 dans la population sans la forme CRF-2.

En utilisant le Théorème A.2.1 de la Section A.2, nous avons le résultat suivant.

Théorème 4.4.2. *Le point d'équilibre sans maladie x_0 du sous-modèle (4.4.1) est localement et asymptotiquement stable (LAS) si $R_{h0} < 1$ et instable si $R_{h0} > 1$.*

Le Théorème 4.4.2 implique que pour toute condition initiale proche du pont d'équilibre sans CRF-1 x_0 , si $R_{h0} < 1$ l'infection de la forme CRF-1 disparaîtra de la population. Pour s'assurer que l'élimination de l'infection de la forme CRF-1 dans la population soit indépendante de la condition initiale, nous allons montrer que le point d'équilibre sans la forme CRF-1 x_0 du modèle (4.4.1) est globalement et asymptotiquement stable (GAS).

4.4.2 Stabilité globale du point d'équilibre sans CRF-1 x_0

La stabilité globale du point d'équilibre sans CRF-1 x_0 , est gouvernée par le nombre de reproduction de base R_{h0} . Le théorème suivant confirme ce résultat.

Théorème 4.4.3. *Pour le système (4.4.1), si $R_{h0} < 1$ alors le point d'équilibre sans CRF-1 x_0 est globalement et asymptotiquement stable.*

Preuve Nous utilisons une fonction de Lyapunov V (Section A.3). Nous montrons que la dérivée de cette fonction de Lyapunov est négative le long des trajectoires.

Considérons la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V = b(1 - s - m_1) + \beta_1(1 - s - i_1)$$

La fonction V est positive, et elle est nulle à x_0 . La dérivée de cette fonction candidate de Lyapunov V le long des trajectoires du système différentiel ordinaire est donnée par :

$$\dot{V} = b[sk_1 - (b + \gamma_1)i_1] + \beta_1(\gamma_1 i_1 - bm_1)$$

ou encore

$$\begin{aligned} \dot{V} &= b\beta_1 s i_1 - b^2 i_1 - b\gamma_1 i_1 + \beta_1 \gamma_1 i_1 - \beta_1 b m_1 \\ &= -b\beta_1 [(i_1 + m_1) + m_1] + (\gamma + b)(-b + \beta_1) i_1 \end{aligned}$$

soit

$$\dot{V} = -\beta_1 [(i_1 + m_1) + m_1] + b(\gamma + b)(R_{h0} - 1) i_1$$

Si $R_{h0} < 1$, alors \dot{V} est négative le long des trajectoires.

4.4.3 Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique

Nous allons montrer qu'il existe un unique point d'équilibre endémique du sous-modèle (4.4.1) pour $R_{h0} > 1$. Nous rappelons qu'un équilibre endémique est obtenu en résolvant le système :

$$b - s^* \beta_1 (i_1^* + r_1^* + m_1^*) - bs^* = 0 \quad (4.4.4a)$$

$$s^* \beta_1 (i_1^* + r_1^* + m_1^*) - (b + \gamma_1) i_1^* = 0 \quad (4.4.4b)$$

$$\gamma i_1^* - b m_1^* = 0 \quad (4.4.4c)$$

De (4.4.4c) ; on a :

$$m_1^* = \frac{\gamma_1}{b} i_1^*. \quad (4.4.5)$$

(4.4.5) dans (4.4.4a) et (4.4.4b) donne

$$b - S^* \beta_1 \left(1 + \frac{\gamma_1}{b}\right) i_1^* - bs^* = 0 \quad (4.4.6a)$$

$$S^* \beta_1 \left(1 + \frac{\gamma_1}{b}\right) i_1^* - (b + \gamma_1) i_1^* = 0. \quad (4.4.6b)$$

De (4.4.6b), on a :

$$S^* = \frac{b}{\beta_1}. \quad (4.4.7)$$

De (4.4.6a) et (4.4.7), on a

$$i_1^* = \frac{b^2 (R_{h0} - 1)}{\beta_1 (b + \gamma_1)}. \quad (4.4.8)$$

De (4.4.5) et (4.4.7) on a :

$$m_1^* = \frac{\gamma_1 b (R_{h0} - 1)}{\beta_1 (b + \gamma_1)}. \quad (4.4.9)$$

Si $R_{h0} > 1$, le système (4.4.1) admet ainsi un unique point d'équilibre endémique.

4.5 Analyse mathématique du modèle (4.3.4)

Afin de contrôler l'évolution des formes CRF-2 et CRF-12 dans la population, nous allons rechercher des conditions sur les paramètres de transmission qui garantiront l'existence d'une condition de seuil d'invasion des individus infectés par les formes CRF-2 et CRF-12 localement stable.

4.5.1 Stabilité locale du point d'équilibre endémique de la forme CRF-1

Soit x_{peef1} un point d'équilibre endémique de la forme CRF-1 pour le modèle (4.3.4). Il n'y a pas les formes CRF-2 et CRF-12 dans la population si $i_2 = m_2 = 0$. Si nous substituons ces valeurs nulles dans les équations de (4.3.4) à l'équilibre, on obtient :

$$x_{peef1} = (s^*, i_1^*, m_1^*, 0, 0)$$

où s^*, i_1^*, m_1^* sont définis par les équations (4.4.7), (4.4.8) et (4.4.9). En utilisant de Van den Driessche et Watmough (voir Section A.2), les matrices F , pour le taux d'apparition de nouveaux cas d'infections dans les compartiments des infectieux, et V , pour le taux de transfert des individus à l'intérieur et à l'extérieur des compartiments des infectieux par tout autre moyen sont respectivement données par :

$$F = \begin{bmatrix} \beta_2 s^* + \sigma \beta_2 i_1^* & \beta_2 s^* + \sigma \beta_2 m_1^* \\ \sigma \beta_2 m_1^* & \sigma \beta_2 m_1^* \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad V = \begin{bmatrix} b + \gamma_2 & 0 \\ -\gamma_2 & b \end{bmatrix}.$$

La matrice de la nouvelle génération est définie par :

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_2(s^* + \sigma i_1^*)}{b} & \frac{\beta_2(s^* + \sigma i_1^*)}{b} \\ \frac{\sigma \beta_2 m_1^*}{b} & \frac{\sigma \beta_2 m_1^*}{b} \end{bmatrix}$$

La valeur de R_0 est mathématiquement définie comme étant le rayon spectral de K (voir Section A.2). Par conséquent, nous pouvons énoncer la proposition suivante :

Proposition 4.5.1. *Le nombre de reproduction de base pour le modèle (4.3.4) est explicitement donné par la formule :*

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \beta_2 \frac{[1 + \sigma(R_{h0} - 1)]}{\beta_1} \quad (4.5.1)$$

La quantité R_0 est le nombre de reproduction qui mesure le nombre moyen de nouveaux cas d'infection par les forme CRF-2 et CRF-12 généré par un seule personne infectée par la forme CRF-2 ou la forme CRF-12 dans la population.

le Théorème A.2.1 de la Section A.2, nous avons le résultat suivant.

Théorème 4.5.2. *Le point d'équilibre sans maladie x_{peef1} du modèle (4.3.4) est localement et asymptotiquement stable (LAS) si $R_0 < 1$ et instable si $R_0 > 1$.*

Le Théorème 4.5.2 implique que pour toute condition initiale proche de l'équilibre endémique de la forme CRF-1 x_{peef1} , si $R_0 < 1$ l'infection liée aux formes CRF-2 et CRF-12 disparaîtra de la population.

4.6 Contrôle des individus infectés par CRF-2 et CRF-12

4.6.1 Introduction

Pour simplifier le système (4.3.4) nous procédons aux changements de variables suivants :

$$y_1 = i_1 + m_1, \quad y_2 = i_2 + m_2. \quad (4.6.1)$$

Le système (4.3.4) devient :

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= b - s(\beta_1 y_1 + \beta_2 y_2) - bs \\ \frac{dy_1}{dt} &= \beta_1 s y_1 - \sigma \beta_2 y_1 y_2 - b y_1 \\ \frac{dy_2}{dt} &= \beta_2 (s + \sigma y_1) y_2 - b y_2. \end{aligned} \quad (4.6.2)$$

Il en résulte que

$$s + y_1 + y_2 = 1. \quad (4.6.3)$$

D'après (4.6.3), le compartiment des sensibles s s'exprime comme : $s = 1 - y_1 - y_2$, donc (4.6.2) devient

$$\frac{dy_1}{dt} = \beta_1(1 - y_1 - y_2)y_1 - \sigma\beta_2y_1y_2 - by_1 \quad (4.6.4)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = \beta_2(1 - y_1 - y_2 + \sigma y_1)y_2 - by_2$$

Mathématiquement notre question se formule de la manière suivante : peut-on avoir des conditions sur nos paramètres qui permettent au système (4.6.4) d'évoluer vers un ensemble de contraintes fixées C du plan (y_1, y_2) pour toute condition initiale donnée. Pour $0 < \underline{y}_1$ et $0 < \underline{y}_2$ fixés, nous définissons un ensemble de contraintes convexe C du plan (y_1, y_2) et nous lui associons l'ensemble C_T :

$$C = \{(y_1, y_2) \in [0, 1]^2; \quad \underline{y}_1 < y_1, \quad y_2 < \underline{y}_2 \quad \text{et} \quad 4y_2 \leq y_1\} \quad (4.6.5)$$

$$C_T = \{(t, y_1, y_2) \in [0, T] \times [0, 1]^2; \quad 0 \leq t \leq T; \quad \underline{y}_1 < y_1, \quad y_2 < \underline{y}_2 \quad \text{et} \quad 4y_2 \leq y_1\}$$

4.6.2 Contrôlabilité du modèle par ses coefficients

Avant de donner le résultat de contrôlabilité, nous allons donner le vecteur normal à C_T .

Soit $Y \in \{(t, y_1, y_2), 0 < t < T; 0 < y_1 < 1; 0 < y_2 < 1\} \cap C_T^c$ fixé. Alors $X - P_{C_T}X$ est le vecteur normal à C_T et il est donné par :

$$Y - P_{C_T}Y = \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \\ 4 \end{bmatrix} \quad (4.6.6)$$

Théorème 4.6.1. *Si les paramètres du modèle (4.6.4) vérifient :*

$$\beta_1\underline{y}_1(1 - \underline{y}_1) - 4\beta_2\underline{y}_2 \geq 0 \quad \text{et} \quad \left(\sigma - \frac{4\beta_2 - \beta_1}{5\beta_2}\right) \leq 0, \quad (4.6.7)$$

alors le vecteur F définie par

$$F(t, y_1, y_2) = \begin{bmatrix} 1 \\ \beta_1(1 - y_1 - y_2)y_1 - \sigma\beta_2y_1y_2 - by_1 \\ \beta_2(1 - y_1 - y_2)y_2 + \sigma\beta_2y_1y_2 - by_2 \end{bmatrix} \in C_T.$$

Par conséquent pour toute condition initiale $(y_1(0), y_2(0))$, il existe $0 \leq T_e$ tel que pour tout temps $t \geq T_e$, la solution $(y_1(t), y_2(t))$ de (4.6.4) appartient au sous-ensemble C .

Preuve

Soit $Y = (t, y_1(t), y_2(t))$, alors le système (4.6.4) s'écrit comme le système suivant

$$\frac{dY(t)}{dt} = F(Y(t)) \quad (4.6.8)$$

$$Y(0) = (0, y_1(0), y_2(0)).$$

De la définition du cône contingent extérieur T_{C_T} (Section A.4, Théorème A.4.3), nous avons :

$$\begin{aligned} \langle Y - P_{C_T}Y, F \rangle &= -(\beta_1(1 - y_1 - y_2)y_1 - \sigma\beta_2y_1y_2 - by_1) \\ &+ 4(\beta_2(1 - y_1 - y_2)y_2 + \sigma\beta_2y_1y_2 - by_2) \\ &= -\beta_1y_1 + \beta_1y_1^2 + by_1 + 4\beta_2y_2 - 4\beta_2y_2^2 - 4by_2 \\ &+ (\beta_1 + \sigma\beta_2 - 4\beta_2 + 4\sigma\beta_2)y_1y_2 \\ &= -\beta_1y_1(1 - y_1) + by_1 + 4\beta_2y_2 - 4\beta_2y_2^2 - 4by_2 \\ &+ (\beta_1 + 5\sigma\beta_2 - 4\beta_2)y_1y_2 \\ &\leq -\beta_1\underline{y}_1(1 - \underline{y}_1) + 4\beta_2\underline{y}_2 + by_1 - 4by_2 \\ &+ (\beta_1 + 5\sigma\beta_2 - 4\beta_2)y_1y_2. \end{aligned}$$

en utilisant le fait que $4y_2 \geq y_1$, on a :

$$\langle Y - P_{C_T}Y, F \rangle \leq -\beta_1\underline{y}_1(1 - \underline{y}_1) + 4\beta_2\underline{y}_2 + (\beta_1 + 5\sigma\beta_2 - 4\beta_2)y_1y_2.$$

Si la condition (4.6.7) est satisfaite alors, $\langle Y - P_{C_T}y, F \rangle \leq 0$.

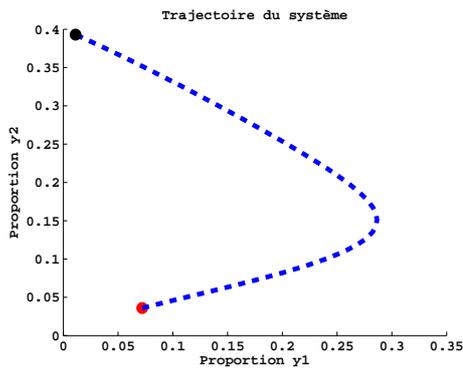
Fixons $T > T_e$, la condition (4.6.7) est donc suffisante pour que $F(Y) \in T_{C_T}(Y)$ quand Y n'est pas dans C_T . Par conséquent en prenant pour le modèle (4.6.4) comme conditions initiales $(T_e, y_1(T_e), y_2(T_e))$, nous obtenons $(y_1(t), y_2(t)) \in C$ pour $T_e \leq t$.

Biologiquement la condition (4.6.7) caractérise l'amélioration des traitements anti-rétroviraux afin de les rendre plus efficaces face aux formes recombinantes CRF-2 et CRF-12 du VIH-1.

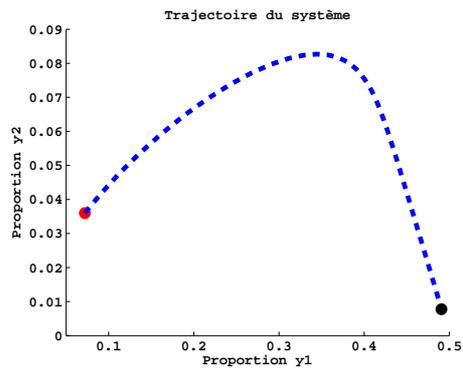
4.7 Simulations numériques

Nous terminons ce chapitre avec des exemples numériques. Le système (4.6.4) est discrétisé avec la méthode de Runge-Kutta (ODE45). Nous utilisons les données du Mali de 2011 pour les simulations qui seront présentées dans les Figure (4.2) et (4.3). Pour la population à haut risque, nous prenons $N_h = 7037472$, le nombre des individus infectés est 76000. Le taux de transmission des infectés sensibles $\beta_1 = 0.6$, le taux de transmission des résistants $\beta_2 = 0.5$ et le taux de recrutement $b = 0.3$.

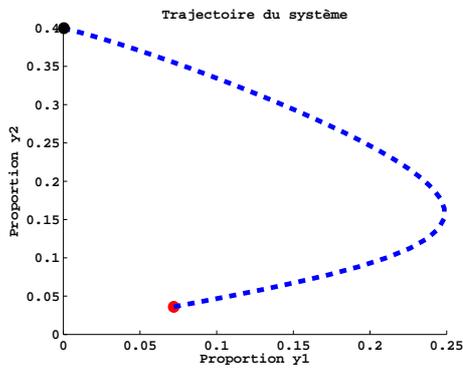
La Figure (4.2) représente les différentes trajectoires du système (4.6.4). Les valeurs de la fonction y_1 sont sur l'axe des abscisses et les valeurs de la fonction y_2 sont sur l'axe des ordonnées. La condition initiale $(y_1(0), y_2(0)) = (710^{-2}, 310^{-2})$ est représentée par le point rouge et le point final de la simulation est représenté par le point noir.



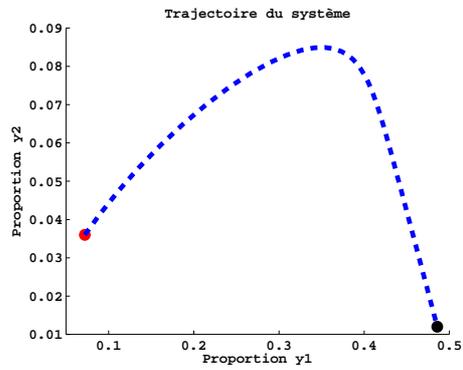
(a) $\sigma = 0.5$



(b) $\sigma = 0.08$



(c) $\sigma = 0.7$



(d) $\sigma = 0.1$

FIGURE 4.2 – Pour le graphe (a), la condition (4.6.7) n’est pas satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (4.6.4) sort du cône C_T . Pour le graphe (b), la condition (4.6.7) est satisfaite et nous observons que la trajectoire du système (4.6.4) rentre dans le cône C_T . Pour le graphe (c), la condition (4.6.7) n’est pas satisfaite et la trajectoire du système (4.6.4) sort du cône C_T . Pour le graphe (d), la condition (4.6.7) est satisfaite et la trajectoire du système (4.6.4) rentre dans le cône C_T . Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB.

Impact de l'efficacité des traitements antirétroviraux sur l'évolution des formes CRF-2 et CRF-12 dans la population

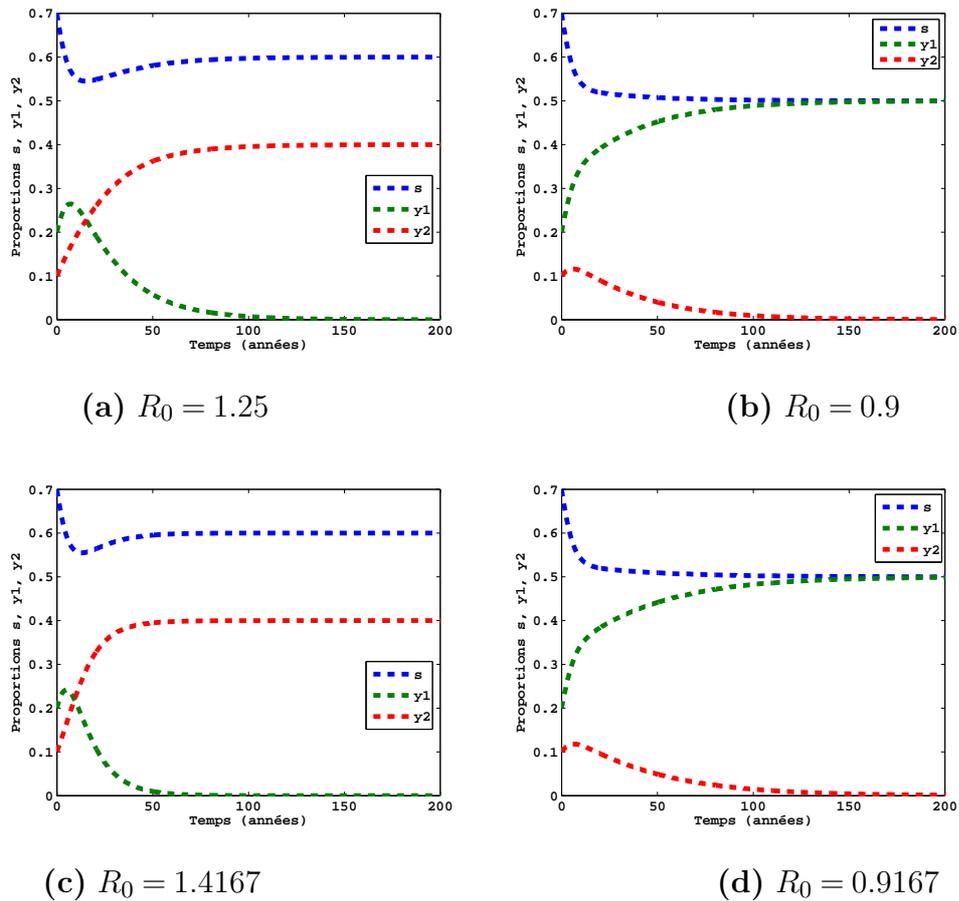


FIGURE 4.3 – Dynamique du système (4.6.2) montrant l'évolution des individus susceptibles s , des individus infectés par la forme CRF-1 y_1 et des individus infectés par les formes CRF-2 et CRF-12 dans les cas où σ est respectivement 0.5, 0.08, 0.7 et 0.1. Les figures (b) et (d) montrent une extinction des individus infectés par les formes CRF-2 et CRF-12 dans la population pendant que les figures (a) et (c) montrent leur invasion dans la population. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel MATLAB.

4.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé un modèle mathématique pour la co-circulation de deux formes recombinantes du VIH-1 qui intègre la résistance des traitements antirétroviraux comme stratégie de contrôle en matière de prévention d'une reinfection d'un individu par plusieurs formes recombinantes au Mali. Ce modèle est analysé pour obtenir un aperçu de ses fonctionnalités dynamiques et obtenir le seuil épidémiologique. Certaines des principales conclusions théoriques et numériques de l'étude sont les suivantes :

lorsque la résistance des traitements antirétroviraux face aux formes CRF-2 et CRF-12 du VIH-1 est à 100 % efficace, le point d'équilibre endémique de la forme CRF-1 du modèle (4.3.4) est localement et asymptotiquement stable quand le nombre de reproduction de base $R_0 \leq 1$.

La résistance des traitements antirétroviraux face aux formes CRF-2 et CRF-12 du VIH-1 est évalué numériquement en simulant les systèmes (4.6.2) et (4.6.4) avec un ensemble raisonnable de valeurs de paramètres et des conditions initiales (démographiques) du Mali. La conclusion des simulations numériques du modèle est la suivante : lorsque des efforts sont fournis pour améliorer les traitements aux ARVs afin qu'ils soient résistantes aux formes CRF-2 et CRF-12, cela conduira à l'élimination de ces formes dans la population.

Chapitre 5

Conclusion générale et perspectives

5.1 Conclusion générale

Dans cette thèse, nous avons :

pour un premier modèle présenté dans le Chapitre 2, adapté au cas des comportements à risques des populations au Mali, un modèle mathématique utilisé en biologie des populations décrivant par exemple l'occupation du territoire par deux populations de prédateurs et de proies. Le modèle comprend une équation de transport avec un second membre non linéaire, décrivant l'interaction des populations en fonction du niveau de risque comportemental de celles-ci à l'aide d'un noyau intégrale. Le modèle mathématique est donc une équation parabolique non linéaire du premier ordre avec un terme non local. Nous avons montré que le problème stationnaire admet une solution unique en utilisant une méthode classique de point fixe et que cette solution converge vers la solution du problème stationnaire lorsque t tend vers l'infini, solution qui a été obtenue en utilisant un théorème de point fixe de Leray-Schauder. Nous avons proposé un schéma numérique qui utilise la méthode des différences finies et identifions les paramètres du modèle à l'aide des données concernant le VIH-SIDA au Mali. Le modèle, par ailleurs a permis d'obtenir des simulations numériques prédictives.

Dans le Chapitre 3, nous avons formulé et analysé rigoureusement un modèle mathématique pour étudier le rôle des campagnes de sensibilisation en santé publique dans le cas de la propagation du VIH-SIDA dans une population donnée, en particulier dans celle du Mali. Nous avons divisé cette population en deux grandes classes : la première appelée "classe à haut risque comportemental" regroupe tous les individus dont les comportements sont très risqués et la seconde appelée "classe à faible risque comportemental" regroupe les individus chez qui les campagnes de sensibilisation en santé publique sont réussies. Chacune des classes est subdivisée en quatre compartiments : individus sensibles, individus à la primo-infection, individus à la phase asymptomatique et individus à la phase SIDA. Nous avons décrit la dynamique de transmission du VIH-SIDA entre les deux grandes classes par un système de huit équations différentielles ordinaires (ODE). Dans un premier temps, nous avons montré que le modèle ainsi défini est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé dans un domaine Ω . Puis nous avons montré que le modèle admet un unique état d'équilibre sans maladie x_{df_e} . Ensuite, on a établi que la stabilité globale du point x_{df_e} , est gouvernée par le nombre de reproduction R_0 que nous avons explicitement obtenu. Dans un deuxième temps nous avons considéré et analysé le modèle dans le cas les campagnes de sensibilisation en santé publique ne sont pas réussies dans la population autrement-dit en considérant seulement la population à haut risque comportemental. Dans un troisième temps, nous avons proposé une méthode alternative au taux de reproduction de base R_0 qui permet de confiner l'évolution de l'infection du VIH-SIDA dans des limites fixées. Les travaux de ce chapitre ont fourni certaines réflexions utiles en épidémiologie sur l'impact des campagnes de sensibilisation en santé publique comme stratégie d'intervention en matière de prévention du VIH-SIDA. Entre autres, qu'elles constituent un moyen efficace pour réduire R_0 en dessous de 1 lorsqu'elles sont réussies. En outre, nous avons montré par des exemples précis que la condition $R_0 < 1$ s'obtient naturellement lorsque les infectés à haut risque sont contrôlés. Cela signifie qu'il suffit de diriger les campagnes de sensibilisation en santé publique sur les infectés dont les comportements sont risqués pour éradiquer l'infection du VIH-SIDA au Mali.

Dans le Chapitre 4, nous avons formulé un modèle mathématique compartimental pour étudier la résistance d'un groupe d'individus infectés par une première forme re-

combinante circulante (CRF-1) du VIH-1 sensible aux traitements antirétroviraux (ARV) disponibles et qui sont susceptibles pour une deuxième forme recombinante circulante (CRF-2) du VIH-1 dans la population. Nous avons divisé la population sexuellement active à haut risque en cinq compartiments : individus susceptibles, individus à la phase infection du CRF-1, individus à la phase SIDA du CRF-1, individus à la phase infection du CRF-2 ou CRF-12, individus à la phase SIDA du CRF-2 ou CRF-12. Nous avons décrit la dynamique de la co-circulation des deux formes recombinantes circulantes du VIH-1 dans la population à haut risque comportemental par un système de cinq équations différentielles ordinaires (ODE). Puis nous avons montré que le modèle ainsi défini est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé dans un domaine Ω . Pour l'analyse mathématique du modèle, nous avons considéré dans un premier temps, le modèle sans la forme CRF-2 et nous avons montré que le modèle admet un unique point d'équilibre sans la forme CRF-1 x_0 . Ensuite, on a établi que la stabilité locale et globale du point x_0 ; est gouvernée par le nombre de reproduction R_{h0} que nous avons explicitement obtenu. Nous avons aussi démontré que le modèle admet un unique point d'équilibre endémique. Dans un deuxième temps, nous avons considéré le modèle complet et nous avons montré que le point d'équilibre endémique du CRF-1 x_{peef1} est localement stable par le nombre de reproduction de base R_0 . Dans un troisième temps, nous avons proposé une méthode alternative au taux de reproduction de base R_0 qui permet de confiner l'évolution des infectés par les formes CRF-2 et CRF-12 dans des limites fixées. Nous avons montré par des simulations numériques que la condition $R_0 < 1$ s'obtient naturellement lorsque les infectés par les formes CRF-1 et CRF-12 sont contrôlés.

5.2 Perspectives

Nous démarrons par les perspectives découlant du modèle mathématique comportemental présenté dans le Chapitre 2 .

Le taux d'infection a , le coefficient de diffusion D et le nombre d'infectés K sont des paramètres très importants dans notre modèle. Il n'est pas réaliste de les considérer constants. Ils doivent dépendre du temps t et du risque comportemental x . Nous aimerions reconsidérer ces paramètres afin d'obtenir un modèle plus réaliste.

Nous poursuivons par les perspectives découlant des modèles présentés dans les Chapitres 3 et 4.

(a) Nous avons négligé la mortalité induite par le SIDA. Il est important de reprendre les modèles présentés dans les Chapitres 3 et 4 en introduisant un paramètre qui caractérise le taux de mortalité induit par le SIDA.

(b) Nous nous sommes focalisés sur la dynamique du VIH dans le temps. Or la population sexuellement active n'est pas répartie uniformément dans l'espace et est bien souvent répartie en sous-population plus ou moins interconnectées. En écologie, on parle de métapopulation pour désigner cette structure en population de sous-populations (cf. [59]). Ainsi chaque individu de la métapopulation entretient la majorité de ces contacts physiques avec les individus de la même sous-population que lui, mais également une minorité de contacts avec des individus des sous-populations voisines. Il apparaît donc important d'étudier la dynamique du VIH-SIDA dans chacune des sous-populations et en particulier d'estimer leur degré de synchronicité.

Nous aimerions reconsidérer les modèles présentés dans les Chapitres 3 et 4 en introduisant la dimension spatiale et nous intéresser à la dynamique du VIH dans l'espace. Ce degré de synchronicité entre les différentes sous-population nous permettra d'appréhender la propagation spatiale du VIH et donc d'être en mesure de prédire le VIH, non seulement dans le temps, mais aussi dans l'espace.

Annexe A

Quelques méthodes et notes en mathématiques

Sommaire

A.1 Stabilité	110
A.2 Méthode de Van den Driessche et Watmough pour le calcul de R_0	111
A.3 Fonction de Lyapunov	113
A.4 cône contingent à un ensemble en un point extérieur de cet ensemble	114

A.1 Stabilité

La notion de stabilité d'un point d'équilibre est d'une considération importance théorique et pratique, et il a été largement discutée dans la littérature, (voir par exemple [55, 108, 71, 96, 58, 103, 80, 33, 26]). Nous allons considérer le système décrit par

$$\frac{dx_i}{dt}(t) = f_i(x), \quad x_i(0) = c_i \geq 0 \quad (\text{A.1.1})$$

avec $i=1, \dots, n$ où $x = (x_1, \dots, x_n)^t$.

Definition A.1.1. L'état x_e est appelé **état d'équilibre** ou **point d'équilibre** pour le système (A.1.1), si lorsque $x(t_0) = x_e$ alors $x(t) = x_e$ pour tout $t \geq t_0$.

Mathématiquement : x_e vérifie l'équation $f(x_e) = 0$.

Un point d'équilibre x_e de (A.1.1) est dit stable si toute solution suffisamment proche de x_e reste à proximité pour tout $t \geq 0$. Il est asymptotiquement stable si à proximité toute solution converge vers x_e , quand $t \rightarrow \infty$. On a les définitions formelles suivantes :

Definition A.1.2. (Stabilité au sens de Lyapunov)

Un point d'équilibre x_e de (A.1.1) est dit stable au sens de Lyapunov si pour tout $\epsilon > 0$, il existe $\delta(\epsilon) > 0$, tel que si $|x(0) - x_e| < \delta(\epsilon)$ alors $|x(t) - x_e| < \epsilon$ pour tout t positif ou nul.

Definition A.1.3. Un point d'équilibre x_e de (A.1.1) est dit instable s'il n'est pas stable.

Definition A.1.4. (Stabilité asymptotique)

Un point d'équilibre x_e de (A.1.1) est dit asymptotiquement stable s'il est stable et s'il existe une constante $c > 0$ tel que si $|x(0) - x_e| < c$ alors $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_e$.

Definition A.1.5. Un point d'équilibre x_e de (A.1.1) est dit globalement et asymptotiquement stable s'il est asymptotiquement stable et que le domaine de stabilité asymptotique $D_{x_e} = \{x(0) \in \mathbb{R}^n : \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_e\} = \mathbb{R}^n$.

A.2 Méthode de Van den Driessche et Watmough pour le calcul de R_0

Nous présentons brièvement la méthode développée par Van den Driessche et Watmough [89, 49, 109] pour le calcul de R_0 .

Considérons une maladie modélisée par le système (A.1.1) Supposons qu'il existe n compartiments dont m sont infectés. Nous définissons le vecteur $x = x_i$, $i = 1, \dots, n$ où x_i désigne la proportion des individus dans le $i^{\text{ième}}$ compartiment. Soient $\mathcal{F}_i(x)$ le taux d'apparition de nouveaux cas d'infections dans le compartiment i , $\mathcal{V}_i^+(x)$ le taux de transfert

(entrant) des individus dans le compartiment i et $\mathcal{V}_i^-(x)$ le taux de transfert (sortant) des individus hors du compartiment i . Chaque fonction est supposée être au moins deux fois différentiable par rapport à la variable x . En posant $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$, le système se met sous la forme

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x) \quad (\text{A.2.1})$$

Les fonctions $\mathcal{F}_i(x)$; $\mathcal{V}_i^+(x)$; $\mathcal{V}_i^-(x)$ sont supposées vérifier les hypothèses suivantes **(A1)**; \dots ; **(A5)** décrites ci dessous. Soit

$$X_s = \{x \geq 0 : x_i = 0, i = 1, \dots, m\},$$

l'ensemble de tous les états sans maladie du modèle où $x = (x_1, \dots, x_m)$, $x \geq 0$.

(A1) : si $x_i \geq 0$, $\mathcal{F}_i(x)$; $\mathcal{V}_i^+(x)$; $\mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

(A2) : si $x_i = 0$, alors $\mathcal{V}_i^- = 0$. En particulier, si $x \in X_s$ alors $\mathcal{V}_i^- = 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

(A3) : $\mathcal{F}_i = 0$, pour $i > m$

(A4) : si $x \in X_s$, alors $\mathcal{F}_i(x) = \mathcal{V}_i^+(x) = 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

(A5) : si $\mathcal{F}(x) = 0$ alors toutes les valeurs propres de la matrice jacobienne $Df(x_0)$ ont des parties réelles négatives au point d'équilibre sans maladie $x_0 \in X_s$. Sous les conditions précédentes, pour un $x_0 \in X_s$; les matrices F et V définies par :

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad \text{et} \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad 1 \leq i, j \leq m$$

sont telles que : F est non négative et V est inversible.

La matrice FV^{-1} est appelée opérateur de la prochaine génération (voir [109]). L'élément $(i; k)$ de FV^{-1} est interprété comme le nombre de nouvelles infections attendues dans le compartiment i produit par l'individu infecté présenté originellement dans le compartiment k . Dans cette méthode, R_0 est défini par le rayon spectral de l'opérateur de la prochaine génération c'est-à-dire

$$R_0 = \rho(FV^{-1}). \quad (\text{A.2.2})$$

Théorème A.2.1. [[109], Theorem 2]

Considérons un modèle de transmission d'une maladie donné par (A.2.1) avec $f_i(x)$ satisfaisant les conditions **(A1)**-**(A5)**. Si x_0 est un point d'équilibre sans maladie (DFE)

du modèle, alors x_0 est localement et asymptotiquement stable si $R_0 < 1$ et instable si $R_0 > 1$, où R_0 est définie par (A.2.2).

A.3 Fonction de Lyapunov

Une fonction de Lyapunov peut être considérée comme une fonction d'énergie modifiée. Il n'y a pas une méthode générale pour construire ou trouver une fonction de Lyapunov qui prouve la stabilité d'un point d'équilibre.

Definition A.3.1. Soit U un voisinage de x_e . une fonction $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ est dite fonction définie positive si

- (i) $V(x) > 0$ pour tout $x \neq 0$.
- (ii) $V(x) = 0$ si et seulement si $x = 0$.
- (iii) $V(x) \rightarrow \infty$ quand $x \rightarrow \infty$

Théorème A.3.2. *S'il existe une fonction définie positive V telle que $\dot{V} < 0$ en dehors de M et $\dot{V} \leq 0$ sur M , où M est un ensemble qui ne contient aucune trajectoire à part celle issue du point 0 alors le point d'équilibre 0 est asymptotiquement stable.*

Théorème A.3.3. *Soit x_e un point d'équilibre de (3.4.1) et soit $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 définie dans un certain voisinage de U de x_e telle que*

- (i) $V(x_e) = 0$ et $V(x) > 0$ si $x \neq x_e$.
- (ii) $\dot{V} \leq 0$ dans $U - \{x_e\}$.

Alors x_e est stable. En outre si

- (iii) $\dot{V} < 0$ dans $U - \{x_e\}$,

alors x_e est asymptotiquement stable.

De plus si U est choisi dans \mathbb{R}^n , alors x_e est dit globalement et asymptotiquement stable (GAS) si (i) et (iii) sont vérifiés. L'idée est que si V est une fonction de Lyapunov alors V est strictement décroissante le long des trajectoires, et par conséquent (puisque V est strictement positif excepté au point zéro) les trajectoire tendent vers zéro, qui est la valeur minimum de V . Ainsi, toute fonction V qui satisfait les conditions du Théorème A.3.3 s'appelle une fonction de Lyapunov (cf. [111, 54, 30]).

A.4 cône contingent à un ensemble en un point extérieur de cet ensemble

La notion de cône contingent a été introduite par **Georges Bouligand** et **Francesco Severi** au début des années **1930**. la relation de contingence en un point d'un ensemble permet d'approximer l'espace C des contraintes au voisinage d'un point x_0 par le cône contingent en ce point. Nous pourrions nous trouver à l'extérieur de l'ensemble des contraintes, c'est pourquoi nous avons besoin de la notion de cône contingent en un point extérieur de C . Dans [98] la définition de **Aubin**, [28] page **158**, qui prolonge la notion de cône contingent à un ensemble, usuellement introduite en un point de cet ensemble, a été reprise en proposant une notion de cône contingent à un ensemble en un point extérieur à cet ensemble.

Le cône contingent en un point extérieur à un ensemble, s'exprime en terme de taux d'accroissement de la fonction distance, pour un sens de parcours donné dans une direction donnée. Lorsque la fonction distance est différentiable, la condition d'appartenance au cône contingent est un demi-espace défini à partir du gradient.

Definition A.4.1. Le cône contingent à C_T en x est constitué par l'ensemble des vecteurs $v \in \mathbb{R}^3$ vérifiant :

$$\liminf_{h \rightarrow 0^+} \frac{d_{C_T}(x + hv, C_T)}{h} = 0,$$

où $d_{C_T}(y, C_T)$ est la distance de y à C_T définie par :

$$d_{C_T}(y, C_T) = \inf_{z \in C_T} \|y - z\|.$$

Cette caractérisation du cône contingent en x lorsque x appartient à C_T peut s'écrire, puisque $\frac{d_{C_T}(x + hv, C_T)}{h}$ est positif et que $d_{C_T}(x) = 0$, sous la forme

$$\liminf_{h \rightarrow 0^+} \frac{d_{C_T}(x + hv, C_T) - d_{C_T}(x)}{h} \leq 0.$$

Cette caractérisation permet de définir la notion du cône contingent lorsque x n'est pas un élément de C_T .

Définition A.4.2. Si x n'appartient pas à C_T , le cône contingent à C_T en x coïncide avec l'ensemble des vecteurs v de \mathbb{R}^3 tels que

$$\liminf_{h \rightarrow 0^+} \frac{d_{C_T}(x + hv, C_T) - d_{C_T}(x)}{h} \leq 0.$$

Nous rappelons ici un résultat de ([98] : Théorème 3.4.1 Page. 102)

Théorème A.4.3. Le cône contingent extérieur à C_T au point X est constitué par le vecteur $F \in \mathbb{R}^3$ vérifiant :

$$\langle X - P_{C_T}(X), F \rangle \leq 0$$

où $\langle \cdot, \cdot \rangle$ désigne le produit scalaire, $P_{C_T}(X)$ est la projection orthogonale de X sur C_T et $X - P_{C_T}(X)$ le vecteur normal à C_T .

Bibliographie

- [1] Connaissances, Attitudes et Pratiques dans les Domaines des IST et du VIH/SIDA dans la Région de Mopti / GTZ, MoE-Mali Année.
- [2] Enquête Démographique et de Santé (EDS III 2001). Ministère de la Santé, Mali.
- [3] Enquête démographique et de santé, EDSM-IV : rapport préliminaire. Ministère de la Santé du Mali, ORC Macro (2007). Avril.Calverton. 15/03/2008.
- [4] Enquête démographique et santé CDC santé Bamako 2001. CNS Paris
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17733574>.
- [5] Hansen L. et col. Rapport de surveillance de la santé des femmes. Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Santé Canada. Année.
- [6] Les rétrovirus (<http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/hiv05.pdf>) , page 14, dans la section materno-foetale.
- [7] Les rétrovirus (<http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/hiv05.pdf>), page 13 et suivante, dans la section la transmission du vih.
- [8] selon étude portant sur 2500 couples africains hétérosexuels, dont l'un seulement était séropositif, après examen de 78 cas de transmission en 2 ans. information issue de la revue pour la science, rubrique actualité, n° 403, mars 2011.
- [9] Virologie (<http://www.eao.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/viro.pdf>) , page 121.
- [10] Arnaout R., Nowak M. A., and Wodarz D . HIV-1 dynamics revisited : Biphasic decay by cytotoxic T lymphocyte killing . *Proc. Royal Society* , 267 : 1347–1354 , 2000.
- [11] A.S.R. Srinivasa . Mathematical modelling of AIDS epidemic in India, *Current Science* 84 (9) (2003) 1193-1197 .

- [12] Ho D. D. et al. . Rapid turnover of plasma virion and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection . *Nature* , 373 : 123–126 , January 1995.
- [13] J.Y.T. Mugisha . The mathematical dynamics of HIV/AIDS epidemic in age-structured population, in : V.G. Masanja (Ed.), Proceedings of XI SAMSA Symposium on the Potential of Mathematical Modeling of Problems from the SAMSA Region, 1997, pp. 8-23 .
- [14] M. Alfonso, M.T. Martinez-Bravo, J.L. Torrea . Mathematical models for the analysis of Hepatitis B and AIDS epidemics, *Simulation* (ISSN 0037-5497/00) 74 (2000) 219-226 (Simulation Councils, Technical Article) .
- [15] Perelson A. S. and Nelson P. W . Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo . *SIAM Review* , 41(1) : 3–44 , 1999.
- [16] R.M. Anderson . The role of mathematical models in the study of HIV transmission and the epidemiology of AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*,1 :241-256, 1988 .
- [17] R.M. Anderson, G.F. Medley, R.M. May, and A.M. Johnson . A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, 3 :229-263, 1986 .
- [18] S. Del Valle, A.M. Ecangelista, M.C. Velasco, C.M. Kribs-Zaleta, and S.-F. Hsu Schmitz . Effects of education, vaccination and treatment on HIV transmission in homosexuals with genetic heterogeneity. *Math. Biosci.*, 187 :111-133, 2004 .
- [19] S.M. Blower and H. Dowlatabadi . Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission. *Internat. Stat. Rev.*, 62 :229-243, 1994 .
- [20] G. Sallet A. Iggidr, J. Mbang and J.J. Tewa. Multi-compartment models. DCDS series B, suppl. volume(Proceedings of the 6th AIMS International Conference, Dynamical Systems and Differential Equations.) :506-519, 2007 .
- [21] G. Sallet A. Iggidr, J.C. Kamgang and J.J. Tewa. Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle. *SIAM J. Appl. Math.*, 67(1) :260-278, 2006 .

- [22] Allen LJS (2004) Ackleh AS. Competitive exclusion in SIS and SIR epidemic models with total cross immunity and density-dependent host mortality. *Discret Contin Dyn Syst B* (in press) .
- [23] Kirupaharan N (2005) Allen LJS. Asymptotic dynamics of deterministic and stochastic epidemic models with multiple pathogens. *Int J Numer Anal Model* 2(3) :329-344 .
- [24] Phillips CJ (2003) Allen LJS, Langais M. The dynamics of two viral infections in a single host population with applications to hantavirus. *Math Biosci* 186 :191-217 .
- [25] May R.M. Anderson, R.M. *Infectious diseases in human : Dynamics and control. Oxford university Press, Oxford,, (1991).*
- [26] R.M. Anderson and R.M. May. *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control. Oxford University Press, 1991 .*
- [27] J. P. Aubin. *Applied Functional Analysis, Wiley, New York, NY, USA, 2nd edition, 2000 .*
- [28] J.P. Aubin. *Viability theory. Birkhauser, Boston, Basel, Berlin, 1990 .*
- [29] Niambele I. Ba S. Ayad M. et Ndiaye S .Ballo MB., Traore SM. *EDS-M III, Juin 2001 .*
- [30] E.A. Barbashin. *Introduction to the theory of stability. Wolters-Noordhoff, 1970 .*
- [31] Gerberding JL (1998) Blower SM. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis : a theoretical framework. *J Mol Med* 76 :624-636 .
- [32] Kyrychko YN (2005) Blyuss KB. On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl Math Comput* 160 :177-187 .
- [33] F. Brauer and C. Castillo-Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology. Springer-Verlag New York, Inc., 2001 .*
- [34] Bruno Buonomo, Deborah Lacitignola . On the dynamics of an SEIR epidemic model with a convex incidence rate . *Ricerche mat DOI 10.1007/s11587-008-0039-4* , 57 :261–281 , 2008.

- [35] Cooke K. Busenber, S.N. Vertically transmitted disease. *Springer, Berlin*, (1993).
- [36] Prévost C. Etude mathématique et numérique d'équations aux dérivées partielles liées à la physique et à la biologie. *Thèse de l'université d'orleans*, (2004).
- [37] C. Kribs-Zaleta and J. Halesco-Hernandez . A simple vaccination model with multiple endemic states. *Math. Biosci.*, 164 :183-201, 2000 .
- [38] G. Magombedze C. P. Bhunu, W. Garira. Mathematical Analysis of a Two Strain HIV/AIDS : model with Antiretroviral Treatment. Springer Science+Business Media B.V. 2009. 57 :361-381 .
- [39] Capasso, V . Mathematical Structures of Epidemic Systems. Lecture Notes in Biomath . *Springer* , vol. 97 , Berlin (1993).
- [40] Feng Z (1997) Castillo-Chavez C. To treat or not to treat : the case of tuberculosis. *J Math Biol* 35 :629-656 .
- [41] Hoosen Coovadia. Antiretroviral agents how best to protect infants from hiv and save their mothers from aids (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/351/3/289>), the new england journal of medicine. 15 juillet 2004.
- [42] J. Coville. Monotonicity in integrodifferential equations. Elsevier CR.Acad.Sci.Paris,Ser I **337**, P. 445-450, (2003). .
- [43] De Arazoza, H., Lounes, R . A non-linear model for sexually transmitted disease with contact tracing . *IMA. J. Math. Appl. Med. Biol* , 19 : 221–234 , (2002).
- [44] Friedman A. Yakubu A. Dembele, B. Malaria model with periodic mosquito birth and death rates. *J. Biol. Dyn.* 3(4), pages 430–445, (2009).
- [45] P. Van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosci.* 180 (2002), pp. 29-48. 31, 32, 36, 44, 78, 79, 80, 81, 118, 119 .
- [46] Miscler S Raoul G. Desvillettes L, Jabin PE. On selection dynamics for continuous structured populations. *Commun.Math.Sci.*, **Vol.6, no.3** :729–747, 2008.
- [47] Prevost C. Desvillettes L. Modeling in population dynamics through kinetic-like equations. *MAPMO-Université d'orleans* 19., (1999).

- [48] Ouateni DIALLO and all. Dynamics and thresholds of a simple epidemiological model : example of hiv/aids in mali. *International Journal of Mathematics and Mathematical Science*, doi : 10.1155/2010/638021, 2010, Article ID 638021, 8 pages.
- [49] O. Diekmann and J.A.P. Heesterbeek. Mathematical epidemiology of infectious diseases : model building, analysis and interpretation. 2000 .
- [50] Essunger P. and Perelson A. S. Modelling HIV infection of CD4+ T cell subpopulations . *J. Theor. Biol.*, 170(4) :367–391 , October 1994.
- [51] S.Geniey et al. Adaptive dynamics : modelling darwin’s divergence principle. *Elsevier Masson SAS, C.R.Biologies 329*, pages 876–879, (2006).
- [52] Clavel F. Les traitements anti-viraux permettent-ils d’espérer une éradication de l’infection par le vih ? *Médecine-Sciences, Masson*, 13, No.10 :1227–1229, (1997).
- [53] F. Damond et F. Simon F. Brun-Vézinet. Variabilité des virus de l’immunodéficience humaine de type 1 (<http://web.archive.org/web/20070126123215/http://www.pathexo.fr/pdf/Articles-bull/1999/1999n4/T92-4-GMI-7.pdf>), 13 octobre 1999, p. 2. Consulté le 20 novembre 2007 .
- [54] P. Glendinning. Stability, instability and Chaos : an introduction to the theory of nonlinear differential equations. Cambridge University Press, 1994 .
- [55] J. Guckenheimer and P. Holmes. Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields, Applied Mathematical Sciences. Springer-Verlag, 2002 .
- [56] Gumel AB, McCluskey CC, van den Driessche P . Mathematical Study of a Staged-Progression HIV Model with Imperfect Vaccine . *Math Biosci* , 68 :2105–2128 , 2006.
- [57] Brésis H. *Analys fonctionnelle*. Massons, Paris, (1985).
- [58] J.K. Hale and H. Koçak. Dynamics and Bifucations. Springer-Verlag New York, Inc., 1991 .
- [59] I.A. et Gaggiotti Hanski. O.E. (2004). Ecology, Genetics and Evolution of Meta-populations. Academic Press .

- [60] J.A.P. Heesterbeek and K. Dietz. The concept of R_0 in epidemic theory. *Stat.Neerl.*, 50 :89-110, 1996 .
- [61] Hethcote, H.W . The mathematics of infectious diseases . *SIAM Rev.* 42 , pages 599–653 , 2000.
- [62] J.M. Hyman and J. Li. An intuitive formulation for the reproductive number for the spread of diseases in heterogeneous populations, *Math. Biosci.*, 167 (2000), pp. 65-86. 32 .
- [63] Pousin J. Singular perturbation for heart image segmentation tracking. *Math. Model. Nat. phenom.*, **Vol.3, no.1** :1-3, (2008).
- [64] Jean-Christophe Plantier, Marie Leoz, Jonathan E Dickerson, Fabienne De Oliveira, François Cordonnier, Véronique Lemée, Florence Damond, David L Robertson et François Simon . A new human immunodeficiency virus derived from gorillas (<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/abs/nm.2016.html>), *Nature*, 2 août 2009. Mis en ligne le 2 août 2009, consulté le 3 août 2009 .
- [65] R.J. Smith J.M. Heffernan and L.M. Wahl. Perspectives on the basic reproductive ratio, *J. R. Soc. Interface* doi :10.1098/rsif.2005.0042 31 .
- [66] J.M. Hyman, E.A. Stanley . Using mathematical models to understand the AIDS epidemic . *Math. Biosci* , 90 :415–473 , (1998).
- [67] W.O. Kermack and A.G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemic of epidemics, *Proc. R. Soc.* 115 (1927), pp. 700-721. 31 .
- [68] Kirschner D. and Webb G. F . A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS . *Bulletin of Mathematical Biology* , 58 : 367–390 , 1996.
- [69] A. Korobeinikov and P.K. Maini. A lyapunov function and global properties for sir and seir epidemiological models with nonlinear incidence. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 1(1) :57-60, June 2004 .
- [70] A. Korobeinikov and G.C. Wake. Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models. *Appl. Math. Lett.*, 15(8) :955-960, 2002 .
- [71] J.P. LaSalle. *The Stability of Dynamical Systems*, volume 25. SIAM, 1976 .
- [72] Evans Lawrence C. *Partial Differential equations*.

- [73] Patrick De Leenheer and Sergei S. Pilyugin. Multistrain virus dynamics with mutations : a global analysis. *Mathematical Medicine and Biology*, 25(4) :285-322, 12 2008 .
- [74] Xiaodong Lin and Joseph W.-H. So. Global stability of the endemic equilibrium and uniform persistence in epidemic models with subpopulations. *J. Aust. Math. Soc., Ser. B*, 34(3) :282-295, 1993 .
- [75] Lounes, R., De Arazoza, H . A two-type model for the Cuban national programme on HIV/AIDS . *IMA. J. Math. Appl. Med. Biol* , 16 :143–154 , (1999).
- [76] L.S. Luboobi . Mathematical models for the dynamics of the AIDS epidemic, in : M.S. Patel, S. Noke (Eds.), *Biometry for Development*, ICIPE, Science Press, Nairobi, 1991, pp. 76-83 .
- [77] G. Macdonald. *The epidemiology and control of malaria*, Oxford University Press, London, 1957. 3, 31, 48, 94 .
- [78] Nowak M (1995) May R. Coinfection and the evolution of parasite virulence. *Proc R Soc Lond* 261 :209-215 .
- [79] McCluskey CC . A model of HIV/AIDS with staged progression and amelioration . *Math Biosci* , 181 :1–16 , 2003.
- [80] J.D. Murray. *Mathematical Biology I*, 3rd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002 .
- [81] J. Mbang G. Sallet N. Bame, S. Bowong and J.J. Tewa. Global stability for SEIS models with n latent classes. *Math. Biosci. Eng.*, 5(1) :20-33, 2008 .
- [82] N. Hussaini, M. Winter and A. B. Gumel . Qualitative assessment of the role of public health education program on HIV transmission dynamics, *Mathematical Medicine and Biology : A Journal of the IMA* , (2010) 10.1093/imammb/dqq009 .
- [83] Tripathi A (2005) Naresh R. Modelling and analysis of HIV-TB co-infection in a variable population size. *Math Model Anal* 10(3) :275-286 .
- [84] Nowak M. A. and May R. M. *Virus dynamics : Mathematical principles of immunology and virology*. *Oxford University Press*, 2002.

- [85] Sigmund K (2002) Nowak MA. Super-and coinfection : the two extremes. In : Dieckmann U, Metz JAJ, Sabelis M, Sigmund K (eds) Adaptive dynamics of infectious diseases : in pursuit of virulence management. Cambridge University Press, Cambridge .
- [86] J.A.P. Heesterbeek O. Diekmann and J.A.J. Metz. Mathematical epidemiology of infectious diseases : model building, analysis and interpretation, New york : Wiley (2000) 31, 32 .
- [87] J.A.P. Heesterbeek O. Diekmann 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 (1990), pp. 365-382. 31, 32, 34 .
- [88] J.A.P. Heesterbeek O. Diekmann 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 (1990), pp. 365-382. 31, 32, 34 .
- [89] J.A.P. Heesterbeek O. Diekmann and J.A.J. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases. J. Math. Biol., 35 :503-522, 1990 .
- [90] Mahamadou Alassane Ouaténi Diallo and Jérôme Pousin. Individual behavior and epidemiological model. Journal of Applied Mathematics and Bioinformatics, vol.1, no.2, 2011, 57-xxx. ISSN : 1792-6602 (print), 1792-6939 (online). International Scientific Press, 2011 .
- [91] A. Iggidr J.C. Kamgang G. Sallet P. Adda, J.L. Dimi and J.J. Tewa. General models of host-parasite systems. global analysis. DCDS series B, 8(1) :1-17, 2007 .
- [92] A. PAZY. *Semigroups of linear operators and applications to partial differential equations*. Applied Mathematical Sciences, volume 44. springer Verlag, Berlin etc., (1983).
- [93] A. S. Perelson and P. W. Nelson. Mathematical analysis of hiv-1 dynamics in vivo. *SIAM Rev.*, 41 (1999), pp. 3-44 (electronic).
- [94] Kirschner D. Perelson A. S. and R. DeBoer. The dynamics of HIV infection of CD4+ t cells. *Mathematical Biosciences*, 114(1) :81-125, March 1993.

- [95] Perelson A. S., Neumann A. U., Markowitz M., Leonard J. M., and Ho D. D. . HIV-1 dynamics in vivo : Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time . *Science* , 271 : 1582–1586 , 1996.
- [96] L. Perko. Differential Equations and Dynamical Systems. Springer-Verlag New York, Inc., 2001 .
- [97] Grossetete G. et al Pichard E., Guindo A. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Mali. *Med Trop* 1988, 48 :345-349 .
- [98] Martine Picq. Résolution de l' équation du transport sous contraintes, *thèse de doctorat, Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Lyon.* <http://docinsa.insa-lyon.fr/these/point.php?id=picq.>, **4**, **no. 2** :237–249, (2007).
- [99] Jean-Christophe Plantier. Informations virologiques (<http://www3.chu-rouen.fr/nr/rdonlyres/ca9d9e00-1f08-45c6-be67-62151bf1fe7b/0/informationsvirologiques.pdf>), chu rouen - unité de virologie, 2005, p. 5. consulté le 20 novembre 2007.
- [100] Pousin J Pouly L. A spray combustion problem. *Mathematical Models and Methods in applied Sciences*, Vol.4, no.2 . p. 237-249, (1994) .
- [101] Robert J Smith, Jing Li, Richard Gordon and Jane M Heffernan . Can we spend our way out of the AIDS epidemic ? A world halting AIDS model . *BioMed Central* , pages BMC Public Health 2009, 9(Suppl 1) :S15 doi :10.1186/1471-2458-9-S1-S15 .
- [102] R. Ross. The prevention of malaria, John Murray, London, 1911. 3, 31, 48 .
- [103] D. Ruelle. Elements of Differentiable Dynamics and Bifurcation Theory. Academic Press New York, 1989 .
- [104] Samaké S, Traoré SM, Ba S, Dembele E, Diop M, Mariko S et al . Enquête Démographique de la Santé Mali-IV, EDS-M IV. 2007; Bamako, 410p. www.cspro.org/pubs/pdf/FR199/FR199.pdf .
- [105] R.J. Smith and S.M. Blower. Could disease-modifying HIV vaccine cause population-level perversity ? *Lancet. Infect. Dis.*, 4 :636-639, 2004 .

- [106] Loemba H. Turner D. Brenner B.G. Spira S., Wainberg M.A. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance, *J. antimicrob. chemother.* 51 (2003) 229-240.
- [107] Nicoll A. Clewley J.P. Tatt L.D., Barlow K.L. The public health significance of HIV-1 subtypes, *AIDS* 15(suppl 5).
- [108] S. Leela V. Lakshmikantham and A.A. Martynuk. *Stability Analysis of Nonlinear Systems*, volume 164. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1989 .
- [109] P. van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math. Biosci.*, 180 :29-48, 2002 .
- [110] Wei X. et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection . *Nature* , 373 : 117–122 , January 1995.
- [111] S. Wiggins. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer-Verlag, New York Inc., 2003 .
- [112] Xia X. and Moog C. H . Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models . *IEEE Transactions on Automatic Control* , 48(2) :330–336 , February 2003.
- [113] XRaghaw Shukla and Vivek Kumar . Designing of a novel mathematical model for the analysis of aids transmission caused by co- infection of HIV with TB . *International Journal of Systems Biology ISSN : 0975-2900* , Volume 1, Issue 2 :pp.20–31 , 2009.
- [114] Z. Mukandavire and W. Garira . Effects of public health educational campaigns and the role of sex workers on the spread of HIV/AIDS among heterosexuals. *Theor. Popul. Biol.*, 72 :346-365, 2007 .
- [115] Z. Mukandavire, W. Garira, and J.M. Tchuente . Modelling effects of public health educational campaigns on HIV/AIDS transmission dynamics. *Applied Mathematical Modelling*, 33 :2084-2095, 2009 .
- [116] Z. Mukandavire, W. Garira, C. Chiyaka . Asymptotic properties of an HIV/AIDS model with a time delay . *J. Math. Anal. Appl* , 330 :916–933 , (2007).