

Université de Montréal

**Modélisation de l'interaction entre les virus
de la grippe et de la rougeole**

par

François Bouthillette

Département de mathématiques et de statistique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en mathématiques appliquées

8 décembre 2020

© François Bouthillette, 2020

Sommaire

Les gens infectés par la rougeole subissent une suppression immunitaire [1]. Ce mémoire porte sur l'influence de cette caractéristique de la rougeole sur un autre pathogène, ici la grippe. Il s'agit donc de modéliser la réponse immunitaire d'une interaction virus-virus, problème d'une grande pertinence durant la pandémie causée par le SRAS-CoV-2 alors que les interactions de celui-ci avec le virus de l'influenza demeurent à déterminer. Nous avons également que la grippe augmente la production d'autres pathogènes [3]. Un modèle de chaque pathogène va être développé et analysé. On cherchera les points fixes, leurs conditions de stabilité et on observera quelques résultats numériques pour constater leurs évolutions dans le temps. Ensuite un modèle suivant l'évolution des deux pathogènes ayant infecté un individu au même moment sera conçu. Dans ce modèle nous inclurons les interactions d'un pathogène l'un sur l'autre pour déterminer théoriquement les effets chez les individus infectés à la fois par la grippe et la rougeole. On pourra par la suite comparer entre les différentes populations lorsqu'il n'y a aucune interaction et avec les différentes interactions entre les deux pathogènes.

Mots-clés : grippe, rougeole, suppression immunitaire, points fixes, stabilité, interactions entre pathogènes, simulations numériques.

Summary

People infected with measles experience immune suppression [1]. This work focuses on the influence of this characteristic of measles on another pathogen, here the flu. We also have that the flu will increase the production of other pathogens in a co-infection model [3]. Modeling the immune response to such virus-virus interaction is currently of significant relevance, given the limited knowledge on SARS-CoV-2/influenza interactions. A model of each pathogen will be developed and analysed. We will look for the fixed points, conditions for their stability and we will observe some numerical results of their evolution over time. Then a model following the evolution of the two pathogens having simultaneously infected an individual will be designed. In this model we will include the interactions of the pathogens on each other to theoretically determine the effects in individuals infected with both influenza and measles. Then we can compare between the different populations when there is no interaction and with the different interactions between the two pathogens.

Keywords : influenza, measles, immune suppression, fixed points, stability, interactions between pathogens, numerical simulations.

Table des matières

Sommaire	iii
Summary	v
Remerciements	1
Introduction	3
1 Grippe	6
1.1 Présentation du modèle de la grippe	6
1.2 Analyse du modèle de la grippe	7
1.3 Résultats numériques du modèle de la grippe	12
2 Rougeole	17
2.1 Présentation du modèle de la rougeole	17
2.2 Analyse du modèle de la rougeole	18
2.3 Résultats numériques du modèle de la rougeole	23
3 Modèle combiné	27
3.1 Présentation du modèle combiné	27
3.2 Analyse du modèle combiné	29
3.3 Résultats numériques du modèle combiné	35
Conclusion	43
Bibliographie	46
Annexe A	48
Annexe B	52
Annexe C	56
Annexe D	62

Remerciements

Mes parents, Michel Bouthillette et Brigitte Rondeau, pour leurs supports tout le long de mon parcours universitaire, pour leurs encouragements dans les moments les plus difficiles et pour n'avoir jamais douté de moi, même lorsque je doutais de moi-même.

Mon directeur de recherche, Jacques Bélair, pour m'avoir aidé à trouver ce sujet de recherche très intéressant et pour son encadrement et ses explications lors de la rédaction de ce projet.

Introduction

Nul n'est besoin aujourd'hui d'être convaincu de l'importance des modèles d'infections virales. Les modèles de co-infections entre deux virus distincts sont rares. Cela est dû au fait qu'il est difficile de comprendre ou d'observer les différentes interactions, si elles existent, entre deux pathogènes ayant infecté un même individu. Malgré la rareté de ce type de modèle, la co-infection touche plusieurs populations dans le monde présentement. Un exemple répandue de co-infection de deux pathogènes différents assez fréquent est la grippe avec une bactérie quelconque infectant les voies respiratoires [3]. Il existe quelques interactions entre ces deux pathogènes qui peuvent soit aider ou nuire à la propagation de l'autre pathogène [2,3].

Il a récemment été découvert que la rougeole, qui infecte les cellules mononucléées sanguines périphériques, notamment les lymphocytes, provoque une suppression immunitaire sévère [1]. Nous avons alors qu'il serait possible de recontracter une maladie que nous avons précédemment contractée et développé une immunité contre celle-ci. La mortalité de la rougeole est faible, mais les morts associées à la rougeole sont principalement causé par des infections secondaires [9]. Cette information est intéressante pour la conception d'un modèle de co-infection puisque la rougeole aurait un effet direct sur la réponse du système immunitaire face à un deuxième pathogène. Une co-infection avec la rougeole résultera, a priori, d'une durée prolongée de l'infection dû au second pathogène. Le second pathogène qui sera étudié pour le modèle de co-infection sera la grippe, ou le virus de l'influenza. La caractéristique intéressante de la grippe est la présence d'une glycoprotéine antigénique, la neuraminidase, qui augmente la mobilité des particules virales et bactériennes à travers le mucus des voies respiratoires et accroît ainsi l'évolution de la population des agents pathogènes [3]. La présence de cette glycoprotéine dans un cas d'infection simultanée entre deux pathogènes différents ne fera donc pas seulement augmenter la production de la grippe, mais également celle d'autres pathogènes en contact avec la grippe.

Le modèle de co-infection présenté dans ce mémoire résulte de la juxtaposition de deux modèles joint l'un à l'autre, un sur la grippe et l'autre sur la rougeole. Il faudra bien choisir et concevoir les deux modèles pour les joindre aisément et analyser les deux modèles préalablement pour observer les changements lorsqu'on joindra les deux modèles. Pour joindre les deux modèles, il faut ajouter les termes qui modéliseront les interactions que les deux virus auront l'un sur l'autre. Les acteurs des interactions entre les deux virus sont la neuraminidase de la grippe et la capacité de la rougeole de réduire la réponse immunitaire de notre corps

face aux différents agents pathogènes avec lesquelles nous sommes en contact. L'interaction d'un des deux pathogènes n'aura pas seulement comme effet de propager plus rapidement l'autre virus mais également lui-même, puisque la grippe et la rougeole auront un effet l'un sur l'autre. Par exemple, la rougeole supprimera partiellement la réponse immunitaire contre la grippe, alors si la grippe propage la rougeole plus rapidement, la rougeole supprimera encore plus la réponse immunitaire, aidant encore plus la grippe.

Chapitre 1

Grippe

1.1 Présentation du modèle de la grippe

La première étape consiste à trouver un modèle approprié de la grippe. Nous devons d'abord déterminer les populations considérées, soit les cellules cibles, les cellules infectées et les virus de la grippe. Étant un virus avec une courte durée de vie et un comportement facilement modélisable, un modèle générique peut être utilisé pour modéliser sa progression. Soit le modèle de Cuipe et Heffernan [4] ci-dessous :

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= -\beta TV \\ \frac{dI}{dt} &= \beta TV - \delta I \\ \frac{dV}{dt} &= pI - cV\end{aligned}\tag{1.1}$$

Étant donné que joindre deux modèles suivant l'évolution de deux virus distincts aura potentiellement une dimension élevée, il est préférable de prendre un modèle plus simple pour ne pas trop compliquer les futurs calculs. Seul l'effet d'un pathogène sur l'autre vont nous intéresser.

Nous avons T représentant les cellules cibles, I représentant les cellules infectées et V représentant les virus de la grippe. Le paramètre β correspond au coefficient d'infectiosité de la grippe, δ au taux de mortalité des cellules infectées, p au taux de naissance des virus et c au taux de mortalité général des virus.

Nous allons devoir apporter des modifications au système (1.1). La première étant qu'il faut ajouter une population d'anticorps étant donné que la rougeole affectera celle-ci. Encore une fois, Cuipe et Heffernan [4] proposent un autre modèle d'une maladie générique avec une

population d'anticorps. La seconde modification sera pour l'équation modélisant l'évolution de la population des cellules cibles. On ajoute deux termes pour modéliser la naissance et la mortalité des cellules cibles. Voici le modèle modifié que nous allons utiliser :

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= s - d_T T - \beta TV \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta TV - \delta I \\
 \frac{dV}{dt} &= pI - cV - c_A VA \\
 \frac{dA}{dt} &= k_P AV + s_A - d_A A
 \end{aligned} \tag{1.2}$$

Le paramètre s représente la production des cellules cibles et d_T le taux d'élimination des cellules cibles. Initialement, on pouvait ignorer ces deux termes pour la population T puisqu'ils sont souvent considérés négligeables étant donné la courte durée de la grippe. La dynamique entre les populations ne changeait pas de façon significative, un modèle plus simple était plus approprié. Par contre, en créant un modèle combiné où la rougeole pourra a priori augmenter la durée de la charge virale qui nous affectera, nous allons ajouter la production et la dégradation des cellules cibles puisqu'ils pourront avoir un impact sur la dynamique de notre modèle.

Nous avons également une nouvelle population A modélisant l'évolution des anticorps contre la grippe. Les nouveaux paramètres introduits sont k_P , le taux de production lié à la quantité de virus, s_A , le taux de production naturel des anticorps et d_A , le taux d'élimination naturel des anticorps. Nous aurons à partir de maintenant que c ne représente plus le taux d'élimination général du virus, mais bien son taux d'élimination naturel. Le paramètre c_A représente le taux d'élimination des virus causée par les anticorps.

1.2 Analyse du modèle de la grippe

La positivité des solutions, demeurer positives pour des conditions initiales positives, est une propriété d'un problème bien posé. Étant donné la longueur et la complexité des calculs, montrer que le problème est bien posé sera fait dans l'annexe B.

Pour trouver les valeurs des points fixes du système (1.2), nous devons résoudre le système d'équations suivant, en considérant que les populations T , I , V et A sont constantes :

$$\begin{aligned}
s - d_T T - \beta TV &= 0 \\
\beta TV - \delta I &= 0 \\
pI - cV - c_A VA &= 0 \\
k_P AV + s_A - d_A A &= 0
\end{aligned} \tag{1.3}$$

Réalistement, la grippe ne perdurera jamais, elle finira par s'estomper ou nous être fatale si nous avons d'autres problèmes de santé. Nous pouvons donc considérer uniquement le point fixe sans maladie, c'est-à-dire qu'on pose $I = 0$ et $V = 0$ dans les équations de (1.3). Nous devons alors résoudre le système d'équations simplifié ci-dessous :

$$\begin{aligned}
s - d_T T - 0 &= 0 \\
0 - 0 &= 0 \\
0 - 0 - 0 &= 0 \\
0 + s_A - d_A A &= 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
s - d_T T &= 0 \\
s_A - d_A A &= 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
d_T T &= s \\
d_A A &= s_A
\end{aligned}$$

$$T = \frac{s}{d_T} \quad A = \frac{s_A}{d_A} \tag{1.4}$$

Avec la résolution du système (1.3) on a obtenu la valeur suivante pour le point fixe sans maladie du modèle (1.2) de la grippe :

$$pt_G^* = (T^*, I^*, V^*, A^*) = \left(\frac{s}{d_T}, 0, 0, \frac{s_A}{d_A} \right) \tag{1.5}$$

Pour trouver la condition de stabilité du système, il faut tout d'abord calculer la matrice Jacobienne du système d'équation (1.2).

$$\mathcal{J}(T, I, V, A) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial T} \frac{dT}{dt} & \frac{\partial}{\partial I} \frac{dT}{dt} & \frac{\partial}{\partial V} \frac{dT}{dt} & \frac{\partial}{\partial A} \frac{dT}{dt} \\ \frac{\partial}{\partial T} \frac{dI}{dt} & \frac{\partial}{\partial I} \frac{dI}{dt} & \frac{\partial}{\partial V} \frac{dI}{dt} & \frac{\partial}{\partial A} \frac{dI}{dt} \\ \frac{\partial}{\partial T} \frac{dV}{dt} & \frac{\partial}{\partial I} \frac{dV}{dt} & \frac{\partial}{\partial V} \frac{dV}{dt} & \frac{\partial}{\partial A} \frac{dV}{dt} \\ \frac{\partial}{\partial T} \frac{dA}{dt} & \frac{\partial}{\partial I} \frac{dA}{dt} & \frac{\partial}{\partial V} \frac{dA}{dt} & \frac{\partial}{\partial A} \frac{dA}{dt} \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{J}(T, I, V, A) = \begin{pmatrix} -d_T - \beta V & 0 & -\beta T & 0 \\ \beta V & -\delta & \beta T & 0 \\ 0 & p & -c - c_A A & -c_A V \\ 0 & 0 & k_P A & k_P V - d_A \end{pmatrix} \quad (1.6)$$

Pour trouver les valeurs propres de (1.6), il faut résoudre l'équation suivante :

$$Det(\mathcal{J}(pt_G^*) - \lambda I_{4 \times 4}) = 0 \quad (1.7)$$

$$\begin{vmatrix} -d_T - \lambda & 0 & -\beta \frac{s}{d_T} & 0 \\ 0 & -\delta - \lambda & \beta \frac{s}{d_T} & 0 \\ 0 & p & -c - c_A \frac{s_A}{d_A} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & k_P \frac{s_A}{d_A} & -d_A - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (1.8)$$

$$(-d_T - \lambda) \left[\lambda^2 + \left(\delta + c + c_A \frac{s_A}{d_A} \right) \lambda + \left(\delta c + \delta c_A \frac{s_A}{d_A} - p \beta \frac{s}{d_T} \right) \right] (-d_A - \lambda) = 0 \quad (1.9)$$

Le polynôme caractéristique, qui est de degré quatre, possède clairement les deux racines $\lambda = -d_T$ et $\lambda = -d_A$ qui sont toutes deux négatives. Il ne reste qu'à déterminer les deux autres valeurs propres de (1.6). Il faut résoudre un polynôme de degré 2. On peut donc résoudre les deux dernières valeurs propres avec la formule quadratique pour obtenir les valeurs :

$$\lambda_{\pm} = -\frac{A}{2} \pm \frac{\sqrt{A^2 - 4B}}{2} \quad (1.10)$$

avec :

$$\begin{aligned} A &= \delta + c + c_A \frac{s_A}{d_A} \\ B &= \delta c + \delta c_A \frac{s_A}{d_A} - p\beta \frac{s}{d_T} \end{aligned} \quad (1.11)$$

Le premier constat est que $A > 0$ pour n'importe quelle valeur de paramètres. Nous avons donc que $-A/2 < 0$. Il faut par la suite déterminer la condition de stabilité du système en fonction de $A^2 - 4B$.

Cas 1 : $A^2 = 4B$

Nous aurons donc dans ce cas une valeur propre double et négative :

$$\lambda_{\pm} = -\frac{A}{2} < 0 \quad (1.12)$$

Cas 2 : $A^2 - 4B < 0$

Pour cette condition nous avons que $\sqrt{A^2 - 4B}/2$ est un nombre imaginaire, c'est-à-dire que ce terme n'influence pas la stabilité du système, mais changera les trajectoires des populations et potentiellement la vitesse de convergence. Il en résulte que la partie réelle des deux dernières valeurs propres sont négatives :

$$Re(\lambda_{\pm}) = -\frac{A}{2} < 0 \quad (1.13)$$

Cas 3 : $A^2 - 4B > 0$

Pour cette condition nous avons que $\sqrt{A^2 - 4B}/2$ est un nombre réel positif. Nous avons clairement que $\lambda_- = -A/2 - \sqrt{A^2 - 4B}/2$ est un nombre réel négatif. Il ne reste qu'à déterminer le signe de λ_+ :

$$-\frac{A}{2} + \frac{\sqrt{A^2 - 4B}}{2} < 0 \iff B > 0$$

avec :

$$B = \delta c + \delta c_A \frac{s_A}{d_A} - p\beta \frac{s}{d_T} > 0$$

$$d_T \delta (cd_A + c_A s_A) > d_{Ap} \beta s$$

$$\frac{d_{Ap} \beta s}{d_T \delta (cd_A + c_A s_A)} < 1 \quad (1.14)$$

Ceci correspond au nombre de reproduction \mathcal{R}_0 . Dans ce cas, le nombre de reproduction correspond à la moyenne du nombre de cellules qui se feront infecter par une cellule infectée. Lorsque $\mathcal{R}_0 < 1$, la maladie va finir par être éliminée, si $\mathcal{R}_0 > 1$, la maladie va perdurer. On a alors que la condition de stabilité de (1.2) au point fixe sans maladie (1.5) sera déterminée par :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{d_{Ap} \beta s}{d_T \delta (cd_a + c_A s_A)} \quad (1.15)$$

1.3 Résultats numériques du modèle de la grippe

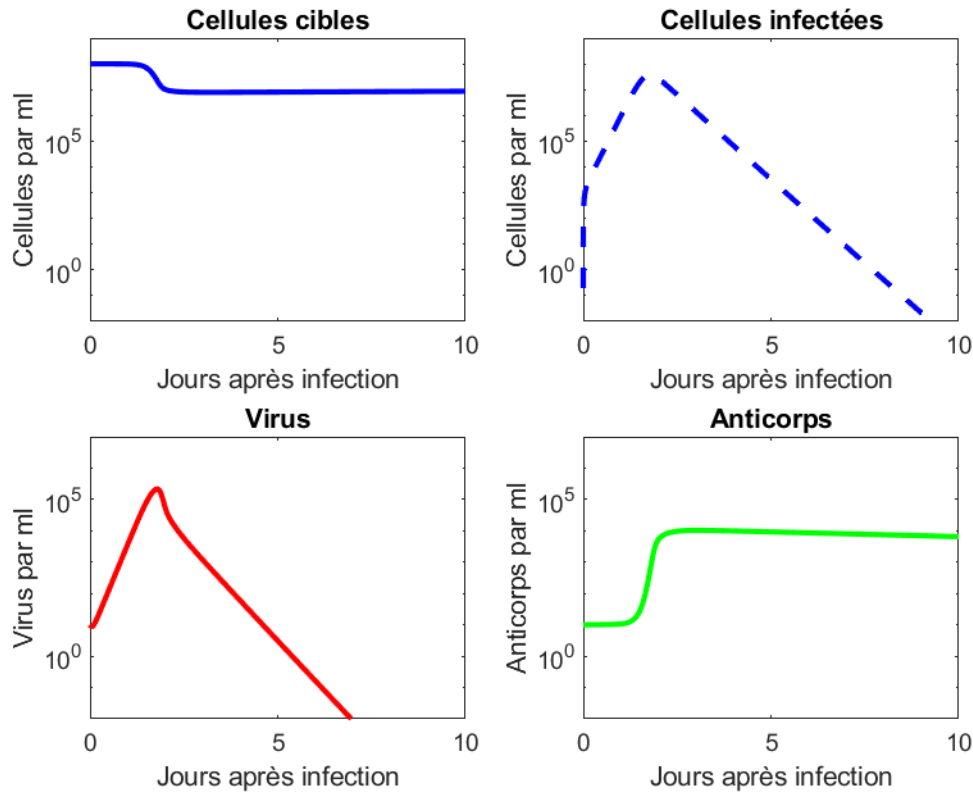


FIGURE 1.1 – Graphiques de l'évolution de la grippe pour les conditions initiales : $(T, I, V, A) = (10^8, 0, 10, 10)$ et les paramètres : $(s, d_T, \beta, \delta, p, c, c_A, k_P, s_A, d_A) = (10^8/750, 1/750, 2.56 \times 10^{-5}, 3.2, 4.6 \times 10^{-2}, 5.2, 5 \times 10^{-3}, 7 \times 10^{-5}, 1, 0.07)$

Les paramètres pour la figure ci-dessus sont tirés de Cuipe et Heffernan [4]. Certains paramètres sont modifiés ou approximés étant donné que leur modèle de la grippe n'a pas de population d'anticorps et possède une population latente de cellules infectées non-productive. Nous atteignons le maximum de la charge virale environ deux jours après l'infection initiale. À ce moment, le nombre d'anticorps va augmenter rapidement et la charge virale diminuera rapidement, pour ensuite continuer à diminuer à un rythme un peu plus lent. Il faudra environ sept jours pour que la charge virale passe sous le seuil de 10^{-2} virus/(ml d'épithélium).

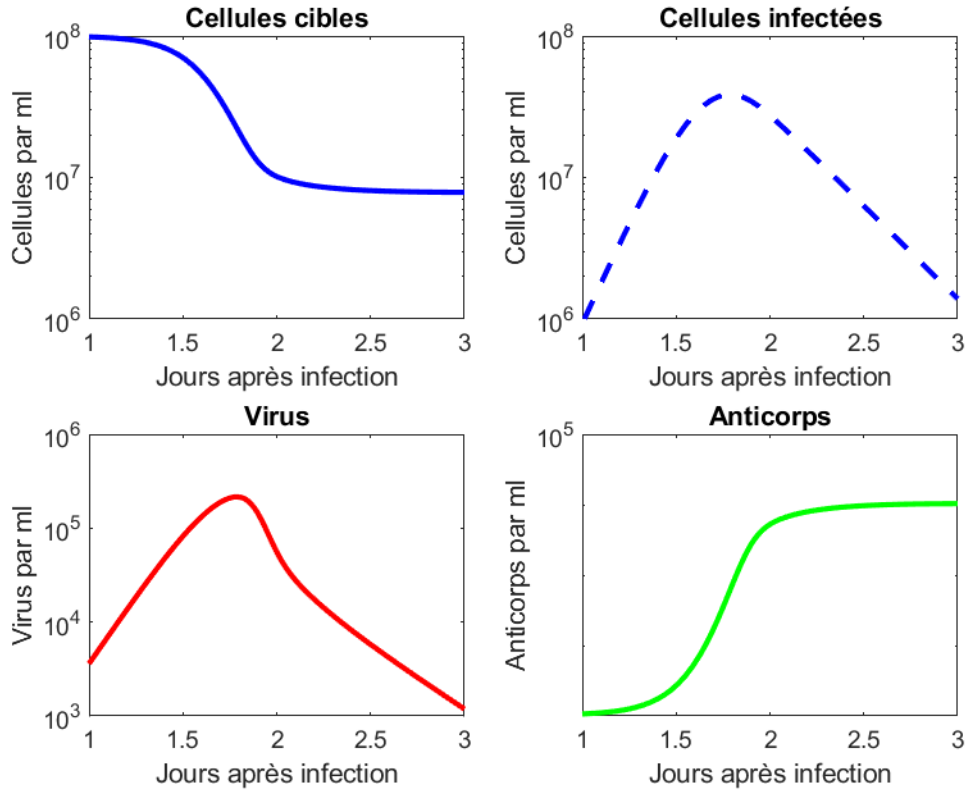


FIGURE 1.2 – Graphiques de l'évolution de la grippe sur un intervalle de 1 à 3 jours

En zoomant sur l'intervalle de un à trois jours après l'infection, nous constatons évidemment que l'augmentation de la concentration de virus fait augmenter la concentration des cellules infectées et diminuer celle des cellules cibles. La concentration de virus fera également augmenter la concentration d'anticorps. Le nombre de virus descendra plus rapidement lorsque le nombre d'anticorps sera proche de son maximum. Par la suite, il descendra moins rapidement, puisque le contact entre les virus et les anticorps sera plus rare et que le nombre de cellules cibles sera lui aussi nettement plus bas.

Si nous calculons le \mathcal{R}_0 du modèle de la grippe, nous obtenons :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{d_{Ap}\beta s}{d_T\delta(cd_a + c_{AsA})} = \frac{0.07 \times 4.6 \times 10^{-2} \times 2.56 \times 10^{-5} \times 10^8 / 750}{(1/750) \times 3.2 \times (5.2 \times 0.07 + 5 \times 10^{-3})} = 6.981 > 1 \quad (1.16)$$

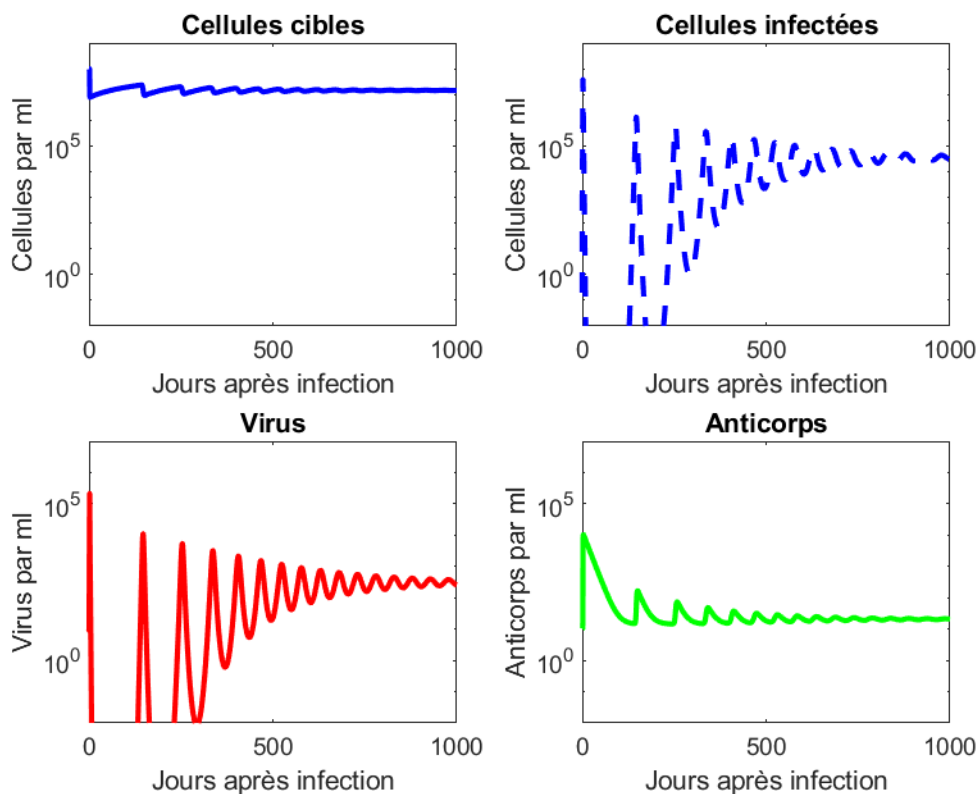


FIGURE 1.3 – Évolution de la grippe sur une période de 1000 jours

Le nombre de reproduction est donc plus grand que un. Nous avons alors que le point fixe sans maladie est instable pour le modèle utilisé avec les paramètres présents. Théoriquement, après une centaine de jours, la grippe réapparaît de nouveau et se stabilisera au point fixe endémique. Le nombre de virus se rapprochera de zéro sans l'atteindre. En pratique, le nombre de virus se rapprochera de zéro et finira par l'atteindre, faisant en sorte que nous guérirons de la grippe. Puisque la dynamique du modèle est bonne pour une période réaliste où nous guérissons de la grippe, il suffit de changer un paramètre lorsque le nombre de virus est très proche de zéro pour corriger ce problème et pour avoir un nombre de reproduction inférieur à un. Si nous supposons qu'après 30 jours nous ne pouvons plus développer la grippe, nous posons $V = 0$ après 30 jours et le problème est réglé.

Si le nombre de reproduction est initialement plus petit que un, nous convergerons vers le point fixe sans maladie immédiatement. Il faut donc laisser la maladie progresser et changer un paramètre au moment opportun pour avoir un nombre de reproduction inférieur à un pour éviter la réapparition des pathogènes dans le modèle.

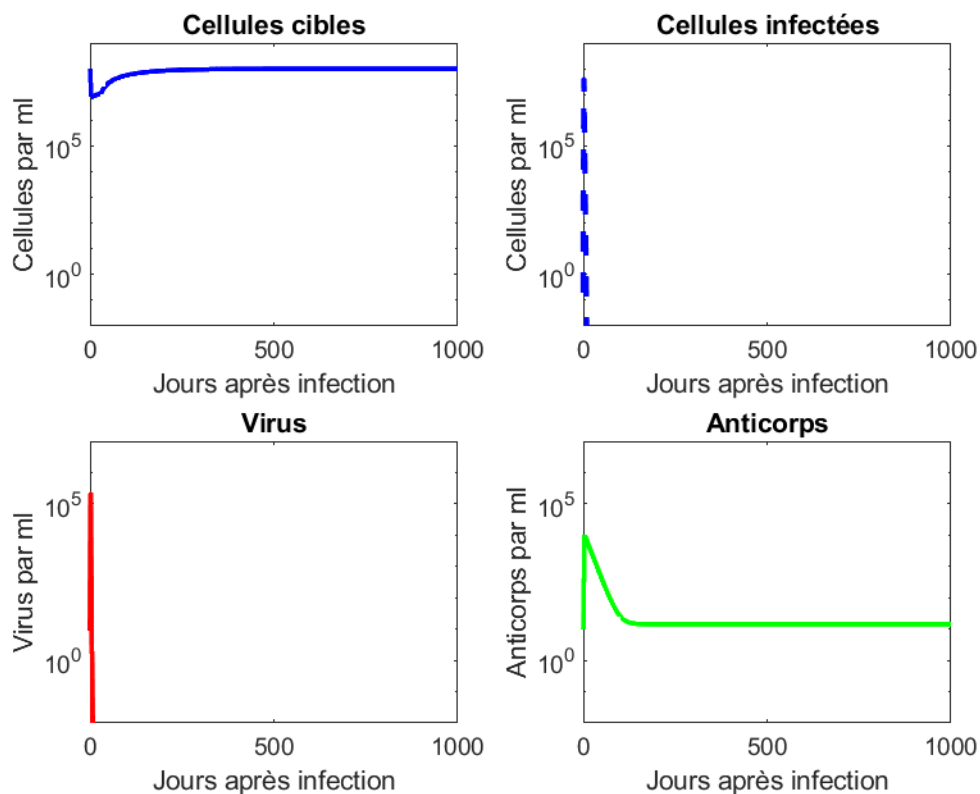


FIGURE 1.4 – Évolution de la grippe sur une période de 1000 jours. On pose $\beta = 0$ après 30 jours

Nous avons maintenant que le point fixe endémique n'est plus stable puisque $\mathcal{R}_0 = 0$. Après 7 jours on restera sous un seuil de 10^{-2} virus/(ml d'épithélium). La grippe ne reviendra pas, à moins qu'on se fasse éventuellement infecté par des nouveaux virus de la grippe.

Pour éviter d'avoir à changer la valeur de V , Ciupe et Heffernan [4] modifient le modèle avec une population d'anticorps en faisant le changement suivant pour ce paramètre β :

$$\beta \longrightarrow \frac{\beta}{1 + \alpha A} \quad (1.17)$$

Faire ce changement pourrait éviter de changer manuellement la valeur de β , mais compliquera grandement les calculs du point fixe et la condition de stabilité.

Chapitre 2

Rougeole

2.1 Présentation du modèle de la rougeole

La rougeole est une maladie plus complexe que la grippe. Cela nous offre un avantage puisqu'il existe plusieurs modèles sur la rougeole qui sont déjà développés presque adéquatement pour le modèle combiné qui sera créé. Le modèle de la rougeole retenu est celui de Heffernan et Keeling [5] :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda_x - d_x x - \beta q x v \\ \frac{dy}{dt} &= \beta q x v - d_y y - \xi y z \\ \frac{dv}{dt} &= k y - u v - \beta q x v \\ \frac{dw}{dt} &= \lambda_z - \frac{c q v w}{C q v + K} - d_w w \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{c q v w}{C q v + K} + \frac{p q v z}{C q v + K} - (\rho + d_z) z + \frac{f c_m q v m}{C q v + K} \\ \frac{dm}{dt} &= \rho z - d_m m - \frac{c_m q v m}{C q v + K}\end{aligned}\tag{2.1}$$

Le modèle (2.1) comporte six populations, soit x , la population de cellules cibles, y , la population de cellules infectées, v , les virus, w , les anticorps naïfs, z , les anticorps actifs, et m , les anticorps mémoires.

Les paramètres sont ; λ_x , les naissances des cellules cibles, λ_z , les naissances des anticorps naïfs, d_x , le taux de mortalité des cellules cibles, d_y , le taux de mortalité naturel des cellules infectées par la rougeole, d_w , le taux de mortalité des anticorps naïfs, d_z , le taux

de mortalité des anticorps actifs, d_m , le taux de mortalité des anticorps mémoires, u , le taux de mortalité des virus, β , le taux d'infectiosité des virus, ξ , le taux de mortalité des cellules infectées liée aux anticorps actifs, k , taux de bourgeonnement des virus, q , pourcentage des virus qui sont infectieux, c , le taux d'activation des anticorps naïfs, c_m , le taux de transition des anticorps mémoire, f , la prolifération des anticorps mémoires nouvellement activés, p , le taux de prolifération des anticorps actifs, ρ , taux de transition des anticorps actifs vers les anticorps mémoires, et K et C , des constantes de saturations.

Le modèle (2.1) de la rougeole sera légèrement modifié pour que le modèle reflète l'immunité aqoise après l'infection. En observant l'équation de l'évolution des anticorps mémoire m , si la population de virus v est nulle, et donc par le fait même les anticorps actifs z , le terme $-d_m m$ fera en sorte que la population m convergera vers 0. C'est-à-dire que l'immunité n'est donc pas permanente après une infection de la rougeole. On utilisera donc le modèle (2.2) avec $d_m = 0$ ci-dessous :

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= \lambda_x - d_x x - \beta q x v \\
\frac{dy}{dt} &= \beta q x v - d_y y - \xi y z \\
\frac{dv}{dt} &= k y - u v - \beta q x v \\
\frac{dw}{dt} &= \lambda_z - \frac{c q v w}{C q v + K} - d_w w \\
\frac{dz}{dt} &= \frac{c q v w}{C q v + K} + \frac{p q v z}{C q v + K} - (\rho + d_z) z + \frac{f c_m q v m}{C q v + K} \\
\frac{dm}{dt} &= \rho z - \frac{c_m q v m}{C q v + K}
\end{aligned} \tag{2.2}$$

2.2 Analyse du modèle de la rougeole

Les calculs pour montrer que le problème est bien posé sont présentés dans l'annexe C.

Pour trouver les points fixes de notre système, il faut résoudre le système d'équations suivant en considérant que les populations x , y , v , w , z et m comme des constantes :

$$\begin{aligned}
\lambda_x - d_x x - \beta q x v &= 0 \\
\beta q x v - d_y y - \xi y z &= 0 \\
k y - u v - \beta q x v &= 0 \\
\lambda_z - \frac{c q v w}{C q v + K} - d_w w &= 0 \\
\frac{c q v w}{C q v + K} + \frac{p q v z}{C q v + K} - (\rho + d_z) z + \frac{f c_m q v m}{C q v + K} &= 0 \\
\rho z - \frac{c_m q v m}{C q v + K} &= 0
\end{aligned} \tag{2.3}$$

Comme pour la grippe, le point fixe endémique a peu d'intérêt étant donné le fait que la maladie ne perdurera pas et que le taux de mortalité de la rougeole est faible. Le point qui nous intéresse est donc le point fixe sans maladie, c'est-à-dire avec $y = 0$ et $v = 0$. On peut donc réduire le système (2.3) pour résoudre le système résultant :

$$\begin{aligned}
\lambda_x - d_x x - 0 &= 0 \\
0 - 0 - 0 &= 0 \\
0 - 0 - 0 &= 0 \\
\lambda_z - 0 - d_w w &= 0 \\
0 + 0 - (\rho + d_z) z + 0 &= 0 \\
\rho z - 0 &= 0
\end{aligned}$$

qui se ramène à :

$$x = \frac{\lambda_x}{d_x} \quad w = \frac{\lambda_z}{d_w} \quad z = 0 \quad m = ? \tag{2.4}$$

Nous avons alors que m ne converge pas vers une valeur spécifique, mais dépendra des conditions initiales et de l'évolution des autres variables. On a trouvé que la valeur du point fixe sans maladie est :

$$pt_R^* = (x^*, y^*, v^*, w^*, z^*, m^*) = \left(\frac{\lambda_x}{d_x}, 0, 0, \frac{\lambda_z}{d_w}, 0, ? \right) \tag{2.5}$$

Il faut maintenant déterminer la condition de stabilité du système (2.2) au point fixe (2.5). Comme précédemment, on calcule la matrice jacobienne du système (2.2) :

$$\mathcal{J}(x, y, v, w, z, m) = \begin{pmatrix} \frac{\partial dx}{\partial x dt} & \frac{\partial dx}{\partial y dt} & \frac{\partial dx}{\partial v dt} & \frac{\partial dx}{\partial w dt} & \frac{\partial dx}{\partial z dt} & \frac{\partial dx}{\partial m dt} \\ \frac{\partial dy}{\partial x dt} & \frac{\partial dy}{\partial y dt} & \frac{\partial dy}{\partial v dt} & \frac{\partial dy}{\partial w dt} & \frac{\partial dy}{\partial z dt} & \frac{\partial dy}{\partial m dt} \\ \frac{\partial dv}{\partial x dt} & \frac{\partial dv}{\partial y dt} & \frac{\partial dv}{\partial v dt} & \frac{\partial dv}{\partial w dt} & \frac{\partial dv}{\partial z dt} & \frac{\partial dv}{\partial m dt} \\ \frac{\partial dw}{\partial x dt} & \frac{\partial dw}{\partial y dt} & \frac{\partial dw}{\partial v dt} & \frac{\partial dw}{\partial w dt} & \frac{\partial dw}{\partial z dt} & \frac{\partial dw}{\partial m dt} \\ \frac{\partial dz}{\partial x dt} & \frac{\partial dz}{\partial y dt} & \frac{\partial dz}{\partial v dt} & \frac{\partial dz}{\partial w dt} & \frac{\partial dz}{\partial z dt} & \frac{\partial dz}{\partial m dt} \\ \frac{\partial dm}{\partial x dt} & \frac{\partial dm}{\partial y dt} & \frac{\partial dm}{\partial v dt} & \frac{\partial dm}{\partial w dt} & \frac{\partial dm}{\partial z dt} & \frac{\partial dm}{\partial m dt} \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{J}(x, y, v, w, z, m) =$$

$$\begin{pmatrix} -d_x - \beta qv & 0 & -\beta qx & 0 & 0 & 0 \\ \beta qv & -d_y - \xi z & \beta qx & 0 & -\xi y & 0 \\ -\beta qv & k & -u - \beta qx & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{Kcq w}{(Cqv+K)^2} & -\frac{cqv}{Cqv+K} - d_w & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{K(cqw+pqz+fcmqm)}{(Cqv+K)^2} & \frac{cqv}{Cqv+K} & \frac{pqv}{Cqv+K} - \rho - d_z & \frac{fcmqv}{Cqv+K} \\ 0 & 0 & -\frac{Kc_mqm}{(Cqv+K)^2} & 0 & \rho & -\frac{c_mqv}{Cqv+K} \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

Par la suite, il faut trouver les valeurs propres de la matrice jacobienne (2.6) évaluée au point fixe sans maladie (2.5) et déterminer quand toutes les valeurs propres ont une partie réelle négative. Il faudra résoudre l'équation suivante pour trouver les valeurs propres :

$$Det(\mathcal{J}(pt_R^*) - \lambda I_{6 \times 6}) = 0 \quad (2.7)$$

$$\begin{vmatrix} -d_x - \lambda & 0 & -\beta q \frac{\lambda_x}{d_x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -d_y - \lambda & \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & k & -u - \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{Kcq}{(Cqv+K)^2} \frac{\lambda_z}{d_w} & -d_w - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & ? & 0 & -\rho - d_z - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & ? & 0 & \rho & -\lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.8)$$

Puisque le point fixe ne définit pas de valeur pour m , lorsqu'on évalue la matrice Jacobienne en ce point, deux entrées de la matrice sont indéterminées. Par chance, puisque plusieurs entrées de la matrice sont 0, les deux valeurs indéterminées n'influencent pas le calcul des valeurs propres.

$$\begin{aligned}
& -(-d_x - \lambda) \left[\lambda^2 + \left(d_y + u + \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} \right) \lambda + \left(d_y u + d_y \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} - k \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} \right) \right] \times \dots \\
& \dots (-d_w - \lambda)(-\rho - d_z - \lambda)\lambda = 0
\end{aligned} \tag{2.9}$$

Nous avons directement quatre des valeurs propres de (2.6) évaluées au point fixe (2.5), soient $\lambda = -d_x$, $\lambda = -d_w$, $\lambda = -\rho - d_z$ et $\lambda = 0$, dont trois sont des valeurs réelles négatives. Puisque nous avons une valeur propre qui est nulle, le système ne peut pas être asymptotiquement stable, mais peut être simplement stable. Nous pouvons dire que le système est alors asymptotiquement stable dans les cinq premières dimensions. Pour avoir les valeurs des deux dernières valeurs propres, nous devons encore une fois utiliser la formule quadratique. Voici les deux dernières valeurs propres :

$$\lambda_{\pm} = -\frac{A}{2} \pm \frac{\sqrt{A^2 - 4B}}{2} \tag{2.10}$$

Avec :

$$\begin{aligned}
A &= d_y + u + \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} \\
B &= d_y u + d_y \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} - k \beta q \frac{\lambda_x}{d_x}
\end{aligned} \tag{2.11}$$

Nous avons que $A > 0$, nous sommes donc dans les mêmes conditions que pour le modèle de la grippe. Il faut alors avoir que $B > 0$:

$$d_y u + d_y \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} - k \beta q \frac{\lambda_x}{d_x} > 0 \tag{2.12}$$

$$d_y u d_x + d_y \beta q \lambda_x > k \beta q \lambda_x \tag{2.13}$$

$$\frac{k\beta q\lambda_x}{d_y(ud_x + \beta q\lambda_x)} < 1 \quad (2.14)$$

Ceci correspond encore une fois au nombre de reproduction \mathcal{R}_0 . Lorsque $\mathcal{R}_0 < 1$, la maladie va finir par être éliminée, si $\mathcal{R}_0 > 1$, la maladie va perdurer. Nous avons alors que la condition de stabilité de (2.2) au point fixe sans maladie (2.5) sera déterminée par :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{k\beta q\lambda_x}{d_y(ud_x + \beta q\lambda_x)} \quad (2.15)$$

2.3 Résultats numériques du modèle de la rougeole

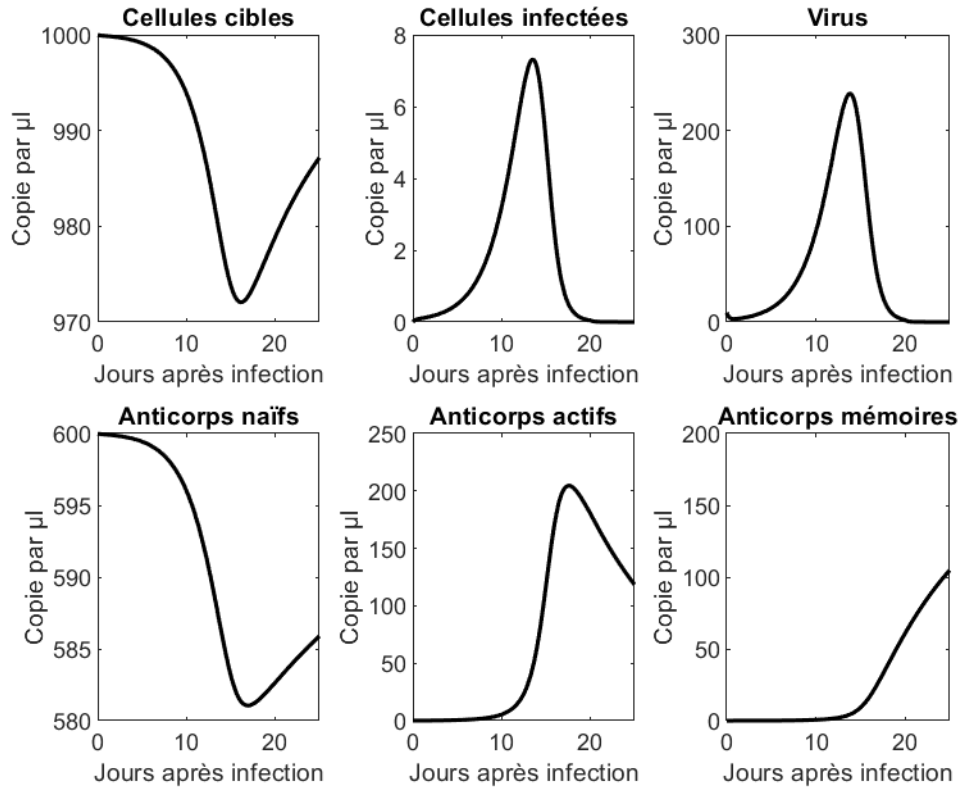


FIGURE 2.1 – Graphiques de l'évolution de la rougeole

Les conditions initiales sont $(x, y, v, w, z, m) = (1000, 0, 10, 600, 0, 0)$ et les paramètres sont $(\lambda_x, \lambda_z) = (100, 25)$, $(d_x, d_y, d_w, d_z, u) = (0.1, 0.5, 4.17 \times 10^{-2}, 2.5 \times 10^{-2}, 3)$, $(\beta, \xi, k, q, c, c_m) = (6.1 \times 10^{-4}, 0.01, 100, 0.05, 0.006, 0.16)$ et $(f, p, \rho, K, C) = (4, 0.6, 0.06, 10, 0.1)$. Les paramètres pour la figure ci-dessus proviennent de Heffernan et Keeling [5]. Étant donné que ce modèle n'est pas modifié, les paramètres ne sont pas modifiés non plus. Le nombre de virus augmentera lentement et prendra plus d'ampleur après une dizaine de jours. Les anticorps naïfs commenceront à s'activer vers le dixième jour après le début de l'infection. Plus les anticorps actifs seront nombreux, plus les virus vont diminuer. La rougeole s'estompera après environ 20 jours.

Si on calcule le nombre de reproduction de la rougeole avec les paramètres utilisés dans la figure 3.1 on obtient :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{k\beta q\lambda_x}{d_y(ud_x + \beta q\lambda_x)} = \frac{100 \times 6.1 \times 10^{-4} \times 0.05 \times 100}{0.5(3 \times 0.1 + 6.1 \times 10^{-4} \times 0.05 \times 100)} = 2.013 > 1 \quad (2.16)$$

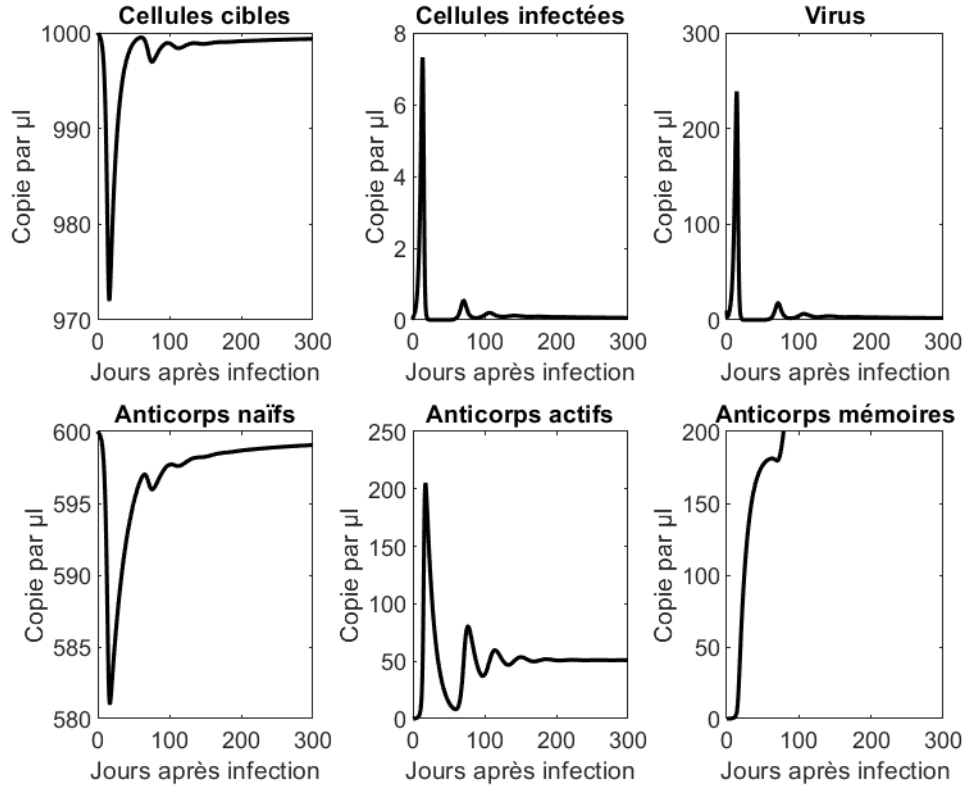


FIGURE 2.2 – Évolution de la rougeole sur une période de 300 jours

Comme on s'en doutait avec la valeur du \mathcal{R}_0 , le point fixe sans maladie sera instable avec les paramètres utilisés. Dans Heffernan et Keeling [5], ils posaient que au vingt-et-unième jour $\mathcal{R}_0 = 0$ et que les virus de la rougeole seront éliminés. Nous pouvons obtenir un tel résultat en posant que $\beta = 0$ après vingt-et-un jours. Puisque le nombre de virus reste très proche de zéro pendant quelques jours, nous pouvons poser $\beta = 0$ au trentième jour comme pour la grippe, cela nous donnera une marge de manœuvre pour le modèle combiné si la grippe rallonge la période où un grand nombre de virus survivent. On fait cela puisque la dynamique du modèle est appropriée sur une période de trente jours.

Comme pour la grippe, si le nombre de reproduction est plus petit que 1 initialement, nous convergerons immédiatement vers le point fixe sans maladie. Il faut donc laisser la

maladie progresser et changer un paramètre au moment opportun pour avoir un nombre de reproduction inférieur à un pour éviter la réapparition des pathogènes.

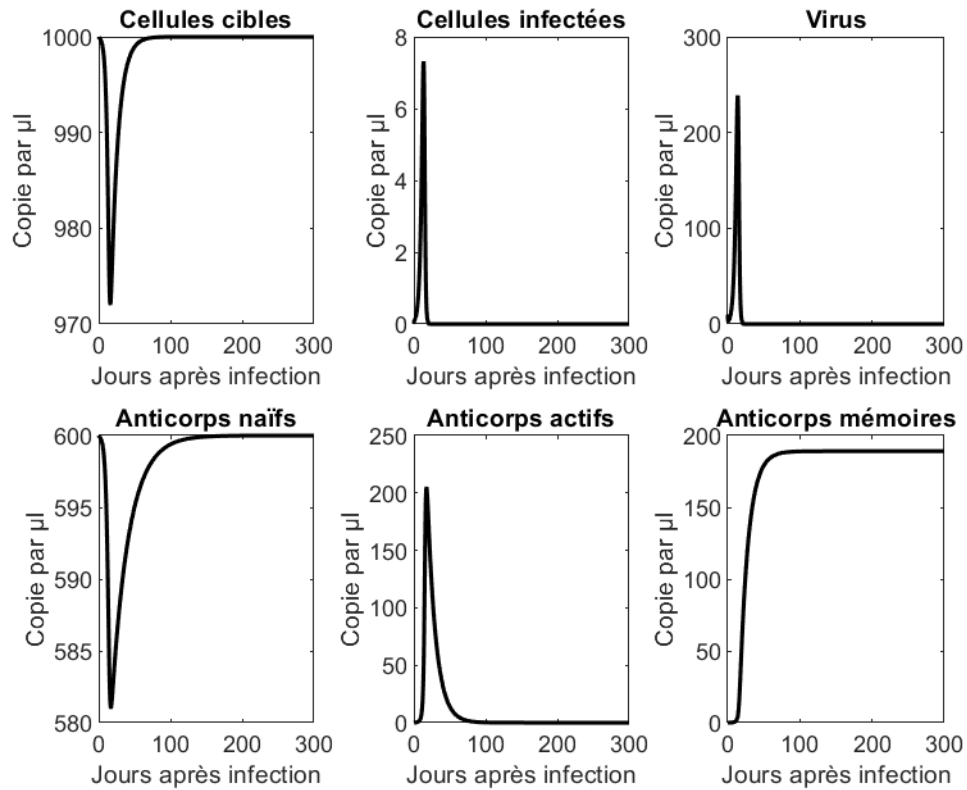


FIGURE 2.3 – Évolution de la rougeole sur une période de 300 jours avec $\beta = 0$ après 30 jours

Nous avons maintenant que le point fixe sans maladie est stable puisque $\mathcal{R}_0 = 0$. Après 21 jours on restera proche d'une population de zéro virus. La rougeole ne reviendra pas puisqu'on développe une immunité face à ce pathogène après une infection.

Chapitre 3

Modèle combiné

3.1 Présentation du modèle combiné

Pour combiner deux modèles de virus, il faut tout d'abord déterminer les interactions entre les virus et les modifications qu'il faut apporter à nos équations modélisant les différentes populations de nos modèles. Voici le modèle auquel il faudra apporter des modifications :

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - \beta_G TV \\ \frac{dI}{dt} &= \beta_G TV - \delta I \\ \frac{dV}{dt} &= pI - c_G V - c_A V A \\ \frac{dA}{dt} &= k_P AV + s_A - d_A A \\ \frac{dx}{dt} &= \lambda_x - d_x x - \beta_R q x v \\ \frac{dy}{dt} &= \beta_R q x v - d_y y - \xi y z \\ \frac{dv}{dt} &= k y - u v - \beta_R q x v \\ \frac{dw}{dt} &= \lambda_z - \frac{c_R q v w}{C q v + K} - d_w w \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{c_R q v w}{C q v + K} + \frac{p q v z}{C q v + K} - (\rho + d_z) z + \frac{f c_m q v m}{C q v + K} \\ \frac{dm}{dt} &= \rho z - \frac{c_m q v m}{C q v + k}\end{aligned}\tag{3.1}$$

Ce modèle est simplement la superposition des deux modèles modélisant l'évolution de la grippe (quatre premières équations) et de la rougeole (les six dernières équations). Notons que les deux modèles ont chacun un paramètre β et c . Pour faire la distinction des paramètres dans les deux modèles, le coefficient d'infectiosité de la grippe deviendra β_G et celui de la rougeole sera β_R . Le paramètre c dans le modèle de la grippe représentait le taux de mortalité naturel des virus de la grippe. Il devient c_G . Dans le modèle de la rougeole il représentait le taux d'activation des anticorps naïfs. Il devient c_R .

Le virus de la grippe possède une glycoprotéine, la neuraminidase [3], qui a comme fonction d'accélérer la mobilité des pathogènes dans le mucus pulmonaire. Selon Smith et al. la neuraminidase peut également aider la propagation d'autres pathogènes infectant un individu, ayant déjà la grippe, dans le système respiratoire. La rougeole infectera les cellules sanguines mononucléées périphériques. Le sang circule dans tout le corps, incluant le système respiratoire. La neuraminidase aura donc pour effet d'aider la propagation de la rougeole pour les virus dans le système respiratoire.

Pour l'équation modélisant l'évolution des virus de la rougeole, il faudra apporter une modification du terme qui modélise les naissances des virus pour qu'ils dépendent des virus de la grippe [3] comme ci-dessous :

$$\frac{dv}{dt} = ky - uv - \beta_R q x v \longrightarrow \frac{dv}{dt} = ky(1 + \epsilon_R V) - uv - \beta_R q x v \quad (3.2)$$

Le nouveau paramètre ϵ_R correspond à un facteur de correction tel que $k\epsilon_R$ est le taux de naissance supplémentaire des virus de la rougeole résultant de l'aide de la neuraminidase des virus de la grippe.

Il fut récemment découvert que la rougeole cause une suppression immunitaire [1]. Il faut alors modifier l'équation modélisant l'évolution des anticorps de la grippe. Le terme qui doit être modifié est celui de la mortalité des anticorps contre la grippe pour dépendre des virus de la rougeole [3] comme ci-dessous :

$$\frac{dA}{dt} = k_P AV + s_A - d_A A \longrightarrow \frac{dA}{dt} = k_P AV + s_A - d_A A(1 + \epsilon_G v) \quad (3.3)$$

Le nouveau paramètre ϵ_G correspond à un facteur de correction tel que $d_A \epsilon_G$ est le taux de mortalité supplémentaire des anticorps de la grippe résultant de la suppression immunitaire causé par les virus de la rougeole.

Les deux modifications (3.2) et (3.3) apportées au modèle combiné (3.1) nous donnent le nouveau modèle où la grippe et la rougeole sont devenues dépendantes de l'évolution virale l'une de l'autre :

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - \beta_G TV \\
\frac{dI}{dt} &= \beta_G TV - \delta I \\
\frac{dV}{dt} &= pI - c_G V - c_A V A \\
\frac{dA}{dt} &= k_P AV + s_A - d_A A(1 + \epsilon_G v) \\
\frac{dx}{dt} &= \lambda_x - d_x x - \beta_R q x v \\
\frac{dy}{dt} &= \beta_R q x v - d_y y - \xi y z \\
\frac{dv}{dt} &= ky(1 + \epsilon_R V) - uv - \beta_R q x v \\
\frac{dw}{dt} &= \lambda_Z - \frac{c_R q v w}{C q v + K} - d_w w \\
\frac{dz}{dt} &= \frac{c_R q v w}{C q v + K} + \frac{p q v z}{C q v + K} - (\rho + d_z)z + \frac{f c_m q v m}{C q v + K} \\
\frac{dm}{dt} &= \rho z - \frac{c_m q v m}{C q v + k}
\end{aligned} \tag{3.4}$$

3.2 Analyse du modèle combiné

Étant donné les deux modifications des équations modélisant l'évolutions de A et v , nous devons vérifier si le problème est toujours bien posé, ce qui est fait dans l'annexe D.

Nous cherchons encore une fois le point fixe sans maladie du système. Nous posons toutes les équations du système égales à 0 et posons encore que $I = 0$, $V = 0$, $y = 0$, $v = 0$ et $z = 0$ pour obtenir le système d'équations à résoudre suivant :

$$\begin{aligned}
s - d_T T - \beta_G T V &= 0 \\
\beta_G T V - \delta I &= 0 \\
pI - c_G V - c_A V A &= 0 \\
k_P A V + s_A - d_A A (1 + \epsilon_G v) &= 0 \\
\lambda_x - d_x x - \beta_R q x v &= 0 \\
\beta_R q x v - d_y y - \xi y z &= 0 \\
k y (1 + \epsilon_R V) - u v - \beta_R q x v &= 0 \\
\lambda_Z - \frac{c_R q v w}{C q v + K} - d_w w &= 0 \\
\frac{c_R q v w}{C q v + K} + \frac{p q v z}{C q v + K} - (\rho + d_z) z + \frac{f c_m q v m}{C q v + K} &= 0 \\
\rho z - \frac{c_m q v m}{C q v + k} &= 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
s - d_T T - 0 &= 0 \\
0 - 0 &= 0 \\
0 - 0 - 0 &= 0 \\
0 + s_A - d_A A (1 + 0) &= 0 \\
\lambda_x - d_x x - 0 &= 0 \\
0 - 0 - 0 &= 0 \\
0 - 0 - 0 &= 0 \\
\lambda_Z - 0 - d_w w &= 0 \\
0 + 0 - (\rho + d_z) z + 0 &= 0 \\
\rho z - 0 &= 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
s - d_T T &= 0 \\
s_A - d_A A &= 0 \\
\lambda_x - d_x x &= 0 \\
\lambda_z - d_w w &= 0 \\
-(\rho + d_z) z &= 0 \\
\rho z &= 0
\end{aligned}$$

(3.5)

Les deux premières équations sont indépendantes des quatre dernières équations. Elles correspondent alors à la superposition des équations de (1.4) et (2.4). Nous obtenons alors que le point fixe pour le modèle combiné est :

$$pt_C^* = \left(\frac{s}{d_T}, 0, 0, \frac{s_A}{d_A}, \frac{\lambda_x}{d_x}, 0, 0, \frac{\lambda_z}{d_w}, 0, ? \right) \quad (3.6)$$

Étant donné que les deux modifications (3.2) et (3.3) dépendent de V et v , mais que ces deux variables prennent une valeur nulle point fixe, la valeur du point fixe sans maladie sera l'union des points fixes (1.5) et (2.5) sans modifier leurs valeurs.

Par la suite, il ne reste qu'à déterminer la condition de stabilité du système (3.4) au point fixe (3.6). Il faut donc déterminer les valeurs propres de la matrice jacobienne du système évalué au point fixe, et quand ces valeurs propres ont une partie réelle négative.

$$\begin{aligned}
& \text{Det}(\mathcal{J}(pt_C^*) - \lambda M_{10 \times 10}) = \\
& \left| \begin{array}{cccccccccccc}
-d_T - \lambda & 0 & -\beta_G \frac{s}{d_T} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & -\delta - \lambda & \beta_G \frac{s}{d_T} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & p & -c_G - c_A \frac{s_A}{d_A} - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & k_P \frac{s_A}{d_A} & -d_A - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & -d_x - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -d_y - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k & -u - \beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{K_{eRQ}}{(C_{qv}+K)^2} \frac{\lambda_z}{d_w} & -d_w - \lambda & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -d_R \frac{s_A}{d_A} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -u - \beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{K_{eRQ}}{(C_{qv}+K)^2} \frac{\lambda_z}{d_w} & -d_w - \lambda & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & ? & 0 & -\rho - d_z - \lambda & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & ? & 0 & \rho & -\lambda & -\lambda
\end{array} \right| = 0 \tag{3.8}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -(-d_T - \lambda) \left| \begin{array}{cccc}
-\delta - \lambda & \beta_G \frac{s}{d_T} & -d_y - \lambda & \beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} \\
p & -c_G - c_A \frac{s_A}{d_A} - \lambda & k & -u - \beta_{RQ} \frac{\lambda_x}{d_x} - \lambda \\
(-d_A - \lambda)(-d_x - \lambda) & (-d_A - \lambda)(-d_x - \lambda) & & \\
(-d_w - \lambda)(-\rho - d_z - \lambda) & (-d_w - \lambda)(-\rho - d_z - \lambda) & &
\end{array} \right| \lambda = 0 \tag{3.9}
\end{aligned}$$

Nous remarquons qu'il y a deux termes dans le jacobien (3.7) qui vont lier les deux maladies, soient $[\mathcal{J}]_{4,7} = -d_A \epsilon_G A$ et $[\mathcal{J}]_{7,3} = k \epsilon_R y$. En observant l'intersection des quatre premières lignes et quatre premières colonnes de la matrice jacobienne (3.7), elle correspond à la matrice jacobienne de la grippe (1.6) à l'exception de $[\mathcal{J}]_{4,4} = k_P V - d_A(1 + \epsilon_G v)$. En observant également l'intersection des six dernières lignes et six dernières colonnes de la matrice jacobienne (3.7), elle correspond à la matrice jacobienne de la rougeole (2.6) à l'exception de $[\mathcal{J}]_{7,6} = k(1 + \epsilon_R V)$.

En évaluant la matrice jacobienne (3.7) au point fixe (3.6), c'est-à-dire que $V = 0$ et $v = 0$, on obtient $[\mathcal{J}(pt_C^*)]_{4,4} = -d_A$ et $[\mathcal{J}(pt_C^*)]_{7,6} = k$. Dans ce cas, on aura que l'intersection des quatre premières lignes et colonnes de (3.8) sont identiques à (1.7) et l'intersections des six dernières lignes et colonnes de (3.8) sont identiques à (2.8). Nous obtenons également que $[\mathcal{J}(pt_C^*)]_{7,3} = 0$ puisque $y = 0$. Finalement, on a que la quatrième colonne de (3.8) n'a qu'un seul terme non nul qui est sur la diagonale, soit $[\mathcal{J}(pt_C^*) - \lambda I_{10 \times 10}]_{4,4} = -d_A - \lambda$. Pour le calcul des valeurs propres, on a alors qu'on factorise le terme $(-d_A - \lambda)$ de l'équation (3.8) et qu'on supprime la quatrième ligne et colonne de la matrice, ce qui fait que la valeur de $[\mathcal{J}(pt_C^*) - \lambda I_{10 \times 10}]_{4,7}$ n'influence pas les valeurs propres du système.

Étant donné ces observations, on conclut que les interactions entre les deux virus ne changent pas la condition de stabilité des deux systèmes unis ensemble. L'inclusion des interactions ne changera que la vitesse de convergence vers le point fixe. En observant l'équation (3.9), on constate que les dix valeurs propres du système (3.4) au point fixe (3.6) sont les mêmes que les quatre valeurs propres de la grippe et des six de la rougeole. Ceci implique que le point fixe sans maladie (3.6) est stable si les deux conditions (1.14) et (2.14) sont respectées

3.3 Résultats numériques du modèle combiné

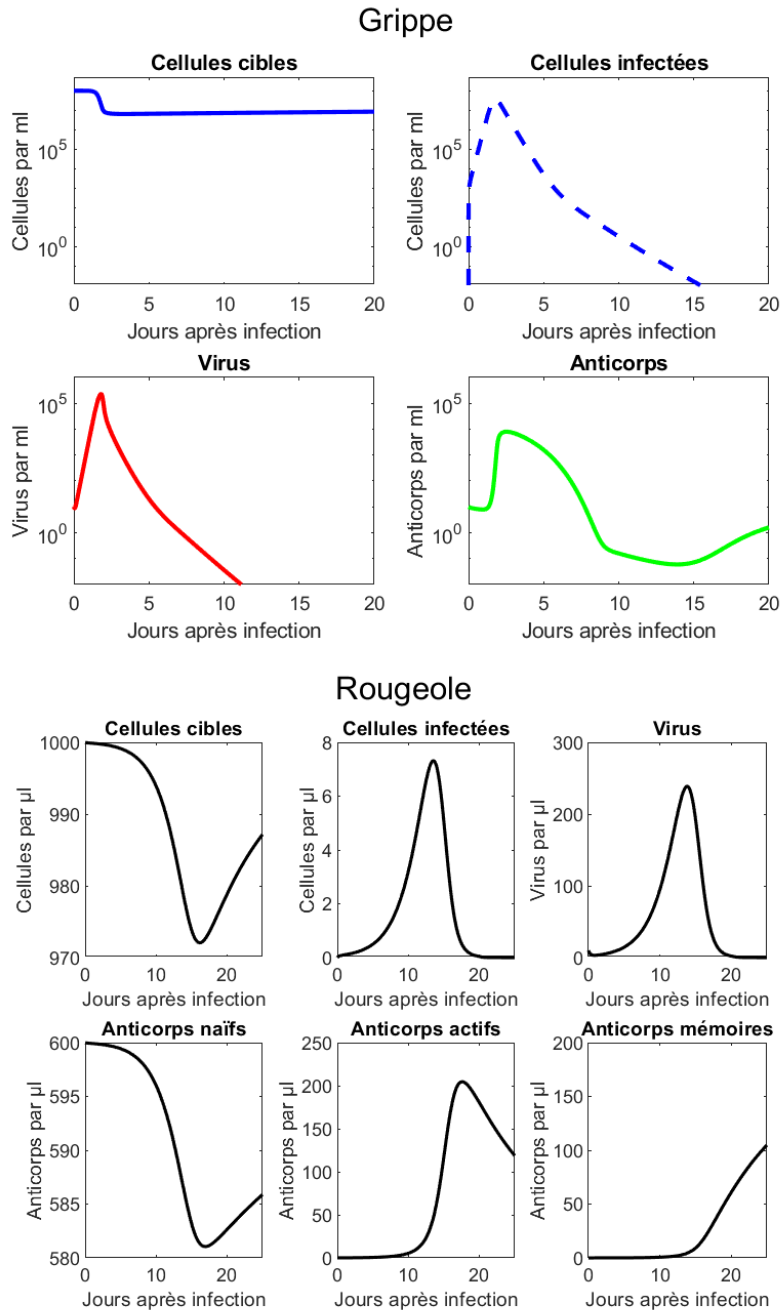


FIGURE 3.1 – L'évolution des populations pour la grippe et la rougeole. Toutes les conditions initiales et les paramètres sont les mêmes que dans les figures (2.1) et (3.1). Les deux nouveaux paramètres sont $(\epsilon_G, \epsilon_R) = (1, 0)$, c'est-à-dire que la rougeole influencera l'évolution de la grippe, mais que la grippe n'influencera pas celle de la rougeole.

Sur la Figure 4.1, nous observons l'effet de la suppression immunitaire causé par la rougeole sur la population d'anticorps de la grippe. Le constat le plus évident est la réduction considérable de la population d'anticorps, particulièrement au quatorzième jour suivant l'infection par les deux pathogènes, ce qui correspond au maximum de la charge virale pour la rougeole. Ceci aura directement un effet sur la vitesse de convergence de la population de virus et de cellules infectées par la grippe. En effet celles-ci prendront plus de temps pour converger vers 0. Les virus de la grippe passeront sous le seuil de 10^{-2} vers onze jours suivant l'infection au lieu d'environ sept jours. On constate également que le rythme d'élimination des virus de la grippe se fait plus lentement vers le cinquième jours après l'infection initiale, cela correspond au moment où le nombre d'anticoprs contre la grippe commence à diminuer très rapidement. Ceci est dû au fait que la population d'anticorps a une action directe sur les virus, moins d'anticorps pour éliminer les virus, plus de temps il faudra pour éliminer les virus, et vice-versa. Évidemment, puisque la grippe n'agit pas sur la rougeole, car $\epsilon_R = 0$, les graphiques sur la rougeole demeurent ceux du chapitre 2.

L'effet unilatéral de la rougeole sur la longévité de la grippe sera probablement amplifié si la grippe influence la rougeole de façon à augmenter la production des virus de la rougeole également. En effet, si la grippe a un tel effet sur la rougeole, l'augmentation des virus de la rougeole fera diminuer encore plus le nombre d'anticorps contre la grippe, pouvant augmenter la charge virale au delà des onze jours pour la grippe que nous avons présentement.

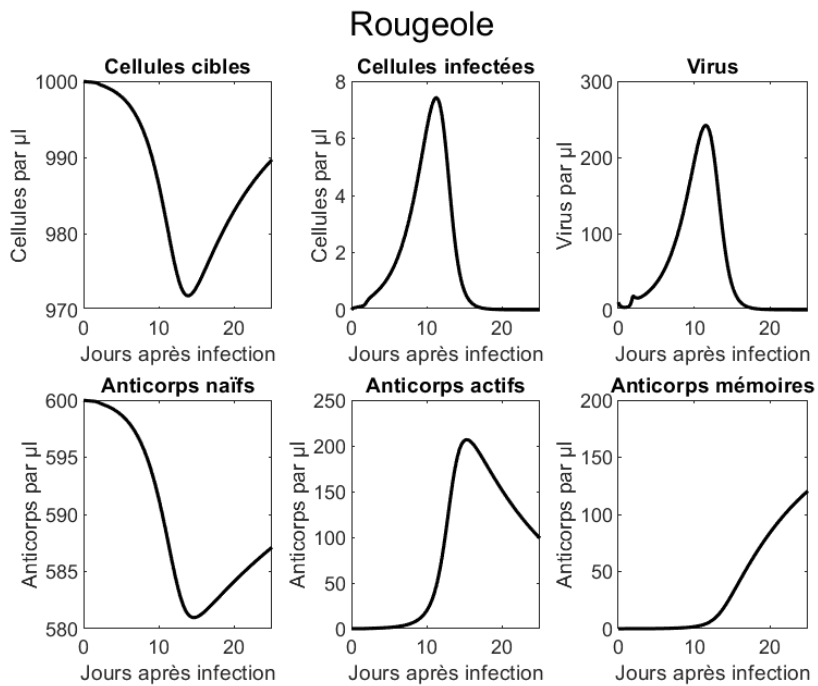
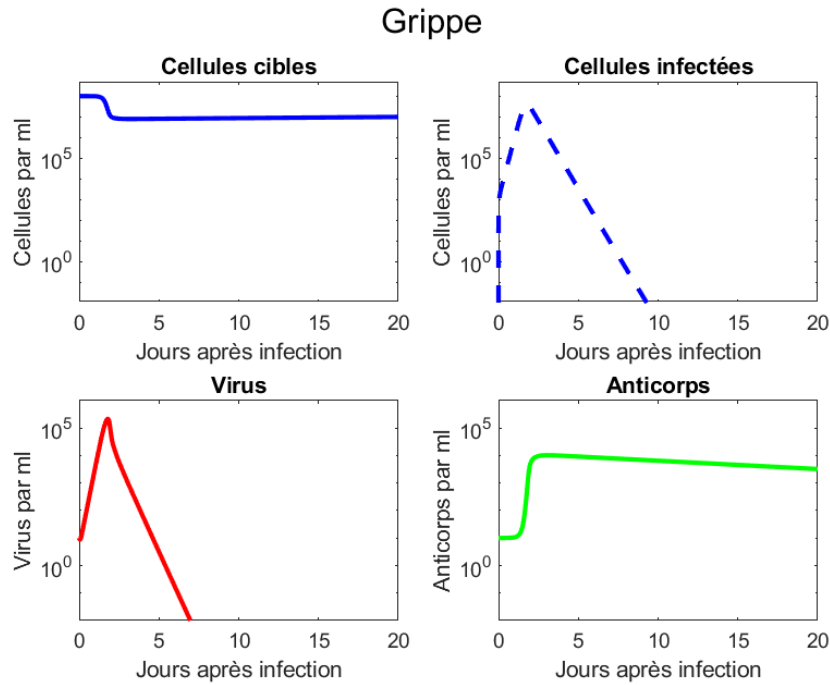


FIGURE 3.2 – L'évolution des populations pour la grippe et la rougeole. Toutes les conditions initiales et les paramètres sont les mêmes que dans les figures (2.1) et (3.1). Les deux nouveaux paramètres sont $(\epsilon_G, \epsilon_R) = (0, 1.5 \times 10^{-5})$, c'est-à-dire que la grippe influencera l'évolution de la rougeole, mais que la rougeole n'influencera pas celle de la grippe.

Sur la figure 4.2, on observe l'effet de la grippe sur les virus de la rougeole : les graphiques de la grippe sont inchangés du chapitre 1, puisque $\epsilon_G = 0$. Pour les virus de la rougeole, on constate que le nombre de virus augmente significativement aux environs du deuxième jour après l'infection initiale. L'effet des virus de la grippe sur les virus de la rougeole est différent de ceux de la rougeole sur la grippe. Ici, les virus de la grippe vont directement aider à la propagation de la rougeole, tandis que les virus de la rougeole vont indirectement aider la grippe en réduisant les anticorps contre la grippe. Ceci est aisé à remarquer puisque les virus de la rougeole et les cellules infectées par la rougeole ont une augmentation brusque vers le deuxième jour suivant l'infection. Précédemment, lorsque la rougeole uniquement affectait les populations de la grippe, c'était les anticorps qui avaient drastiquement changé. Les virus de la grippe survivraient plus longtemps, mais le rythme d'élimination des virus de la grippe changeraient moins abruptement que ceux de la rougeole. L'augmentation du nombre de virus de la rougeole causée par les virus de la grippe se produit environ au deuxième jour suivant l'infection initiale, correspondant approximativement au maximum de la charge virale de la grippe. Nous aurons également que les virus de la rougeole seront éliminés après dix-neuf jours. Cela est plus court que pour le modèle de la rougeole seule. Cela est causé par la grippe, puisqu'elle accélère la production de virus de la rougeole, les anticorps naïfs de la rougeole vont s'activer plus rapidement que pour la rougeole seule. La rougeole s'aggravera plus tôt, mais se terminera plus tôt également.

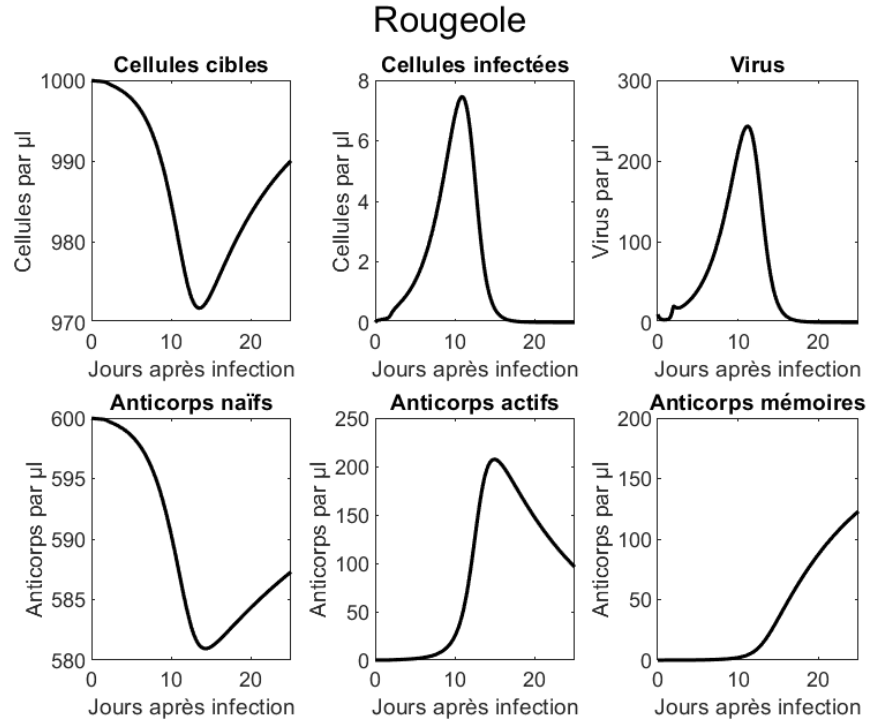
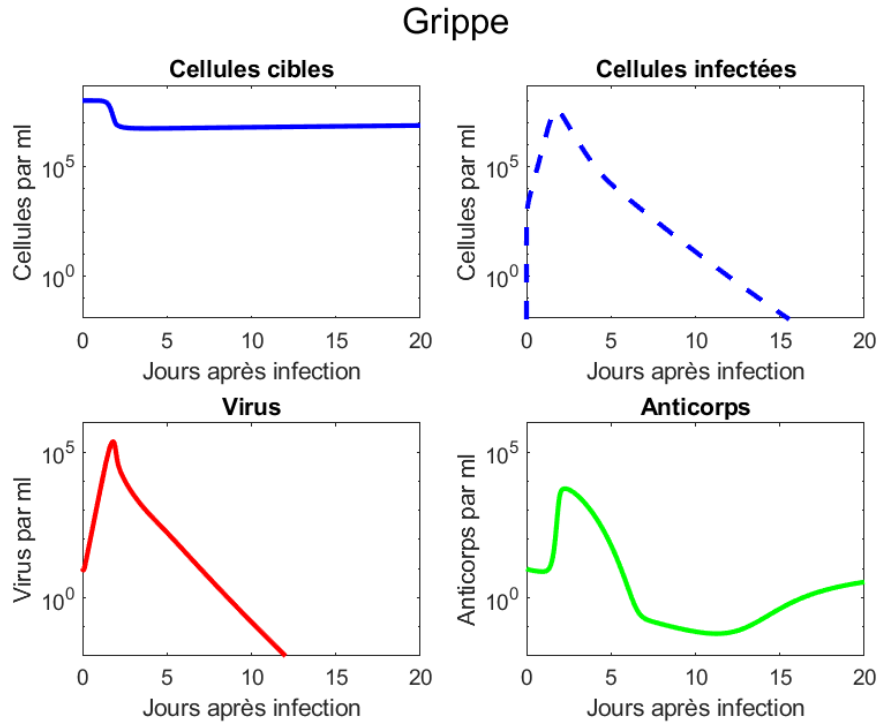


FIGURE 3.3 – L'évolution des populations pour la grippe et la rougeole. Toutes les conditions initiales et les paramètres sont les mêmes que dans les figures (2.1) et (3.1). Les deux nouveaux paramètres sont $(\epsilon_G, \epsilon_R) = (1, 1.5 \times 10^{-5})$

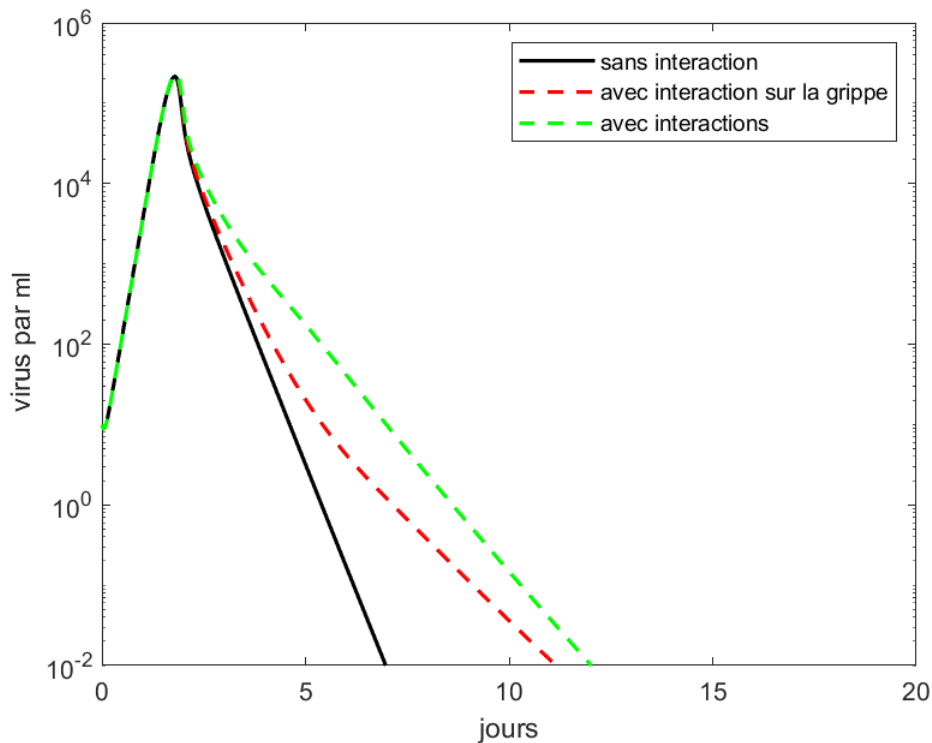


FIGURE 3.4 – Comparaison de la charge virale de la grippe sans interaction, avec la rougeole éliminant les anticorps de la grippe, et les interactions entre les deux virus.

Sur la figure 4.3, nous pouvons voir que les interactions entre la grippe et la rougeole en même temps vont changer un peu la dynamique des deux maladies. Pour la grippe, le nombre de virus passe sous le seuil de 10^{-2} après douze jours au lieu de onze comme dans la figure 3.1. La différence pour la rougeole est plus difficile à observer. Il faudrait comparer dans un même graphique les différents résultats pour le changement de la charge virale.

La suppression immunitaire causée par la rougeole devrait, en théorie, ralentir le processus d'élimination des virus de l'influenza puisque la concentration d'anticorps sera réduite. Puisque les infections de la grippe et de la rougeole débutent en même temps et que la grippe se développe plus rapidement que la rougeole, l'effet de la suppression immunitaire sur la grippe se remarquera alors que la grippe sera déjà en déclin en ralentissant le processus d'élimination des virions de la grippe. Cela est dû au fait que la rougeole va atteindre son maximum virale quelques jours après le maximum virale de la grippe.

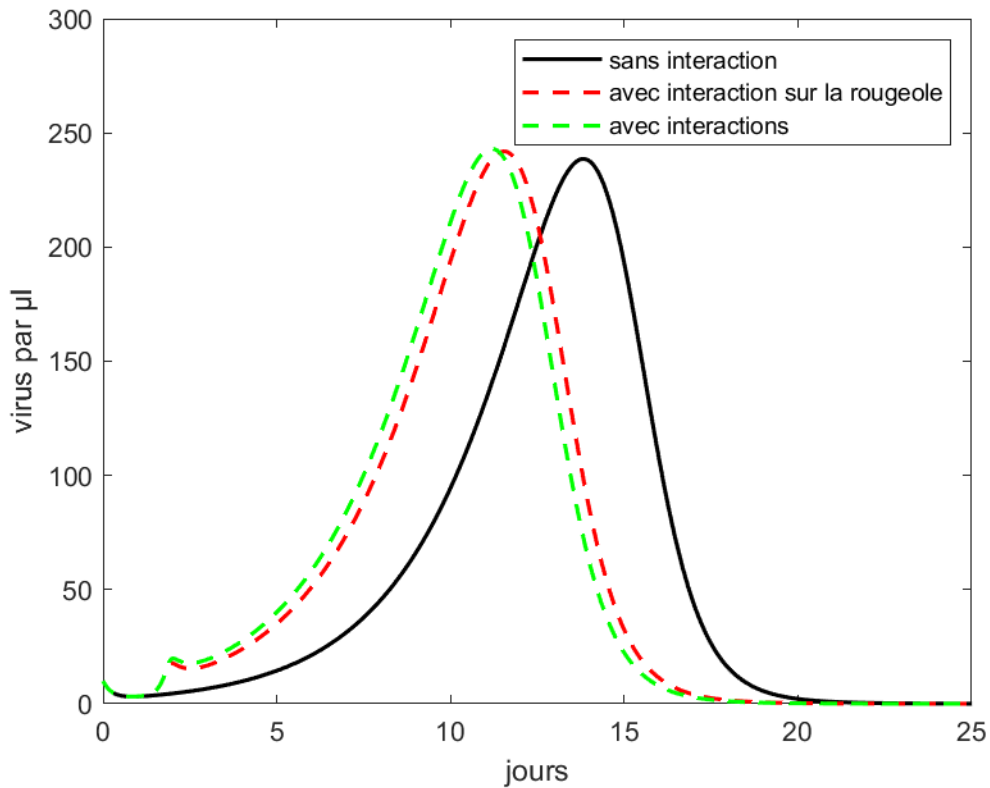


FIGURE 3.5 – Comparaison de la charge virale de la rougeole sans interaction, avec la grippe qui aide la production de virus de la rougeole, et les interactions entre les deux virus.

Sur la figure 4.5 on constate les effets des différentes interactions sur les virus de la rougeole. Encore une fois, puisque les infections de la grippe et de la rougeole débutent en même temps et que la grippe se développe plus rapidement que la rougeole, le maximum de la charge virale de la grippe se produit vers le deuxième jour et on constate qu'il y a une nette croissance des virions de la rougeole à ce moment. Étant donné que le nombre de virions de la grippe sera constamment en décroissance par la suite, la rougeole poursuivra sa croissance presque similairement sans la grippe. La grippe ne semble donc pas changer de façon drastique l'évolution de la rougeole, hormis le fait que la rougeole aura une certaine avance comparé au cas précédent. Sur la figure 4.5, ceci correspond à un décalage de la courbe noir vers la gauche pour donné les courbes rouge et verte.

Conclusion

En pratique, la rougeole cause une suppression immunitaire et la grippe accentue la propagation des pathogènes dans le système respiratoire. Notre objectif était de modéliser ces interactions dans un modèle combiné. Nous avons pu analyser ce modèle de la rougeole et de la grippe pour observer comment elles peuvent modifier l'évolution habituelle des deux virus individuellement.

Nous avons tout d'abord conçu un modèle approprié pour modéliser l'évolution de la grippe et choisi un modèle pour la rougeole également. On a par la suite joint les deux modèles et modifiées certaines équations pour inclure les interactions entre les deux virus. Cela nous a permis de voir comment la grippe prendra plus de temps pour être entièrement éliminée et comment la rougeole va se développer plus rapidement.

Ce type de modèle peut être difficile à analyser étant donné leur dimension. Ils sont toutefois utiles pour modéliser différents types d'interactions entre pathogènes et déterminer le prolongement ou raccourcissement de la période d'infection, ainsi que les variations des charges virales maximales ou l'apparition d'un deuxième (voire plus) maximum de celles-ci. Dans un contexte plus général, l'infection par deux virus d'un individu est généralement possible. Constaté leurs interactions peut servir pour potentiellement déterminer plus précisément les périodes de traitements contre les pathogènes en question. Les interactions entre pathogènes sont multiples et souvent difficiles à déterminer qui peuvent soit inhiber ou accélérer la progression d'autres pathogènes [8]. Elles peuvent également différer d'un individu à l'autre et avoir des effets négligeables qui auront peu d'intérêt à inclure dans un modèle. Il faut également déterminer si les interactions auront bien lieu entre certains pathogènes, puisque certaines populations de virus ou bactéries peuvent être principalement localisées dans une région restreinte du corps. On aura donc que même si théoriquement certaines composantes des différents pathogènes peuvent influencer l'évolution de l'autre pathogène, si elles ne rentrent pas en contact, il n'y aura aucune interaction entre les pathogènes distincts. D'un point de vue plus biologique que mathématique, la récente découverte de la suppression immunitaire causée par une infection de la rougeole est également un problème dans une population en générale. Cette caractéristique pourrait faire en sorte que plusieurs immunités acquises seront éliminées. Cela pourrait potentiellement engendrer une hausse de cas de plusieurs autres graves maladies dont un vaccin existe déjà et qui avaient été éliminées dans le passé. L'étude de ces patho-

gènes serait utile dans le contexte actuelle pour déterminé les potentielles interactions d'autres maladie de nos jours, qui diffères du temps où la rougeole était problématique, tant d'un point de vue des avancé médicales moderne, que des nouvelles maladies émergentes.

Bibliographie

1. Mina, M. J., et al. (2019), *Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens*, 599-606. doi : 10.1126/science.aay6485
2. Cox, F. E. G. (2001), *Concomitant infections, parasites and immune responses*, S23-S38. doi : 10.1017/S003118200001698X
3. Smith A. M., et al. (2013), *Kinetics of Coinfection with Influenza A Virus and Streptococcus pneumoniae*. doi :10.1371/journal.ppat.1003238
4. Ciupe S. M., Heffernan J. M. (2017), *In-host modeling*, 188-202. doi : 10.1016/j.idm.2017.04.002
5. Heffernan J.M., Keeling M.J. (2008), *An in-host model of acute infection : Measles as a case study*, 134–147. doi : 10.1016/j.tpb.2007.10.003
6. Wiggins S. (2003) *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, (Second Edition), Springer, New York, États-Unis.
7. Golse F., Laszlo Y., Pacard F. et Viterbo C. (2010) *MAT311 - Analyse réelle et complexe*, Institut polytechnique de Paris.
8. Smith A. M. (2018) *Host-pathogen kinetics during influenza infection and coinfection : insights from predictive modeling*, 97–112. Doi : 10.1111/imr.12692
9. Auwaerter P. G., et al. (1999) *Measles Virus Infection in Rhesus Macaques : Altered Immune Responses and Comparison of the Virulence of Six Different Virus Strains*, 80 : 950–8. Doi : 180/4/950/848049

Annexe A

Pour l'analyse des modèles qui sont présentés, nous devons connaître la base de la théorie des systèmes dynamiques. Toutefois, il ne sera pas nécessaire d'avoir des connaissances approfondies sur ceux-ci puisque seule l'évolution des différentes variables nous intéresse. Les résultats ci-dessous proviennent de l'ouvrage *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos* [6].

Définition 1 *Un système dynamique est un triplet (X, T, ϕ) où X est un espace d'états, T est un espace de temps et ϕ un flot tel que :*

$$\begin{aligned} \phi : T \times X &\longrightarrow X \\ (t, x_0) &\longmapsto \phi(t, x_0) \quad \text{pour } t \in T, x_0 \in X \end{aligned} \quad (3.10)$$

Avec les propriétés :

- i) $\phi(0, x_0) = x_0$
- ii) $\phi(s, \phi(t, x_0)) = \phi(t + s, x_0)$ pour $t, s \in T, x_0 \in X$

Définition 2 *Soit $f : \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^m$ une fonction tel que toutes ses dérivées partielles existent sur \mathbb{R}^n . La matrice Jacobienne de f est la matrice $m \times n$ dont les entrées sont :*

$$[\mathcal{J}]_{ij} = \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \quad (3.11)$$

$$\mathcal{J} = \left(\begin{array}{cccc} \frac{\partial f}{\partial x_1} & \frac{\partial f}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f}{\partial x_n} \end{array} \right) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m}{\partial x_1} & \frac{\partial f_m}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_m}{\partial x_n} \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

Théorème 1 *Supposons que les valeurs propres de $\mathcal{J}(\bar{x})$ ont toutes une partie réelle négative, où \mathcal{J} est la Jacobienne d'un flot ϕ d'un système dynamique (X, T, ϕ) et que \bar{x} est un point fixe du système dynamique i.e. $\phi(\bar{x}) = \bar{x}$, alors le point fixe $\bar{x} \in X$ est asymptotiquement stable.*

Définition 3 *Un problème bien posé possède les propriétés suivantes :*

- i) Une solution existe*
- ii) La solution est unique*
- iii) Le comportement d'une solution change continuellement selon la condition initiale.*

La définition 3 sera importante puisque certains modèles qui seront présentés vont être modifiés ou conçus spécifiquement pour ce mémoire. Pour montrer que ces modèles sont des problèmes bien posés, il faudra utiliser le théorème de Cauchy-Lipschitz ainsi que deux corollaires découlant de ce théorème. Il faudra définir plusieurs concepts d'analyse fonctionnelle avant d'arriver à ce théorème. Tous les résultats d'analyses fonctionnelles proviennent de *MAT311 - Analyse réelle et complexe* [7].

Définition 4 *Une métrique sur X est une fonction $d : X \times X \rightarrow \mathbb{R}$ telle que :*

- i) $d(x, y) = 0 \iff x = y$*
- ii) $d(x, y) \geq 0 \quad \forall x, y \in X$*
- iii) $d(x, y) = d(y, x) \quad \forall x, y \in X$*
- iv) $d(x, z) \leq d(x, y) + d(y, z) \quad \forall x, y, z \in X$*

Définition 5 *Soit (X, d) . On dit qu'il est complet si toutes les suites de Cauchy convergent dans X .*

Lemme 1 *Soit (X, d) un espace métrique complet et $Y \subset X$. Alors (Y, d) est complet si et seulement si Y est fermé.*

Théorème 2 *Le produit fini d'espaces métriques complets est complet.*

Lorsqu'on aura posé les modèles de l'évolution des virus dans les chapitres suivants, les populations auront des valeurs positives réelles et le temps sera aussi en valeur réelle positive. On a donc que les systèmes dynamiques seront les triplets suivants $(\mathbb{R}_{\geq 0}, \mathbb{R}_{\geq 0}^n, \phi)$ avec n un nombre entier qui correspond à la dimension du système dynamique et ϕ le flot du système dynamique. Si on prend comme métrique $d(x, y) = |x - y|$, alors (\mathbb{R}, d) est un espace métrique complet, puisque toute suite de Cauchy converge dans \mathbb{R} . On a que $\mathbb{R}_{\geq 0} \subset \mathbb{R}$ et que $\mathbb{R}_{\geq 0}$ est fermé puisque son complément $] -\infty, 0[$ est ouvert, donc $(\mathbb{R}_{\geq 0}, d)$ est complet.

Définition 6 *Une norme sur X est une fonction $\| * \| : X \rightarrow \mathbb{R}$ telle que :*

- i) $\|x\| = 0 \iff x = 0$
- ii) $\|x\| \geq 0 \quad \forall x \in X$
- iii) $\|\alpha x\| = |\alpha| \|x\| \quad \forall \alpha \in K, \forall x \in X \quad K = \mathbb{R} \text{ ou } \mathbb{C}$
- iv) $\|x + y\| \leq \|x\| + \|y\| \quad \forall x, y \in X$

Définition 7 *Un espace normé et complet est appelé un espace de Banach*

En prenant la norme usuelle, nous avons que $(\mathbb{R}_{\geq 0}^n, \| \cdot \|_2)$ est un espace de Banach :

$$\|x\|_2 = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \quad (3.13)$$

Théorème 2 (Cauchy-Lipschitz) *Soit E un espace de Banach, Ω un ouvert de $\mathbb{R} \times E$ et une fonction f continue de Ω dans E :*

$$\frac{dx}{dt}(t) = f(t, x(t)) \quad (3.14)$$

$$x(t_0) = x_0 \quad \text{telle que} \quad (t_0, x_0) \in \Omega \quad (3.15)$$

Si f est C^p , les solutions sont de classe C^{p+1} . Si f est localement lipschitzienne par rapport à la deuxième variable, il existe une seule solution maximale à l'équation (3.14) respectant (3.15).

Corollaire 1 *Sous les mêmes conditions que le théorème de Cauchy-Lipschitz, toute solution de (3.14) respectant (3.15) et définie sur un intervalle est une restriction de la solution maximale.*

Corollaire 2 *Les graphes des solutions maximales forment une partition de Ω .*

Définition 8 *f est Lipschitzienne par rapport à la deuxième variable sur une partie W de Ω s'il existe une constante k telle que :*

$$(t, x_1), (t, x_2) \in W \implies \|f(t, x_1) - f(t, x_2)\| \leq k \|x_1 - x_2\| \quad (3.16)$$

Définition 9 *f est localement Lipschitzienne par rapport à la deuxième variable si tout point de Ω possède un voisinage sur lequel f est Lipschitzienne par rapport à la deuxième variable.*

Annexe B

Nous avons le système dynamique $(\mathbb{R}_{\geq 0}, \mathbb{R}_{\geq 0}^4, \mathbf{f})$ avec :

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \frac{dT}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \\ \frac{dV}{dt} \\ \frac{dA}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} s - d_T T - \beta TV \\ \beta TV - \delta I \\ pI - cV - c_A VA \\ k_P AV + s_A - d_A A \end{pmatrix}$$

et

$$\mathbf{x} = (T, I, V, A)^T \in \mathbb{R}^4$$

On a $\mathbb{R}_{\geq 0}^4$ un espace de Banach, Ω un ouvert de $\mathbb{R}_{\geq 0} \times \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ et la fonction \mathbf{f} qui est continue dans Ω . Nous devons montrer que \mathbf{f} est localement lipschitienne par rapport à la seconde variable. Soient $\omega \subset \Omega$ et $(t, x), (t, y) \in \omega$ avec $x = (x_1, x_2, x_3, x_4)^T$, $y = (y_1, y_2, y_3, y_4)^T$. Montrons que $\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq k\|x - y\| \iff \|f(t, x + y) - f(t, y)\| \leq k\|x\|$.

$$\begin{aligned} & \|f(t, x + y) - f(t, y)\| \\ &= \left\| \begin{pmatrix} s - d_T(x_1 + y_1) - \beta(x_1 + y_1)(x_3 + y_3) \\ \beta(x_1 + y_1)(x_3 + y_3) - \delta(x_2 + y_2) \\ p(x_2 + y_2) - c(x_3 + y_3) - c_A(x_3 + y_3)(x_4 + y_4) \\ k_P(x_4 + y_4)(x_3 + y_3) + s_A - d_A(x_4 + y_4) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} s - d_T y_1 - \beta y_1 y_3 \\ \beta y_1 y_3 - \delta y_2 \\ p y_2 - c y_3 - c_A y_3 y_4 \\ k_P y_4 y_3 + s_A - d_A y_4 \end{pmatrix} \right\| \\ &= \left\| \begin{pmatrix} -d_T x_1 - \beta(x_1 x_3 + x_1 y_3 + x_3 y_1) \\ \beta(x_1 x_3 + x_1 y_3 + x_3 y_1) - \delta x_2 \\ p x_2 - c x_3 - c_A(x_3 x_4 + x_3 y_4 + x_4 y_3) \\ k_P(x_3 x_4 + x_3 y_4 + x_4 y_3) - d_A x_4 \end{pmatrix} \right\| \leq \left\| \begin{pmatrix} d_T x_1 + \beta(x_1 x_3 + x_1 y_3 + x_3 y_1) \\ \beta(x_1 x_3 + x_1 y_3 + x_3 y_1) + \delta x_2 \\ p x_2 + c x_3 + c_A(x_3 x_4 + x_3 y_4 + x_4 y_3) \\ k_P(x_3 x_4 + x_3 y_4 + x_4 y_3) + d_A x_4 \end{pmatrix} \right\| \end{aligned}$$

$$= \left\| \begin{pmatrix} (d_T + \beta(x_3 + y_3))x_1 + \beta y_1 x_3 \\ \beta(x_3 + y_3)x_1 + \delta x_2 + \beta y_1 x_3 \\ px_2 + (c + c_A(x_4 + y_4))x_3 + c_A y_3 x_4 \\ k_P y_4 x_3 + (d_A + k_P(x_3 + y_3))x_4 \end{pmatrix} \right\| \leq \left\| \begin{pmatrix} (d_T + 2\beta z_3)x_1 + \beta z_1 x_3 \\ 2\beta z_3 x_1 + \delta x_2 + \beta z_1 x_3 \\ px_2 + (c + 2c_A z_4)x_3 + c_A z_3 x_4 \\ k_P z_4 x_3 + (d_A + 2k_P z_3)x_4 \end{pmatrix} \right\|$$

avec

$$\begin{aligned} z_1 &= \max_{(T,I,V,A) \in \omega} T \\ z_2 &= \max_{(T,I,V,A) \in \omega} I \\ z_3 &= \max_{(T,I,V,A) \in \omega} V \\ z_4 &= \max_{(T,I,V,A) \in \omega} A \end{aligned}$$

$$\left\| \begin{pmatrix} (d_T + 2\beta z_3)x_1 + \beta z_1 x_3 \\ 2\beta z_3 x_1 + \delta x_2 + \beta z_1 x_3 \\ px_2 + (c + 2c_A z_4)x_3 + c_A z_3 x_4 \\ k_P z_4 x_3 + (d_A + 2k_P z_3)x_4 \end{pmatrix} \right\| = \left\| \begin{pmatrix} Ax_1 + Bx_3 \\ Cx_1 + Dx_2 + Bx_3 \\ Ex_2 + Fx_3 + Gx_4 \\ Hx_3 + Ix_4 \end{pmatrix} \right\|$$

avec

$$\begin{aligned} A &= d_T + 2\beta z_3 \\ B &= \beta z_1 \\ C &= 2\beta z_3 \\ D &= \delta \\ E &= p \\ F &= c + 2c_A z_4 \\ G &= c_A z_3 \\ H &= k_P z_4 \\ I &= d_A + 2k_P z_3 \end{aligned}$$

$$\left\| \begin{pmatrix} Ax_1 + Bx_3 \\ Cx_1 + Dx_2 + Bx_3 \\ Ex_2 + Fx_3 + Gx_4 \\ Hx_3 + Ix_4 \end{pmatrix} \right\| \leq \left\| \begin{pmatrix} 3Ax_1 + Bx_3 \\ Cx_1 + 2Dx_2 + Bx_3 \\ 2Ex_2 + Fx_3 + Gx_4 \\ Hx_3 + 3Ix_4 \end{pmatrix} \right\| = \left\| \begin{pmatrix} Ax_1 \\ Dx_2 \\ Gx_4 \\ Hx_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Ax_1 \\ Dx_2 \\ Fx_3 \\ Ix_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Ax_1 \\ Bx_3 \\ Ex_2 \\ Ix_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Bx_3 \\ Cx_1 \\ Ex_2 \\ Ix_4 \end{pmatrix} \right\|$$

$$\leq \left\| \begin{pmatrix} Ax_1 \\ Dx_2 \\ Gx_4 \\ Hx_3 \end{pmatrix} \right\| + \left\| \begin{pmatrix} Ax_1 \\ Dx_2 \\ Fx_3 \\ Ix_4 \end{pmatrix} \right\| + \left\| \begin{pmatrix} Ax_1 \\ Bx_3 \\ Ex_2 \\ Ix_4 \end{pmatrix} \right\| + \left\| \begin{pmatrix} Bx_3 \\ Cx_1 \\ Ex_2 \\ Ix_4 \end{pmatrix} \right\|$$

$$\leq \max(A, D, G, H) \|x\| + \max(A, D, F, I) \|x\| + \max(A, B, E, I) \|x\| + \max(B, C, E, I) \|x\|$$

$$\leq 4 \max(A, B, C, \dots, I) \|x\| = k \|x\|$$

avec

$$k = 4 \max(A, B, C, \dots, I)$$

Annexe C

Nous avons le système dynamique $(\mathbb{R}_{\geq 0}, \mathbb{R}_{\geq 0}^6, \mathbf{f})$ avec :

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \\ \frac{dw}{dt} \\ \frac{dz}{dt} \\ \frac{dm}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_x - d_x x - \beta q x v \\ \beta q x v - d_y y - \xi y z \\ k y - u v - \beta q x v \\ \lambda_z - \frac{c q v w}{C q v + K} - d_w w \\ \frac{c q v w}{C q v + K} + \frac{p q v z}{C q v + K} - (\rho + d_z) z + \frac{f c_m q v m}{C q v + K} \\ \rho z - \frac{c_m q v m}{C q v + K} \end{pmatrix}$$

et

$$\mathbf{x} = (x, y, v, w, z, m)^T \in \mathbb{R}^6$$

On a $\mathbb{R}_{\geq 0}^6$ un espace de Banach, Ω un ouvert de $\mathbb{R}_{\geq 0} \times \mathbb{R}_{\geq 0}^6$ et la fonction \mathbf{f} qui est continue dans Ω . Nous devons montrer que \mathbf{f} est localement lipschitienne par rapport à la seconde variable. Soient $\omega \subset \Omega$ et $(t, a), (t, b) \in \omega$ avec $a = (a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6)^T$, $b = (b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6)^T$. Montrons que $\|f(t, a) - f(t, b)\| \leq k \|a - b\| \iff \|f(t, a+b) - f(t, b)\| \leq k \|a\|$.

$$\|f(t, a+b) - f(t, b)\| = \left\| \begin{pmatrix} \lambda_x - d_x(a_1 - b_1) - \beta q(a_1 + b_1)(a_3 + b_3) \\ \beta q(a_1 + b_1)(a_3 + b_3) - d_y(a_2 + b_2) - \xi(a_2 + b_2)(a_5 + b_5) \\ k(a_2 + b_2) - u(a_3 + b_3) - \beta q(a_1 + b_1)(a_3 + b_3) \\ \lambda_z - \frac{c q(a_3 + b_3)(a_4 + b_4)}{C q(a_3 + b_3) + K} - d_w(a_4 + b_4) \\ \frac{c q(a_3 + b_3)(a_4 + b_4)}{C q(a_3 + b_3) + K} + \frac{p q(a_3 + b_3)(a_5 + b_5)}{C q(a_3 + b_3) + K} - (\rho + d_z)(a_5 + b_5) + \frac{f c_m q(a_3 + b_3)(a_6 + b_6)}{C q(a_3 + b_3) + K} \\ \rho(a_5 + b_5) - \frac{c_m q(a_3 + b_3)(a_6 + b_6)}{C q(a_3 + b_3) + K} \end{pmatrix} \right\| - \dots$$

$$\begin{aligned}
& \dots \left(\begin{array}{c} \lambda_x - d_x b_1 - \beta q b_1 b_3 \\ \beta q b_1 b_3 - d_y b_2 - \xi b_2 b_5 \\ k b_2 - u b_3 - \beta q b_1 b_3 \\ \lambda_z - \frac{c q b_3 b_4}{C q b_3 + K} - d_w b_4 \\ \frac{c q v_3 b_4}{C q b_3 + K} + \frac{p q b_3 b_5}{C q b_3 + K} - (\rho + d_z) b_5 + \frac{f c_m q b_3 b_6}{C q b_3 + K} \\ \rho b_5 - \frac{c_m q b_3 b_6}{C q b_3 + K} \end{array} \right) \\
\leq & \left(\begin{array}{c} -d_x a_1 - \beta q (a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) \\ \beta q (a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) - d_y a_2 - \xi (a_2 a_5 + a_2 b_5 + a_5 b_2) \\ k a_2 - u a_3 - \beta q (a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) \\ - \frac{c q (a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3)}{C q b_3 + K} - d_w a_4 \\ \frac{c q (a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3)}{C q b_3 + K} + \frac{p q (a_3 a_5 + a_3 b_5 + a_5 b_3)}{C q b_3 + K} - (\rho + d_z) a_5 + \frac{f c_m q (a_3 a_6 + a_3 b_6 + a_6 b_3)}{C q b_3 + K} \\ \rho a_5 - \frac{c_m q (a_3 a_6 + a_3 b_6 + a_6 b_3)}{C q b_3 + K} \end{array} \right) \\
\leq & \left(\begin{array}{c} d_x a_1 + \beta q (a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) \\ \beta q (a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) + d_y a_2 + \xi (a_2 a_5 + a_2 b_5 + a_5 b_2) \\ k a_2 + u a_3 + \beta q (a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) \\ \frac{c q (a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3)}{C q b_3 + K} + d_w a_4 \\ \frac{c q (a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3)}{C q b_3 + K} + \frac{p q (a_3 a_5 + a_3 b_5 + a_5 b_3)}{C q b_3 + K} + (\rho + d_z) a_5 + \frac{f c_m q (a_3 a_6 + a_3 b_6 + a_6 b_3)}{C q b_3 + K} \\ \rho a_5 + \frac{c_m q (a_3 a_6 + a_3 b_6 + a_6 b_3)}{C q b_3 + K} \end{array} \right) \\
= & \left(\begin{array}{c} (d_x + \beta q (a_3 + b_3)) a_1 + \beta q b_1 a_3 \\ \beta q (a_3 + b_3) a_1 + (d_y + \xi (a_5 + b_5)) a_2 + \beta q b_1 a_3 + \xi b_2 a_5 \\ \beta q (a_3 + b_3) a_1 + k a_2 + (u + \beta q b_1) a_3 \\ \frac{c q (a_4 + b_4)}{C q b_3 + K} a_3 + (d_w + \frac{c q b_3}{C q b_3 + K}) a_4 \\ \frac{c q (a_4 + b_4) + p q (a_5 + b_5) + f c_m q (a_6 + b_6)}{C q b_3 + K} a_3 + \frac{c q b_3}{C q b_3 + K} a_4 + (\frac{p q b_3}{C q b_3 + K} + \rho + d_z) a_5 + \frac{f c_m q b_3}{C q b_3 + K} a_6 \\ \frac{c_m q (a_6 + b_6)}{C q b_3 + K} a_3 + \rho a_5 + \frac{c_m q b_3}{C q b_3 + K} a_6 \end{array} \right)
\end{aligned}$$

$$\leq \left\| \begin{pmatrix} (d_x + 2\beta qe_3)a_1 + \beta qe_1a_3 \\ 2\beta qe_3a_1 + (d_y + 2\xi e_5)a_2 + \beta qe_1a_3 + \xi e_2a_5 \\ 2\beta qe_3a_1 + ka_2 + (u + \beta qe_1)a_3 \\ 2\frac{cqe_4}{K}a_3 + (d_w + \frac{cqe_3}{K})a_4 \\ 2\frac{cqe_4+pqe_5+fc_mqe_6}{K}a_3 + \frac{cqe_3}{K}a_4 + (\frac{pqe_3}{K} + \rho + d_z)a_5 + \frac{fc_mqe_3}{K}a_6 \\ 2\frac{c_mqe_6}{K}a_3 + \rho a_5 + \frac{c_mqe_3}{K}a_6 \end{pmatrix} \right\|$$

avec

$$e_1 = \max_{(x,y,v,w,z,m) \in \omega} x$$

$$e_2 = \max_{(x,y,v,w,z,m) \in \omega} y$$

$$e_3 = \max_{(x,y,v,w,z,m) \in \omega} v$$

$$e_4 = \max_{(x,y,v,w,z,m) \in \omega} w$$

$$e_5 = \max_{(x,y,v,w,z,m) \in \omega} z$$

$$e_6 = \max_{(x,y,v,w,z,m) \in \omega} m$$

$$\left\| \begin{pmatrix} (d_x + 2\beta qe_3)a_1 + \beta qe_1a_3 \\ 2\beta qe_3a_1 + (d_y + 2\xi e_5)a_2 + \beta qe_1a_3 + \xi e_2a_5 \\ 2\beta qe_3a_1 + ka_2 + (u + \beta qe_1)a_3 \\ 2\frac{cqe_4}{K}a_3 + (d_w + \frac{cqe_3}{K})a_4 \\ 2\frac{cqe_4+pqe_5+fc_mqe_6}{K}a_3 + \frac{cqe_3}{K}a_4 + (\frac{pqe_3}{K} + \rho + d_z)a_5 + \frac{fc_mqe_3}{K}a_6 \\ 2\frac{c_mqe_6}{K}a_3 + \rho a_5 + \frac{c_mqe_3}{K}a_6 \end{pmatrix} \right\| = \left\| \begin{pmatrix} Aa_1 + Ba_3 \\ Ca_1 + Da_2 + Ba_3 + Ea_5 \\ Ca_1 + Fa_2 + Ga_3 \\ Ha_3 + Ia_4 \\ Ja_3 + Ka_4 + La_5 + Ma_6 \\ Na_3 + Oa_5 + Pa_6 \end{pmatrix} \right\|$$

avec

$$\begin{aligned}
A &= d_x + 2\beta qe_3 \\
B &= \beta qe_1 \\
C &= 2\beta qe_3 \\
D &= d_y + 2\xi e_5 \\
E &= \xi e_2 \\
F &= k \\
G &= u + \beta qe_1 \\
H &= 2\frac{cqe_4}{K} \\
I &= d_w + \frac{cqe_3}{K} \\
J &= 2\frac{cqe_4 + pqe_5 + fc_mqe_6}{K} \\
K &= \frac{cqe_3}{K} \\
L &= \frac{pqe_3}{K} + \rho + d_z \\
M &= \frac{fc_mqe_3}{K} \\
N &= 2\frac{c_mqe_6}{K} \\
O &= \rho \\
P &= \frac{c_mqe_3}{K}
\end{aligned}$$

$$\left\| \begin{pmatrix} Aa_1 + Ba_3 \\ Ca_1 + Da_2 + Ba_3 + Ea_5 \\ Ca_1 + Fa_2 + Ga_3 \\ Ha_3 + Ia_4 \\ Ja_3 + Ka_4 + La_5 + Ma_6 \\ Na_3 + Oa_5 + Pa_6 \end{pmatrix} \right\| \leq \left\| \begin{pmatrix} 3Aa_1 + 3Ba_3 \\ Ca_1 + Da_2 + Ba_3 + 3Ea_5 \\ 2Ca_1 + 2Fa_2 + 2Ga_3 \\ Ha_3 + 5Ia_4 \\ Ja_3 + Ka_4 + 2La_5 + 2Ma_6 \\ Na_3 + Oa_5 + 4Pa_6 \end{pmatrix} \right\|$$

$$= \left\| \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Ba_3 \\ Fa_2 \\ Ia_4 \\ Ma_6 \\ Oa_5 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Ea_5 \\ Fa_2 \\ Ha_3 \\ Ka_4 \\ Pa_6 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Ga_3 \\ Ia_4 \\ La_5 \\ Pa_6 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Ba_2 \\ Ca_1 \\ Ga_3 \\ Ia_4 \\ La_5 \\ Pa_6 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Ba_2 \\ Ea_5 \\ Ca_1 \\ Ia_4 \\ Ja_3 \\ Pa_6 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Ba_2 \\ Ea_5 \\ Ca_1 \\ Ia_4 \\ Ma_6 \\ Na_3 \end{pmatrix} \right\|$$

$$\leq 6 \max(A, B, C, \dots, P) \|a\| = k \|a\|$$

avec

$$k = 6 \max(A, B, C, \dots, P)$$

Annexe D

Nous avons le système dynamique $(\mathbb{R}_{\geq 0}, \mathbb{R}_{\geq 0}^{10}, \mathbf{f})$ avec :

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \frac{dT}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \\ \frac{dV}{dt} \\ \frac{dA}{dt} \\ \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \\ \frac{dw}{dt} \\ \frac{dz}{dt} \\ \frac{dm}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} s - d_T T - \beta_G TV \\ \beta_G TV - \delta I \\ pI - c_G V - c_A V A \\ k_P AV + s_A - d_A A - d_A \epsilon_G Av \\ \lambda_x - d_x x - \beta_R q xv \\ \beta_R q xv - d_y y - \xi y z \\ ky + k \epsilon_R V y - uv - \beta_R q xv \\ \lambda_z - \frac{c_R q vw}{C_{qv+K}} - d_w w \\ \frac{c_R q vw}{C_{qv+K}} + \frac{p q v z}{C_{qv+K}} - (\rho + d_z) z + \frac{f c_m q v m}{C_{qv+K}} \\ \rho z - \frac{c_m q v m}{C_{qv+K}} \end{pmatrix}$$

et

$$\mathbf{x} = (T, I, V, A, x, y, v, w, z, m)^T \in \mathbb{R}_{\geq 0}^{10}$$

On a $\mathbb{R}_{\geq 0}^{10}$ un espace de Banach, Ω un ouvert de $\mathbb{R}_{\geq 0} \times \mathbb{R}_{\geq 0}^{10}$ et la fonction \mathbf{f} qui est continue dans Ω . Nous devons montrer que \mathbf{f} est localement lipschitienne par rapport à la seconde variable. Soient $\omega \subset \Omega$ et $(t, a), (t, b) \in \omega$ avec $a = (a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, a_7, a_8, a_9, a_{10})^T$, $b = (b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6, b_7, b_8, b_9, b_{10})^T$. Montrons que $\|f(t, a) - f(t, b)\| \leq k \|a - b\| \iff \|f(t, a + b) - f(t, b)\| \leq k \|a\|$.

$$\|f(t, a+b) - f(t, b)\| = \left(\begin{array}{c} s - d_T(a_1 + b_1) - \beta_G(a_1 + b_1)(a_3 + b_3) \\ \beta_G(a_1 + b_1)(a_3 + b_3) - \delta(a_2 + b_2) \\ p(a_2 + b_2) - c_G(a_3 + b_3) - c_A(a_3 + b_3)(a_4 + b_4) \\ k_P(a_4 + b_4)(a_3 + b_3) + s_A - d_A(a_4 + b_4) - d_A \epsilon_G(a_4 + b_4)(a_7 + b_7) \\ \lambda_x - d_x(a_5 + b_5) - \beta_R q(a_5 + b_5)(a_7 + b_7) \\ \beta_R q(a_5 + b_5)(a_7 + b_7) - d_y(a_6 + b_6) - \xi(a_6 + b_6)(a_9 + b_9) \\ k(a_6 + b_6) + k \epsilon_R(a_3 + b_3)(a_6 + b_6) - u(a_7 + b_7) - \beta_R q(a_5 + b_5)(a_7 + b_7) \\ \lambda_z - \frac{c_R q(a_7 + b_7)(a_8 + b_8)}{Cq(a_7 + b_7) + K} - d_w(a_8 + b_8) \\ \frac{c_R q(a_7 + b_7)(a_8 + b_8)}{Cq(a_7 + b_7) + K} + \frac{pq(a_7 + b_7)(a_9 + b_9)}{Cq(a_7 + b_7) + K} - (\rho + d_z)(a_9 + b_9) + \frac{f c_m q(a_7 + b_7)(a_{10} + b_{10})}{Cq(a_7 + b_7) + K} \\ \rho(a_9 + b_9) - \frac{c_m q(a_7 + b_7)(a_{10} + b_{10})}{Cq(a_7 + b_7) + K} \end{array} \right) - \dots$$

$$\dots \left(\begin{array}{c} s - d_T b_1 - \beta_G b_1 b_3 \\ \beta_G b_1 b_3 - \delta b_2 \\ p b_2 - c_G b_3 - c_A b_3 b_4 \\ k_P b_4 b_3 + s_A - d_A b_4 - d_A \epsilon_G b_4 b_7 \\ \lambda_x - d_x b_5 - \beta_R q b_5 b_7 \\ \beta_R q b_5 b_7 - d_y b_6 - \xi b_6 b_9 \\ k b_6 + k \epsilon_R b_3 b_6 - u b_7 - \beta_R q b_5 b_7 \\ \lambda_z - \frac{c_R q b_7 b_8}{Cq b_7 + K} - d_w b_8 \\ \frac{c_R q b_7 b_8}{Cq b_7 + K} + \frac{p q b_7 b_9}{Cq b_7 + K} - (\rho + d_z) b_9 + \frac{f c_m q b_7 b_{10}}{Cq b_7 + K} \\ \rho b_9 - \frac{c_m q b_7 b_{10}}{Cq b_7 + K} \end{array} \right)$$

$$\leq \left(\begin{array}{c} -d_T a_1 - \beta_G(a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) \\ \beta_G(a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) - \delta a_2 \\ p a_2 - c_G a_3 - c_A(a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3) \\ k_P(a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3) - d_A a_4 - d_A \epsilon_G(a_4 a_7 + a_4 b_7 + a_7 b_4) \\ -d_x a_5 - \beta_R q(a_5 a_7 + a_5 b_7 + a_7 b_5) \\ \beta_R q(a_5 a_7 + a_5 b_7 + a_7 b_5) - d_y a_6 - \xi(a_6 a_9 + a_6 b_9 + a_9 b_6) \\ k a_6 + k \epsilon_R(a_3 a_6 + a_3 b_6 + a_6 b_3) - u a_7 - \beta_R q(a_5 a_7 + a_5 b_7 + a_7 b_5) \\ - \frac{c_R q(a_7 a_8 + a_7 b_8 + a_8 b_7)}{C q b_7 + K} - d_w a_8 \\ \frac{c_R q(a_7 a_8 + a_7 b_8 + a_8 b_7)}{C q b_7 + K} + \frac{p q(a_7 a_9 + a_7 b_9 + a_9 b_7)}{C q b_7 + K} - (\rho + d_z) a_9 + \frac{f c_m q(a_7 a_{10} + a_y b_{10} + a_{10} b_7)}{C q b_7 + K} \\ \rho a_9 - \frac{c_m q(a_7 a_{10} + a_7 b_{10} + a_{10} b_7)}{C q b_7 + K} \end{array} \right)$$

$$\leq \left(\begin{array}{c} d_T a_1 + \beta_G(a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) \\ \beta_G(a_1 a_3 + a_1 b_3 + a_3 b_1) + \delta a_2 \\ p a_2 + c_G a_3 + c_A(a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3) \\ k_P(a_3 a_4 + a_3 b_4 + a_4 b_3) + d_A a_4 + d_A \epsilon_G(a_4 a_7 + a_4 b_7 + a_7 b_4) \\ d_x a_5 + \beta_R q(a_5 a_7 + a_5 b_7 + a_7 b_5) \\ \beta_R q(a_5 a_7 + a_5 b_7 + a_7 b_5) + d_y a_6 + \xi(a_6 a_9 + a_6 b_9 + a_9 b_6) \\ k a_6 + k \epsilon_R(a_3 a_6 + a_3 b_6 + a_6 b_3) + u a_7 + \beta_R q(a_5 a_7 + a_5 b_7 + a_7 b_5) \\ \frac{c_R q(a_7 a_8 + a_7 b_8 + a_8 b_7)}{C q b_7 + K} + d_w a_8 \\ \frac{c_R q(a_7 a_8 + a_7 b_8 + a_8 b_7)}{C q b_7 + K} + \frac{p q(a_7 a_9 + a_7 b_9 + a_9 b_7)}{C q b_7 + K} + (\rho + d_z) a_9 + \frac{f c_m q(a_7 a_{10} + a_y b_{10} + a_{10} b_7)}{C q b_7 + K} \\ \rho a_9 + \frac{c_m q(a_7 a_{10} + a_7 b_{10} + a_{10} b_7)}{C q b_7 + K} \end{array} \right)$$

$$= \left(\begin{array}{c} (d_T + \beta_G(a_3 + b_3))a_1 + \beta_G b_1 a_3 \\ \beta_G(a_3 + b_3)a_1 + \delta a_2 + \beta_G b_1 a_3 \\ pa_2 + (c_G + c_A(a_4 + b_4))a_3 + c_A b_3 a_4 \\ k_P(a_4 + b_4)a_3 + (k_P b_3 + d_A + d_A \epsilon_G(a_7 + b_7))a_4 + d_A \epsilon_G b_4 a_7 \\ (d_x + \beta_R q(a_7 + b_7))a_5 + \beta_R q b_5 a_7 \\ \beta_R q(a_7 + b_7)a_5 + (d_y + \xi(a_9 + b_9))a_6 + \beta_R q b_5 a_7 + \xi b_6 a_9 \\ k \epsilon_R(a_6 + b_6)a_3 + \beta_R q(a_7 + b_7)a_5 + (k + k \epsilon_R b_3)a_6 + (u + \beta_R q b_5)a_7 \\ \frac{c_R q(a_8 + b_8)}{C q b_7 + K} a_7 + \left(\frac{c_R q b_7}{C q b_7 + K} + d_w \right) a_8 \\ \frac{c_R q(a_8 + b_8) + p q(a_9 + b_9) + f c_m q(a_{10} + b_{10})}{C q b_7 + K} a_7 + \frac{c_R q b_7}{C q b_7 + K} a_8 + \left(\frac{p q b_7}{C q b_7 + K} + \rho + d_z \right) a_9 + \frac{f c_m q b_7}{C q b_7 + K} a_{10} \\ \frac{c_m q(a_{10} + b_{10})}{C q b_7 + K} a_7 + \rho a_9 + \frac{c_m q b_7}{C q b_7 + K} a_{10} \end{array} \right)$$

$$\leq \left(\begin{array}{c} (d_T + 2\beta_G e_3)a_1 + \beta_G e_1 a_3 \\ 2\beta_G e_3 a_1 + \delta a_2 + \beta_G e_1 a_3 \\ pa_2 + (c_G + 2c_A e_4)a_3 + c_A e_3 a_4 \\ 2k_P e_4 a_3 + (k_P e_3 + d_A + 2d_A \epsilon_G e_7)a_4 + d_A \epsilon_G e_4 a_7 \\ (d_x + 2\beta_R q e_7)a_5 + \beta_R q e_5 a_7 \\ 2\beta_R q e_7 a_5 + (d_y + 2\xi e_9)a_6 + \beta_R q e_5 a_7 + \xi e_6 a_9 \\ 2k \epsilon_R e_6 a_3 + 2\beta_R q e_7 a_5 + (k + k \epsilon_R e_3)a_6 + (u + \beta_R q e_5)a_7 \\ 2\frac{c_R q e_8}{K} a_7 + \left(\frac{c_R q e_7}{K} + d_w \right) a_8 \\ 2\frac{c_R q e_8 + p q e_9 + f c_m q e_{10}}{K} a_7 + \frac{c_R q e_7}{K} a_8 + \left(\frac{p q e_7}{K} + \rho + d_z \right) a_9 + \frac{f c_m q e_7}{K} a_{10} \\ 2\frac{c_m q e_{10}}{K} a_7 + \rho a_9 + \frac{c_m q e_7}{K} a_{10} \end{array} \right)$$

avec

$$\begin{aligned}
e_1 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} T \\
e_2 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} I \\
e_3 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} V \\
e_4 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} A \\
e_5 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} x \\
e_6 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} y \\
e_7 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} v \\
e_8 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} w \\
e_9 &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} z \\
e_{10} &= \max_{(T,I,V,A,x,y,v,w,z,m) \in \omega} m
\end{aligned}$$

$$= \left(\begin{array}{c}
Aa_1 + Ba_3 \\
Ca_1 + Da_2 + Ba_3 \\
Ea_2 + Fa_3 + Ga_4 \\
Ha_3 + Ia_4 + Ja_7 \\
Ka_5 + La_7 \\
Ma_5 + Na_6 + La_7 + Oa_9 \\
Pa_3 + Ma_5 + Qa_6 + Ra_7 \\
Sa_7 + Ta_8 \\
Ua_7 + Va_8 + Wa_9 + Xa_{10} \\
Ya_7 + Za_9 + Zza_{10}
\end{array} \right)$$

avec

$$\begin{aligned}A &= d_T + 2\beta_G e_3 \\B &= \beta_G e_1 \\C &= 2\beta_G e_3 \\D &= \delta \\E &= p \\F &= c_G + 2c_A e_4 \\G &= c_A e_3 \\H &= 2k_P e_4 \\I &= k_P e_3 + d_A + 2d_A \epsilon_G e_7 \\J &= d_A \epsilon_G e_4 \\K &= d_x + 2\beta_R q e_7 \\L &= \beta_R q e_5 \\M &= 2\beta_R q e_7 \\N &= d_y + 2\xi e_9 \\O &= \xi e_6 \\P &= 2k \epsilon_R e_6 \\Q &= k + k \epsilon_R e_3 \\R &= u + \beta_R q e_5 \\S &= 2 \frac{c_R q e_8}{K} \\T &= \frac{c_R q e_7}{K} + d_w \\U &= 2 \frac{c_R q e_8 + p q e_9 + f c_m q e_{10}}{K} \\V &= \frac{c_R q e_7}{K} \\W &= \frac{p q e_7}{K} + \rho + d_z \\X &= \frac{f c_m q e_7}{K} \\Y &= 2 \frac{c_m q e_{10}}{K} \\Z &= \rho \\ZZ &= \frac{c_m q e_7}{K}\end{aligned}$$

$$\left\| \begin{pmatrix} Aa_1 + Ba_3 \\ Ca_1 + Da_2 + Ba_3 \\ Ea_2 + Fa_3 + Ga_4 \\ Ha_3 + Ia_4 + Ja_7 \\ Ka_5 + La_7 \\ Ma_5 + Na_6 + La_7 + Oa_9 \\ Pa_3 + Ma_5 + Qa_6 + Ra_7 \\ Sa_7 + Ta_8 \\ Ua_7 + Va_8 + Wa_9 + Xa_{10} \\ Ya_7 + Za_9 + ZZa_{10} \end{pmatrix} \right\| \leq \left\| \begin{pmatrix} 9Aa_1 + Ba_3 \\ Ca_1 + 8Da_2 + Ba_3 \\ 2Ea_2 + 6Fa_3 + 2Ga_4 \\ Ha_3 + 8Ia_4 + Ja_7 \\ 8Ka_5 + 2La_7 \\ Ma_5 + 5Na_6 + La_7 + 3Oa_9 \\ Pa_3 + Ma_5 + 5Qa_6 + 3Ra_7 \\ Sa_7 + 9Ta_8 \\ Ua_7 + Va_8 + 6Wa_9 + 2Xa_{10} \\ Ya_7 + Za_9 + 8ZZa_{10} \end{pmatrix} \right\|$$

$$= \left\| \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Fa_3 \\ Ia_4 \\ Ka_5 \\ Na_6 \\ Ra_7 \\ Ta_8 \\ Wa_9 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Fa_3 \\ Ia_4 \\ Ka_5 \\ Na_6 \\ Ra_7 \\ Ta_8 \\ Wa_9 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Fa_3 \\ Ia_4 \\ Ka_5 \\ La_7 \\ Qa_6 \\ Ta_8 \\ Xa_{10} \\ Za_9 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Fa_3 \\ Ia_4 \\ Ka_5 \\ Oa_9 \\ Qa_6 \\ Ta_8 \\ Ua_7 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Fa_3 \\ Ia_4 \\ Ka_5 \\ Oa_9 \\ Qa_6 \\ Ta_8 \\ Xa_{10} \\ Ya_7 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Fa_3 \\ Ia_4 \\ La_7 \\ Na_5 \\ Qa_6 \\ Ta_8 \\ Wa_9 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Ga_4 \\ Ja_7 \\ Ka_5 \\ Na_6 \\ Pa_3 \\ Ta_8 \\ Wa_9 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} + \dots \right\|$$

$$\dots \left\| \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Da_2 \\ Ga_4 \\ Ha_3 \\ La_7 \\ Na_6 \\ Ma_5 \\ Ta_8 \\ Wa_9 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Aa_1 \\ Ba_3 \\ Ea_2 \\ Ia_4 \\ Ka_5 \\ Oa_9 \\ Qa_6 \\ Sa_7 \\ Va_8 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Ba_3 \\ Ca_1 \\ Ea_2 \\ Ia_4 \\ Ka_5 \\ Na_6 \\ Ra_7 \\ Ta_8 \\ Wa_9 \\ ZZa_{10} \end{pmatrix} \right\|$$

$$\leq 10 \max(A, B, C, \dots, Y, Z, ZZ) \|a\| = k \|a\|$$

avec

$$k = 10 \max(A, B, C, \dots, Y, Z, ZZ)$$

