

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

ECOLE DOCTORALE DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES



Année : 2012 - 2013

N°d'ordre : **0 | 0 | 2 | 6**

THÈSE DE DOCTORAT UNIQUE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

Mention : Mathématiques et Modélisation

Spécialité : Analyse, Statistiques et Applications
par

Mahamat Saleh DAOUSSA HAGGAR

**APPROCHE NUMERIQUE DES SYSTEMES DYNAMIQUES
MULTI – RETARDS :
APPLICATION A UN PROBLEME D'EPIDEMIOLOGIE**

soutenue publiquement le 12 janvier 2013

JURY :

Président : Mamadou SANGHARE Professeur Titulaire, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal)

Rapporteurs :
- Blaise SOME Professeur Titulaire, Université de Ouagadougou (Burkina Faso)
- Hilaire NKOUNKOU Maître de Conférences, Université Marien Ngouabi de Brazzaville (Congo)
- Saley BISSO Maître de Conférences, Université Abdou Moumouni de Niamey (Niger)

Examinateurs :
- Diaraf SECK Professeur Titulaire, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal)
- Salimata GUEYE DIAGNE Maître de Conférences, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal)
- Salam SAWADOGO Maître de Conférences, Ecole Polytechnique de Thiès (Sénégal)

Directeurs de thèse :
- Benjamin MAMPASSI Professeur Titulaire, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal)
- Ngarkodje NGARASTA Maître de Conférences, Université de N'Djamena (Tchad)

APPROCHE NUMERIQUE DES SYSTEMES
DYNAMIQUES MULTI - RETARDS :
APPLICATION A UN PROBLEME
D'EPIDEMIOLOGIE

19 janvier 2013

Dedicace

Je dédie ce mémoire :

A mes très chères parents.

A mon cher père : Saleh Daoussa Haggar

A ma chère mère : Nougouï Abakar Hamad

A mes frères : El-hadje Abdel-hamit Saleh Daoussa et Atteib Saleh Daoussa

A toute ma famille, ma grande mère Oummou Aché Doudoua

sans oublier ma tante Hadje Zeneba Seby

A tous mes amis.

A mes collègues.

A tous mes enseignants.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier vivement mon directeur de thèse, le professeur Benjamin MAMPASSI. Sa disponibilité, son soutien inoubliable, ses compétences et parfois même ses précieux conseils m'ont permis d'avancer dans mes travaux de recherches durant ces trois ans. C'est aussi grâce à lui que j'ai pu acquérir une rigueur dans la recherche scientifique et un raisonnement constructif. Je lui exprime ici toute ma gratitude pour le sujet qu'il m'a proposé et surtout, son suivi permanent avec beaucoup d'encouragements. Ses remarques et ses suggestions ont été indispensables pour la réalisation de ce mémoire.

Mes remerciements aussi sincères que profonds vont également à l'endroit du professeur Ngarkodje Ngarasta qui a codirigé ce mémoire. Je le remercie vivement pour son soutien tout au long de mon cursus universitaire.

Je tiens à remercier chaleureusement les professeurs Blaise SOME, Hilaire NKOUN-KOU et Saley BISSO, rapporteur de cette thèse, pour le temps consacré à l'expertise de ce mémoire.

Le professeur Mamadou SANGHARE m'a fait l'honneur de présider ce jury, qu'il reçoive ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie sincèrement les professeurs Salimata GUEYE DIAGNE, Diaraf SECK et Salam SAWADOGO de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Une fois de plus un grand merci au professeur Benjamin MAMPASSI, responsable de l'école doctorale de mathématiques et informatique (EDMI) , qui m'a accueilli au sein de son équipe de recherche. Mes remerciements vont également à l'endroit de

tous les membres de l'équipe de EDMI pour leurs conseils, remarques et suggestions. Ce fût un vrai bonheur pour moi de les côtoyer durant ces trois dernières années. Il convient ici de remercier toutes les personnes ayant permis l'accomplissement de cette thèse. Bien sûr, cette liste ne saurait être exhaustive, et je tiens par avance à m'excuser auprès de ceux que j'aurais oublié. Une thèse est avant tout un travail d'équipe et au sein d'une équipe. C'est à cette équipe que vont mes premières pensées. Qu'il ne soit permis de citer entre autre : Pr Hilaire Nkounkou, Dr Jean Marie Ntanganda, Dr Franck Davhys Reval Langa et Mohamed Taki Abdoul Karim. Je tiens à remercier les nombreuses personnes qui directement, indirectement, humainement, amicalement, ironiquement, amoureusement, ont contribué à former ma personnalité.

Enfin, je remercie chaleureusement mon oncle, Ahmat Abdelkerim Haggar, mes frères Abdel-aziz Saleh Daoussa et Abdel-nassir Charfadine Salim, mes soeurs Safia Saleh Daoussa, Mariam Ahmat Abdelkerim et Aïba Ahmat Abdelkerim, mes amis Gabyi Seworé, Vounba Passoret, Ali Abani Maïdawa, toute ma nombreuse famille ainsi que tous mes parents proches qui m'ont soutenu, écouté et encouragé tout le long de mon parcours de doctorant.

Je remercie l'Université de N'djamena, l'opérateur EGIDE et le gouvernement français qui ont mis à ma disposition les moyens financiers nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Enfin je remercie mon Dieu qui m'a donné la volonté, la patience, et surtout la santé durant toutes mes années d'étude.

Résumé

Un grand nombre des systèmes dynamiques est gouverné par des paramètres dont les descriptions sont complexes. Dans la plupart des cas, ces paramètres sont pratiquement difficiles à identifier. Pourtant, il est bien connu que de leur description en dépend le niveau de compréhension que l'on peut avoir sur les différents processus d'un système dynamique.

Diverses études révèlent que le paramètre retard est celui qui peut permettre de comprendre le mieux les comportements asymptotiques au voisinage d'états privilégiés des systèmes dynamiques. Notre travail de thèse s'inscrit dans l'optique de la détermination des paramètres à retards spécifiques pour lesquels toute perturbation infinitésimale entraîne un changement qualitatif sur le comportement global du système. A cet effet, nous étudions des systèmes dynamiques gouvernés par des équations différentielles à multi - retards. Et à l'aide de la théorie des bifurcations de Hopf, nous proposons un schéma numérique permettant de calculer des paramètres retards critiques décrivant la dynamique transitoire des états asymptotiquement stables vers ceux qui sont instables.

La théorie des bifurcations de Hopf est largement développée dans la littérature. Dans beaucoup de situations, l'ensemble des points de bifurcation de Hopf est complètement caractérisé. Cependant, lorsque les paramètres considérés sont des retards, les points de bifurcation de Hopf ainsi que leurs directions de bifurcation sont difficiles à déterminer. Bien qu'il existe quelques résultats "satisfaisants" pour des systèmes différentiels à un ou à deux retards scalaires, le problème de la ca-

ractérisation des points de bifurcation de Hopf reste encore un champ ouvert pour des systèmes à retards multiples.

Au vu de ces difficultés, nous développons donc dans cette thèse une approche basée sur la théorie des courbes denses. Précisément, l'idée fondamentale est de construire une courbe remplissant, au sens de la densité, l'espace des paramètres à retards et ainsi de pouvoir se ramener à un problème à d'un seul paramètre. Grâce à ce procédé nous formulons un schéma algorithmique permettant de générer des points de bifurcation de Hopf. Nous appliquons cette étude à un problème de contrôle thérapeutique du VIH/ SIDA. Nous formulons ce problème par un système différentiel entrée - état avec quatre paramètres retards portant sur la réponse de certains déterminants de la dynamique de la maladie. La simulation numérique des scénarios thérapeutiques est menée à partir du schéma numérique que nous avons développé dans cette thèse. Des résultats obtenus sont satisfaisants quant à l'interprétation des phases transitoires de la maladie en présence ou sans traitement.

En somme, l'approche développée dans cette thèse ouvre une voie vers une caractérisation complète des points de bifurcation de Hopf pour des systèmes à multi - retards.

Mots clés : Systèmes dynamiques multi - retards ; Bifurcation de Hopf; Etats oscillatoires ; Dynamique transitoire en épidémiologie.

Notations

Ensembles et nombres

- \mathbb{R} : ensemble des nombres réels.
- \mathbb{R}_+ : ensemble des nombres réels positifs ou nuls.
- \mathbb{C} : ensemble des nombres complexes.
- \mathbb{R}^n : espace vectoriel de dimension n construit sur un corps des réels.
- $[a, b]$: intervalle fermé de \mathbb{R} d'extrémités a et b .
- $]a, b[$: intervalle ouvert de \mathbb{R} d'extrémités a et b .
- $[a, b[$ ou $]a, b]$: intervalle semi - ouvert de \mathbb{R} d'extrémités a et b .
- $[1, \dots, n]$: entiers naturels de 1 à n .
- $\mathcal{C}(I, \mathbb{R}^n)$ ou bien \mathcal{C} : ensemble des fonctions continues sur I à valeurs dans \mathbb{R}^n .
- \mathcal{C}_a : ensemble des fonctions continues bornées par une constante réelle $a > 0$.
- \mathcal{K} : ensemble des fonctions continues de $[0, a) \rightarrow [0, \infty)$ strictement croissantes et nulle en zéro.
- \mathcal{K}_∞ : ensemble des fonctions de $[0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ de classe \mathcal{K} tendant vers l'infini.
- $\mathcal{K}_{\mathcal{L}}$: une fonction $\beta : [0, a) \times [0, \infty)$ est dite de classe $\mathcal{K}_{\mathcal{L}}$ si, pour s fixé, la fonction $\beta(r, .)$ est décroissante par rapport à la deuxième variable avec $\beta(r, s) \rightarrow 0$ quand $s \rightarrow 0$.
- $t \in \mathbb{R}_+$: variable temporelle.
- $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$: dérivée de la variable x par rapport au temps.
- $\ddot{x} = \frac{d^2x}{dt^2}$: seconde dérivée de x par rapport au temps.

Vecteurs et fonctions

- x^T : transposé du vecteur x .
- $x \in \mathbb{R}^n$: vecteur de composantes x_i .
- $x(t, t_0, \varphi_0) \in \mathbb{R}^n$: vecteur de \mathbb{R}^n représentant l'état d'un système à l'instant t ayant pour état $\varphi_0 \in \mathcal{C}$ à l'instant initiale t_0 .
- x_t : fonction de classe \mathcal{C} définie par $x_t(\theta) = x(t + \theta)$, $\forall \theta \in [-\tau, 0]$ où $\tau > 0$ est donné.
- $|.|$: valeur absolue d'un nombre réel ou module d'un nombre complexe.
- $\|.\|$: norme sur \mathbb{R}^n .
- $\|\cdot\|_{\mathcal{C}}$: norme sur \mathcal{C} définie par $\forall \varphi \in \mathcal{C} : \|\varphi\|_{\mathcal{C}} = \sup_{\theta \in [-\tau, 0]} \|\varphi(\theta)\|$.

Matrices

- A^T : transposée de la matrice A .
- $A > 0$ (respectivement $A < 0$) : A définie positive (respectivement définie négative).
- $\|A\|$: norme euclidienne de la matrice A : $\|A\| = \sup_{u \in \mathbb{R}^n, u \neq 0} \frac{\|Au\|}{\|u\|}$.
- I_n : matrice identité d'ordre n .

Liste des tableaux

5.1	<i>Paramètres du modèle.</i>	71
5.2	<i>Paramètres d'un patient identifiés par lissage de données cliniques de 1996 à 2004.</i>	80
5.3	<i>Les points d'équilibre du système (5.24)-(5.30) relatifs à un patient dont les paramètres sont consignés sur la table 5.2.</i>	80
5.4	<i>Paramètres retards obtenus par résolution de l'algorithme avec la valeur initiale $\theta_0 = 9.279$.</i>	83
5.5	<i>Paramètres retards obtenus par résolution de l'algorithme avec la valeur initiale $\theta_0 = 9.254$.</i>	83
5.6	<i>Paramètres retards obtenus par résolution de l'algorithme avec la valeur initiale $\theta_0 = 0.076$.</i>	83

Table des figures

2.1	<i>Stabilité et instabilité des points 0 et 1 de l'équation (2.7).</i>	17
2.2	<i>Un exemple de cycles limites de l'équation de Van der Pol</i> $\frac{d^2x}{dt^2} = \alpha(1-x^2)\frac{dx}{dt} - x$. En (a) et (b) sont représentés un cycle limite stable pour $\alpha = 1$. Un autre cas stable, $\alpha = 0.375$, est représenté en (c) et (d). Les figures (e) et (f) représentent un cycle limite instable pour $\alpha = -0.25$.	20
2.3	<i>Diagramme de bifurcation relatif à l'équation différentielle (2.10).</i>	22
2.4	<i>Illustration d'un diagramme de bifurcation Selle-noeud et de l'espace de phase.</i>	25
2.5	<i>Illustration d'un diagramme de bifurcation transcritique et de l'espace de phase.</i>	27
2.6	<i>Illustration d'un diagramme de bifurcation fourche et de l'espace de phase.</i>	29
2.7	<i>Une illustration de bifurcation de Hopf pour le système différentiel</i> $\frac{dx}{dt} = -y+x(\alpha-x^2-y^2)$, $\frac{dy}{dt} = x+y(\alpha-x^2-y^2)$. L'origine est un point fixe pour toutes les valeurs de α . En $\alpha = 0$, on a une bifurcation de Hopf : l'origine devient instable et il apparaît une solution périodique stable, comme on peut le voir sur le diagramme de bifurcation où l'on trace le rayon r du cercle en fonction de α . En $\alpha > 0$ la trajectoire de phase se dirige vers le point fixe à l'origine.	31

2.8 <i>Une illustration de la bifurcation de Hopf pour le système $\frac{dx}{dt} = \beta x - \alpha y$, $\frac{dy}{dt} = \alpha x + \beta y$. Lorsque $\alpha = 3$ et $\beta = -1$, (a) et (b) la trajectoire est stable au niveau de l'origine et (c) la trajectoire de phase se dirige vers le point fixe à l'origine. Lorsque $\alpha = 3$ et $\beta = 0$, (d) et (e), la trajectoire est oscillatoire donc on a une bifurcation de Hopf. (f) la trajectoire de phase est une ellipse. Lorsque $\alpha = 3$ et $\beta = 1$, (g) et (h) la trajectoire est instable et (i) la trajectoire de phase, tous les points fuient l'origine.</i>	32
2.9 <i>Trajectoires dans l'espace des phases représentant le système de Lorenz en 2D pour différentes valeurs de r.</i>	35
2.10 <i>Représentation du systèmes de Rössler pour différentes valeurs a, b, c.</i>	37
3.1 <i>Schéma fonctionnel d'un système multivariable entrée - état.</i>	42
4.1 <i>Diagramme de bifurcation représentant les points de bifurcation sur la droite d'équation $\tau_2 - \tau_1 = \tau_0$, τ_0 fixé arbitrairement. Les directions de bifurcation de la stabilité vers l'instabilité sont représentées par les flèches.</i>	57
4.2 <i>Un exemple d'un diagramme de bifurcation sur une courbe ε - dense dans le cas de deux retards.</i>	59
4.3 <i>Un exemple d'un diagramme de bifurcation sur une courbe ε - dense dans le cas de trois retards.</i>	61

4.4 <i>Représentation de la trajectoire de solution pour l'exemple à partir de l'état initiale $x(0) = (1.301, 1.3)$. Pour toutes les figures, sur le côté gauche, la première composante de $x(t)$ est représentée par la ligne en trait plein, tandis que la seconde est représentée par la ligne en pointillée. La trajectoire de bifurcation et le portrait de phase sont représentés dans les figures (a) et (b). Les figures (c) et (d) représentent le cas de stabilité. Les figures (e) et (f) illustrent le cas d'instabilité</i>	63
5.1 Une présentation du cycle du VIH dans l'organisme.	68
5.2 <i>Un modèle compartimental présentant la dynamique des échanges lors d'une infection VIH ainsi que les directions de contrôle médicamenteux.</i>	72
5.3 Scénario 1 : un protocole de traitement imposé à un patient du VIH/SIDA sur une durée de 100 jours.	84
5.4 Scénario 2 : un protocole de traitement imposé à un patient du VIH/SIDA sur une durée de 100 jours.	84
5.5 <i>Evolution des concentrations des cellules $CD4^+(T_1)$ et (T_2) par rapport à leurs valeurs d'équilibre T_1^e et T_2^e et la Variation des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \equiv 0$. Ces simulations sont relatives aux paramètres retards de la table 5.4. Les phases transitoires sont représentées de la gauche vers la droite (la phase asymptotiquement stable vers la phase instable) et les figures au centre correspondent au paramètre de bifurcation de Hopf.</i>	85

5.6 <i>Evolution des concentrations des cellules CD4⁺(T₁) et (T₂) par rapport à leurs valeurs d'équilibre T₁^e et T₂^e et la Variation des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$. Ces simulations sont relatives aux paramètres retards de la table 5.4. Les phases transitoires sont représentées de la gauche vers la droite (la phase asymptotiquement stable vers la phase instable) et les figures au centre correspondent au paramètre de bifurcation de Hopf selon le protocole de traitement de la figure 5.3 (Scénario 1).</i>	86
5.7 <i>Evolution des concentrations des cellules CD4⁺(T₁) et (T₂) par rapport à leurs valeurs d'équilibre T₁^e et T₂^e et la Variation des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$. Ces simulations sont relatives aux paramètres retards de la table 5.4. Les phases transitoires sont représentées de la gauche vers la droite (la phase asymptotiquement stable vers la phase instable) et les figures au centre correspondent au paramètre de bifurcation de Hopf selon le protocole de traitement de la figure 5.4 (Scénario 2).</i>	87
5.8 <i>Evolution des concentrations des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$ pour les paramètres retards de la table 5.5. Les figures 5.8 (a), (b) et (c) concernent l'évolution des concentration relativement au protocole de traitement de la figure 5.3 (Scénario 1) et les figures 5.8 (d), (e) et (f) celle du protocole de traitement de la figure 5.4 (Scénario 2).</i>	88
5.9 <i>Evolution des concentrations des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$ pour les paramètres retards de la table 5.6. Les figures 5.9 (a), (b) et (c) concernent l'évolution des concentrations relativement au protocole de traitement de la figure 5.3 (Scénario 1) et les figures 5.9 (d), (e) et (f) celle du protocole de traitement de la figure 5.4 (Scénario 2).</i>	89

Table des matières

Dedicace	i
Remerciements	iii
Résumé	v
Notations	vii
Liste des tableaux	viii
Table des figures	xii
1 Introduction générale	1
1.1 Aperçu historique	2
1.2 Motivation	4
1.3 Problématique	5
1.4 Organisation de ce mémoire	7
2 Aperçu général des systèmes dynamiques	8
2.1 Existence et unicité	10
2.2 Notions d'équilibre et de stabilité [2, 13]	14
2.3 Cycles limites	18
2.4 Bifurcation	19
2.4.1 Une approche	21

2.4.2	Bifurcations selle - noeud	23
2.4.3	Bifurcation transcritique	24
2.4.4	Bifurcation fourche (pitchfort)	26
2.4.5	Bifurcation de Hopf	28
2.5	Notions de chaos	30
2.5.1	Une tentative d'approche de la notion	30
2.5.2	Exemples de modèles chaotiques	33
3	Quelques éléments de la théorie des systèmes dynamiques multi - retards	39
3.1	Définition	39
3.2	Résultats d'existence et d'unicité	40
3.3	Cas plus général des systèmes entrées - états à retards	41
3.4	Critères de stabilité	43
3.4.1	Stabilité des systèmes autonomes à retards sans entrée	43
3.4.2	Stabilité entrée - état des systèmes à retards	45
3.4.3	Cas des systèmes linéaires multi - retards	47
3.5	Sur la bifurcation de Hopf pour les systèmes différentiels multi - retards	49
4	Approches numériques des solutions oscillatoires de Hopf	52
4.1	L'équation caractéristique	53
4.2	Cas de deux retards	54
4.2.1	Une caractérisation géométrique	54
4.2.2	Détermination des bifurcations de Hopf sur la droite $\tau_2 - \tau_1 = \tau_0$	55
4.3	Un algorithme plus général : cas de plusieurs retards	56
4.4	Un exemple	60
5	Application à un problème d'épidémiologie	65
5.1	Paramètres déterminants de la dynamique du VIH/SIDA	66
5.1.1	Le système immunitaire	66

Table des matières

5.1.2	Le virus de l'immunodéficience humain (VIH)	67
5.2	Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection	
	VIH	69
5.2.1	Variables du modèle	69
5.2.2	Dérivation des équations du modèle sans retard	73
5.2.3	Modèle à retard	76
5.3	Simulations numériques	79
5.3.1	Estimation des paramètres de bifurcation de Hopf	81
5.3.2	Simulation des états transitoires pour un patient infecté	82
5.3.3	Remarques et discussions	90
6	Conclusion générale et perspectives	92
A	UNE APPROCHE POUR DETERMINER LES POINTS DE BI-FURCATION DE HOPF DE SYSTEMES DIFFERENTIELS LI-NEAIRES MULTI - RETARDS	101
B	ETATS ASYMPTOTIQUES DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE PENDANT UNE ACTIVITE PHYSIQUE	110

Chapitre 1

Introduction générale

Un constat peut être fait que, durant ces dernières années, la part de la modélisation mathématique en épidémiologie n'a jamais cessée d'augmenter. Les travaux les plus récents sur l'épidémiologie présentent des modèles mathématiques décrits à l'aide des systèmes dynamiques multi - retards. L'étude des systèmes à retard est depuis fort longtemps un sujet de grande préoccupation. Cela résulte du fait que la présence de retards est fréquemment constatée en pratique et peut affecter les performances des systèmes de façon très importante. Ne pas en tenir compte peut fausser considérablement l'analyse des phénomènes étudiés. Depuis quelques années, de nombreux résultats d'analyse de stabilité ou de stabilisation pour des systèmes non linéaires à retard ont été obtenus. Cependant, en raison des difficultés inhérentes à ces problèmes, beaucoup reste encore à faire.

D'une manière générale, les retards sont conséquences du temps de réaction des systèmes en réponse à des actions pouvant influencer leur évolution. Leur introduction dans des modèles entraîne l'apparition de fluctuations avec des phases d'explosion, latentes ou d'extinction. On peut grossièrement situer les équations à retard comme étant à mi-chemin entre les équations différentielles ordinaires et les équations aux dérivées partielles. La différence avec les équations différentielles ordinaires est que les données initiales sont elles mêmes des fonctions. Ceci nécessite

1.1. Aperçu historique

une étude mathématique plus élaborée par rapport aux équations différentielles ordinaires.

Cette thèse s'intéresse à une étude quantitative et qualitative des équations différentielles à retard en dimension finie ou infinie. Ces équations peuvent être représentées par des équations différentielles non locales en temps : la connaissance de la solution à un instant donné nécessite sa connaissance sur un intervalle de temps dont la longueur est égale au retard. De façon spécifique, ce travail s'intéresse aux aspects de stabilité, de comportement asymptotique, d'attractivité des solutions bornées et périodiques. La théorie des bifurcations est abordée pour élucider les changements qualitatifs de ces propriétés en fonctions des paramètres de retard. Particulièrement, dans le cadre des systèmes épidémiologiques, cette théorie permettrait de déterminer des solutions périodiques, quasi-périodiques, oscillatoires ou chaotiques. De même, au sein des systèmes physiologiques, le chaos procurerait une flexibilité de réponse accrue à différentes situations. Ainsi le rythme cardiaque normal serait chaotique, ce qui permettrait au cœur de réagir efficacement à tout effort.

1.1 Aperçu historique

L'épidémiologie est l'étude de la propagation de maladies chez l'homme et des facteurs qui les influencent. Elle vise à la compréhension des causes, et à l'amélioration de traitements et des moyens de prévention. L'apport des mathématiques se fait alors dans un premier temps par le biais de la modélisation et ensuite par l'identification des paramètres.

L'approche mathématique a été depuis fort longtemps utilisée pour modéliser la dynamique des épidémiologies en s'appuyant sur les équations différentielles et les systèmes des équations aux dérivées partielles. L'un des premiers modèles connus a été développé par Bernoulli en 1760 dans le cadre de l'épidémiologie de la variole

1.1. Aperçu historique

[56]. Les fondements de l'approche de l'épidémiologie basée sur les modèles compartimentaux ont été établis par des médecins de santé publique comme Sir Ronald Ross, W. H. Hamer, W. O. Kermack et autres [37, 41, 60].

Ronald Ross peut être considéré comme le père fondateur de l'épidémiologie actuelle. Il lui a été attribué un 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 la population des moustiques le paludisme disparaissait.

La modélisation mathématique des maladies infectieuses est une science relativement nouvelle. Bien que l'épidémiologie ait une longue histoire, c'est récemment que les mathématiciens, les épidémiologistes, les immunologues ont commencé à collaborer pour créer des modèles susceptibles de prédire l'évolution des maladies.

Dans cette thèse, nous analysons certains modèles épidémiologiques comportant des retards. Les retards jouent en effet un rôle important en biologie, plus particulièrement en épidémiologie. Par exemple, dans le cas d'une maladie infectieuse, le temps d'incubation, c'est - à - dire le temps entre le moment où l'individu est infecté et le temps où il transmet cette maladie, joue un rôle important dans l'analyse de la transmission.

L'étude des systèmes à retards a été l'objet de nombreux travaux en épidémiologie durant ces dernières décennies. Même si l'étude des systèmes à retards date de près d'un siècle, ce domaine reste toujours l'objet d'une recherche très active, comme le montrent plusieurs monographies qui lui ont été consacrées. Les livres de Driver (1977) [19] et de Pinney (1958) [57] contiennent de nombreux exemples d'équations différentielles à retard (*d'EDRs*) qui sont apparus dans la littérature jusqu'aux années soixante. Un grand nombre des références récentes, parmi lesquelles celles de Stépan (1989) [65], Fowler (1997) [27], Epstein et Pojman (1998) [22], Murray (2002) [49], Fall et al (2002) [25] et Beuter et al. (2003) [7] ont exploré différentes EDRs en mécanique, en chimie et en biologie. Toutes ces études montrent qu'un

retard peut conduire à des instabilités oscillantes.

Enfin, les EDRs soulèvent d'importantes questions d'ordre mathématiques. On peut se référer notamment à Hale et Verduyn Lunel (1993) [32] et à Diekmann et al. (1995) [16]. Parmis les articles de synthèse, on peut également citer Gopalsamy (1992) [29] et Leping Sun (2005) [39]. Les systèmes à retards sont présents dans des domaines très variés et la compréhension des processus qui régissent leur dynamique constitue une motivation fondamentale de recherche. Pour la plupart des systèmes physiques, il a été généralement admis que le comportement du processus ne dépend que de l'état actuel. Bien que ce dernier ait été établi pour une large classe de phénomènes physiques, de nombreux autres processus impliquent des décalages ou des retards [47, 63, 64, 68, 69]. Ainsi, les techniques de modélisations modernes utilisent des équations différentielles à retards comme un outil puissant pour mieux décrire et comprendre la dynamique de ces systèmes [35]. Cependant, l'utilisation des équations à retards, apporte plus de complexité mathématique dans leurs études. Heureusement, au cours de cette dernière décennie, des progrès rapides ont été réalisés dans ce domaine. De nouveaux outils, logiciels et des techniques numériques efficaces ont ravivé l'intérêt pour ces équations [42].

1.2 Motivation

Les problèmes de stabilité et de stabilisation des équations à retards occupent une place importante en théorie du contrôle en épidémiologie. Cette théorie s'efforce d'apporter des résultats et des méthodes permettant de comprendre, d'analyser et de résoudre des problèmes associés à des systèmes contrôlés. Ces systèmes ont des variables qui permettent d'influencer sa dynamique et qui peuvent être ajustées. L'un des domaines d'application est l'épidémiologie.

L'un des objectifs fondamentaux de l'épidémiologie est la construction des contrôles suffisamment réguliers pouvant être utilisés en pratique. En ce qui concerne les

1.3. Problématique

systèmes sans retard, de nombreux outils performants peuvent permettre de construire ces contrôles. Dans la plupart des cas on s'intéresse à ceux qui assurent la stabilité des systèmes. Des outils de stabilité sont pour beaucoup d'entre eux bien maîtrisés pour les systèmes sans retard. Parmi ceux - ci, la stabilité de Lyapunov est la plus utilisée. Par contre, la stabilité et la stabilisation des systèmes dynamiques multi - retards sont encore des notions insuffisamment explorées en épidémiologie, bien que des techniques de linéarisation permettent d'obtenir dans certains cas de bons résultats. Dans le cas des systèmes non linéaires à retards, les outils d'analyse de stabilité sont relativement peu nombreux. Le plus célèbre d'entre eux est certainement la théorie de bifurcation de Hopf [40, 44, 68].

Nous nous proposons dans ce travail d'explorer de nouvelles propriétés qualitatives des bifurcations dans le cadre des systèmes dynamiques à retards applicables pour des modèles épidémiologiques.

1.3 Problématique

Le problème de stabilité des systèmes à retards en épidémiologie est un sujet transversal de grand intérêt à la fois par les mathématiciens, les physiciens et les ingénieurs depuis le siècle dernier. Beaucoup de livres ont été écrits à ce sujet (voir par exemple [30, 54]), à la fois sur le plan théorique et sur le plan pratique. Les systèmes physiques sont souvent complexes et difficilement exploitables, notamment pour des systèmes à retards. Le grand problème de stabilité est la représentation de ces systèmes physiques avec une précision suffisante et un modèle de structure simple.

En épidémiologie, pour décrire le comportement d'un système à retards, une hypothèse communément faite est la linéarité du système du fait que les techniques d'analyse des modèles linéaires ont été largement développées dans la littérature. Cependant, l'hypothèse de linéarité n'est vérifiée que dans une plage de fonction-

1.3. Problématique

nement restreinte autour d'un point d'équilibre du système. Les performances du modèle se dégradent dès lors qu'on s'en éloigne et la recherche d'un modèle plus adapté et notamment non linéaire à retards devient plus que nécessaire.

De façon générale, la connaissance, entière ou partielle, des paramètres retards d'un système dynamique est une exigence importante. Sur un plan pratique, cette exigence s'avère difficile à satisfaire directement. Ceci est dû, d'une part, au fait que les retards n'ont pas toujours une signification physique et leurs mesures directes sont souvent difficiles à réaliser. D'autre part, lorsqu'un retard existe physiquement, sa mesure peut être délicate à effectuer d'un point de vue technique (précision insuffisante).

En épidémiologie, il est souvent souhaitable d'introduire un contrôle optimal afin de réduire les instabilités et le chaos dans les solutions. Nous nous proposons d'aborder ces problèmes par une approche numérique qui consistera à déterminer les points de bifurcations de Hopf des systèmes différentiels linéaires multi- retards du système étudié en fonction des entrées connues, des sorties et du modèle dynamique de celui-ci.

De façon spécifique, ce travail s'intéresse à une classe particulière des systèmes, dit systèmes dynamiques multi - retards pour lesquels notre étude se focalisera à la détermination des propriétés asymptotiques des solutions.

La problématique fondamentale de cette thèse est consacrée à l'établissement d'une dynamique transitoire pour des systèmes multi - retards afin de contrôler leurs impacts. Théoriquement ces phases transitoires sont très difficiles à établir pour des systèmes dynamiques à plusieurs variables et multi - retards. Des approches numériques existantes ne permettent pas une bonne caractérisation des phases transitoires et sont inefficaces pour de systèmes à grand nombre de variables. Notre contribution dans cette thèse consistera à présenter de nouvelles approches pour la détermination des points de bifurcations de Hopf des systèmes différentiels non linéaires multi- retards.

1.4 Organisation de ce mémoire

Les travaux de cette thèse s'articulent autour de cinq chapitres. Le premier chapitre donne un bref aperçu sur l'état de l'art et les motivations de la thèse. Dans le deuxième chapitre nous définissons les concepts généraux utilisés tout au long de ce mémoire de thèse. Nous abordons ensuite au troisième chapitre des notions spécifiques aux systèmes non linéaires à retards. Nous développons plus particulièrement des concepts liés à la dynamique chaotique et à la bifurcation. Dans ce chapitre nous présentons aussi des techniques classiques de base de l'analyse des systèmes à retards, à savoir la stabilité et la stabilisation, ainsi que leurs avantages et inconvénients. Dans le quatrième chapitre nous faisons un tour d'horizon général sur la simulation numérique des systèmes dynamiques à multi- retards, l'intérêt de leur simulation et les approches numériques existantes dans la littérature. Enfin, l'essentiel de notre contribution est développé dans ce chapitre. Le cinquième chapitre est consacré à l'analyse théorique et numérique de quelques systèmes dynamiques issus de l'épidémiologie. Une conclusion générale et les perspectives de ce travail sont données au dernier chapitre.

Ce travail a fait l'objet de trois articles publiés dans des journaux scientifiques indexés par des abstracts [28, 43, 48].

Chapitre 2

Aperçu général des systèmes dynamiques

Un système dynamique est défini comme un système classique dont l'évolution au cours du temps est à la fois :

- causale (son avenir ne dépend que de ses états antérieurs et présents), et
- déterministe, c'est - à - dire que son état initial va correspondre à un et un seul état futur.

Une telle définition exclut, conventionnellement, tout système bruité dont l'évolution est aléatoire et qui intrinsèquement relève de la théorie des probabilités. Les systèmes dynamiques peuvent être représentés par des modèles à temps continus, généralement définis par des équations différentielles ordinaires, ou par des modèles à temps discret qui sont définis par des équations discrètes.

Dans ce chapitre, nous donnons des notions de base sur l'étude qualitative des systèmes dynamiques. Nous nous focaliserons essentiellement sur des systèmes gouvernés par des équations différentielles ordinaires. On peut se référer à [19, 31, 33, 57] pour des exposés plus exhaustifs.

Formellement, dans le cas continu, un système dynamique peut être défini par une

application

$$\varphi : \mathbb{R}^+ \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$$

$$(t, x) \mapsto \varphi(t, x)$$

vérifiant

$$\varphi(t_0, x_0) = x_0 \quad (2.1)$$

$$\varphi(t_2, \varphi(t_1, x)) = \varphi(t_1 + t_2, x) \quad (2.2)$$

où U est un ouvert de \mathbb{R}^n , $n > 0$.

Noter que l'application

$$t \mapsto \varphi(t, x_0)$$

définit donc une trajectoire décrivant l'évolution d'un système dont l'état initial est x_0 . L'application φ est appelée flot et elle décrit toutes les évolutions possibles d'un système dynamique. Il est établi qu' étant donné un flot φ d'un système dynamique, pour chaque état initial $x_0 \in U$, l'application $t \mapsto \varphi(t, x_0)$ est solution d'un problème de Cauchy de la forme

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

Dans toute la suite nous noterons parfois $x(t)$ ou $x(t; t_0, x_0)$ une solution du problème (2.3) si nous supposons en outre qu'elle est unique. Le résultat suivant est utile pour l'étude qualitative des solutions du problème (2.3).

Proposition 2.1 [4]

Si l'application f est continue sur $\mathbb{R}^+ \times U$ alors pour tout $(t_0, x_0) \in \mathbb{R}^+ \times U$ le problème (2.3) est équivalent à l'équation intégrale

$$x(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x(s))ds. \quad (2.4)$$

□

Pour sa maniabilité, l'équation intégrale (2.4) est souvent utilisée au lieu du problème (2.3), par exemple pour les preuves d'existence et d'unicité de la solution.

2.1 Existence et unicité

Nous nous intéressons, ici, à l'étude de l'existence et de l'unicité des solutions des systèmes dynamiques gouvernés par les systèmes de la forme (2.3). Un résultat fondamental de l'unicité de la solution de (2.3) est donnée par le théorème ci - après.

Théorème 2.1 (Unicité) [4]

Si f est continue et si l'application $x \mapsto f(t, x)$ est localement lipschitzienne alors le problème (2.3) admet une solution unique.

Cf [4] pour la preuve du théorème 2.1.

Définition 2.1

Soient x une solution de l'équation (2.3) et $I \subset \mathbb{R}$ un intervalle sur lequel x est définie.

- Une fonction \tilde{x} est un prolongement de x si elle définie sur un intervalle $\tilde{I} \supsetneq I$, coïncide avec x sur I , et vérifie la relation (2.3) sur \tilde{I} .
- La solution x est dite maximale¹ si elle n'admet pas de prolongement. Dans ce cas l'intervalle I est dite intervalle maximal d'existence de la solution x .

L'existence d'une solution maximale prolongeant toute solution est une conséquence du Lemme de Zorn [55]. L'intervalle maximal d'existence d'une solution est toujours ouvert.

Corollaire 2.1 [4]

Soient x une solution maximale de l'équation (2.1) et $I =]a, b[$ son intervalle maximal d'existence. Alors $x(t)$ tend vers le bord de U lorsque t tend vers a ou vers b .

□

1. on dit aussi non prolongeable

2.1. Existence et unicité

Théorème 2.2 (Cauchy - Lipschitz) [4]

Soit $n \in \mathbb{N}^*$, I un intervalle ouvert de \mathbb{R} , Ω un ouvert de \mathbb{R}^n et

$$f : I \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$$

$$(t, x) \mapsto f(t, x)$$

une fonction continue et localement lipschitzienne en x , c'est - à - dire que, pour tout compact $K \subset I \times \Omega$, il existe $L > 0$ tel que

$$\|f(t, x_1) - f(t, x_2)\| \leq L\|x_1 - x_2\|, \quad \forall (t, x_1), (t, x_2) \in K$$

1. (*Existence et unicité locale*)

Pour tout $(t_0, x_0) \in I \times \Omega$, il existe $(a, b) \subset I$ contenant t_0 , et une unique solution $x \in \mathcal{C}^1((a, b), \mathbb{R}^n)$ du problème de Cauchy

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x), & t \in (a, b) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (2.5)$$

2. (*Unicité globale en temps*)

Pour tout $(t_0, x_0) \in I \times \Omega$, pour tous $a, b \in \mathbb{R}$ vérifiant $a < t_0 < b$, il existe au plus une fonction $x \in \mathcal{C}^1((a, b), \mathbb{R}^n)$ du problème de Cauchy (2.5).

Théorème 2.3 (Existence globale en temps)

1. (*Critère de prolongement, explosion en temps fini*)

Soit $f : (a, b) \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ continue sur un intervalle $J =]T_*, T^*[$.

x une solution maximale de $\frac{dx}{dt} = f(t, x)$. Alors

- ou bien $T^* = b$ (resp. $T_* = a$),

2.1. Existence et unicité

- ou bien $T^* < b$ (resp. $T_* > a$) et alors x n'est pas bornée au voisinage de T^* (resp. T_*).

2. (*Condition suffisante d'existence globale*)

Soit $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ continue.

On suppose qu'il existe $M_0, M_1 \in L_{loc}^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+)$ telles que

$$\|f(t, x)\| \leq M_0(t) + M_1(t)\|x\|, \quad \forall (t, x) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$$

alors pour tout $(t_0, x_0) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$, la solution maximale de

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

est définie sur tout \mathbb{R} . \square

La preuve du théorème 2.3 nécessite le Lemme de Gronwall, lequel est particulièrement fondamental dans l'étude des équations différentielles.

Lemme 2.1 (Gronwall)

Soit $\varphi \in \mathcal{C}^0([a, b], \mathbb{R}^+)$.

On suppose qu'il existe $A > 0$, $u \in L^1((a, b), \mathbb{R}^+)$ telles que

$$\varphi(t) \leq A + \int_a^t u(s)\varphi(s)ds, \quad \forall t \in [a, b]$$

alors

$$\varphi(t) \leq Ae^{\int_a^t u(s)ds}, \quad \forall t \in [a, b].$$

Preuve

La fonction F définie par

$$F(t) := A + \int_a^t u(s)\varphi(s)ds, \quad \forall t \in [a, b],$$

2.1. Existence et unicité

est de classe \mathcal{C}^1 sur $[a, b]$ et vérifie

$$\frac{dF(t)}{dt} = u(t)\varphi(t) \leq u(t)F(t), \quad \forall t \in [a, b],$$

d'où l'on déduit

$$\frac{d}{dt} \left(F(t)e^{-\int_a^t u(s)ds} \right) \leq 0, \quad \forall t \in [a, b].$$

et, après intégration, il vient

$$F(t)e^{-\int_a^t u(s)ds} \leq F(a) = A, \quad \forall t \in [a, b],$$

Par conséquent

$$\varphi(t) \leq F(t) \leq Ae^{\int_a^t u(s)ds}, \quad \forall t \in [a, b].$$

□

Nous pouvons maintenant donner une preuve du théorème 2.3.

Preuve du théorème 2.3

1. On suppose que $T^* < b$ et que x est bornée au voisinage de T^* .

Il s'ensuit grâce à la continuité de f que l'application $t \mapsto f(t, x(t))$ est bornée au voisinage de T^* . Il existe $\delta > 0, M > 0$ tels que

$$\|f(t, x(t))\| \leq M, \forall t \in [T^* - \delta, T^*].$$

Par conséquent, pour $t_1, t_2 \in [T^* - \delta, T^*]$, on a

$$\|x(t_1) - x(t_2)\| = \int_{t_1}^{t_2} \|f(\tau, x(\tau))\| d\tau \leq M|t_1 - t_2|.$$

Ainsi, $x(t)$ est de Cauchy quand $t \rightarrow T^*$, donc il existe $x_f \in \mathbb{R}^n$ tel que $x(t) \rightarrow x_f$ quand $t \rightarrow T^*$. D'où

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t)) \rightarrow f(x_f) \quad \text{quand } t \rightarrow T^*.$$

Soit $\tilde{x} : (T_*, T^*] \rightarrow \mathbb{R}^n$ prolongeant x , par $\tilde{x}(T^*) = x_f$. Le raisonnement précédent montre que $\tilde{x} \in \mathcal{C}^1((T_*, T^*], \mathbb{R}^n)$ et \tilde{x} est une solution du même problème de Cauchy que x sur l'intervalle $(T_*, T^*]$, strictement plus grand que (T_*, T^*) . Ceci contredit la maximalité de x .

2. Soit x une solution maximale de $dx/dt = f(x(t))$. Supposons x définie sur (T_*, T^*) avec $T^* < +\infty$.

Il vient, d'après le 1., que x n'est pas bornée au voisinage de T^* .

Soit $t_0 \in (T_*, T^*)$. Pour tout $t \in (t_0, T^*)$, on a

$$\begin{aligned}\|x(t)\| &= \|x(t_0) + \int_{t_0}^t f(\tau, x(\tau))d\tau\| \\ &\leq \|x(t_0)\| + \int_{t_0}^t (M_0(\tau) + M_1(\tau)) \|x(\tau)\| d\tau \\ &\leq \|x(t_0)\| + \|M_0\|_{L^1(t_0, T^*)} + \int_{t_0}^t M_1(\tau) \|x(\tau)\| d\tau.\end{aligned}$$

Le Lemme de Gronwall fournit alors la majoration suivante

$$\|x(t)\| \leq \left(\|x_0\| + \|M_0\|_{L^1(t_0, T^*)} \right) e^{\|M_1\|_{L^1(t_0, T^*)}}, \forall t \in [0, T^*],$$

ce qui est impossible, puisque x n'est pas bornée au voisinage de T^* .

□

2.2 Notions d'équilibre et de stabilité [2, 13]

L'évolution des systèmes dynamiques révèlent l'existence de points "privilégiés" où différents états ont tendance à y rester. Ces points sont appelés points d'équilibre. La stabilité d'un point d'équilibre d'un système, qu'il soit dynamique ou non, consiste toujours à observer que son évolution reste proche du point d'équilibre lorsqu'on s'en écarte, dans un certain voisinage, appelé domaine de stabilité. L'attracteur, quant à elle, revient à traduire que, s'écartant légèrement de cette position d'équilibre, le système reviendra sur celle - ci au bout d'un certain temps. La stabilité asymptotique combine à la fois la stabilité et l'attractivité, et indique donc que le système reviendra au bout d'un temps qui peut être infini, au point d'équilibre, tout en restant proche de celui-ci au cours du temps. Notons que la notion de stabilité asymptotique est la plus exigée en pratique. Ceci s'explique certainement par le fait qu'elle constitue une première approche pouvant s'adapter à plusieurs situations (précision en

régulation, poursuite d'une trajectoire de référence, ...). La stabilité exponentielle vient ajouter au caractère asymptotique un critère de rapidité de convergence.

Avant de détailler les diverses définitions de la stabilité, il convient en premier lieu de définir la notion d'équilibre pour un système dynamique.

Définition 2.2

Un point $x^e \in \mathbb{R}^n$ est dit point d'équilibre (ou point stationnaire) du système différentiel

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x) \quad (2.6)$$

s'il existe un temps fini T tel que $f(t, x^e) = 0$ pour tout $t \geq T$.

Définition 2.3

Un point d'équilibre x^e de (2.6) est dit stable si pour chaque $\delta > 0$ et quelque soit $t_0 \in \mathbb{R}^+$ il existe $\omega(\delta, t_0) > 0$ tels que $|x(t, t_0, \gamma) - x^e| < \delta$ pour chaque $t \geq t_0$ toutes les fois que $|\gamma - x^e| < \omega(\delta, t_0)$ où $x(t, t_0, \gamma)$ est une solution de (2.6) avec l'état initial $x(t_0) = \gamma$.

Définition 2.4

Un point d'équilibre x^e de (2.6) est dit asymptotiquement stable si :

1. *il est stable et*
2. *pour chaque $t_0 \geq 0$ il existe $\varepsilon(t_0) > 0$ tel que $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t; t_0, \gamma) = x^e$ toutes les fois que $|\gamma - x^e| < \varepsilon(t_0)$.*

Noter qu'un point d'équilibre $x = x^e$ de (2.6) est dit instable s'il n'est pas stable. D'autre part, à la différence des systèmes linéaires, les systèmes non linéaires peuvent posséder plusieurs points d'équilibre ayant des propriétés très différentes. Pour illustrer ce fait, considérons un système physique régi par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dx}{dt} = -x + x^2, \quad t \geq 0. \quad (2.7)$$

Cette équation admet deux points d'équilibres 0 et 1. La solution générale de celle-ci est $x(t) = \frac{1}{1 - ke^t}$, $k \in \mathbb{R}$. Son graphe (figure 2.1) montre bien que 0 est asymptotiquement stable et que 1 est instable. En pratique, il est souvent difficile d'établir directement cette propriété à partir d'une solution explicite du problème. L'étude de la stabilité d'un point d'équilibre peut alors se faire par une étude locale.

Concernant l'étude de stabilité des systèmes différentiels deux approches sont courantes :

- Dans la première approche, le système (2.6) est d'abord linéarisé autour d'un point d'équilibre x^e . On se ramène alors à un système différentiel de la forme

$$\frac{dX}{dt} = A(t)(X - x^e) \quad (2.8)$$

et, dans le cas des systèmes autonomes, c'est - à - dire si $A(t) \equiv A$ (matrice ne dépendant pas de t), une condition nécessaire de stabilité est que toutes les valeurs propres de A aient une partie réelle négative. (Voir, par exemple, [62] pour un énoncé précis du théorème).

- Une deuxième approche est liée à la théorie de stabilité de Lyapunov [59]. Cette théorie est particulièrement adaptée aux systèmes différentiels non autonomes. Les résultats de stabilité sont basés sur l'existence d'une fonction de Lyapunov satisfaisant certaines propriétés. Donnons en une définition ci - après.

Définition 2.5

Une fonction $V : D \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^+$ est appelée fonction de Lyapunov si elle satisfait les deux conditions suivantes :

- $V(x)$ est continue et ses dérivées partielles $\frac{\partial V(x)}{\partial x_i}$, $\forall i = 1, \dots, n$, existent et sont continues.
- $V(x)$ est définie positive, c'est - à - dire $V(x) > 0$, $\forall x \neq 0$ et $V(0) = 0$.

Théorème 2.4

Dans le voisinage $D \subseteq \mathbb{R}^n$, l'état d'équilibre $x = 0$ du système (2.6) est :

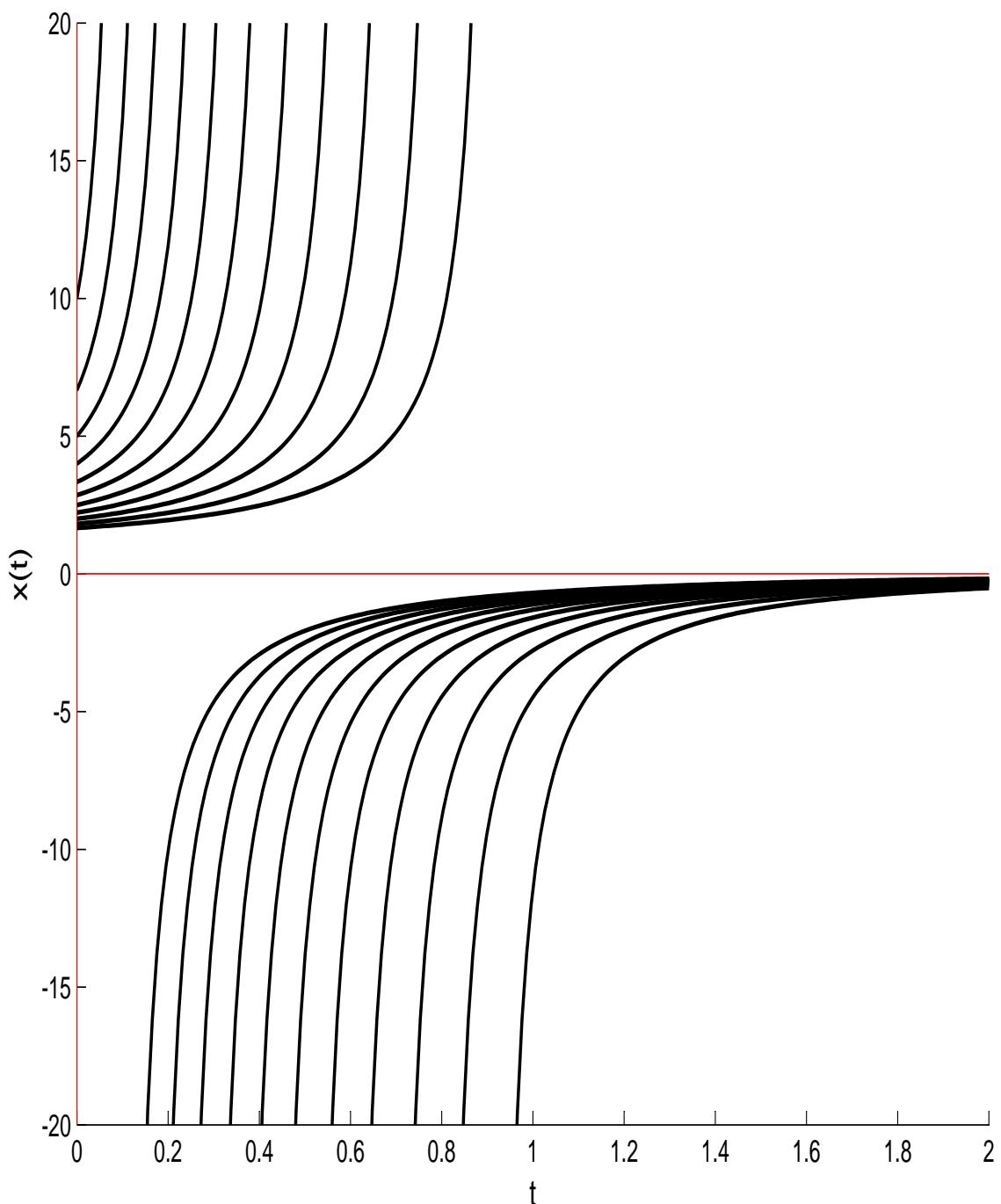


FIGURE 2.1 – Stabilité et instabilité des points 0 et 1 de l'équation (2.7).

2.3. Cycles limites

- *localement stable*, s'il existe une fonction de Lyapunov $V : D \rightarrow \mathbb{R}^+$ telle que $\dot{V}(x) \leq 0, \forall x \in D$.
- *Localement asymptotiquement stable*, s'il existe une fonction de Lyapunov, $V : D \rightarrow \mathbb{R}^+$ telle que $\dot{V}(x) < 0, \forall x \in D$.

□

Théorème 2.5

L'état d'équilibre $x = 0$ du système (2.6) est globalement asymptotiquement stable s'il existe une fonction de Lyapunov $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^+$ telle que

- $\dot{V}(x) < 0, \forall x \in \mathbb{R}^n \setminus \{0\}$,

- $\lim_{\|x\| \rightarrow \infty} V(x) = \infty$.

□

La seconde propriété signifie que la fonction de Lyapunov est radialement non bornée. De cette hypothèse il est prouvé que les surfaces de Lyapunov $V(x) = c$ sont fermées et assurant ainsi la convergence vers l'origine.

2.3 Cycles limites

Nous donnons ici quelques définitions sans trop entrer dans les détails.

Définition 2.6 (Cycle périodique)

Une trajectoire x du système (2.3) est appelée cycle périodique si elle n'est pas réduite à un point et si il existe une constante $T_p > 0$ telle que

$$x(t + T_p) = x(t), \quad -\infty < t < +\infty$$

la constante T_p est la période du cycle. Nous dirons donc que x a une période T_p .

Définition 2.7 (Cycle presque - périodique)

1. Considérons une trajectoire unidimensionnelle x continue et un nombre positif ε ; $\tau(\varepsilon)$ est un nombre de translation de x si :

$$\|x(t + \tau(\varepsilon)) - x(t)\| \leq \varepsilon \quad \forall t \in \mathbb{R}$$

2. la trajectoire $x(t)$ est appelée presque - périodique si pour tout $\varepsilon > 0$, un ensemble relativement dense de nombres de translation $\tau(\varepsilon)$ existe.

Un cycle limite est une solution temporellement périodique qui est indépendante des conditions initiales et qui possède une fréquence intrinsèque au système indépendant des conditions initiales. On peut donner la définition suivante.

Définition 2.8 (Cycle limite)

Posons $\Omega(x) = \{x \in \mathbb{R}^n / \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^e\}$.

Un cycle périodique ou presque périodique γ de (2.3) est appelé cycle limite s'il existe au moins une autre trajectoire x telle que $x \neq \gamma$ et $\Omega(x) = \gamma$.

Un exemple typique de cycle limite est donné par l'équation de Van der Pol $\frac{d^2x}{dt^2} = \alpha(1 - x^2)\frac{dx}{dt} - x$ dont les solutions représentées sur la figure 2.2.

2.4 Bifurcation

Dans la modélisation des systèmes (Biologiques, physiques ...) les incertitudes liées aux phénomènes (estimation des paramètres etc...) sont toujours présentes. Pour tester la robustesse d'un modèle face aux perturbations ainsi engendrées, on a donc recours à certains outils mathématiques spécifiques. Il est important de souligner que des perturbations de même amplitude peuvent être de plusieurs natures et leurs impacts sur un système donné peuvent être très différents. Comme les incertitudes les plus importantes portent sur les paramètres, nous allons nous restreindre aux modèles paramétrés pouvant se formuler comme suit :

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t; \alpha), \tag{2.9}$$

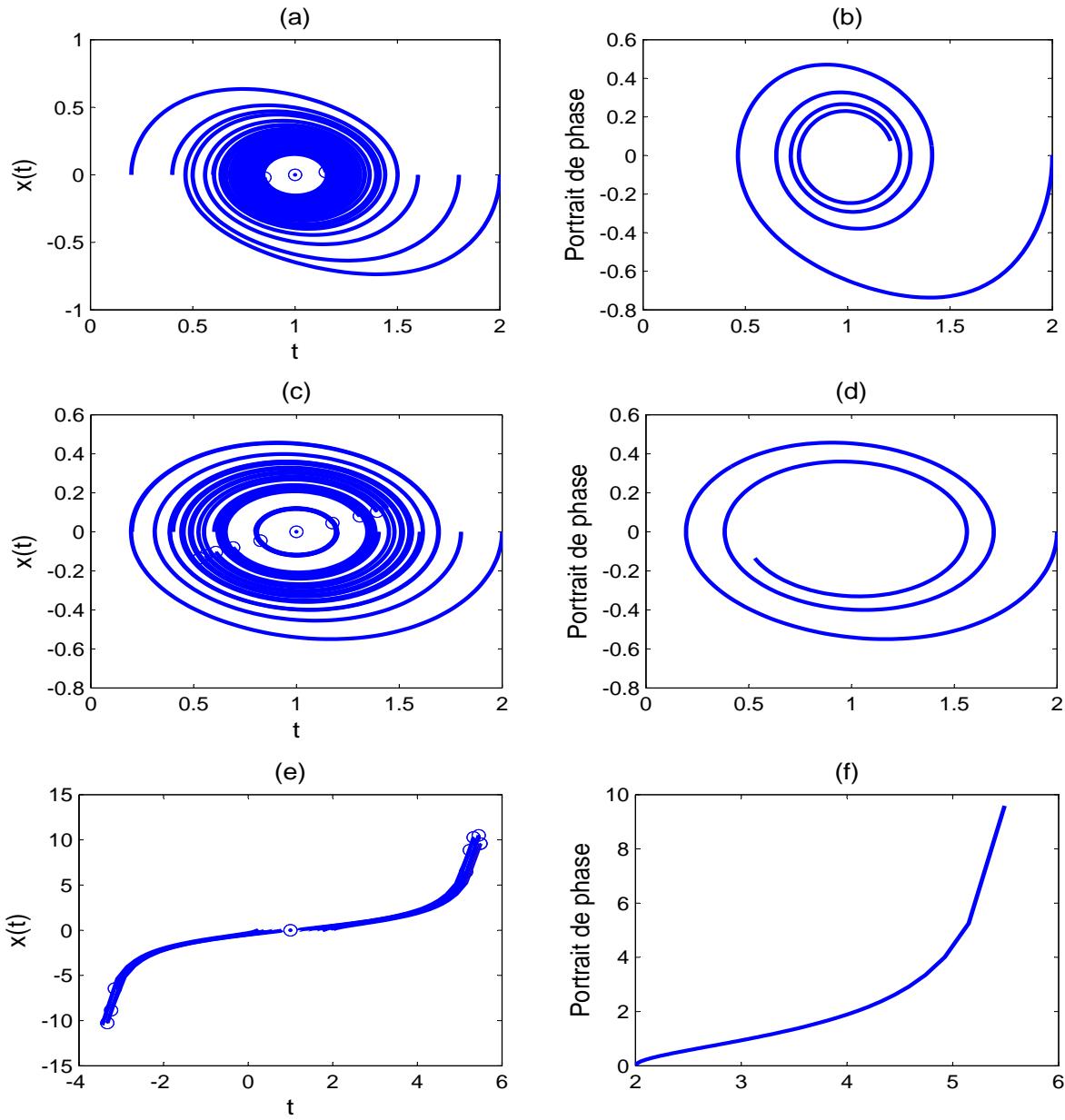


FIGURE 2.2 – Un exemple de cycles limites de l'équation de Van der Pol $\frac{d^2x}{dt^2} = \alpha(1 - x^2)\frac{dx}{dt} - x$. En (a) et (b) sont représentés un cycle limite stable pour $\alpha = 1$. Un autre cas stable, $\alpha = 0.375$, est représenté en (c) et (d). Les figures (e) et (f) représentent un cycle limite instable pour $\alpha = -0.25$.

où, $\alpha \in D \subset \mathbb{R}^p$ désigne un vecteur paramètre. Pour ces types de modèles, l'analyse consiste très souvent à identifier des valeurs des paramètres pour lesquelles le comportement asymptotique du système change qualitativement. Les valeurs correspondant aux changements qualitatifs des propriétés sont appelées valeurs de bifurcation. Elles permettent donc de savoir si le système est constant malgré les perturbations dues à l'incertitude sur l'estimation des paramètres (s'il n'y a pas de valeur de bifurcation dans la zone d'incertitude des paramètres) ou non (s'il existe au moins une valeur de bifurcation dans la zone d'incertitude de paramètres). Elles peuvent aussi apporter beaucoup d'autres renseignements sur le système. Nous nous intéresserons dans ce travail qu'aux bifurcations locales, c'est - à - dire relatives à un point d'équilibre.

2.4.1 Une approche

Une bifurcation pour un système de type (2.9) peut être perçue comme un changement qualitatif des propriétés des solutions lorsqu'on modifie le paramètre α . De manière plus précise, un point de bifurcation est un paramètre où il y a un changement fondamental des propriétés lorsqu'on s'en écarte. Pour mieux appréhender cette notion, considérons l'exemple suivant.

Exemple 2.1

Soit l'équation différentielle suivante

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \alpha) = \alpha x + x^3 \quad (2.10)$$

Il s'ensuit que :

- si $\alpha = 0$ alors il y'a un seul point d'équilibre $x = 0$;
- si $\alpha > 0$ alors il y'a un seul point d'équilibre $x = 0$;
- si $\alpha < 0$, il y'a trois points d'équilibres $x = 0$ et $x = \pm\sqrt{-\alpha}$.

Par ailleurs, au point d'équilibre $x = 0$ on a $\frac{df}{dx}\Big|_{x=0} = \alpha$. Il vient alors que l'équilibre $x = 0$ est stable si $\alpha < 0$ et instable si $\alpha > 0$ (voir figure 2.3).

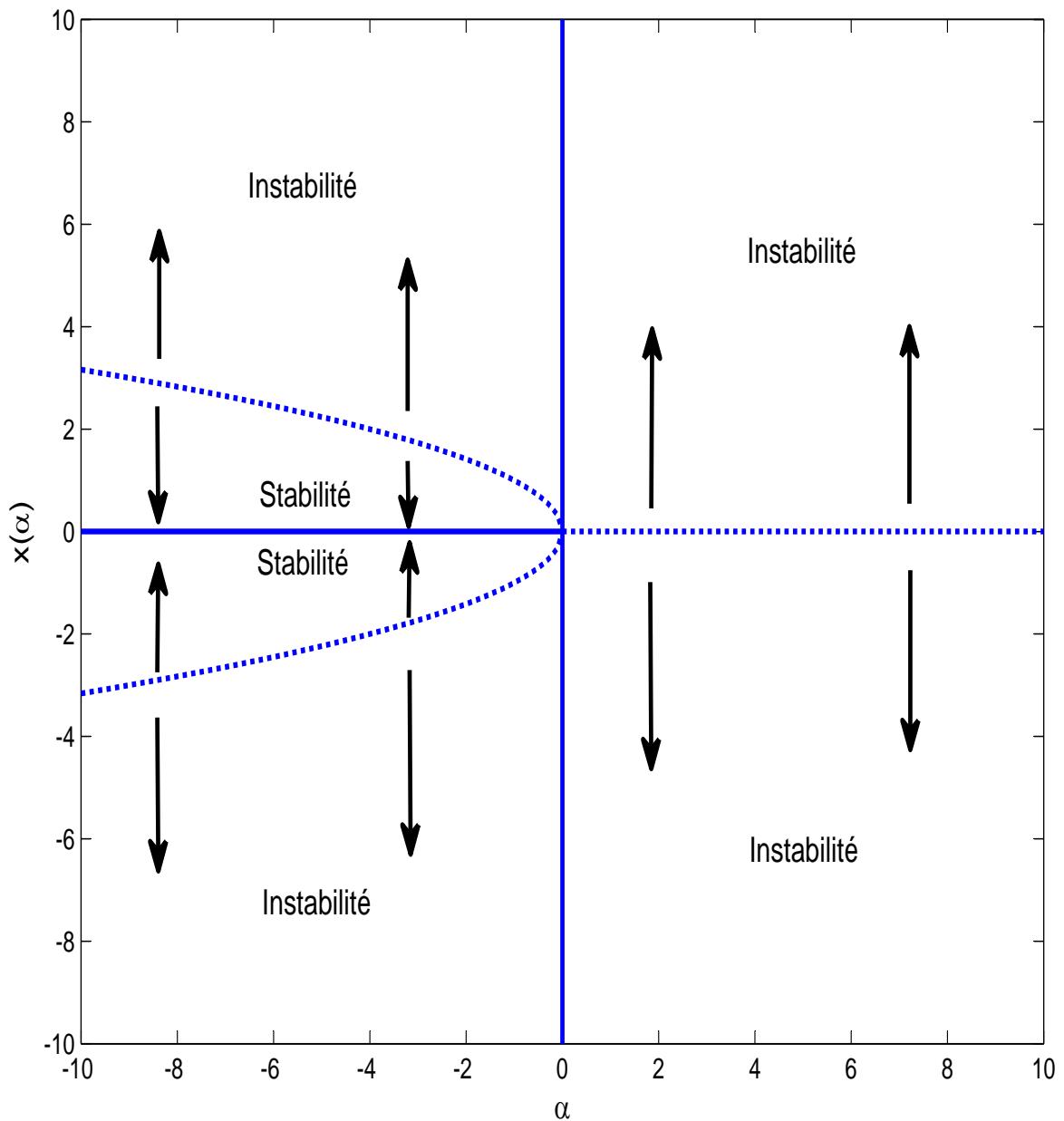


FIGURE 2.3 – Diagramme de bifurcation relatif à l'équation différentielle (2.10).

Il existe plusieurs types de bifurcations. On donne ci - après quelques exemples d'entre elles.

2.4.2 Bifurcations selle - noeud

Une bifurcation "selle noeud" est caractérisée par le fait que sur un côté de celle - ci deux équilibres existent, tandis que sur l'autre côté ces équilibres disparaissent. Le point de bifurcation peut être considéré comme le point où les deux équilibres sont en collision. Une bifurcation selle-noeud peut avoir lieu dans n'importe quel système et est, en fait, une bifurcation très typique qui se produit quand un paramètre est modifié. Une bifurcation selle-noeud est aussi appelée bifurcation pli, bifurcation tangente, bifurcation du point limite, ou bifurcation tournante. Une condition nécessaire d'existence de ces bifurcations est donnée par le théorème suivant.

Théorème 2.6 (Bifurcation selle - noeud)

Soit

$$\frac{dx}{dt} = f(x; \alpha), \quad (2.11)$$

avec $x \in \mathbb{R}$ et $\alpha \in \mathbb{R}$. Si en un point (x_0, α^*) les conditions suivantes sont satisfaites :

- (i) $f(x_0, \alpha^*) = 0$;
 - (ii) $\frac{\partial f(x_0, \alpha^*)}{\partial x} = 0$;
 - (iii) $\frac{\partial^2 f(x_0, \alpha^*)}{\partial x^2} \neq 0$
 - (iv) $\frac{\partial f(x_0, \alpha^*)}{\partial \alpha} \neq 0$
- alors α^* est une bifurcation selle - noeud.

Exemple 2.2

L'équation générique pour une bifurcation selle - noeud est donnée par

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \alpha) = \alpha - x^2 \quad (2.12)$$

- Si $\alpha < 0$ l'équation $\alpha - x^2 = 0$ n'admet pas de solution alors on n'a pas de point fixe.
 - Si $\alpha > 0$, $\alpha - x^2 = 0$ admet deux racines $\pm\sqrt{\alpha}$
- $$-\frac{\partial f(x; \alpha)}{\partial x} \Big|_{x=\sqrt{\alpha}} = -2\sqrt{\alpha} < 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial f(x; \alpha)}{\partial x} \Big|_{x=-\sqrt{\alpha}} = 2\sqrt{\alpha} > 0.$$
- Par suite le point fixe $x = \sqrt{\alpha}$ est stable, mais $x = -\sqrt{\alpha}$ est instable.
- Si $\alpha = 0$ le seul point fixe est $x = 0$, par intégration de (2.12) on obtient $x(t) = \frac{1}{t + \frac{1}{x_0}}$ d'où le point $x = 0$ est semi-stable.
(Stable si $x_0 > 0$ et instable si $x_0 < 0$) (voir figure 2.4).

2.4.3 Bifurcation transcritique

La bifurcation transcritique ne se produit que lorsque le système a un équilibre qui existe pour toutes les valeurs du paramètre et ne peut jamais être détruit. Lorsque cet équilibre entre en collision avec un autre équilibre, les propriétés de stabilité changent, mais continuera d'exister à la fois avant et après la bifurcation. Par conséquent, les deux équilibres passent à travers les uns les autres. Le théorème fondamental pour ces bifurcations est :

Théorème 2.7 (Bifurcation transcritique)

Si en un point (x_0, α^) les conditions suivantes sont satisfaites :*

- (i) $f(x_0, \alpha^*) = 0$
- (ii) $\frac{\partial f(x_0, \alpha^*)}{\partial x} = 0$
- (iii) $\frac{\partial^2 f(x_0, \alpha^*)}{\partial x^2} \neq 0$
- (iv) $\frac{\partial f(x_0, \alpha^*)}{\partial \alpha} \neq 0$

alors α^ est une bifurcation transcritique.*

Exemple 2.3

Un exemple générique de bifurcation transcritique est

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - x^2 \tag{2.13}$$

2.4. Bifurcation

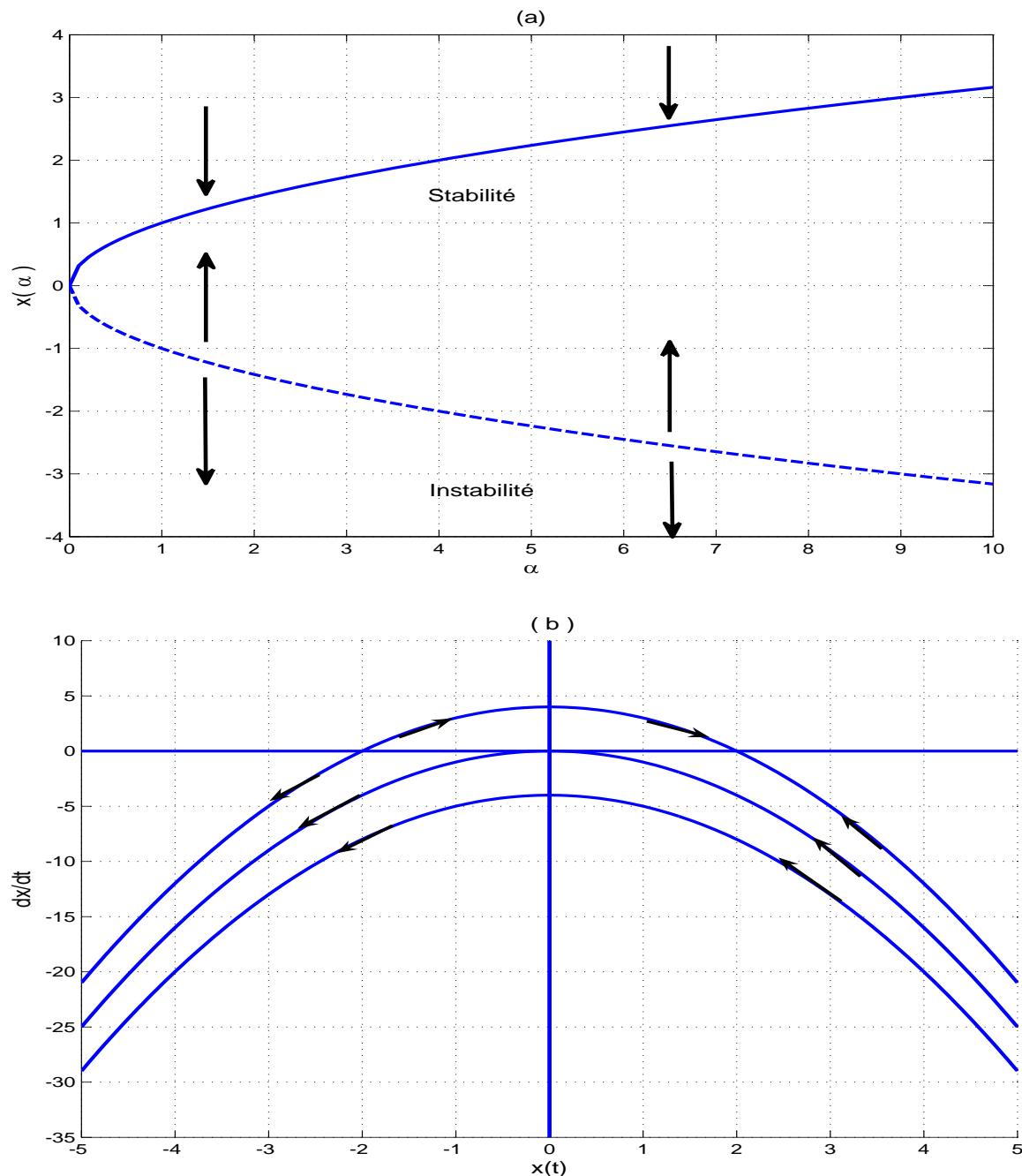


FIGURE 2.4 – Illustration d'un diagramme de bifurcation Selle-noeud et de l'espace de phase.

L'équation admet deux points fixes $x = 0$ et $x = \alpha$

$$\text{et } \frac{\partial f(x; \alpha)}{\partial x} \Big|_{x=0} = \alpha \text{ et } \frac{\partial f(x; \alpha)}{\partial x} \Big|_{x=\alpha} = -\alpha.$$

Par suite :

- Si $\alpha < 0$, le point fixe $x = 0$ est stable, mais $x = \alpha$ est instable.
- Si $\alpha > 0$, le point fixe $x = 0$ est instable, mais $x = \alpha$ est stable.
- Si $\alpha = 0$, le point fixe est $x = 0$. Par intégration de (2.13) on obtient :

$$x(t) = \frac{1}{t + \frac{1}{x_0}}$$

d'où le point $x = 0$ est semi-stable.

(stable si $x_0 > 0$ et instable si $x_0 < 0$) (voir figure 2.5).

2.4.4 Bifurcation fourche (pitchfork)

La bifurcation fourche n'existe que quand il y a une symétrie de réflexion présente dans le système. Une équation générique s'écrit

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x \pm x^3. \quad (2.14)$$

Ce système admet une symétrie de réflexion en $x = 0$. Pour un changement de x en $\tilde{x} = -x$, l'équation (2.14) reste inchangée. On a le théorème suivant

Théorème 2.8 (Bifurcation fourche)

Soit

$$\frac{dx}{dt} = f(x; \alpha), \quad \text{avec } f(-x; \alpha) = -f(x; \alpha) \quad (2.15)$$

avec $x \in \mathbb{R}$ et $\alpha \in \mathbb{R}$. Si en un point (x_0, α^*) les conditions suivantes sont satisfaites :

- $f(x_0, \alpha^*) = 0$ pour tout $\alpha^* \in \mathbb{R}$,
 - $\frac{\partial f}{\partial x}(x_0, \alpha^*) = 0$
 - $\frac{\partial^3 f(x_0, \alpha^*)}{\partial x^3} \neq 0$
 - $\frac{\partial f(x_0, \alpha^*)}{\partial \alpha} \neq 0$
- alors α^* est un point de bifurcation de fourche

2.4. Bifurcation

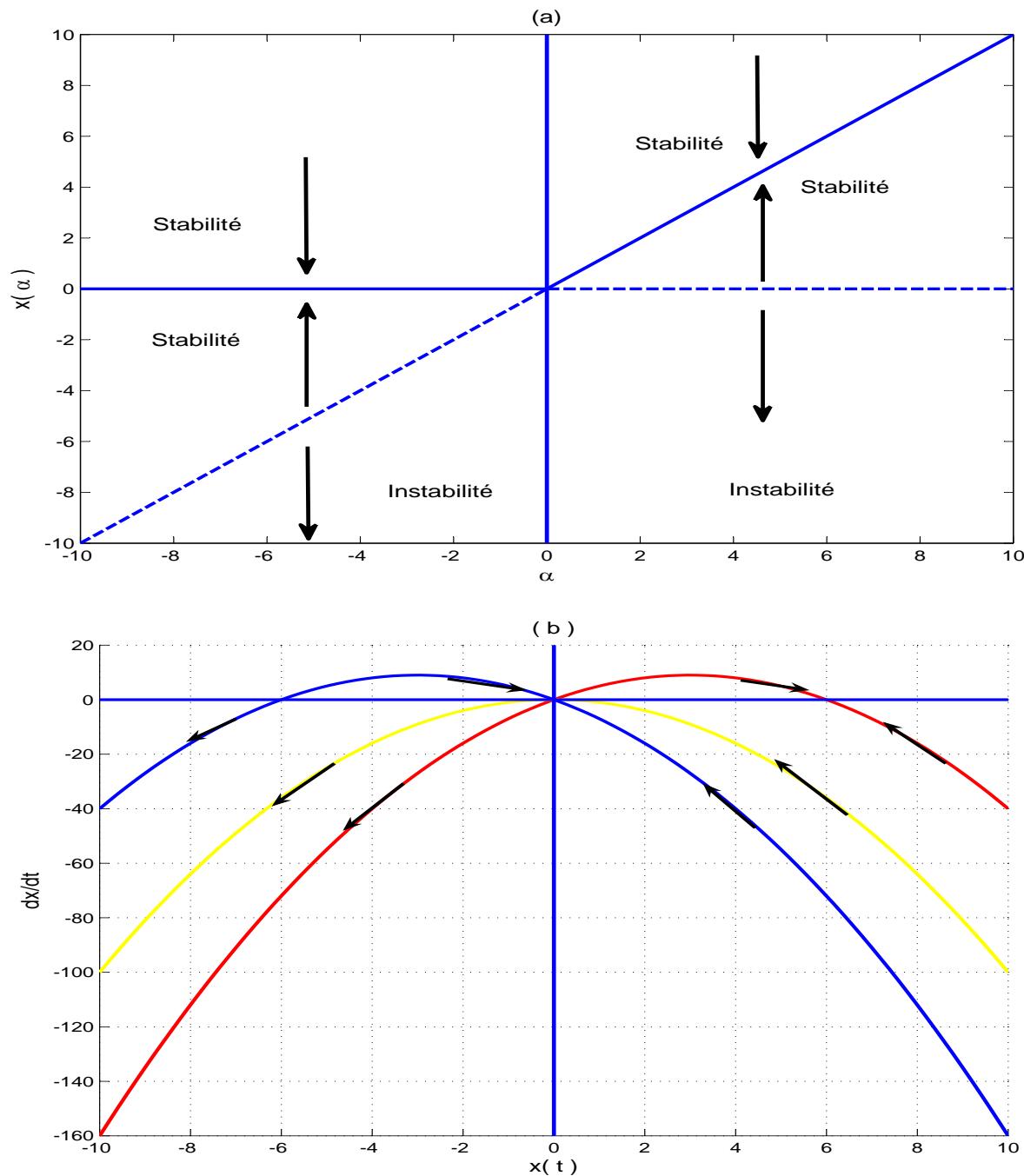


FIGURE 2.5 – Illustration d'un diagramme de bifurcation transcritique et de l'espace de phase.

Dans l'équation (2.14), lorsque le terme cubique est $-x^3$, la bifurcation fourche est dite supercritique, tandis que si le terme cubique est $+x^3$, la bifurcation est dite sous-critique.

Exemple 2.4 Bifurcation fourche (Pitchfork)

Soit l'équation

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - x^3 \quad (2.16)$$

Posons $f(x, \alpha) = \alpha x - x^3$. Alors si $\alpha < 0$ on a un seul point fixe $x = 0$.

Si $\alpha > 0$ on a trois points fixes, $x = 0$, $x = \sqrt{\alpha}$ et $x = -\sqrt{\alpha}$. et $\left. \frac{\partial f(x; \alpha)}{\partial x} \right|_{x=0} = \alpha$

et $\left. \frac{\partial f(x; \alpha)}{\partial x} \right|_{x=\pm\sqrt{\alpha}} = -2\alpha$ par suite :

– Si $\alpha < 0$, le seul point fixe $x = 0$ est stable.

– Si $\alpha > 0$, le point fixe $x = 0$ est instable, mais $x = \sqrt{\alpha}$ et $x = -\sqrt{\alpha}$ sont stables. On remarque un échange dans le nombre des points fixes et dans la stabilité en $\alpha = 0$ (voir figure 2.6).

2.4.5 Bifurcation de Hopf

Une bifurcation importante est la bifurcation de Hopf. Pour la définir, considérons le système différentiel autonome à un paramètre suivant :

$$\frac{dx}{dt} = f(x; \alpha), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad \alpha \in \mathbb{R}, \quad (2.17)$$

où f est une fonction suffisamment régulière. On a :

Définition 2.9 (Bifurcation de Hopf)

On dit que le réel α^* est un point de bifurcation de Hopf pour le système (2.17) si

- i) en $\alpha = \alpha^*$, (2.17) admet un point d'équilibre x_0 et en ce point la matrice Jacobienne $\frac{\partial f}{\partial x}(x_0, \alpha^*)$ admet une paire de valeur propre simple imaginaire $\pm i\omega_0$, $\omega_0 > 0$.
- ii) Et (2.17) admet un cycle limite unique correspondant à une solution périodique.

2.4. Bifurcation

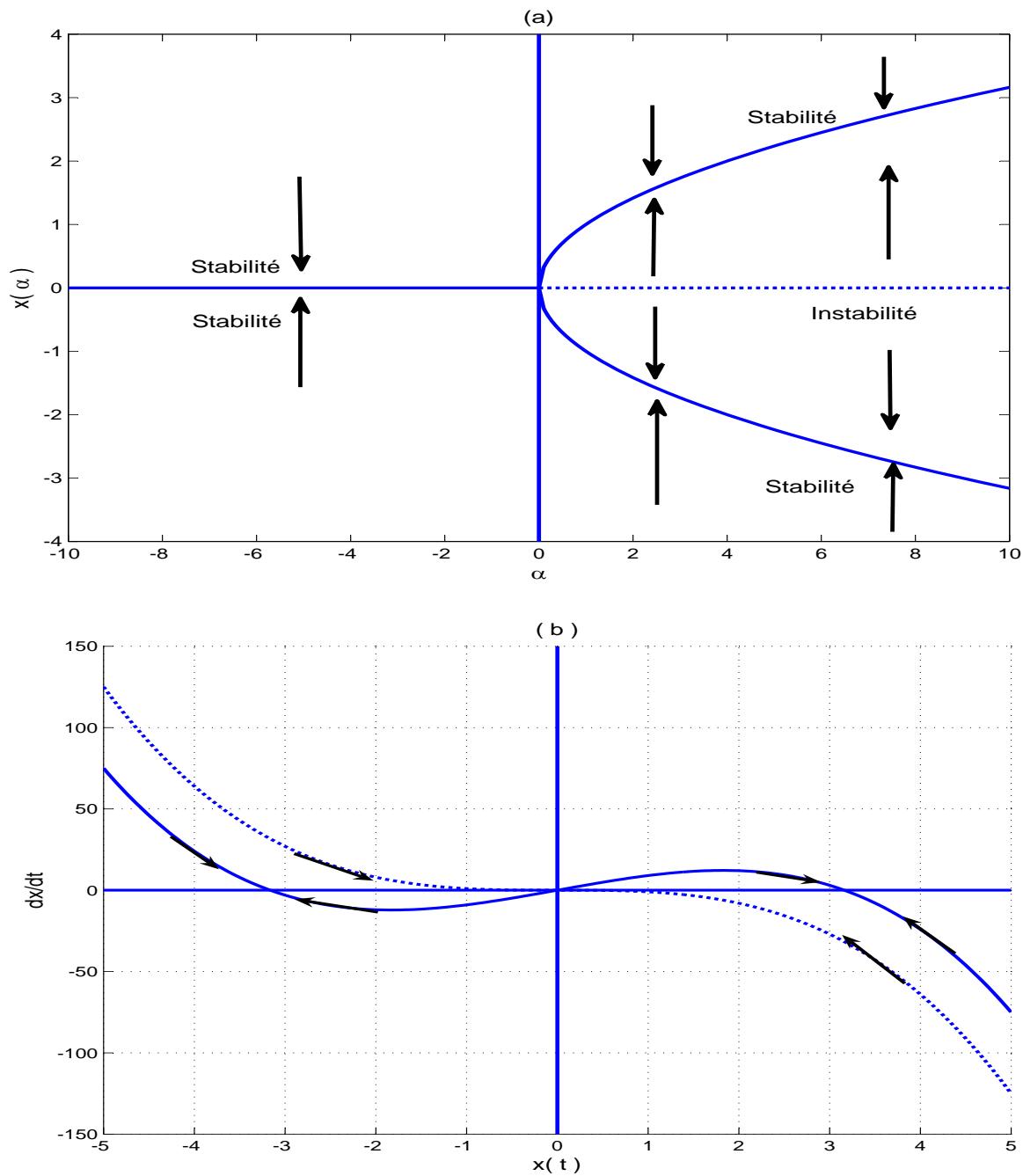


FIGURE 2.6 – Illustration d'un diagramme de bifurcation fourche et de l'espace de phase.

Théorème 2.9 (Poincaré - Andronov - Hopf) [46]

Supposons que le système autonome non-linéaire (2.17) admet un point d'équilibre $x = x_0$ et que la matrice jacobienne $A = \frac{\partial f(x_0, \alpha)}{\partial x}$ admet une paire de valeurs propres conjuguées $\lambda(\alpha)$ et $\bar{\lambda}(\alpha)$. Si il existe α^* tel que

- (i) $\operatorname{Re}(\lambda(\alpha^*)) = 0$
- (ii) $\frac{\partial \operatorname{Re}(\lambda)}{\partial \alpha} \Big|_{\alpha=\alpha^*} \neq 0$

alors α^* est un point de bifurcation de Hopf.

Quand une paire de valeurs propres complexes conjuguées se déplace à travers l'axe imaginaire, généralement une bifurcation de Hopf se produit. Cette bifurcation est liée à la bifurcation fourche, comme nous le verrons plus tard. La bifurcation de Hopf aura lieu lorsque le paramètre de contrôle λ prend une valeur critique λ_0 pour laquelle la matrice jacobienne du système possède une paire de valeurs propres complexes conjuguées qui traversent l'axe imaginaire et le type de stabilité de l'équilibre existant change avec l'apparition d'un cycle limite. Cette bifurcation est illustrée sur les figures 2.7 et 2.8.

2.5 Notions de chaos

2.5.1 Une tentative d'approche de la notion

Dans les années 1990, de nombreux livres ont été dédiés à la théorie du chaos (voir, par exemple [3, 15, 21]). En fait une tentative de définition du chaos est : *on dit qu'un système est chaotique lorsque son évolution dans le temps est très sensible aux conditions initiales et qu'il est impossible de prédire exactement dans quel état il va se trouver si l'on attend trop longtemps.*

L'atmosphère terrestre en est un exemple quotidien. Les météorologues ont en effet beaucoup de mal pour faire des prévisions convenables au delà d'une semaine

2.5. Notions de chaos

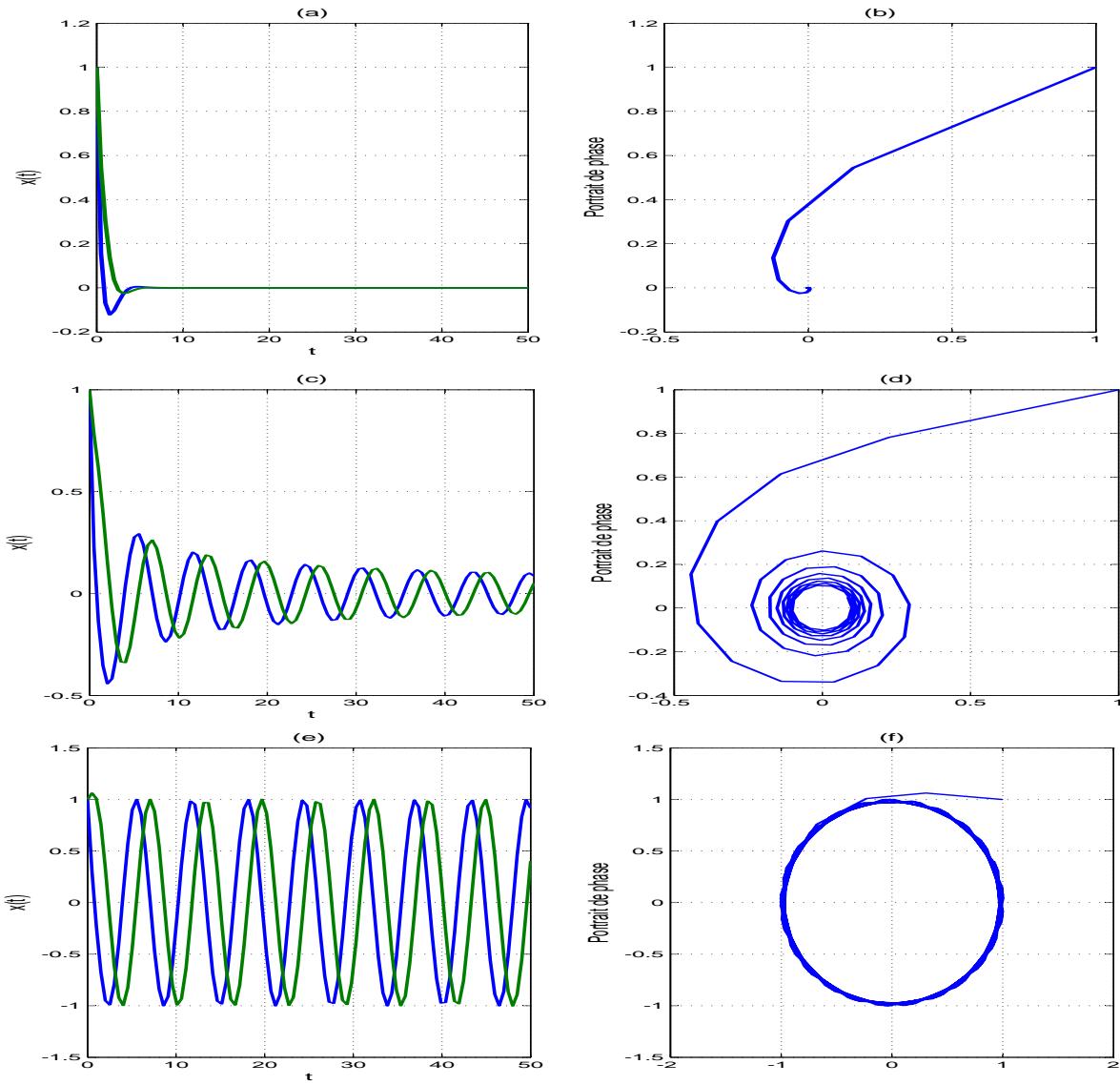


FIGURE 2.7 – Une illustration de bifurcation de Hopf pour le système différentiel $\frac{dx}{dt} = -y + x(\alpha - x^2 - y^2)$, $\frac{dy}{dt} = x + y(\alpha - x^2 - y^2)$. L'origine est un point fixe pour toutes les valeurs de α . En $\alpha = 0$, on a une bifurcation de Hopf : l'origine devient instable et il apparaît une solution périodique stable, comme on peut le voir sur le diagramme de bifurcation où l'on trace le rayon r du cercle en fonction de α . En $\alpha > 0$ la trajectoire de phase se dirige vers le point fixe à l'origine.

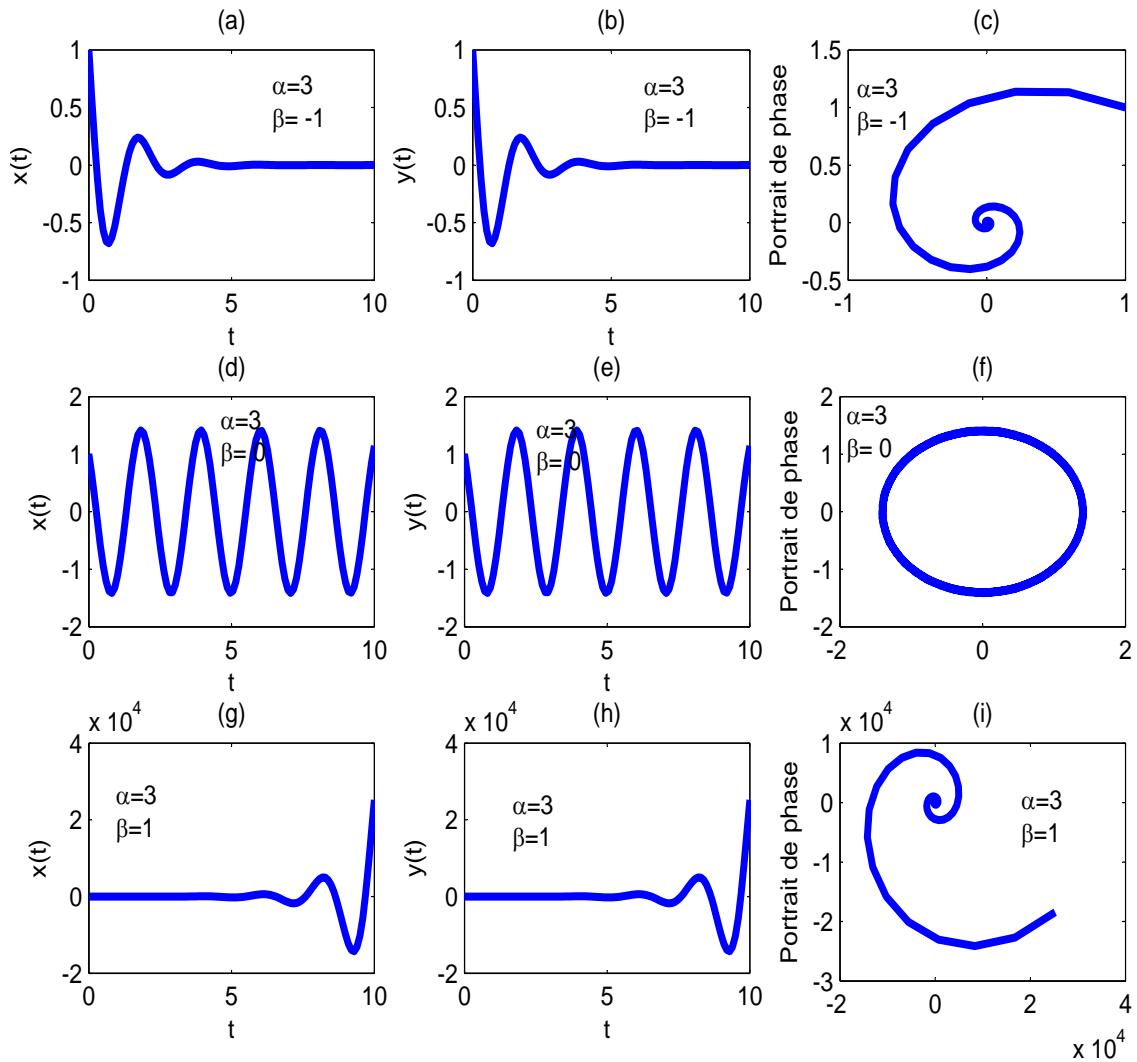


FIGURE 2.8 – Une illustration de la bifurcation de Hopf pour le système $\frac{dx}{dt} = \beta x - \alpha y$, $\frac{dy}{dt} = \alpha x + \beta y$. Lorsque $\alpha = 3$ et $\beta = -1$, (a) et (b) la trajectoire est stable au niveau de l'origine et (c) la trajectoire de phase se dirige vers le point fixe à l'origine. Lorsque $\alpha = 3$ et $\beta = 0$, (d) et (e), la trajectoire est oscillatoire donc on a une bifurcation de Hopf. (f) la trajectoire de phase est une ellipse. Lorsque $\alpha = 3$ et $\beta = 1$, (g) et (h) la trajectoire est instable et (i) la trajectoire de phase, tous les points fuient l'origine.

2.5. Notions de chaos

en dépit du fait que les équations qui gouvernent l'atmosphère soient parfaitement connues.

Pour les systèmes réguliers (non chaotiques) une petite erreur a très peu d'influence sur sa dynamique alors qu'au contraire pour les systèmes chaotiques, par définition, une petite cause peut avoir de grands effets. C'est donc au début des années 70 que le rapprochement entre les travaux de physiciens et de mathématiciens a permis la découverte de la réalité mathématique du chaos dans les systèmes physiques déterministes. La notion même de solution chaotique est difficile à formuler. Nous avons donc fait le choix de l'aborder sur la base des caractéristiques comportementales des solutions.

Un système dynamique peut présenter des solutions chaotiques instables. Celles-ci ne pouvant être ni observées ni même simulées, nous ne traiterons que des solutions chaotiques stables. Une solution chaotique a un comportement asymptotique borné. Elle n'est ni un point d'équilibre, ni une solution périodique ou même quasi périodique. Le chaos peut donc être défini par défaut pour d'autres types de solutions sachant qu'il n'existe pas de définition à la fois formelle et générale. Pratiquement, une dynamique chaotique peut être identifiée, en première analyse, par la reconnaissance des propriétés caractéristiques d'attracteurs étranges, et de sensibilité aux conditions initiales.

La plupart des systèmes chaotiques exhibent la sensibilité aux conditions initiales. *Pour deux conditions initiales arbitraires très voisines les trajectoires correspondantes divergent exponentiellement.*

Nous donnons ci - après quelques exemples d'équations chaotiques.

2.5.2 Exemples de modèles chaotiques

Nous présentons ici deux exemples typiques des systèmes chaotiques gouvernés par des équations différentielles.

Nous illustrons les solutions de ces systèmes sur les figures 2.9 et 2.10

Exemple 2.5 (Système de Lorenz)

Le système de Lorenz est un système différentiel défini par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = \sigma(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = rx - y - xz \\ \frac{dz}{dt} = xy - bz \end{array} \right.$$

où σ, r, b sont des réels positifs. Ce modèle est celui d'un écoulement fluide dont les états x, y, z représentent respectivement la vitesse de ce fluide, la différence de température verticalement et la différence de température horizontalement.

Les valeurs de σ et b sont fixées respectivement à 10 et 8/3. Le paramètre de contrôle est r . La solution triviale $x = y = z = 0$ du système correspond physiquement à un régime où le fluide est au repos et où la chaleur se transmet uniquement par diffusion moléculaire (état conductif). Pour r grand, cet équilibre est instable et il laisse la place à des régimes où le transfert de chaleur est réalisé par diffusion et par convection. Lorsque $r > r_c$, le système transite vers un régime chaotique. Toutes les trajectoires convergent vers une trajectoire chaotique : *l'attracteur étrange*. Cette sensibilité aux conditions initiales, ainsi que le chaos déterministe observé avec ce système dynamique simple ont servi de base à ce que l'on a appelé " *l'effet papillon* ". Un système chaotique est imprévisible, mais il est parfaitement décrit par des équations simples et déterministes.

La théorie du chaos décrit qualitativement les comportements à long terme des systèmes dynamiques. Dans ce cadre, on ne met pas l'accent sur la recherche de solutions précises aux équations du système dynamique, mais plutôt sur la réponse à des questions telle que : " *le système convergera - t - il vers un état stationnaire à long terme ?* Et, dans ce cas, quels sont les états stationnaires possibles ? " ou " *Le comportement à long terme du système dépend - il des conditions initiales ?*" .

2.5. Notions de chaos

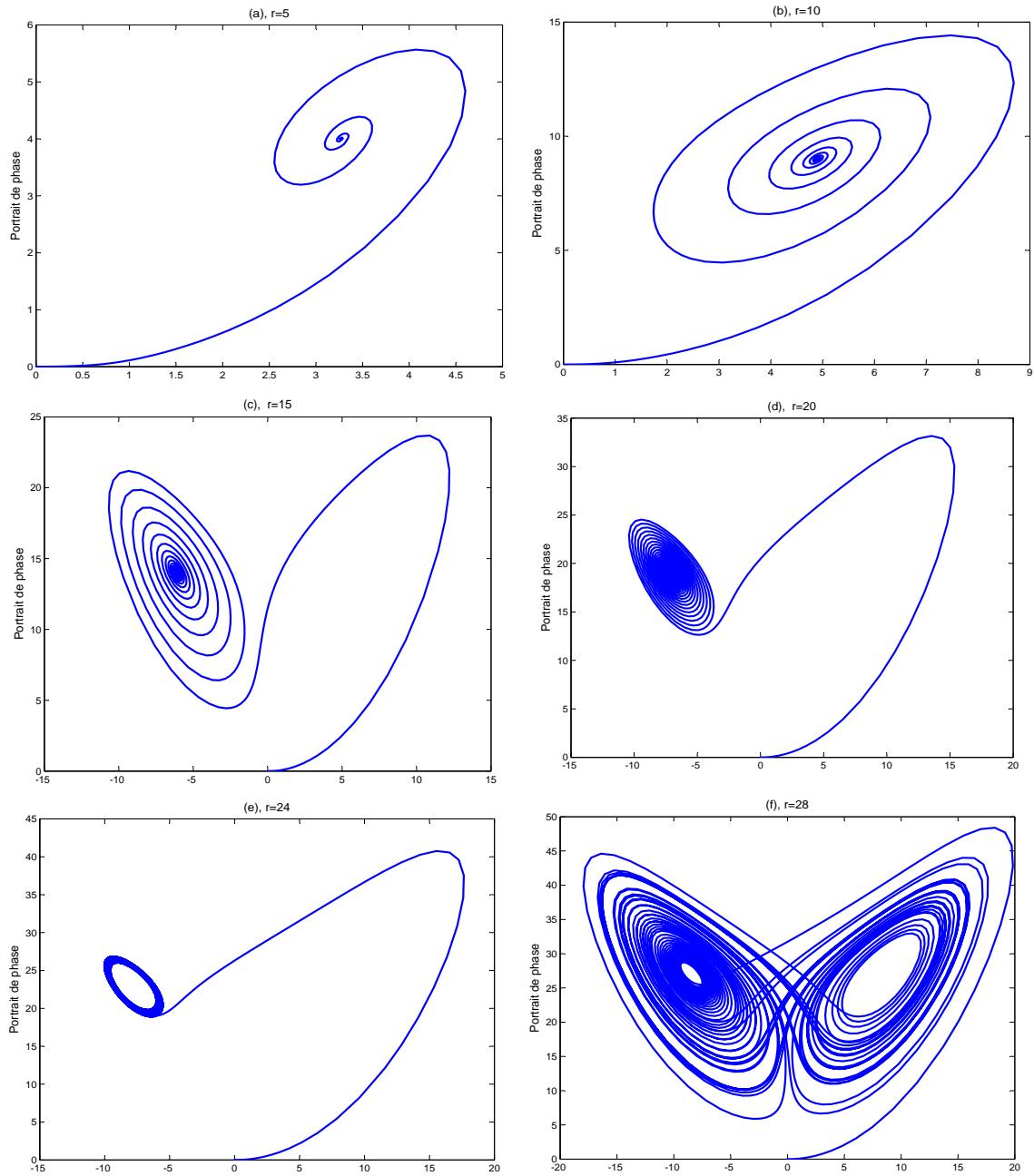


FIGURE 2.9 – Trajectoires dans l'espace des phases représentant le système de Lorenz en 2D pour différentes valeurs de r .

Exemple 2.6 (Système de Rössler)

Le système de Rössler est donné par les équations suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -y - z \\ \frac{dy}{dt} = x + ay \\ \frac{dz}{dt} = b + z(x - c) \end{cases}$$

Ces équations représentent physiquement un modèle où les états x , y et z représentent les concentrations des substances d'une réaction chimique. Les paramètres a , b et c intervenants dans le modèle sont supposés positifs.

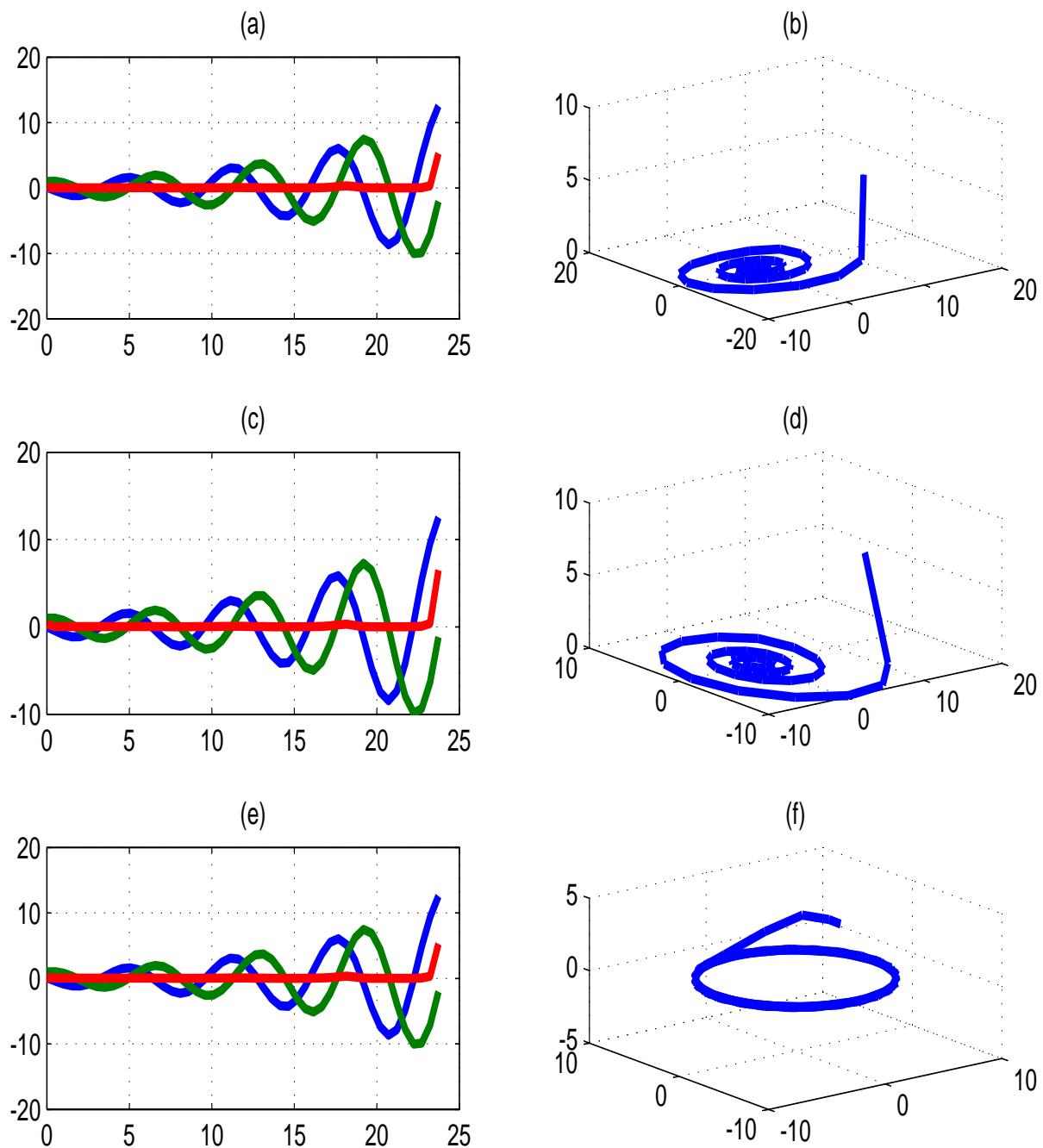


FIGURE 2.10 – Représentation du systèmes de Rössler pour différentes valeurs a, b, c .

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté quelques éléments de la théorie des systèmes dynamiques linéaires ou non linéaires. Différents types de bifurcations ont été évoqués. Parmi ces bifurcations, celle qui retiendra notre attention pour la suite de ce mémoire est la bifurcation de Hopf. Cette bifurcation est particulièrement intéressante car elle met en évidence des régions de stabilité et les solutions bifurquées sont oscillatoires. Par ailleurs, certains points de la théorie du chaos ont été brièvement évoqués. Notamment, il en découle des exemples présentés à cet effet que des systèmes différentiels en apparence simples peuvent produire des solutions chaotiques dont l'évolution à long terme est tout à fait imprévisible.

Chapitre 3

Quelques éléments de la théorie des systèmes dynamiques multi - retards

Nous donnons ici quelques notions importantes pour une étude qualitative des systèmes dynamiques multi - retards. Une attention particulièrement sera accordée aux systèmes gouvernées par des équations différentielles non linéaires. De façon précise, les aspects d'existence, d'unicité et de stabilité de solutions seront revisités dans un cadre spécifique des systèmes multi - retards.

3.1 Définition

Comme énoncé au chapitre précédent, nous ne considérons que des systèmes différentiels continus. Soit $\tau > 0$ et $x_t \in \mathcal{C}(-\tau, 0[, \mathbb{R}^n)$ tel que $x_t(\theta) = x(t + \theta)$.

Définition 3.1

Soient U un ouvert de $\mathbb{R} \times \mathcal{C}(-\tau, 0[, \mathbb{R}^n)$ et $f : U \rightarrow \mathbb{R}^d$ une fonction continue. On appelle équation différentielle fonctionnelle à retard (EDFR) sur U une relation de

la forme

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x_t). \quad (3.1)$$

Dans le cas multi - retards, cette définition peut - être généralisée en posant

$$\tau = (\tau_1, \dots, \tau_p) \quad \text{avec} \quad \tau_i > 0 \quad \forall i \text{ et}$$

$$\theta \in]-\tau_1, 0[\times \dots \times]-\tau_p, 0[\mapsto x_t(\theta) \in \mathbb{R}^{n \times p}. \quad (3.2)$$

Toutefois, dans le cadre de cette thèse, un système différentiel à retard sera formulé explicitement comme suit :

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x, x_t(\theta_1), \dots, x_t(\theta_p)) \quad (3.3)$$

avec $x_t(\theta_i) = x(t + \theta_i)$ et $\theta_i \in]-\tau_i, 0[$.

3.2 Résultats d'existence et d'unicité

Les équations différentielles à retards ont des caractéristiques qui rendent leurs analyses plus compliquées que celles des équations sans retard. Elles nécessitent plus d'informations qu'un problème analogue sans retard. Par exemple, pour l'équation différentielle

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), x(t - \tau)), \quad (3.4)$$

déterminer $\dot{x}(t_0)$, nécessite la connaissance de $x(t_0)$ et $x(t_0 - \tau)$. Ainsi, il apparaît clairement que la détermination d'une solution de (3.4) exige une information initiale sur tout l'intervalle $[t_0 - \tau, t_0]$. Il s'ensuit qu'un système différentiel à retard peut généralement être formulé comme suit.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x_t), & t \geq t_0 \\ x_{t_0} = \varphi_0 \in \mathcal{C}(]-\tau, 0[, \mathbb{R}^n) \end{cases} \quad (3.5)$$

Théorème 3.1 [32]

Supposons que la fonction f soit continue, alors pour tout $\varphi_0 \in \mathcal{C}$, le système (3.5) admet au moins une solution. De plus, si la fonction f est localement lipschitzienne par rapport à x_t alors la solution est unique.

□

Ensuite, nous ne nous intéressons pas uniquement aux équations autonomes à donnée initiale dans \mathcal{C} ,

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f(x_t), & t \geq t_0 \\ x_{t_0} = \varphi_0 \in \mathcal{C}([- \tau, 0[, \mathbb{R}^n). \end{cases} \quad (3.6)$$

On a :

Théorème 3.2 [38]

Si f est une fonction localement lipschitzienne et vérifie pour tout $\varphi_0 \in \mathcal{C}$

$$|f(\varphi)| \leq c_1 \|\varphi\| + c_2, \quad c_1, c_2 \geq 0$$

alors, le problème de Cauchy (3.6) associé admet une solution unique, définie sur l'intervalle $[-\tau, +\infty)$.

□

3.3 Cas plus général des systèmes entrées - états à retards

Comme il a été dit précédemment, très peu d'études ont été menées sur la stabilité entrée - état des systèmes à retard. Teel a été l'un des premiers à avoir formalisé ce problème dans [66] en établissant un lien entre le théorème de Razumikhin et l'approche proposée par Sontag. Par la suite, dans [58], les auteurs ont appliqué ces résultats dans le cas d'un système téléopéré avec des retards de transmission. L'application illustrée dans [58], montre parfaitement l'enjeu que représente

3.3. Cas plus général des systèmes entrées - états à retards

la généralisation de cette théorie à la classe des équations différentielles fonctionnelles. Dans cet article, les auteurs appliquent les résultats développés par Teel dans le cas des réseaux de télé opération en médecine modélisés par des systèmes non linéaires soumis à des perturbations.

Un système entrée - état à retards, schématisé sur la figure 3.1, est régit par un système de la forme

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, x_t, u_t) \\ y(t) = g(x, x_t, u_t). \end{cases} \quad (3.7)$$

Les résultats d'existence et d'unicité sont tout à fait analogues à ceux énoncés plus haut dans le cas des systèmes à retards sans entrée.

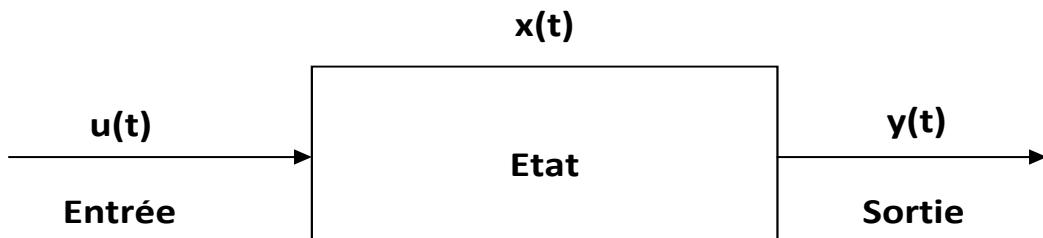


FIGURE 3.1 – Schéma fonctionnel d'un système multivariable entrée - état.

Afin de revisiter quelques propriétés de stabilité, nous considérons le système différentiel suivant

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x_t, u_t), & t \geq t_0, \\ x_{t_0} = \varphi \in \mathcal{C}(]-\tau, 0[, \mathbb{R}^n). \end{cases} \quad (3.8)$$

Pour assurer l'existence des solutions, la fonction f est supposée être continue sur $\mathbb{R}^+ \times \mathcal{C} \times \mathcal{C}$.

Proposition 3.1 [33]

Soient $t_0 \in \mathbb{R}$ et $\varphi \in \mathcal{C}_0$ donnés. On suppose que f est continue. Une fonction x est solution du problème (3.8) si et seulement si elle est solution de l'équation intégrale

$$x(t) = \varphi_0(0) + \int_{t_0}^t f(s, x_s, u_s) ds, \quad t \leq t_0; \quad x_{t_0} = \varphi_0. \quad (3.9)$$

□

3.4 Critères de stabilité

Dans l'étude des équations différentielles ordinaires et les équations différentielles à retards, on s'intéresse au problème de la stabilité des solutions stationnaires (points d'équilibre).

3.4.1 Stabilité des systèmes autonomes à retards sans entrée

Considérons l'équation à retard autonome suivante :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f(x_t), & t > t_0 \\ x_{t_0} = \varphi_0 \end{cases} \quad (3.10)$$

où $f : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonctionnelle continue. Nous savons qu'un point d'équilibre de (3.10) est une solution x_0 de l'équation $f(x) = 0$. Dans cette section, quitte à faire un changement d'inconnue, nous supposons que $x_0 = 0$.

Définition 3.2 [33]

L'origine du système (3.10) est dite stable en temps fini si :

- (i) elle est stable, et
- (ii) il existe $\delta > 0$ tel que, si $\varphi_0 \in \mathcal{C}_\delta$, alors il existe $0 \leq T(\varphi_0) < \infty$ tel que $x_t(\varphi_0) = 0$ pour tout $t \geq T(\varphi_0)$.

$$T_0(\varphi_0) = \inf\{T(\varphi_0) \geq 0 : x_t(\varphi_0) = 0, \forall t \geq T(\varphi_0)\}$$

3.4. Critères de stabilité

est une fonctionnelle appelée temps d'établissement du système (3.10).

Définition 3.3 [33]

L'origine du système (3.10) est dite :

- asymptotiquement stable si elle est stable et s'il existe $\delta_0(t_0) > 0$ tel que :

$$\|\varphi_0\|_{\mathcal{C}} < \delta_0(t_0) \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} x(t; t_0, \varphi_0) = 0,$$

- uniformément asymptotiquement stable si elle est uniformément stable et s'il existe δ_0 tel que pour $\eta > 0$, il existe un $T(\eta)$ de telle sorte que :

$$\|\varphi_0\|_{\mathcal{C}} < \varphi_0 \Rightarrow \|x(t; t_0, \varphi_0)\| < \eta, \quad \forall t \geq t_0 + T(\eta),$$

- globalement uniformément asymptotiquement stable si la condition précédente est vraie quelle que soit $\varphi_0 \in \mathcal{C}$.

Remarque 3.1

Si $x(t)$ est une solution quelconque de l'équation (3.10) alors x est stable (resp. asymptotiquement stable), si la solution $z = 0$ de l'équation

$$\dot{z}(t) = f(z_t + x_t) - f(x_t)$$

est stable (resp. asymptotiquement stable). \square

Dans le cadre des équations différentielles linéaires à retard, la stabilité et stabilité asymptotique peuvent être déterminées grâce à la localisation des racines de l'équation caractéristique.

En fait, 0 est asymptotiquement stable si et seulement si toutes les racines de la matrice $\frac{\partial f}{\partial x}\Big|_{x=0}$ sont à parties réelles négatives. S'il existe une racine de l'équation caractéristique à partie réelle strictement positive, alors la solution $x = 0$ est instable.

Remarque 3.2

Si x_0 est un point d'équilibre non nul de f et si f est continûment différentiable dans

un voisinage de x_0 , alors la stabilité du point d'équilibre x_0 est déterminée par la localisation des racines de l'équation caractéristique associée à l'équation linéarisée de (3.10) autour de x_0 . \square

3.4.2 Stabilité entrée - état des systèmes à retards

Pour un système entrée - état, la stabilité est en première approche une stabilité asymptotique globale du point d'équilibre pour une entrée nulle, et en seconde approche un état borné pour une entrée bornée [70, 71]. Dans [60], Sontag donne une définition de la stabilité entrée - état, ainsi que le lien existant entre cette stabilité et celle des systèmes retardés sans entrée. Commençons d'abord par introduire les ensembles suivants :

- Une fonction continue $\alpha : [0, a) \rightarrow [0, \infty)$, où a est un réel positif, est dite de classe \mathcal{K} si elle est strictement croissante et si $\alpha(0) = 0$. Elle sera dite de classe $\mathcal{K}\infty$ si $a = \infty$ et $\alpha(r) \rightarrow \infty$ quand $r \rightarrow \infty$.
- Une fonction continue $\beta : [0, a) \times [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ est dite de classe \mathcal{KL} si, pour r fixé, la fonction $\beta(r, .)$ est décroissante par rapport à la deuxième variable avec $\beta \rightarrow 0$ quand $s \rightarrow \infty$.

Définition 3.4 [52, 61]

Le système (3.8) est dit stable entrée - état s'il existe une fonction β de classe \mathcal{KL} et une fonction γ de classe $\mathcal{K}\infty$ telles que, quelle que soit la fonction initiale φ_0 et une entrée bornée u , la solution $x_t(t_0, \varphi_0)$ existe pour tout $t \geq t_0$ et vérifie l'inégalité

$$\|x(t; t_0, \varphi_0)\| \leq \beta(\|\varphi_0\|_C, t - t_0) + \gamma(\|u_t\|_\infty). \quad (3.11)$$

Notons que cette définition est principalement utile dans le cas des systèmes non linéaires. Il est établi (voir [61]) que dans le cas linéaire, les notions de stabilité entrée - état et stabilité asymptotique sont équivalentes.

Remarque 3.3

Comme dans le cas non retardé, cette définition peut aussi se traduire de façon équivalente sous la forme suivante :

$$\|x(t; t_0, \varphi_0)\| \leq \max[\beta(\|\varphi_0\|_{\mathcal{C}}, t - t_0), \gamma(\|u_t\|_{\infty})]. \quad (3.12)$$

□

Remarque 3.4

Cette définition implique que si $u(t) \equiv 0$, alors l'origine du système (3.8) est globalement asymptotiquement stable. L'inverse reste néanmoins faux et l'on peut s'en convaincre en considérant l'équation différentielle scalaire $\dot{x}(t) = -x(t) + u(t)x(t-1)$. Le système est, bien entendu, exponentiellement stable pour une entrée u nulle mais ne l'est plus si le système est soumis à une entrée suffisamment importante : si u est une constante supérieure à 1 les trajectoires du système divergent.

□

On a le résultat suivant.

Théorème 3.3 [34, 52]

Le point d'équilibre $x^e = 0$ du système (3.8) est :

- (i) uniformément stable si et seulement si, il existe une fonction $\alpha(\cdot)$ de classe \mathcal{K} et une constante positive c , telle que l'on ait

$$\|x_t(t_0, \varphi_0)\|_c \leq \alpha(\|\varphi_0\|_c), \quad \forall t \geq t_0, \quad \varphi_0 \in \mathcal{C},$$

- (ii) uniformément asymptotiquement stable si et seulement si, il existe une fonction $\beta(\cdot, \cdot)$ de classe \mathcal{KL} et une constante positive c telle que l'on ait

$$\|x_t(t_0, \varphi_0)\|_c < \beta(\|\varphi_0\|_c, t), \quad \forall t \geq t_0, \quad \varphi_0 \in \mathcal{C},$$

- (iii) globalement uniformément asymptotiquement stable si la condition précédente est vraie quelle que soit $\varphi_0 \in \mathcal{C}$.

3.4.3 Cas des systèmes linéaires multi - retards

Dans le cas linéaire, le système peut s'écrire sous la forme

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = A_0 X(t) + \sum_{i=1}^l A_i X(t - \tau_i) + BU(t) & t \geq 0; \\ X(t) = \psi(t), & -\tau_{\max} \leq t \leq t_0 \end{cases} \quad (3.13)$$

avec $\psi(t_0) = X_0$. Les A_i sont des matrices carrées d'ordre n et B une matrice d'ordre $n \times m$, $\tau_i \in [0, \tau_{\max}]$ est une constante représentant le $i^{\text{ème}}$ retard, $X(t) \in \mathbb{R}^n$ et $U(t) \in \mathbb{R}^m$.

On remarque aisément que toute solution de classe $C^1(0, T, \mathbb{R}^n)$ de (3.13) admet sur $[0, T]$ la représentation intégrale suivante :

$$X(t) = e^{A_0 t} X_0 + \int_{t_0}^t e^{A_0(t-s)} \left(\sum_{i=1}^l A_i X(s - \tau_i) + BU(s) \right) ds. \quad (3.14)$$

Il vient de cette expression que si la matrice A_0 est de Hurwitz alors l'état $X^e = 0$ est asymptotiquement stable. Dans toute la suite, on supposera que A_0 est de Hurwitz.

Proposition 3.2

Le système linéaire retardé (3.13) est stable entrée - état si et seulement si l'origine du système sans entrée est asymptotiquement stable.

3.4.3.1 Preuve

Sachant que la matrice A_0 est de Hurwitz, il existe deux constantes positives c et r telles que

$$\| e^{A_0 t} \| \leq ce^{-rt} \quad \forall t. \quad (3.15)$$

Considérant la représentation (3.14) de la solution on a

$$\begin{aligned} \| X(t) \| &\leq ce^{-rt} \| \varphi_0 \| + \int_{-\tau}^{t-\tau} ce^{-r(t-s)} e^{r\tau} \sum_{i=1}^l \| A_i \| \| X(s - \tau_i) \| ds + \\ &\quad \int_0^t ce^{-r(t-s)} \| B \| \| u(s) \| ds \end{aligned}$$

3.4. Critères de stabilité

Compte tenu de (3.15), on en déduit

$$\begin{aligned} \| X(t) \| &\leq ce^{-rt} \| \varphi_0 \| + \int_{-\tau}^0 ce^{-r(t-s)} e^{r\tau} \sum_{i=1}^l \| A_i \| \| x(s - \tau_i) \| ds + \\ &\quad \int_0^t ce^{-r(t-s)} e^{r\tau} \sum_{i=1}^l \| A_i \| \| x(s - \tau_i) \| ds + \int_0^t ce^{-r(t-s)} \| B \| \| u(s) \| ds \end{aligned}$$

Par suite

$$\begin{aligned} \| X(t) \| &\leq c \left(\frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{1 + \frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{r}} \right) \| \varphi_0 \| e^{-rt} + \int_0^t ce^{-r(t-s)} e^{r\tau} \sum_{i=1}^l \| A_i \| \| x(s - \tau_i) \| ds \\ &\quad + \frac{c \| B \|}{r} |u|_\infty \end{aligned}$$

En notant que $\frac{c \| B \|}{r} |u|_\infty$ est une fonction non décroissante en t et en appliquant l'inégalité de Gronwall [5] on obtient :

$$\| X(t) \| \leq c \left(\frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{1 + \frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{r}} \right) \| \varphi_0 \| e^{-rt} + \frac{c \| B \|}{r} |u|_\infty e^{\int_0^t ce^{-r(t-s)} e^{r\tau} \sum_{i=1}^l \| A_i \| ds}$$

d'où

$$\| X(t) \| \leq c \left(\frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{1 + \frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{r}} \right) \| \varphi_0 \| e^{-rt} + \frac{c \| B \|}{r} e^{\frac{ce^{r\tau} \sum_{i=1}^l \| A_i \|}{r}} |u|_\infty$$

La solution vérifie bien l'équation (3.11) avec les fonctions

$$\beta(s, t) = c \left(\frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{1 + \frac{\sum_{i=1}^l \| A_i \| e^{r\tau}}{r}} \right) \| \varphi_0 \| e^{-rt} \quad \text{et} \quad \gamma(s) = \frac{c \| B \|}{r} e^{\frac{ce^{r\tau} \sum_{i=1}^l \| A_i \|}{r}}.$$

Ce qui achève la preuve. \square

On pourra noter que ce résultat permet d'analyser de façon plus générale la stabilité des systèmes d'équations différentielles à retards.

3.5 Sur la bifurcation de Hopf pour les systèmes différentiels multi - retards

Considérons le système d' équations différentielles à retards suivant :

$$\frac{dx(t)}{dt} = f \left(x(t), x_t(\tau_1), \dots, x_t(\tau_m) \right), \quad (3.16)$$

où $x(t) \in \mathbb{R}^n$, $f : \mathbb{R}^{n(m+1)} \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction non linéaire, et les $\tau_j > 0$, $j = 1, \dots, m$. Nous définissons une solution stationnaire $x(t) \equiv x^e \in \mathbb{R}^n$ comme solution du système non linéaire

$$f \left(x^e, x^e, x^e, \dots, x^e \right) = 0. \quad (3.17)$$

La linéarisation du système (3.16) autour de cette solution permet de se ramener à un système différentiel linéaire que nous pouvons formellement écrire sous la forme.

$$\frac{dx(t)}{dt} = A_0 x(t) + \sum_{j=1}^m A_j x(t - \tau_j), \quad \tau_j > 0 \quad \forall j \quad (3.18)$$

où, en considérant f comme fonction des variables x^0, x^1, \dots, x^m ; $A_j \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est la dérivée partielle de f à x^e évaluée par rapport à $(m + 1)$ arguments :

$$A_j(t) \equiv \frac{\partial f}{\partial x^j} \left(x^e, x^e, \dots, x^e \right), \quad j = 1, \dots, m. \quad (3.19)$$

Dans le cas d'une solution stationnaire, les matrices $A_j(t) \equiv A_j$ sont constantes. En substituant la solution $x(t) = x_0 e^{\lambda t}$ dans l'équation (3.18), la matrice

$$\Delta(x^e, \lambda) = \lambda I - A_0 - \sum_{j=1}^m A_j e^{-\lambda \tau_j}$$

doit être non inversible pour assurer l'existence de solution non trivialement nulle. Ceci n'est possible que si λ est solution de l'équation caractéristique

$$p(\lambda) := \det \left(\lambda I - A_0 - \sum_{j=1}^m A_j e^{-\lambda \tau_j} \right) = 0. \quad (3.20)$$

Noter que l'équation ci - dessus est dite transcendante. Il est bien connu (voir [19, 45, 51]) que cette équation transcendante a un nombre infini de racines $\lambda \in \mathbb{C}$. Précisément, l'état stationnaire linéarisé est asymptotiquement stable si toutes les racines caractéristiques ont des parties réelles négatives, et instable si une ou plusieurs racines ont des parties réelles positives [31]. Ici, le théorème de bifurcation de Hopf énoncé au chapitre 2 s'applique en formulant les hypothèses suivantes :

i) Il existe une paire de racines conjuguées de l'équation (3.20) :

$$\lambda(\tau_1, \dots, \tau_m) = a \pm i\omega_0 \quad (3.21)$$

ii) Il existe un vecteur de paramètre retard $\tau^* = (\tau_1^*, \dots, \tau_p^*)$ tel que

$$\mathcal{R}e\lambda(\tau_1^*, \dots, \tau_m^*) = 0 \quad (3.22)$$

et

$$\left. \frac{\partial \mathcal{R}e\lambda}{\partial \tau_k} \right|_{\tau^*} \neq 0 \quad k = 1, \dots, p. \quad (3.23)$$

Sous ces deux hypothèses, en application du théorème 2.9, τ^* est un point de bifurcation de Hopf. Notre approche, voir [17] pour une discussion théorique, est de rechercher des conditions nécessaires et suffisantes pour la stabilité dans un espace de paramètres.

Le nombre de travaux réalisés pour localiser les points de bifurcation de Hopf numériquement est relativement faible par rapport à ceux réalisés pour localiser les points de bifurcation stationnaires. Compte tenu de ce qui précéde pour la détection numérique des points de bifurcation de Hopf dans le cadre de paramètre multi - retard, on doit résoudre équation

$$p(i\omega) = 0. \quad (3.24)$$

Compte tenu de la structure de p , la détection des points de bifurcation de Hopf est très difficile. Nous développons ce point au chapitre suivant en faisant d'abord un rappel sur quelques techniques numériques souvent utilisées dans le cas de un

ou deux retards. Ensuite, nous proposons une nouvelle approche permettant de généraliser la détection des points de bifurcation de Hopf dans le cas de plusieurs retards.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons fait un bref aperçu des systèmes dynamiques à retards en précisant notamment la notion de stabilité pour ces systèmes. Nous avons aussi présenté la notion de stabilité entrée - état.

Afin d'étudier l'impact des retards sur la qualité des solutions nous faisons recours à la théorie des bifurcations de Hopf. Cependant, ici, le challenge est le calcul des points de bifurcation de Hopf que nous aborderons au chapitre suivant.

Chapitre 4

Approches numériques des solutions oscillatoires de Hopf

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la bifurcation de Hopf produit des solutions oscillatoires qui constituent une transition entre les solutions stables et instables. Cependant la détermination complète des points de bifurcation pour des systèmes différentiels multi - retards est encore un sujet délicat. Il faut noter que la détermination complète des points de bifurcation permettra leur caractérisation pour mieux comprendre les phases transitoires des systèmes dynamiques nécessaires en épidémiologie.

Dans ce chapitre nous développons quelques aspects numériques de calcul des points de bifurcation de Hopf et nous présentons un algorithme pouvant mener à la généralisation complète de ces points.

4.1 L'équation caractéristique

L'étude locale de la stabilité des systèmes différentiels à retards conduit à celle d'un système de la forme

$$\frac{dx(t)}{dt} = A_0 x(t) + \sum_{j=1}^m A_j x(t - \tau_j), \quad (4.1)$$

où A_j est une matrice constante $n \times n$ pour tous les j , $0 \leq \tau_j \leq \tau$ pour tout j et τ fixé. L'équation caractéristique de ce système est alors

$$p(\lambda) := \det \left(\lambda I - A_0 - \sum_{j=1}^m A_j e^{-\lambda \tau_j} \right) = 0 \quad (4.2)$$

Définition 4.1

L'état d'équilibre x^e de (4.1) est dit absolument stable (c'est - à - dire stable asymptotiquement indépendamment des retards) si il est stable pour tous les retards $\tau_j \geq 0$. Il est dit conditionnellement stable (c'est - à - dire stable asymptotiquement dépendant des retards) si il est stable asymptotiquement pour τ_j dans certains intervalles mais non nécessairement pour tous les τ_j .

Rappelons à toute fin utile les résultats ci - après. Le résultat suivant qui a été prouvé par [58, 66] donne des conditions nécessaires et suffisantes pour la stabilité absolue de (4.1).

Théorème 4.1

Le système (4.1) est absolument stable si et seulement si

(i) $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$, $\forall \lambda$ valeur propre de $\sum_{j=0}^m A_j$

(ii) $\det \left(i\omega I - A_0 - \sum_{j=0}^m A_j e^{-i\omega \tau_j} \right) \neq 0 \quad \forall \omega.$

L'hypothèse (i) garantit que le système (4.1) avec $\tau_j = 0$ ($1 \leq j \leq m$) est stable asymptotiquement, alors que l'hypothèse (ii) assure que $i\omega$ n'est pas une racine de

l'équation (4.2). Clairement, le théorème assure qu'il ne peut y avoir de stabilité absolue si l'équation caractéristique de (4.2) admet une racine imaginaire pure. Compte tenu de (4.2), on voit bien que le théorème est particulièrement utile pour l'étude de stabilité et de bifurcation de Hopf pour des systèmes différentiels à retards. En effet, si la condition (ii) du théorème 4.1 n'est pas satisfaite alors l'équation caractéristique (4.2) admet une paire de racines imaginaires pures $\pm i\omega_0$ et le système (4.1), dans ce cas, n'est plus inconditionnellement stable mais peut être conditionnément stable. En se référant alors sur le théorème de Rouché [1, 17], la bifurcation de Hopf apparaît, c'est - à - dire, une famille de solutions périodiques bifurquées au niveau de l'état d'équilibre autour du point critique $\tau_0^* = a \pm i\omega_0$ où $\pm i\omega_0$ est racine de l'équation caractéristique (4.2).

4.2 Cas de deux retards

4.2.1 Une caractérisation géométrique

L'équation caractéristique (4.2) peut s'écrire sous la forme

$$p(\lambda; \tau_1; \tau_2) = p_0(\lambda) + p_1(\lambda)e^{-\lambda\tau_1} + p_2(\lambda)e^{-\lambda\tau_2} = 0 \quad (4.3)$$

où les $p_i(\lambda)$; $i = 0, 1, 2$, sont des polynômes. Une caractérisation complète des solutions de (4.3) n'est pas toujours possible. L'équation (4.3) peut se réécrire sous la forme

$$1 + a_1(\lambda)e^{-\lambda\tau_1} + a_2(\lambda)e^{-\lambda\tau_2} = 0 \quad (4.4)$$

où $a_i(\lambda) = \frac{p_i(\lambda)}{p_0(\lambda)}$, ($i = 1, 2$). Dans le but de déterminer les solutions bifurquées de Hopf de fréquence ω , on pose $\lambda = i\omega$ solution de (4.4). Il s'ensuit que l'on doit chercher ω tel que

$$1 + a_1(i\omega)e^{-i\omega\tau_1} + a_2(i\omega)e^{-i\omega\tau_2} = 0. \quad (4.5)$$

Ces fréquences sont naturellement fonction des paramètres retard, mais en représentant les fonctions 1 , $a_1(i\omega)e^{-i\omega\tau_1}$ et $a_2(i\omega)e^{-i\omega\tau_2}$ dans le plan complexe, on déduit

4.2. Cas de deux retards

des inégalités triangulaires :

$$|a_1(i\omega)| + |a_2(i\omega)| > 1 \quad (4.6)$$

et

$$-1 < |a_1(i\omega)| - |a_2(i\omega)| < 1. \quad (4.7)$$

La fréquence de passage de l'ensemble peut être identifiée comme l'ensemble de ω qui satisfont (4.6) et (4.7).

4.2.2 Détermination des bifurcations de Hopf sur la droite

$$\tau_2 - \tau_1 = \tau_0$$

Nous essayons ici de caractériser l'ensemble des points de bifurcation de Hopf dans le plan (τ_1, τ_2) sur une droite d'équation $\tau_2 - \tau_1 = \tau_0$ où τ_0 est un paramètre fixé. En substituant τ_2 dans (4.5), l'équation caractéristique s'écrit :

$$1 + a_1(i\omega_0)e^{-i\omega_0\tau_1} + a_2(i\omega_0)e^{-i\omega_0(\tau_1+\tau_0)} = 0$$

d'où en posant $a(i\omega_0) = a_1(i\omega_0) + a_2(i\omega_0)e^{-i\omega_0\tau_0}$ on a

$$1 + a(i\omega_0)e^{-i\omega_0\tau_1} = 0 \quad (4.8)$$

qui est une équation à un seul retard. Ici, on remarquera que la condition nécessaire d'existence des fréquences ω_0 est donnée dans le plan complexe par la courbe d'équation

$$|a(i\omega_0)| = 1. \quad (4.9)$$

Cette équation permet de caractériser les fréquences ω_0 indépendamment du retard τ . Ayant caractérisé les fréquences ω_0 , les retards critiques sont déterminés en séparant les parties réelle et imaginaire de (4.8). On obtient alors

$$1 + Re(a) \cos \omega_0 \tau_1 + Im(a) \sin \omega_0 \tau_1 = 0$$

$$-Re(a) \sin \omega_0 \tau_1 + Im(a) \cos \omega_0 \tau_1 = 0$$

De la deuxième équation on tire

$$\frac{\sin \omega_0 \tau_1}{\cos \omega_0 \tau_1} = \frac{Im(a)}{Re(a)} \quad (4.10)$$

d'où, en posant $\psi(\omega_0) = \frac{Im(a)}{Re(a)}$, il est facile de déduire le retard critique

$$\tau_1^* = \frac{\arctan(\psi(\omega_0))}{\omega_0} + \frac{k\pi}{\omega_0}, \quad (k \in \mathbb{Z}). \quad (4.11)$$

Ainsi le diagramme de bifurcation est donné sur la figure 4.1 ci - après.

Remarquons que les points de bifurcation auraient pu être déterminés sur une courbe quelconque en posant, par exemple, $\tau_2 = g(\tau_1)$. Mais dans ces conditions, les simplifications permettant de déterminer explicitement ne sont plus possibles. Dans ce cas le seul recours est de procéder par des méthodes numériques. Cependant une question pourrait se poser sur la justification du choix de la courbe.

4.3 Un algorithme plus général : cas de plusieurs retards

Nous proposons ici une nouvelle approche de calcul des points de bifurcation. Cette approche est basée sur une transformation réductrice qui avait déjà été utilisée pour l'optimisation globale des fonctions à plusieurs variables et qui est basée sur la notion des courbes α -dense [12]. Commençons d'abord par donner cette définition.

Définition 4.2

Une courbe définie par :

$h : [0, M] \rightarrow \prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$ est dite α -dense dans $\prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$ si :

$\forall \omega \in \prod_{i=1}^n [x_i, y_i], \exists \theta \in [0, M]$ tel que : $d(\omega, h(\theta)) \leq \alpha$

où d est la distance euclidienne dans \mathbb{R}^n , M et α des constantes positives.

α est appelé paramètre de densification.

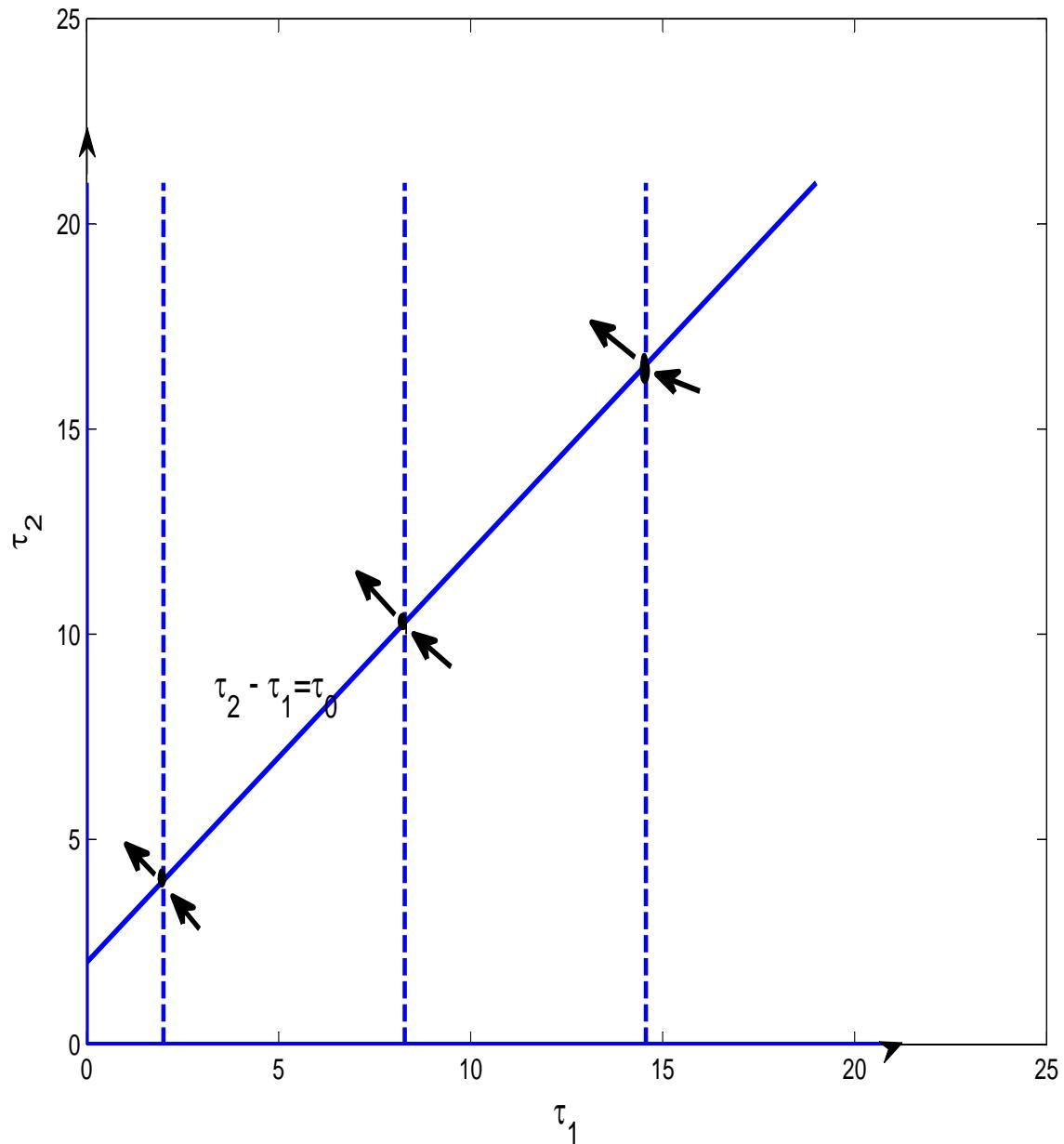


FIGURE 4.1 – Diagramme de bifurcation représentant les points de bifurcation sur la droite d'équation $\tau_2 - \tau_1 = \tau_0$, τ_0 fixé arbitrairement. Les directions de bifurcation de la stabilité vers l'instabilité sont représentées par les flèches.

4.3. Un algorithme plus général : cas de plusieurs retards

La généralisation de ce résultat dans \mathbb{R}^d ($d > 2$) peut se faire facilement en itérant le processus. Considérons trois variables τ_1, τ_2, τ_3 dans \mathbb{R}^3 , on a

$$\tau_1 = a\theta_1 \cos \theta_1, \quad \tau_2 = a\theta_1 \sin \theta_1, \quad \tau_3 = \tau_3. \quad (4.12)$$

En reliant θ_1 et τ_3 par une seconde spirale d'Archimède : $\theta_1 = a\theta \cos \theta$ et $\tau_3 = a\theta \sin \theta$, on obtient

$$\tau_1 = a^2\theta \cos \theta \cos(a\theta \cos \theta), \quad \tau_2 = a^2\theta \cos \theta \sin(a\theta \cos \theta), \quad \tau_3 = a\theta \sin \theta \quad (4.13)$$

Pour déterminer les points de bifurcation de Hopf, on cherche les racines imaginaires pures $\lambda = \pm i\omega$. Cela revient à déterminer ω , un réel positif, tel que $P(i\omega) = 0$. En posant $F(\omega, \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_m) = Re(p(i\omega))$ et $G(\omega, \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_m) = Im(p(i\omega))$ respectivement les parties réelle et imaginaire de $p(i\omega)$, les paramètres de bifurcation sont obtenus en résolvant

$$F(\omega, \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_m) = 0 \quad \text{et} \quad G(\omega, \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_m) = 0. \quad (4.14)$$

Sous certaines hypothèses de régularité sur les fonctions F et G , il existe un point $\tau^* = (\tau_1^*, \dots, \tau_m^*)$ et un réel $\omega^* = \omega^*(\tau_1^*, \dots, \tau_m^*)$ tel que $\lambda^* = i\omega^*$ soit solution de l'équation (4.2).

Soit maintenant, pour un $\epsilon > 0$ fixé, h_ϵ une courbe ϵ -dense et nous posons

$$F_\epsilon(\omega, \theta) = F(\omega, h_\epsilon(\theta)) \quad \text{et} \quad G_\epsilon(\omega, \theta) = G(\omega, h_\epsilon(\theta)). \quad (4.15)$$

Supposons qu'il existe θ^* et $\omega_\epsilon^* = \omega_\epsilon^*(\theta^*)$ un couple de solutions du système suivant

$$F_\epsilon(\omega, \theta) = 0 \quad \text{et} \quad G_\epsilon(\omega, \theta) = 0. \quad (4.16)$$

Le point $(\omega_\epsilon^*, h_\epsilon(\theta_\epsilon^*))$ est évidemment une solution du système (4.15) dans lequel $h_\epsilon(\theta_\epsilon^*)$ est un point de bifurcation qui dépend asymptotiquement du paramètre ϵ . Notons que le système (4.16) a moins de variables que le système (4.15) et peut donc être plus facilement traité numériquement. En d'autres termes, une caractérisation de l'espace de bifurcation peut être fait si les propriétés des courbes h_ϵ sont connues.

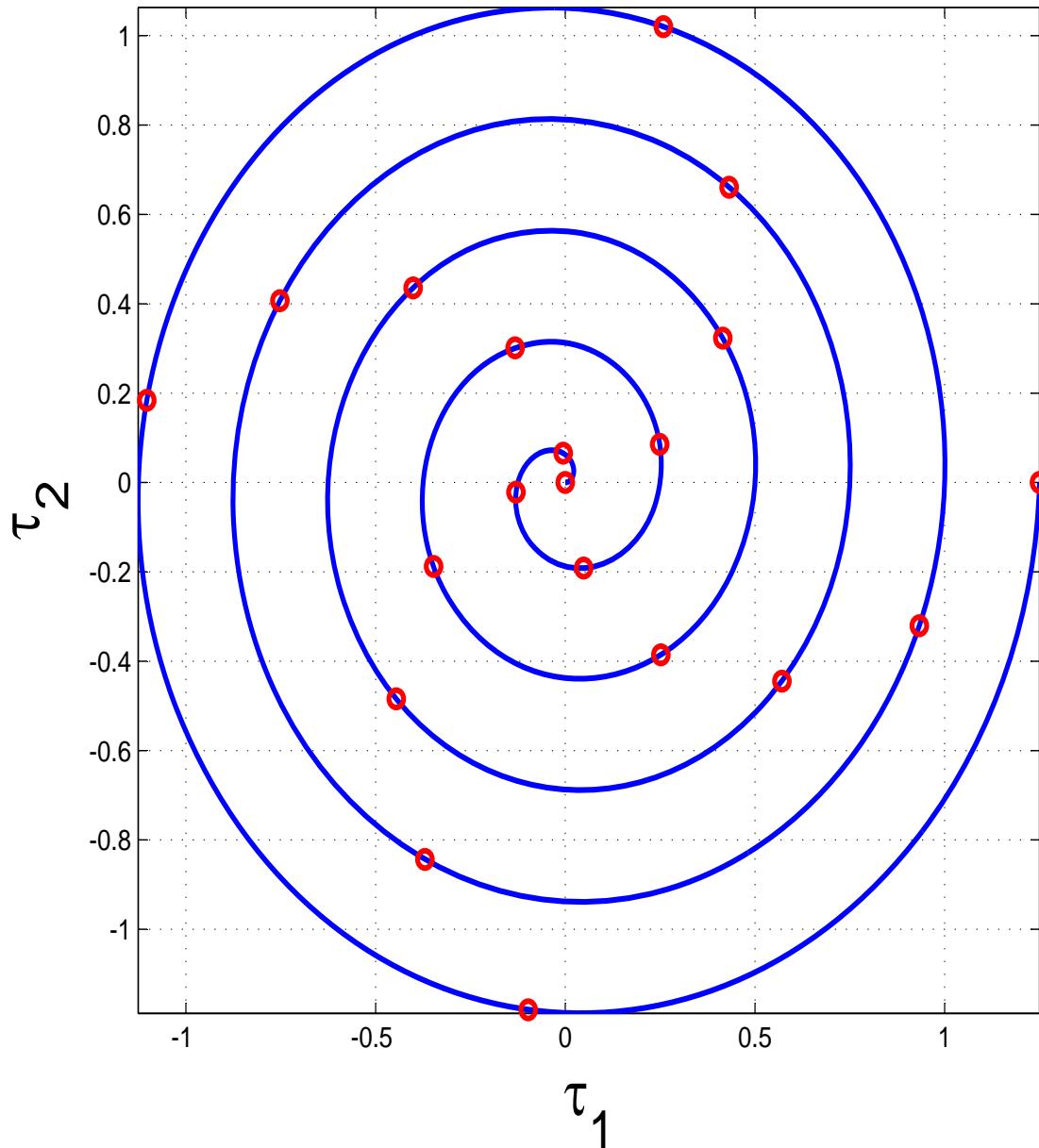


FIGURE 4.2 – Un exemple d'un diagramme de bifurcation sur une courbe ε - dense dans le cas de deux retards.

4.4. Un exemple

Les figures 4.2 et 4.3 ci - après nous donne un exemple de diagramme de bifurcation sur une courbe ε - dense pour un système à deux et trois retards. Notamment ce concept permet d'aborder des systèmes à plusieurs retards. Nous donnons ici un schéma algorithmique de calcul des points de bifurcation pour des systèmes multi - retards.

1. Posons $\varepsilon > 0$, et définissons h_ε vérifiant (4.12) et (4.13) ;

2. Définissons les fonctions F et G en posant

$$F(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = \operatorname{Re}(p(i\omega)) \quad \text{et} \quad G(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = \operatorname{Im}(p(i\omega));$$

3. Définissons F_ε et G_ε vérifiant la relation (4.15) ;

4. Déterminons $(\omega_\varepsilon^*, \theta_\varepsilon^*)$ solution du système (4.16) ;

5. Posons $\tau_\varepsilon^* = h_\varepsilon(\theta_\varepsilon^*)$ est un point de bifurcation.

Il faut noter que l'étape 4 peut être faite en utilisant toutes méthodes itératives existantes. Pour ce faire, il est nécessaire de définir des valeurs de départ des paramètres ω et θ , pour la résolution du système (4.16).

4.4 Un exemple

Pour illustrer le schéma numérique présenté ci - dessus, nous considérons l'exemple ci - après. Pour résoudre le système non linéaire (4.16), on utilise la fonction intégrée "fsolve" de matlab. Pour cet exemple illustratif, nous avons choisi $\varepsilon = 0.9$ comme paramètre d'approximation.

$\omega_0 = 1$ et $\theta_0 = 1.17$ comme valeurs initiale de résolution en Matlab.

Considérons le système

$$\dot{x}(t) = A_0x(t) + A_1x(t - \tau_1) + A_2x(t - \tau_2) \quad (4.17)$$

avec

$$A_0 = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}, \quad A_1 = \begin{pmatrix} -2 & 1 \\ -2 & 0 \end{pmatrix}, \quad A_2 = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ -2 & 0 \end{pmatrix}$$

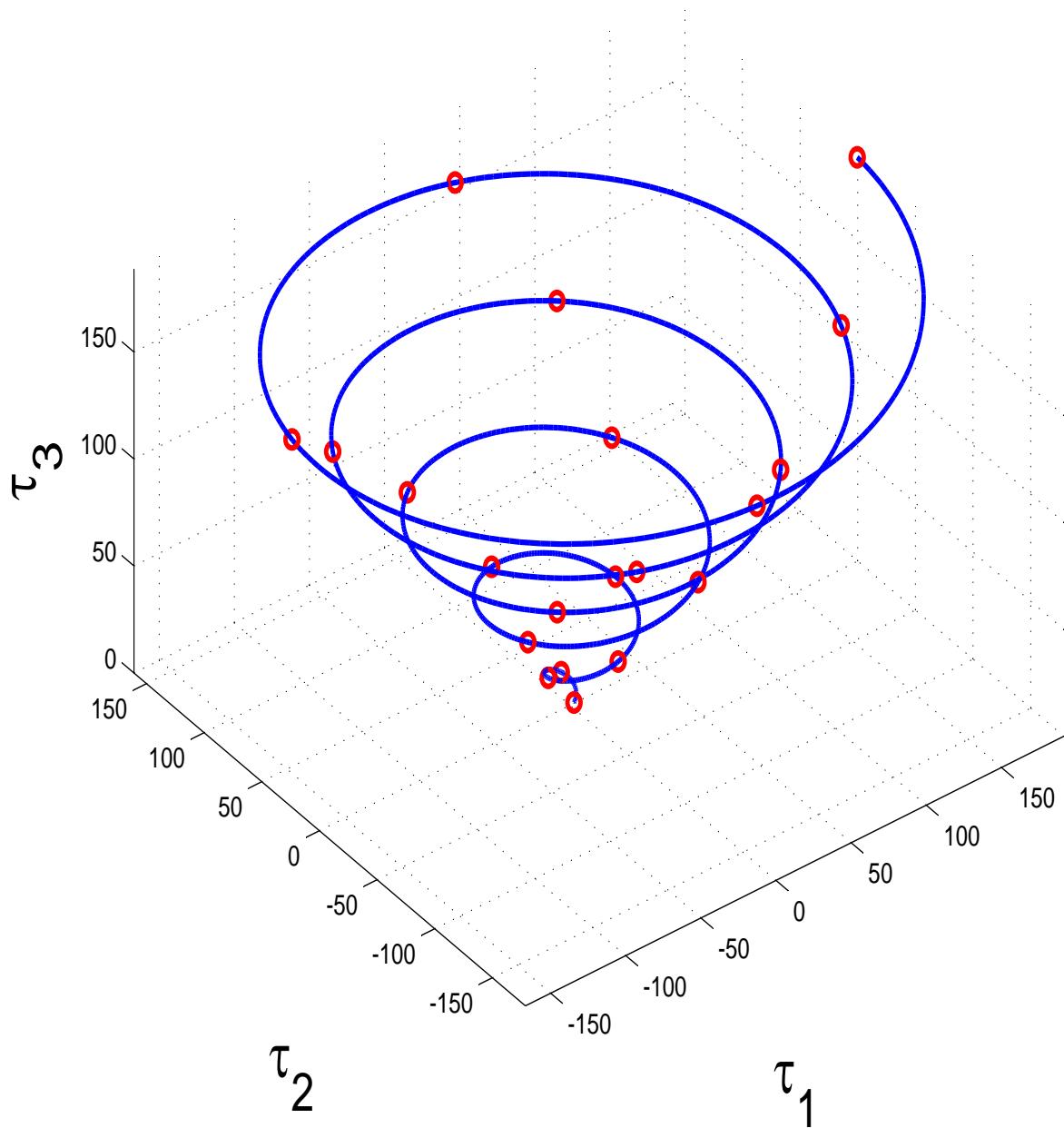


FIGURE 4.3 – Un exemple d'un diagramme de bifurcation sur une courbe ε - dense dans le cas de trois retards.

4.4. Un exemple

L'équation caractéristique de (4.17) est de la forme suivante :

$$P(\lambda) = \lambda^2 - 3e^{-\lambda\tau_1} - 2e^{-\lambda\tau_2} + 2\lambda e^{-\lambda\tau_1} + \lambda e^{-\lambda\tau_2} + 2e^{-2\lambda\tau_1} + 2e^{-2\lambda\tau_2} + 4e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} - 1 = 0. \quad (4.18)$$

C'est une équation transcendante. En se servant de l'algorithme présenté ci-dessus on obtient le point de bifurcation $\omega^* = 1.3011$, $\tau_1^* = 0.3884$, $\tau_2^* = 0.266$. La solution du système (4.17) correspondante est représentée sur la figure 4.4.

4.4. Un exemple

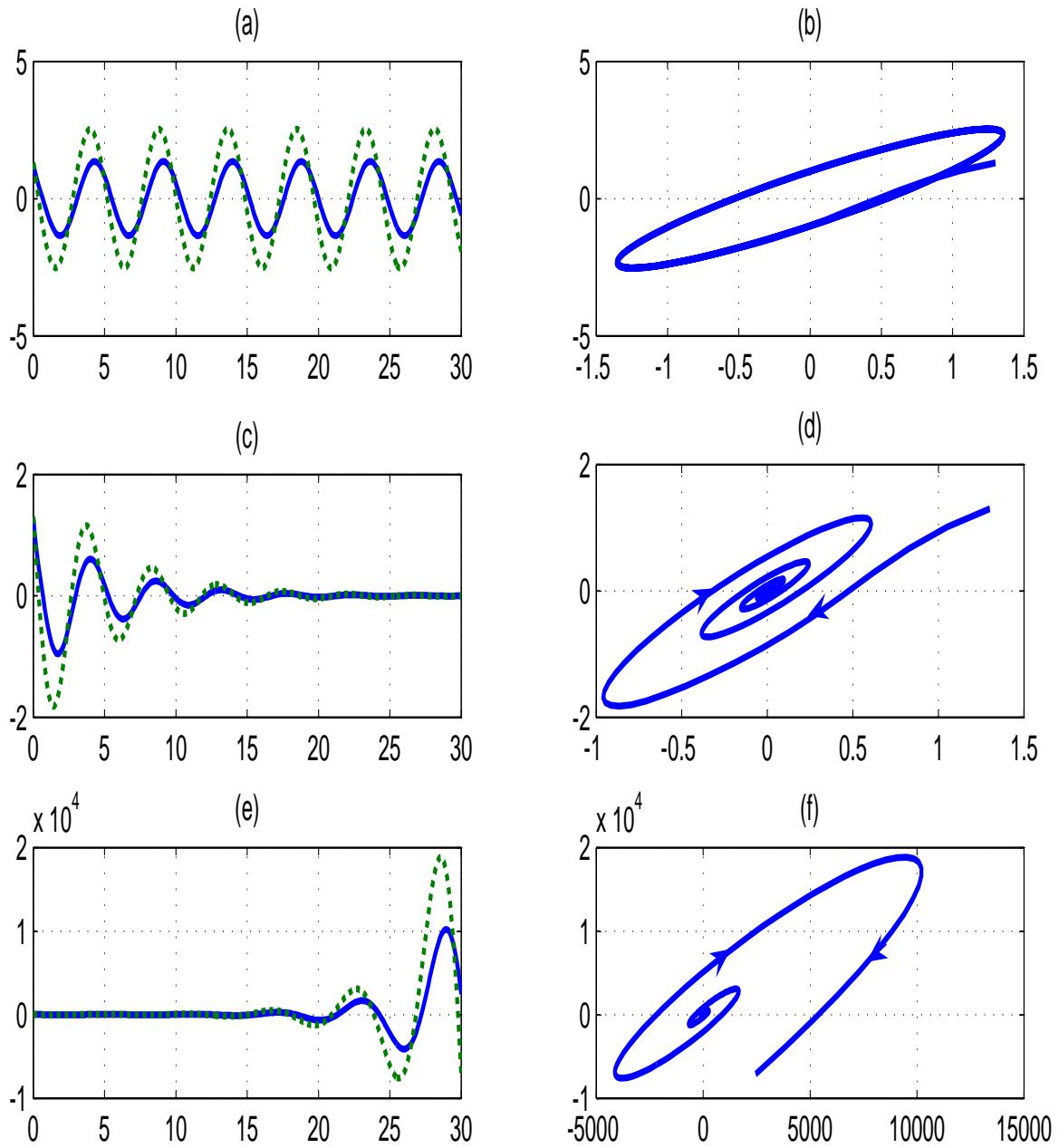


FIGURE 4.4 – Représentation de la trajectoire de solution pour l'exemple à partir de l'état initial $x(0) = (1.301, 1.3)$. Pour toutes les figures, sur le côté gauche, la première composante de $x(t)$ est représentée par la ligne en trait plein, tandis que la seconde est représentée par la ligne en pointillée. La trajectoire de bifurcation et le portrait de phase sont représentés dans les figures (a) et (b). Les figures (c) et (d) représentent le cas de stabilité. Les figures (e) et (f) illustrent le cas d'instabilité .

Conclusion

Nous avons mis en place un algorithme efficace qui détermine les points de bifurcation de Hopf d'un système d'équations différentielles multi - retards. L'approche numérique semble être une approche intéressante et un outil puissant pour traiter ce type de problèmes. Il faut noter que l'utilisation de la notion des courbes ε - denses est une originalité qui a permis convergence numérique de l'algorithme.

Chapitre 5

Application à un problème d'épidémiologie

Ce chapitre est consacré à l'étude d'un cas pratique. L'objectif visé est la validation des résultats théoriques et numériques présentés aux chapitres précédents. A cet effet, nous nous proposons d'effectuer des simulations numériques pour un modèle épidémiologique décrivant la dynamique du VIH/SIDA. En fait, le but recherché ici est l'analyse de l'impact des paramètres retards sur la dynamique transitoire du VIH/SIDA des états stables vers des états instables.

Plusieurs modèles ont été proposés pour décrire la dynamique de transmission des maladies infectieuses (voir [20, 26, 50, 67] par exemple). Dans [14, 23], les auteurs proposent une étude des modèles SI-SIR pour décrire une dynamique de transmission dans laquelle la population humaine est supposée constante. Dans [24], l'auteur n'utilise pas un taux d'infection classique dans la transmission de l'infection, seule la stabilité globale de l'équilibre endémique est traitée. Nous nous intéressons, ici, plutôt à un problème de l'évolution de l'état des sujets atteints du VIH/SIDA soumis ou non à un traitement thérapeutique.

5.1 Paramètres déterminants de la dynamique du VIH/SIDA

Afin de mieux analyser notre approche dans le cadre de l'infection du VIH/SIDA, nous décrivons dans cette section quelques paramètres expliquant l'évolution du virus dans l'organisme.

5.1.1 Le système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble structuré d'éléments (cellules, molécules, ...) qui ont pour charge la défense de l'organisme contre différents agents nuisibles (virus, bactéries, parasites ...). Une réponse immunitaire est une réaction du système suite à une agression de l'organisme et qui s'exprime principalement par des actions des cellules lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ qui sont des catégories de globules blancs.

5.1.1.1 Les lymphocytes T $CD4^+$

Les lymphocyte $CD4^+$ ($T4$) ou T_H (helper) (le T pour Thymus¹) jouent un rôle important dans la réaction immunitaire car elles sont responsables de la coordination et de l'activation des autres agents T8, des macrophages, ou la production des cytokine² par exemple. Elles sont produites par le thymus, et comme leur nom l'indique (helper), elles aident à activer la réaction immunologique en présence du VIH. Lorsque le virus est aperçu par les cellules $CD4^+$, ces dernières entrent en prolifération et, selon l'environnement dans lequel elles se trouvent, elles déclenchent :

- une immunité à *médiation humorale* par la production des anticorps,
- et une immunité à *médiation cellulaire* qui stimule les cellules $CD8^+$ dont le rôle est la destruction des cellules infectées.

1. Organe du système immunitaire responsable de la production des lymphocytes T .

2. Hormones du système immunitaire qui stimulent les cellules de la réponse immunitaire.

5.1. Paramètres déterminants de la dynamique du VIH/SIDA

Les cellules T_H considérées comme la clé de la réaction immunitaire sont cibles de l'infection par le virus VIH qui les considère comme un environnement adéquat pour accomplir son cycle de prolifération. Leur destruction par le VIH paralyse la défense immunitaire de sa source [53].

5.1.1.2 Les lymphocytes T $CD8^+$

Les cellules lymphocytes T $CD8^+$ contiennent une protéine $CD8$ sur leurs membranes, appelée également CTL pour leur pouvoir toxique. Quand une cellule $CD4^+$ est infectée par le VIH, elle présente sur sa membrane un antigène particulier. Ce dernier sera considéré comme un signal d'activation des cellules $CD8$ dites naïves qui deviennent actives.

5.1.2 Le virus de l'immunodéficience humain (VIH)

C'est un rétrovirus qui détruit le système immunitaire humain en infectant les cellules $CD4$ qui activent la défense de l'organisme et conduit lentement et après une longue période d'incubation au Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) qui est la complication la plus dangereuse de l'infection par le VIH où le système immunitaire atteint un état affaibli et devient cible des différentes maladies opportunistes.

Contrairement aux différents organismes cellulaires vivants constitués d'ADN³, le VIH appartient aux rétrovirus c'est - à - dire il est constitué d'un simple brin d'ARN⁴ en double exemplaires, plus des protéines nécessaires à sa réPLICATION.

3. ADN : Acide désoxyribonucléique. Elle constitue la molécule support de l'information génétique héréditaire.

4. ARN : Acide ribonucléique. Ce sont des molécules constituées par l'assemblage de ribonucléotides, qui possèdent de très nombreuses fonctions dans la cellule.

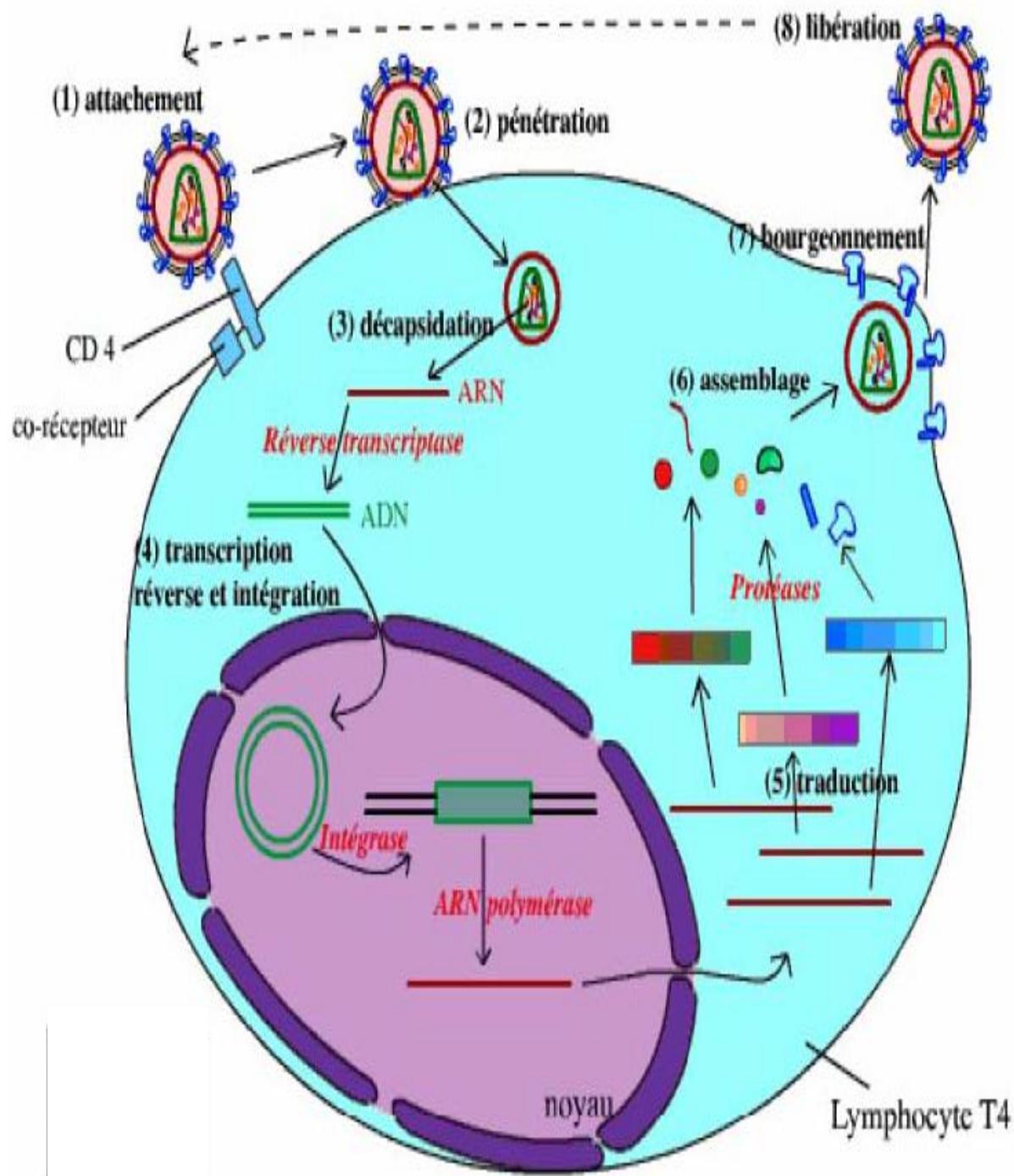


FIGURE 5.1 – Une présentation du cycle du VIH dans l'organisme.

5.2 Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

Il existe dans la littérature beaucoup de modèles mathématiques qui cherchent à donner une caractérisation de la dynamique de l'infection au VIH lors une thérapie. Plusieurs chercheurs ont tenté d'utiliser ces modèles pour estimer le temps nécessaire de l'éradication du virus. Ces prévisions impliquent des périodes qui s'étendent au-delà de ce qui est approprié pour l'approximation de la dynamique non linéaire par un modèle linéaire. Dans [9], les auteurs soutiennent que des modèles non linéaires plus complexes sont nécessaires pour décrire avec précision à long terme la décroissance virale. Des efforts récents [6] avec des données *in vitro* suggèrent l'importance de la modélisation des retards distribués avec une certaine prudence. L'incorporation de ceux-ci dans les modèles peut conduire à des meilleures estimations de la durée de vie du virus détectée sur des patients subissant une multi-thérapie.

5.2.1 Variables du modèle

Le modèle que nous nous proposons d'étudier a été élaboré d'une part par Callaway et Perelson [11], et d'autre part, par Bonhoeffer [9] qui y a ajouté un compartiment qui décrit la dynamique de la réponse immunitaire. Il décrit l'évolution de l'infection VIH dans l'organisme dans le cadre d'un traitement thérapeutique. Le diagramme compartimental permettant de générer les équations du modèle est présenté sur la Figure 5.2. Les éléments déterminants de cette schématisation sont :

- Les cellules cibles non infectées de type 1 produites par le thymus. Ces cellules possèdent sur leurs membranes une protéine $CD4^+$ qui permet de reconnaître la présence d'un antigène (virus) dans l'organisme ;
- les cellules cibles non infectées de type 2 appelées aussi macrophages. Ces cellules sont produites par la moelle osseuse qui sert à la destruction des cellules

5.2. Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

infectées ;

- la réponse immunitaire qui est la mise en route des deux types des cellules infectées ;
- les cellules de type 1 infectées ;
- les cellules de type 2 infectées ;
- les virus (virion infectieux) libres, car le patient prend des inhibiteurs qui vont empêcher certains virus d'agir ;
- les virus non infectieux ;
- le facteur de traitement dû à la prise des inhibiteurs *RTI* (médicaments empêchant les infectées de se répliquer en virions) ;
- le facteur de traitement dû à la prise des inhibiteurs *PI* (médicaments empêchant les virions de devenir infectieux).

Ce modèle qui prend en compte ces 9 facteurs permet de comprendre les échanges entre les compartiments des cellules non infectées, virus, cellules infectées et réponse immunitaire. Les variables explicatives intervenant dans ce modèle sont :

- $T_1(t)$: Concentration des cellules cibles T_1 ;
- $T_2(t)$: Concentration des cellules cibles T_2 ;
- $T_1^*(t)$: Concentration des cellules infectées T_1 ;
- $T_2^*(t)$: Concentration des cellules infectées T_2 ;
- $V_I(t)$: Concentration des virus infectieux ;
- $V_{NI}(t)$: Concentration des virus non encore infectieux ;
- $E(t)$: Concentration des cellules constituant la réponse immunitaire.

5.2. Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

Paramètres	Description
λ_1	Le taux de production de cellules cibles de type 1
d_1	Le taux de mortalité de cellules cibles de type 1
ϵ	L'efficacité des traitements de la population 1
k_1	Le taux d'infection de la population 1
λ_2	Le taux de production de cellules cibles de type 2
d_2	Le taux de mortalité de cellules cibles de type 2
f	Réduction de l'efficacité du traitement dans la population 2
k_2	Le taux d'infection de la population 2
δ	Le taux de mortalité des cellules infectées
m_1	Le taux de clairance immunitaire induite par la population 1
m_2	Le taux de clairance immunitaire induite par la population 2
N_T	Virions produits par cellules infectées
c	Le taux de mortalité naturelle par le virus
ρ_1	Nombre moyen de virions infectieux de cellules de type 1
ρ_2	Nombre moyen de virions infectieux de cellules de type 2
λ_E	le taux de production immunitaire effectrice
b_E	Le taux de natalité maximale pour effecteurs du systèmes immunitaire
K_b	Le taux de naissance pour effecteur immunitaire
d_E	Le taux de mortalité maximale pour effecteurs du système immunitaire
K_d	Le taux de mortalité pour effecteur immunitaire
δ_E	Le taux de mortalité naturelle pour les effecteurs du système immunitaire

TABLE 5.1 – Paramètres du modèle.

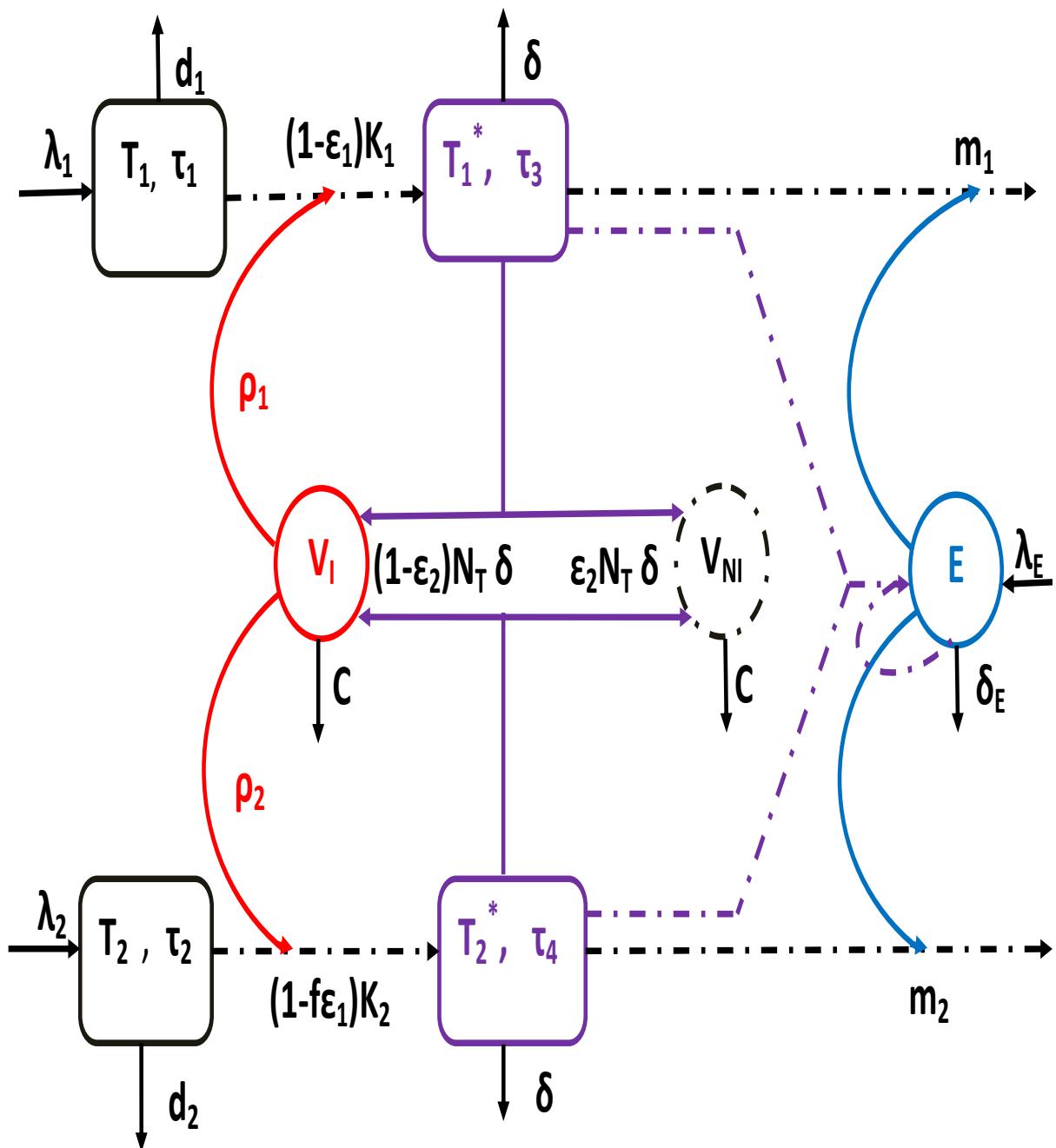


FIGURE 5.2 – Un modèle compartimental présentant la dynamique des échanges lors d'une infection VIH ainsi que les directions de contrôle médicamenteux.

5.2.2 Dérivation des équations du modèle sans retard

On fait l'hypothèse que deux types de médicament ont un effet de contrôle. On admet alors que le contrôle de la quantité de médicament RTI ⁵ dans le sang est décrit par

$$\bar{\varepsilon}_1(t) = \varepsilon_1 u(t), \quad \varepsilon_1 \in [0, 1] \quad (5.1)$$

et celle des médicaments PI ⁶ par

$$\bar{\varepsilon}_2(t) = \varepsilon_2 u(t), \quad \varepsilon_2 \in [0, 1] \quad (5.2)$$

où $u(t)$ est une fonction de contrôle. Compte tenu des échanges entre compartiments (figure 5.2), les équations décrivant les variations des concentrations des cellules cibles T_i ($i = 1, 2$) dans le sang peuvent être exprimées par

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_1 - d_1 T_1 - (1 - \bar{\varepsilon}_1(t))k_1 V_I T_1, \quad (5.3)$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \lambda_2 - d_2 T_2 - (1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))k_2 V_I T_2, \quad (5.4)$$

où

- λ_1 (resp. λ_2) est le taux de production des cellules $T_1(CD4^+)$ (resp. T_2 (macrophage)) par jour ;
- d_1 (resp. d_2) désigne le taux de mortalité naturelle des cellules T_1 (resp. T_2) par jour ;
- k_1 (resp. k_2) est le taux avec lequel les virus infectieux attaquent les cellules T_1 (resp. T_2).

Les effets du médicament se mesurent alors par les facteurs $1 - \bar{\varepsilon}_1(t)$ et $1 - f\bar{\varepsilon}_1(t)$.

Par contre les variations des concentrations des cellules T_1 (resp. T_2) infectées dans

5. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse, enzyme responsable de la multiplication des gènes vitaux dans les cellules sanguines.
 6. Les inhibiteurs de la protéase, qui participe à la finition des virus produits par les cellules infectées.

5.2. Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

le sang sont exprimées par

$$\frac{dT_1^*}{dt} = (1 - \bar{\varepsilon}_1(t))k_1 V_I T_1 - \delta T_1^* - m_1 E T_1^*, \quad (5.5)$$

$$\frac{dT_2^*}{dt} = (1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))k_2 V_I T_2 - \delta T_2^* - m_2 E T_2^*, \quad f \in [0, 1], \quad (5.6)$$

où m_1 (resp. m_2) représente le taux de mortalité journalier des cellules T_1 (resp. T_2) infectées dû à leur destruction par les macrophages et δ désigne le taux de mortalité naturelle des cellules infectées. La concentration des virus infectieux dans le sang est décrite par

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \bar{\varepsilon}_2(t))10^3 N_T \delta(T_1^* + T_2^*) - c V_I - [(1 - \bar{\varepsilon}_1(t))\rho_1 10^3 k_1 T_1 + (1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))\rho_2 10^3 k_2 T_2] V_I, \quad (5.7)$$

où N_T désigne le taux de productivité des virus par les cellules T_1 et T_2 infectées, c le taux de mortalité naturelle journalier des virus infectieux, ρ_1 caractérise la capacité d'anti-rétroviraux empêchant la réplication des cellules T_1^* et ρ_2 représente le coefficient avec lequel la RTI empêche la replication en virions des cellules T_2^* . Dans l'équation (5.7), 10^3 a été introduit pour convertir les microlitres en millilitres car l'unité de charge virale est la copie par millilitre. La variation des virus non infectieux est quant à elle décrite par l'équation suivante

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \bar{\varepsilon}_2(t)10^3 N_T \delta(T_1^* + T_2^*) - c V_{NI}. \quad (5.8)$$

La description de la réponse immunitaire est donnée par l'équation

$$\frac{dE}{dt} = \lambda_E + \frac{b_E(T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_b} E - \frac{d_E(T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_d} E - \delta_E E \quad (5.9)$$

où λ_E est le taux de production naturelle des cellules qui constituent la réponse immunitaire par jour, b_E désigne le taux de production des cellules qui composent la réponse immunitaire due à la prolifération des cellules T_1^* et T_2^* ; d_E représente le taux d'élimination des cellules constituant la réponse immunitaire, δ_E le taux de mortalité naturelle des cellules de la réponse immunitaire. K_b représente la constante de saturation pour la naissance effectrice immunisée tandis que K_d désigne la constante

5.2. Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

de saturation pour la mort effectrice immunisée.

Si on désigne par $X^e = (T_1^e, T_2^e, T_1^{*,e}, T_2^{*,e}, V_I^e, V_{NI}^e, E^e)^T$ l'état d'équilibre, alors compte tenu des équations du système, on a

$$\lambda_1 - d_1 T_1^e - k_1 V_I^e T_1^e = 0 \quad (5.10)$$

$$\lambda_2 - d_2 T_2^e - k_2 V_I^e T_2^e = 0 \quad (5.11)$$

$$k_1 V_I^e T_1^e - \delta T_1^{*,e} - m_1 E^e T_1^{*,e} = 0 \quad (5.12)$$

$$k_2 V_I^e T_2^e - \delta T_2^{*,e} - m_2 E^e T_2^{*,e} = 0 \quad (5.13)$$

$$N_T \delta 10^3 (T_1^{*,e} + T_2^{*,e}) - c V_I^e - [\rho_1 10^3 k_1 T_1^e + \rho_2 10^3 k_2 T_2^e] V_I^e = 0 \quad (5.14)$$

$$10^3 N_T \delta (T_1^{*,e} + T_2^{*,e}) - c V_{NI}^e = 0 \quad (5.15)$$

$$\lambda_E + \frac{b_E(T_1^{*,e} + T_2^{*,e})}{(T_1^{*,e} + T_2^{*,e}) + K_b} E^e - \frac{d_E(T_1^{*,e} + T_2^{*,e})}{(T_1^{*,e} + T_2^{*,e}) + K_d} E^e - \delta_E E^e = 0. \quad (5.16)$$

On notera que ces équations d'équilibre sont calculées en posant $\bar{\varepsilon}_i(t) \equiv 0$, $i = 1, 2$. L'état d'équilibre obtenu est donc celui d'un patient non soumis à une action thérapeutique. Après quelques calculs, il vient

$$T_1^e = \frac{\lambda_1}{d_1 + k_1 V_I^e}, \quad T_2^e = \frac{\lambda_2}{d_2 + k_2 V_I^e}; \quad (5.17)$$

$$T_1^{*,e} + T_2^{*,e} = \left[\frac{c(d_1 + k_1 V_I^e) + \lambda_1 k_1 10^3 \rho_1}{d_1 + k_1 V_I^e} + \frac{\lambda_2 k_2 10^3 \rho_2}{d_2 + k_2 V_I^e} \right] \frac{V_I^e}{H_1}; \quad (5.18)$$

$$V_{NI}^e = 0; \quad (5.19)$$

$$E^e = -\frac{\lambda_E}{\frac{b_E(T_1^{*,e} + T_2^{*,e})}{(T_1^{*,e} + T_2^{*,e}) + K_b} - \frac{d_E(T_1^{*,e} + T_2^{*,e})}{(T_1^{*,e} + T_2^{*,e}) + K_d} - \delta_E} \quad (5.20)$$

où on a posé

$$H_1 = 10^3 N_T \delta \quad (5.21)$$

Nous avons aussi

$$T_1^{*,e} = \frac{k_1 T_1^e}{\delta + m_1 E^e} V_I^e, \quad T_2^{*,e} = \frac{k_2 T_2^e}{\delta + m_2 E^e} V_I^e. \quad (5.22)$$

5.2. Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

Ainsi des relations (5.17) et (5.20), il s'ensuit que $T_1^{*,e}$ et $T_2^{*,e}$ dépendent de V_I^e .

De la relation (5.22), on peut tirer

$$T_1^{*,e} + T_2^{*,e} = \left(\frac{k_1 T_1^e}{\delta + m_1 E^e} + \frac{k_2 T_2^e}{\delta + m_2 E^e} \right) V_I^e. \quad (5.23)$$

Les égalités (5.18)-(5.23) permettent de tirer la valeur de V_I^e . Par conséquent, les variables restantes T_1^e , T_2^e , $T_1^{*,e}$, $T_2^{*,e}$, E^e se déduisent aisément puisque exprimées en fonction de V_I^e .

5.2.3 Modèle à retard

Afin de mieux comprendre l'impact des traitements sur la dynamique de l'infection VIH, nous introduisons dans le modèle mathématique précédent des retards intracellulaires :

- le premier retard τ_1 est défini comme le temps de l'entrée du virus dans la cellule cible. C'est l'étape de la transcriptase inverse qui avait été déjà considérée dans [18] ;
- le deuxième retard τ_2 représente le temps entre l'entrée du virus et la production de nouveaux virus ;
- le troisième retard τ_3 correspond au temps nécessaire pour qu'un nouveau virus devienne infectieux et
- le quatrième retard τ_4 représentant le temps nécessaire pour qu'un virus nouvellement infecté devienne mûr.

5.2. Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

Nous pouvons alors réécrire les équations du modèle comme suit :

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_1 - d_1 T_1 - (1 - \bar{\varepsilon}_1(t))k_1 V_I(t - \tau_1)T_1(t - \tau_1), \quad (5.24)$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \lambda_2 - d_2 T_2 - (1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))k_2 V_I(t - \tau_2)T_2(t - \tau_2), \quad (5.25)$$

$$\frac{dT_1^*}{dt} = (1 - \bar{\varepsilon}_1(t))k_1 V_I T_1 - \delta T_1^*(t - \tau_3) - m_1 E T_1^*, \quad (5.26)$$

$$\frac{dT_2^*}{dt} = (1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))k_2 V_I T_2 - \delta T_2^*(t - \tau_4) - m_2 E T_2^*, \quad (5.27)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \bar{\varepsilon}_2(t))N_T \delta 10^3 (T_1^* + T_2^*) - c V_I \quad (5.28)$$

$$- [(1 - \bar{\varepsilon}_1(t))\rho_1 10^3 k_1 T_1 + (1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))\rho_2 10^3 k_2 T_2] V_I,$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \bar{\varepsilon}_2(t) 10^3 N_T \delta (T_1^* + T_2^*) - c V_{NI} \quad (5.29)$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda_E + \frac{b_E(T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_b} E - \frac{d_E(T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_d} E - \delta_E E. \quad (5.30)$$

Nous souhaitons donc étudier l'impact des retards τ_i , $i = 1, 2, 3, 4$ sur des états asymptotiques au voisinage de l'équilibre. En linéarisant les équations (5.24) - (5.30) autour d'un point d'équilibre, on se ramène à un système

$$\frac{dX(t)}{dt} = A_0 X(t) + \sum_{i=1}^4 A_i X(t - \tau_i) \quad (5.31)$$

où l'on a posé

$$X(t) = \left(T_1 - T_1^e, T_2 - T_2^e, T_1^* - T_1^{*, e}, T_2^* - T_2^{*, e}, V_I - V_I^e, V_{NI} - V_{NI}^e, E - E^e \right)^T$$

avec

$$X^e = \left(T_1^e, T_2^e, T_1^{*, e}, T_2^{*, e}, V_I^e, V_{NI}^e, E^e \right)^T$$

5.2. Présentation d'un modèle entrée - état de la dynamique de l'infection VIH

point d'équilibre et où les matrices A_i sont définies par

$$A_0 = \begin{pmatrix} -d_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -d_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -m_1 E^e & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -m_2 E^e & 0 & 0 & 0 \\ a_{51} & a_{52} & 0 & 0 & a_{55} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -c & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{77} \end{pmatrix}$$

avec

$$a_{51} = -(1 - \bar{\varepsilon}_1(t))\rho_1 10^3 k_1 V_I^e;$$

$$a_{52} = -(1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))\rho_2 10^3 k_2 V_I^e;$$

$$a_{55} = -c - (1 - \bar{\varepsilon}_1(t))\rho_1 10^3 k_1 T_1^e - (1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))\rho_2 10^3 k_2 T_2^e;$$

$$a_{77} = \frac{b_E(T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_b} - \frac{d_E(T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_d} - \delta_E.$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} -(1 - \bar{\varepsilon}_1(t))k_1 V_I^e & 0 & 0 & 0 & -(1 - \bar{\varepsilon}_1(t))k_1 T_1^e & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$A_2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))k_2V_I^e & 0 & 0 & -(1 - f\bar{\varepsilon}_1(t))k_2T_2^e & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$A_3 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\delta & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad A_4 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\delta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique de (5.31) s'écrit donc

$$P(\lambda) = \det \left(\lambda I - A_0 - A_1 e^{-\lambda \tau_1} - A_2 e^{-\lambda \tau_2} - A_3 e^{-\lambda \tau_3} - A_4 e^{-\lambda \tau_4} \right) = 0. \quad (5.32)$$

L'étude numérique qui va s'en suivre, comme nous l'avons fait aux chapitres trois et quatre, est entièrement basée sur celle des racines de l'équation (5.32).

5.3 Simulations numériques

Pour nos simulations, nous avons considéré le cas d'un patient qui a été suivi au Massachussets General Hospital durant la période allant de 1996 à 2004. Ses paramètres identifiés dans [10] sont consignés sur la table 5.2. Compte tenu des équations d'équilibre (5.10) - (5.23), en posant $\bar{\varepsilon}_i(t) \equiv 0$, $i = 1, 2$ on obtient deux états d'équilibre, l'un correspond à un cas de non infection et l'autre à celui d'un patient infecté. Les valeurs d'équilibre sont consignées sur la table 5.3.

5.3. Simulations numériques

$\lambda_1 =$ 1.096	$d_1 =$ 10^{-3}	$\varepsilon_1 =$ 0.75	$k_1 =$ 2.407×10^{-7}	$\lambda_2 =$ 0.10099	$d_2 =$ 0.022109
$f =$ 5.3915×10^{-1}	$k_2 =$ 5.5290×10^{-4}	$\delta =$ 0.18651	$m_1 =$ 0.024385	$m_2 =$ 0.013099	$N_T =$ 19.41
$c =$ 4.784	$\rho_1 =$ 1	$\rho_2 =$ 1	$\lambda_E =$ 9.9085×10^{-3}	$b_E =$ 1.299×10^{-2}	$K_b =$ 0.39087
$d_E =$ 0.010213	$K_d =$ 0.83790	$\delta_E =$ 0.070299	$\varepsilon_2 =$ 0.75		

TABLE 5.2 – *Paramètres d'un patient identifiés par lissage de données cliniques de 1996 à 2004.*

Paramètre d'équilibre	1 ^{er} point d'équilibre (EQ_1)	2 ^{er} point d'équilibre (EQ_2)
T_1^e (cellulles/ μ l)	1096	814.6232
T_2^e (cellulles/ μ l)	4.5678	0.1238
$T_1^{*,e}$ (cellulles/ μ l)	0	1.4799
$T_2^{*,e}$ (cellulles/ μ l)	0	0.5213
V_I^e (copies/ml)	0	1463.7949
V_{NI}^e (copies/ml)	0	0
E^e (cellulles/ μ l)	0.1409	0.1487
	Pas d'infection	Déjà infecté

TABLE 5.3 – *Les points d'équilibre du système (5.24)-(5.30) relatifs à un patient dont les paramètres sont consignés sur la table 5.2.*

Notre objectif, ici, est d'estimer les états transitoires du patient en fonction des paramètres retards puis de simuler l'impact des traitements autour de ces états.

5.3.1 Estimation des paramètres de bifurcation de Hopf

Considérant l'approche développée au chapitre quatre, nous posons

$$\begin{aligned}\tau_1 &= r_1 \cos \theta_1, & \tau_2 &= r_1 \sin \theta_1, & r_1 &= a\theta_1 \\ \tau_3 &= r_2 \cos \theta_2, & \tau_4 &= r_2 \sin \theta_2, & r_2 &= a\theta_2 \\ \theta_1 &= r \cos \theta, & \theta_2 &= r \sin \theta, & r &= a\theta \quad \theta \geq 0.\end{aligned}\tag{5.33}$$

Ce qui nous permet d'exprimer les quatre paramètres retards $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4$ en fonction de la seule variable θ . Nous obtenons alors

$$\begin{aligned}\tau_1 &= a^2 \theta \cos \theta \cos(a\theta \cos \theta) \\ \tau_2 &= a^2 \theta \cos \theta \sin(a\theta \cos \theta) \\ \tau_3 &= a^2 \theta \sin \theta \cos(a\theta \sin \theta) \\ \tau_4 &= a^2 \theta \sin \theta \sin(a\theta \sin \theta).\end{aligned}\tag{5.34}$$

On vérifie aisément que les équations (5.34) définissent une courbe a -dense dans l'espace \mathbb{R}^4 des paramètres retards. A toute fin utile, pour notre simulation numérique nous avons considéré :

$$a = 0.9.$$

Cette valeur est prise aussi petite que possible pour permettre d'avoir une courbe qui remplisse \mathbb{R}^4 aussi près que possible. Pour l'ensemble de nos simulations l'étude locale se fait autour d'un état d'équilibre infectieux table 5.3 et l'état initial considéré est celui d'un patient infecté dont les paramètres sont donnés sur la table 5.2. L'application de l'algorithme développé au chapitre quatre pour différentes valeurs initiales de θ nous permet de déterminer quelques valeurs simulées des paramètres retards

5.3. Simulations numériques

de Hopf. Des exemples de simulation de ces paramètres sont présentés sur les tables 5.4, 5.5 et 5.6.

5.3.2 Simulation des états transitoires pour un patient infecté

En considérant les conditions initiales et d'équilibre de la section précédente nous déterminons les états correspondant aux divers paramètres retards des tables 5.4 - 5.6. Ces états sont représentés sur les figures 5.5 - 5.9. Sur chacune d'elles nous avons représenté un état stable et un état instable correspondant aux paramètres retards proches du point de bifurcation de Hopf.

La figure 5.5 représente la simulation d'un cas où le patient n'est pas soumis à un traitement thérapeutique. Ce qui correspond à un contrôle nul ($\bar{\varepsilon}_i(t) \equiv 0 \quad \forall i = 1, 2$). Les figures 5.6, 5.7, 5.8 et 5.9 correspondent au cas où le patient est soumis à un traitement thérapeutique ($\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0, \forall i = 1, 2$). A cet effet deux scénarios ont été considérés pour le contrôle thérapeutique de l'infection (voir figures 5.3 et 5.4). Le premier protocole (figure 5.3) indique une interruption du traitement structurée progressivement entre le 30 ème jour et le 60 ème jour et qui reprend le traitement à partir du 61 ème jour jusqu'au 75 ème jour. Par contre, au second protocole (figure 5.4) l'interruption du traitement se fait progressivement entre le 30 ème jour et le 60 ème jour.

5.3. Simulations numériques

Paramètres retards	Stabilité	Bifurcation de Hopf	Instabilité
τ_1	8.05	9.0574	9.765
τ_2	1.123	1.7493	2.957
τ_3	0.50	0.5039	1.12
τ_4	0.234	0.9647	1.321

TABLE 5.4 – Paramètres retards obtenus par résolution de l’algorithme avec la valeur initiale $\theta_0 = 9.279$.

Paramètres retards	Stabilité	Bifurcation de Hopf	Instabilité
τ_1	7.60	8.6604	9.650
τ_2	1.80	2.8028	3.921
τ_3	0.0052	0.0078	2.052
τ_4	1.56	1.5642	2.756

TABLE 5.5 – Paramètres retards obtenus par résolution de l’algorithme avec la valeur initiale $\theta_0 = 9.254$.

Paramètres retards	Stabilité	Bifurcation de Hopf	Instabilité
τ_1	0.47	0.0947	2.09
τ_2	0.01	0.0101	1.01
τ_3	0.013	0.0113	1.13
τ_4	1.4285×10^{-4}	1.4285×10^{-4}	2.4285×10^{-4}

TABLE 5.6 – Paramètres retards obtenus par résolution de l’algorithme avec la valeur initiale $\theta_0 = 0.076$.

5.3. Simulations numériques

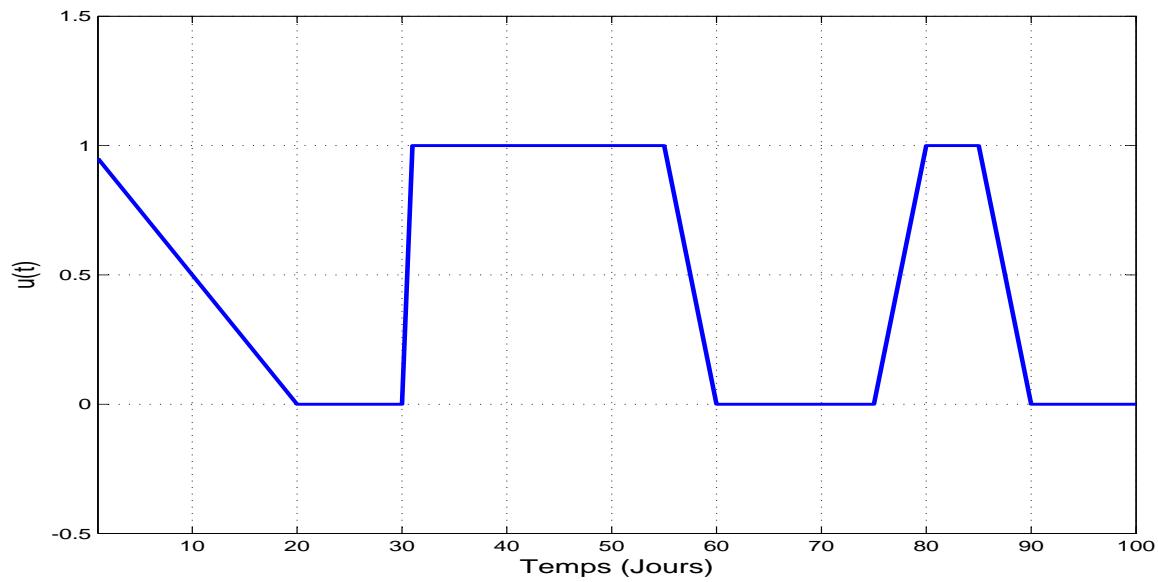


FIGURE 5.3 – Scénario 1 : un protocole de traitement imposé à un patient du VIH/SIDA sur une durée de 100 jours.

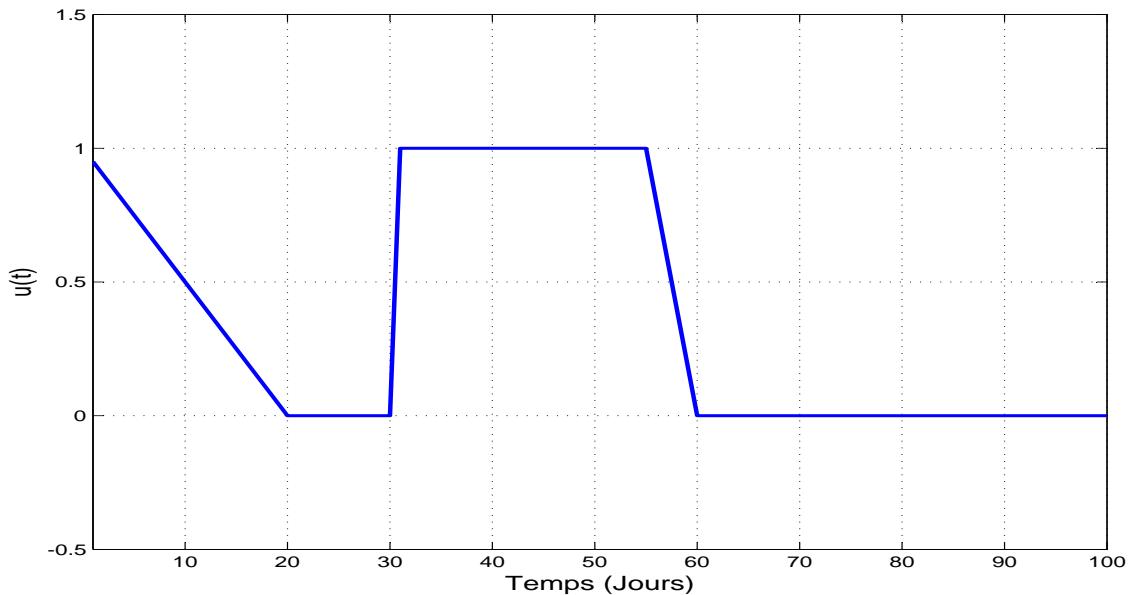


FIGURE 5.4 – Scénario 2 : un protocole de traitement imposé à un patient du VIH/SIDA sur une durée de 100 jours.

5.3. Simulations numériques

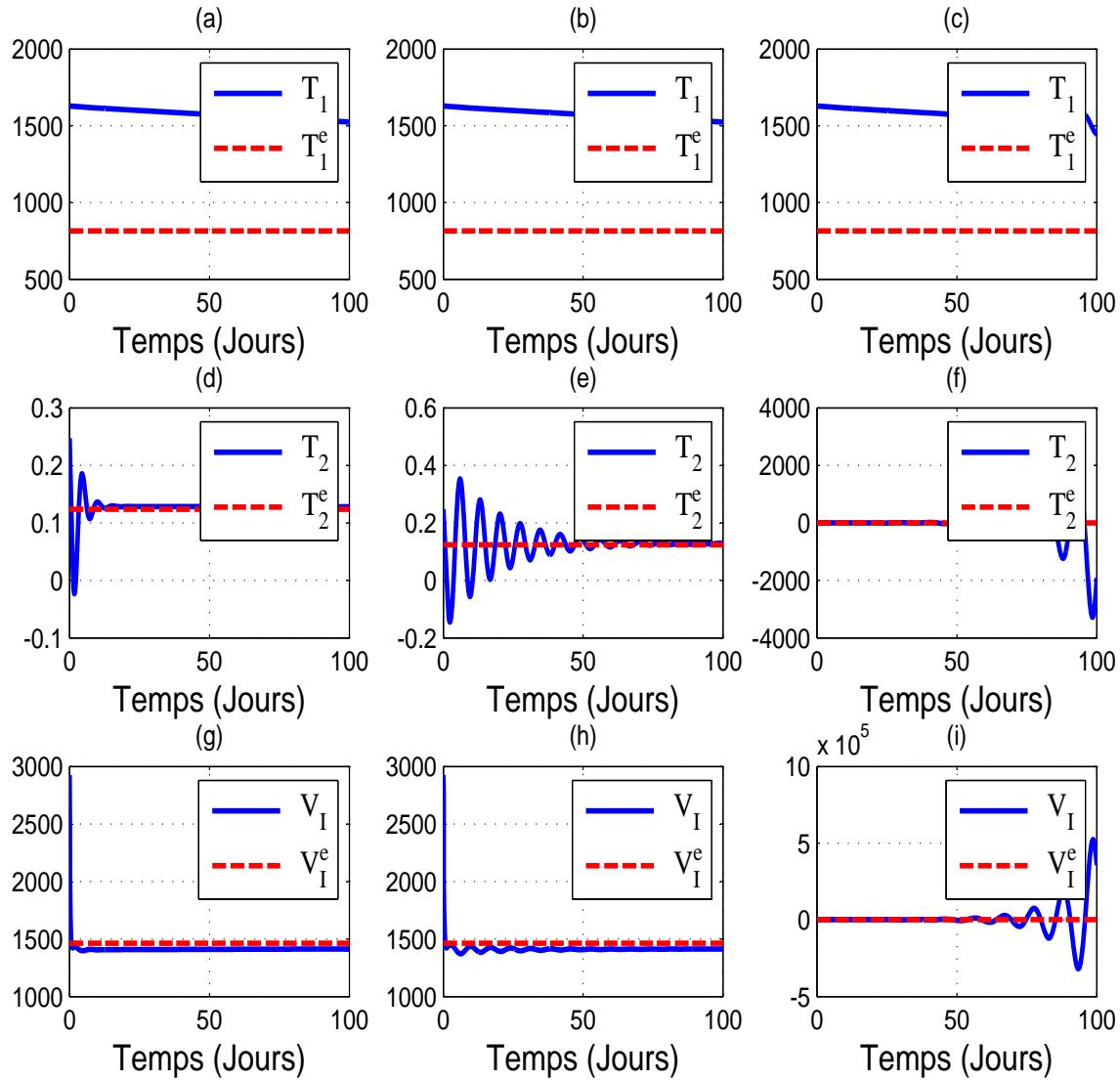


FIGURE 5.5 – Evolution des concentrations des cellules $CD4^+$ (T_1) et (T_2) par rapport à leurs valeurs d'équilibre T_1^e et T_2^e et la Variation des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \equiv 0$. Ces simulations sont relatives aux paramètres retardés de la table 5.4. Les phases transitoires sont représentées de la gauche vers la droite (la phase asymptotiquement stable vers la phase instable) et les figures au centre correspondent au paramètre de bifurcation de Hopf.

5.3. Simulations numériques

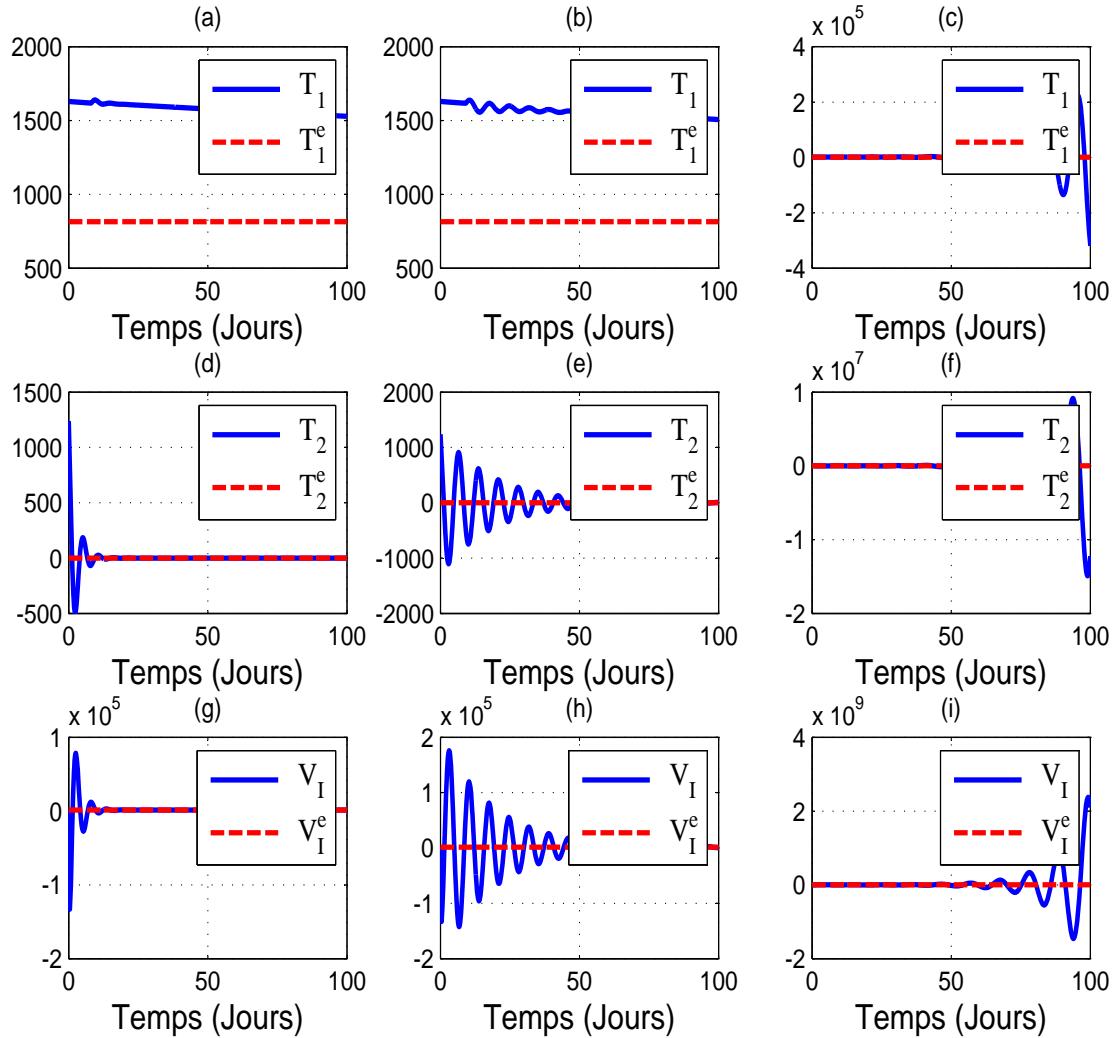


FIGURE 5.6 – Evolution des concentrations des cellules $CD4^+(T_1)$ et (T_2) par rapport à leurs valeurs d'équilibre T_1^e et T_2^e et la Variation des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$. Ces simulations sont relatives aux paramètres retards de la table 5.4. Les phases transitoires sont représentées de la gauche vers la droite (la phase asymptotiquement stable vers la phase instable) et les figures au centre correspondent au paramètre de bifurcation de Hopf selon le protocole de traitement de la figure 5.3 (Scénario 1).

5.3. Simulations numériques

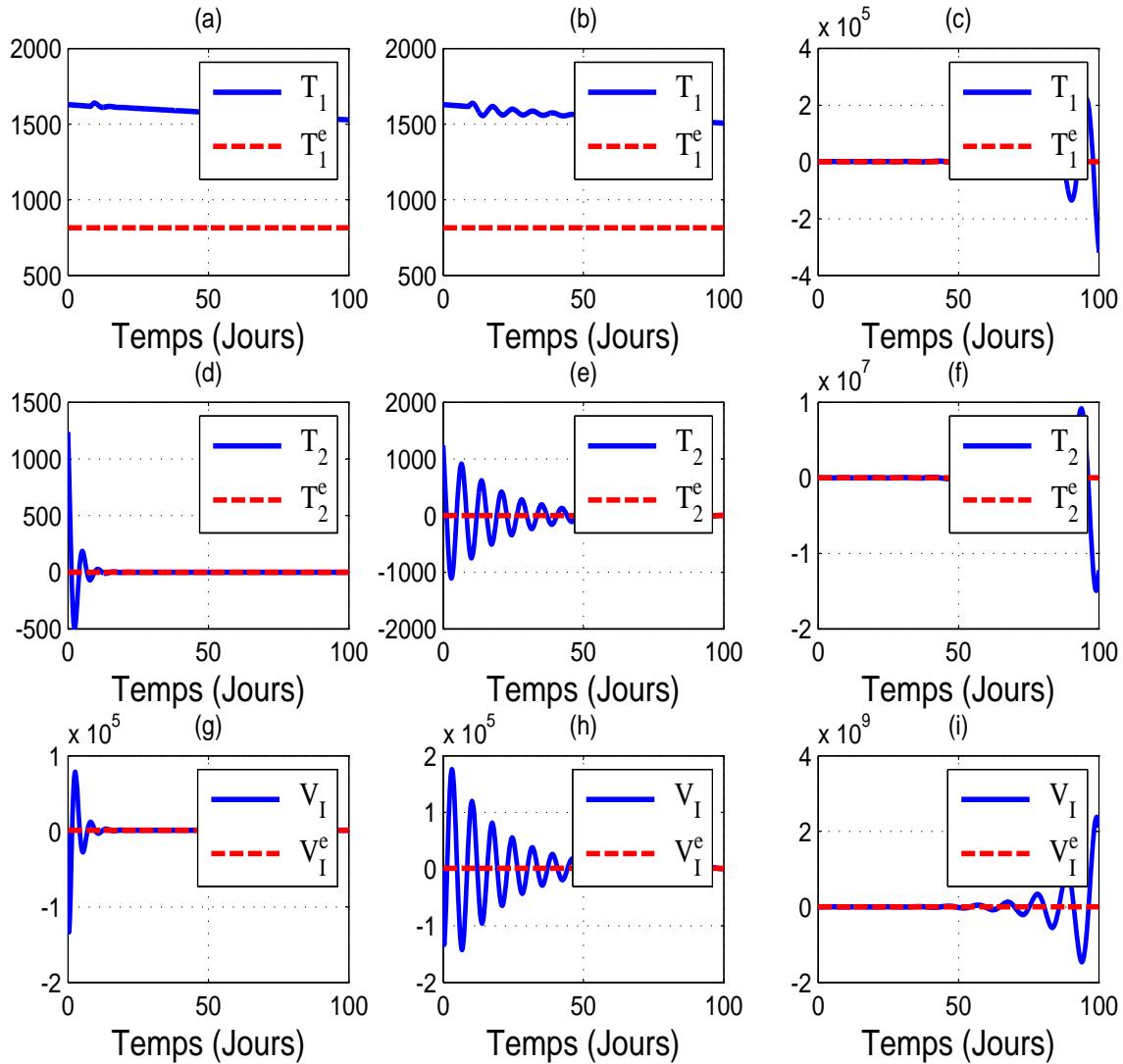


FIGURE 5.7 – Evolution des concentrations des cellules $CD4^+(T_1)$ et (T_2) par rapport à leurs valeurs d'équilibre T_1^e et T_2^e et la Variation des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$. Ces simulations sont relatives aux paramètres retards de la table 5.4. Les phases transitoires sont représentées de la gauche vers la droite (la phase asymptotiquement stable vers la phase instable) et les figures au centre correspondent au paramètre de bifurcation de Hopf selon le protocole de traitement de la figure 5.4 (Scénario 2).

5.3. Simulations numériques

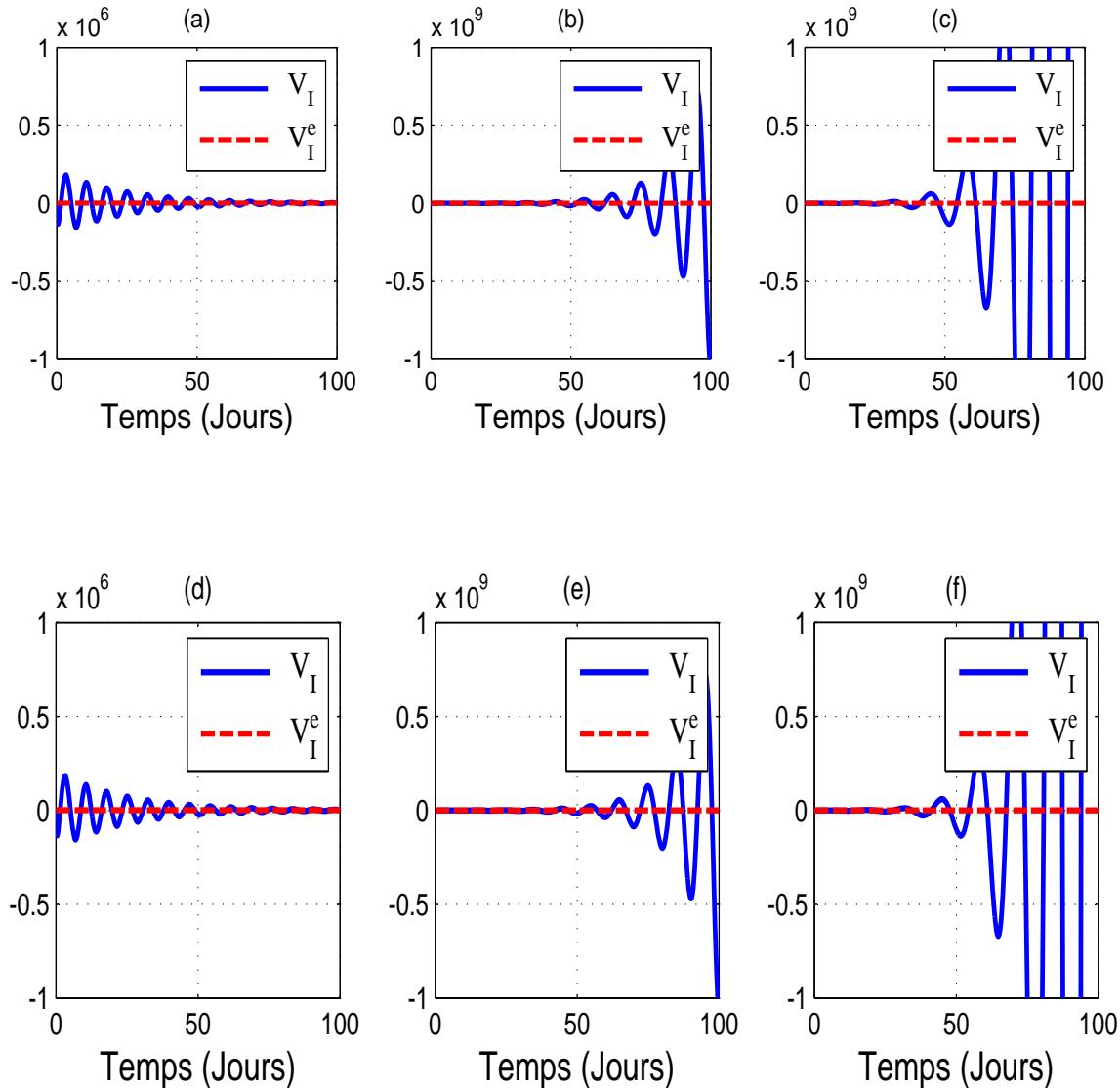


FIGURE 5.8 – Evolution des concentrations des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$ pour les paramètres retardés de la table 5.5. Les figures 5.8 (a), (b) et (c) concernent l'évolution des concentrations relatives au protocole de traitement de la figure 5.3 (Scénario 1) et les figures 5.8 (d), (e) et (f) celle du protocole de traitement de la figure 5.4 (Scénario 2).

5.3. Simulations numériques

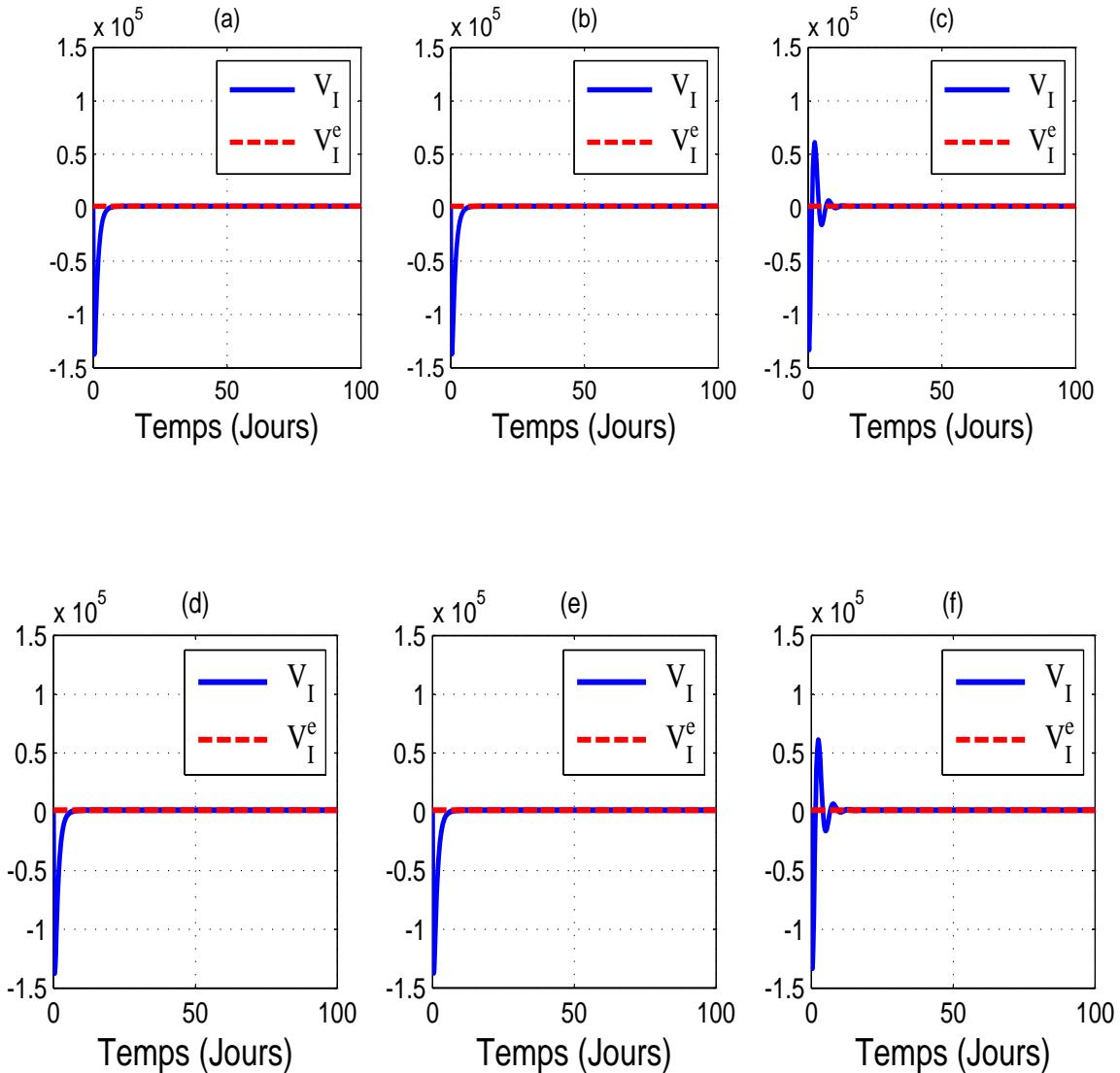


FIGURE 5.9 – Evolution des concentrations des virus infectieux (V_I) par rapport à sa valeur d'équilibre V_I^e dans le cas $\bar{\varepsilon}_i(t) \not\equiv 0$ pour les paramètres retardés de la table 5.6. Les figures 5.9 (a), (b) et (c) concernent l'évolution des concentrations relativement au protocole de traitement de la figure 5.3 (Scénario 1) et les figures 5.9 (d), (e) et (f) celle du protocole de traitement de la figure 5.4 (Scénario 2).

5.3.3 Remarques et discussions

Nos simulations ont été menées pour un cas d'un patient infecté dont l'état initial est proche de son état d'équilibre infectieux. Après avoir déterminé les paramètres de bifurcation de Hopf, nous avons envisagé trois scénarios.

Dans le premier scénario, le patient n'est pas soumis à un traitement pouvant contrôler l'évolution de son infection. La simulation des phases transitoires de la dynamiques de sa maladie est présentée sur la figure 5.5 et elle correspond aux paramètres retards de la table 5.4. On peut remarquer que le caractère transitoire est très accentué pour les cellules T_2 (figure 5.5 (d), figure 5.5 (e) et figure 5.5 (f)) et pour la charge virale V_I (figure 5.5 (g), figure 5.5 (h) et figure 5.5 (i)). Ceci montre bien qu'une petite perturbation autour du paramètre retard de Hopf permet de ramener le patient de son état stable (figure 5.5 (d) et figure 5.5 (g)) à son état instable (figure 5.5 (f) et figure 5.5 (i)). Dans cette situation d'instabilité il apparaît qu'en l'absence de traitement l'état du malade s'aggrave sérieusement à partir du 50 ème jour d'un état proche de l'équilibre. Dans le cas de stabilité et du point de bifurcation, l'état du malade reste stationnaire autour de l'équilibre mais une petite perturbation des paramètres retards peut permettre de basculer vers un état instable.

Dans le deuxième et troisième scénarios le patient est soumis à un protocole de traitement (figures 5.3 et 5.4). Les différentes simulations des états du patient en fonction des paramètres retards sont alors présentées en figure 5.6, 5.7, 5.8 et 5.9. Les figures 5.6 et 5.7 montrent que pour les paramètres retards de la table 5.4, le traitement se révèle plutôt efficace dans la région de stabilité et assez efficace pour les paramètres de Hopf aussi bien pour le premier protocole de traitement que le deuxième. Sur les figures 5.8 et 5.9 on y compare les charges virales selon les deux protocoles de traitement de notre simulation relativement aux paramètres des tables 5.5 et 5.6. Pour les paramètres de la table 5.5 la figure 5.8 montre que les deux pro-

5.3. Simulations numériques

tocoles de traitement sont plutôt efficaces dans la région de stabilité et qu'il y a échec thérapeutique lorsqu'on bascule vers le point de bifurcation de Hopf. Pour les paramètres de la table 5.6, la figure 5.9 montre que le traitement est efficace aussi bien dans la région de stabilité que dans celle qui est instable.

Enfin, en conclusion, on peut noter que d'autres simulations avec d'autres types de protocoles de traitement peuvent donner des résultats très différents. Toutefois ces simulations peuvent donc permettre d'expliquer l'échec ou le succès d'un protocole de traitement et par voie de conséquence d'effectuer un choix en fonction des paramètres retards du patient.

Chapitre 6

Conclusion générale et perspectives

Les travaux que nous avons menés au cours de cette thèse avaient pour objectif fondamental de donner une caractérisation des points de bifurcation de Hopf pour les systèmes dynamiques multi - retards. L'approche considérée tout au long de ce travail repose principalement sur la notion de la stabilité des systèmes multi - retards.

Le premier chapitre a permis de situer notre étude, en dressant un état de l'art sur les systèmes dynamiques multi - retards. Par ailleurs, nous avons aussi rappelé les résultats fondamentaux sur la stabilité des systèmes dynamiques multi - retards. Notamment nous avons porté une attention particulière sur la théorie des bifurcations de Hopf pour l'analyse de la stabilité des systèmes dynamiques multi - retards. Notre contribution essentielle apparaît au niveau du quatrième chapitre de cette thèse qui nous a conduit à l'élaboration d'un algorithme de calcul des points de bifurcation de Hopf dans le cas de plusieurs retards.

Nous avons simulé nos résultats théoriques sur un problème de contrôle thérapeutique du VIH/SIDA. Dans le cadre de cette étude, il nous a été donc possible d'établir

l'existence d'un état d'équilibre infectieux pour un patient, c'est - à - dire un état où le malade est infecté mais est dans la situation d'un porteur saint. A l'aide de la théorie de bifurcation de Hopf, nos simulations ont permis de calculer des paramètres pour lesquels toute perturbation permet de basculer d'un état stable à un état instable en passant par une phase transitoire de Hopf. En simulant avec différents protocoles de traitement nous avions mis en évidence l'impact de retards sur l'efficacité des traitements.

Les résultats obtenus dans ce travail ouvrent quelques perspectives qui méritent qu'on s'y attelle dans nos futurs travaux. Nos travaux ont permis certes de développer une approche plus générale de calcul des points de bifurcation de Hopf dans le cadre des systèmes différentiels à retards mais la caractérisation complète qui consiste aussi bien à déterminer l'espace des points de bifurcation ainsi que leurs directions n'a pas été développée.

D'un point de vue applications, les paramètres de Hopf permettent d'expliquer les transitions entre états stables et instables. Cependant l'identification physique des paramètres retards se révèle être un sujet très difficile qu'il conviendra d'aborder avec attention dans nos futurs travaux de recherche.

Bibliographie

- [1] Adimy M. and Fabien Crauste., *Stability and Instability Induced by time Delay in an Erythropoiesis Model.* Monografias del Seminario Mateático Garcia de Galdeano 31, 3-12 (2004).
- [2] Aekobut Sirijampa., *A mathematical model of periodic chronic myelogenous leukemia with delay differential equations.* A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the Master of science in Applied Mathematics. King mongkut's university of Technology North bangkok, (2006).
- [3] Alligood K. T., Sauer T. D., York J. A. *Chaos : An introduction to dynamical systems.* Springer. (1996).
- [4] Arnold V. I., *Equations différentielles ordinaires,* MIR, Moscou, (1974).
- [5] Avez A., *Calcul Différentiel,* Collection MASSON, Paris, (1991).
- [6] Banks H. T., Bortz D. M., and Holte S. E., *Incorporation of uncertainty in mathematical modeling of HIV infection dynamics,* CRSC Tech. Rep. CRSC-TR01-25, NCSU, Raleigh, September, 2001 ; Math. Biosci., 183, 63-91, (2003).
- [7] Beuter A., glass L., Mackey M. and Titcombe M. (Eds.), *Nonlinear Dynamics in Physiology and medecine.* Springer verlag, New York, (2003).
- [8] Bonhoeffer S., Rembiszewski M., Ortiz G. M. and Nixon D. F., *Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infections, AIDS.* 14, pp.2313-2322, (2000).

Bibliographie

- [9] Bonhoeffer S., Coffin J. M., and Nowak M. A., *Human immunodeficiency virus drug therapy and virus load*, J. Virol., 97, 3275-3278, (1997).
- [10] Brian M. A., *Non Parametric Parameter Estimation and Clinical Data fitting with a model of HIV infection*, PHD Thesis, NC States University, 2005.
- [11] Callaway D. S. and Perelson A. S., *HIV-1 infection and low steady state viral loads*. Bull. Math. Biol., 64(1), pp. 29-64, (2002).
- [12] Cherruault Y., "Optimisation, Méthodes locales et globales", Mathématiques, Presses Universitaires de France, Paris, (1999) (in French). Biol., 39 : 332-352, (1999).
- [13] Dennis G. Zill, Michael R. Cullen., *Differential Equations with Boundary-value Problems*. Thomson Brooks / cole a division of Thomson learning, (2005).
- [14] Derouich M., Boutayeb A. and Twizell E. H., *A model of dengue fever*. Biomedical Engineering, 2(1) : 4, (2003).
- [15] Devaney R., *An introduction to Chaotic Systems*. Perseus Books, (1989).
- [16] Diekmann O., Van Gils S. A., Verduyn-Lunel S. M., and Walther H. O., *Delay Equations, Functional, Complex, and Nonlinear Analysis*. Appl. Math. Sciences 110, Springer, New York (1995).
- [17] Diekmann O., Van Gils S. A., verduyn Lunel S. M., and Walther H. O., *Delay equations : functional-, complex-, and nonlinear analysis*, Applied Mathematical Sciences. Springer Verlag, (1995).
- [18] Dixit N.M. and Perelson A.S., *Complex patterns of viral load decay under antiretroviral therapy : influence of pharmacokinetics and intracellular delay*. J. Theor. Biol 226 (2004), 95-109.
- [19] Driver R. D., *Ordinary and Delay Differential equations*. Springer-Verlag, New york, (1977).

Bibliographie

- [20] Dumont Y., Chirolu F. and Domerg C., *On a temporal model for the Chikungunya disease : modeling, theory and numerics.* Mathematical Biosciences, 213(1) p. 80-91, (2008).
- [21] Edward Ott., *Chaos in Dynamical Systems.* Cambridge University Press, (1994).
- [22] Epstein I. R., and Pojman J. A., *An Introduction to Nonlinear chemical Dynamics.* Oxford University Press, Oxford (1998).
- [23] Esteva L. and Vargas C., *Analysis of a dengue disease transmission model.* Math Biosci, 150(2) : 131-151, June (1998).
- [24] Esteva L. and Vargas C., *A model for dengue disease with variable human population.* Journal of Mathematical Biology, 38(3) : 220-240, mars (1999).
- [25] Fall C. P., Marland E. S., Wagner J. M. and Tyson J. J., (Eds.), *Computational Cell Biology.* Springer verlag, New york, (2002).
- [26] Feng Z. and Hernandez V., *Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever.* Journal of Mathematical Biology, 35 :523-544, (1997).
- [27] Fowler A. C., *Mathematical Models in the Applied Sciences, Cambridge Texts in Applied Mathematics.* Cambridge University Press, Cambridge, (1997).
- [28] Franck Davhys Reval Langa, Mohamed Taki Abdoul Karim, Mahamat Saleh Daoussa Haggar and Benjamin Mampassi, *An Approach for Determining Hopf Bifurcation Points of Multiple Delayed Linear Differential Systems.* Pioneer Journal of Computer Science and Engineering Technology, Volume 2, Number 1, Pages 35-42, (2011).
- [29] Gopalsamy K., *Stability and Oscillations in Delay Differential Equations of Population Dynamics.* Kluwer Academic Publishers, (1992).
- [30] Hahn W., *Stability of motion.* Springer-Verlag, Berlin, (1967).
- [31] Hale J., *Theory of Functional Differential Equations.* Springer - Verlag, New York, (1977).

Bibliographie

- [32] Hale J. K. and Verduyn Lunel S. M., *Introduction to Functional Differential Equations*. Springer-Verlag, New York, (1993).
- [33] Hale J. K., *Introduction to functional differential equations.*, Applied Mathematical Sciences. Springer verlag, (1993).
- [34] Khalil H. K., *Nonlinear systems*. Printice Hall, Englewood cliffs, NJ, third edition, (2002).
- [35] Kohn M. C., Lemieux D. R., *Identification of regulatory properties of metabolic networks by graph theoretical modeling*, J theor Biol, 150 :3-25 (1991).
- [36] Keqin G., Vladimir L. K. and Jie C., *Stability of Time - Delay System*. Birkhäuser, Boston ISBN 0-8176-4212-9, Automatica 42, pages 2181-2183, (2003).
- [37] Kermack WO, MC Kendrick AG., *A contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*. Proc. R. Soc. Lond. A 115(772) : 700-721, (1927).
- [38] Lakhsmikanthan V. and Leela S., *Differential and Integral Inequalities*, Academic Press, 2. (1969).
- [39] Leping Sun., *Stability Analysis for Delay Differential Equations with Multidelays and Numerical Examples*. Mathematics of computation volume 75, Number 253, Pages 151-165 s 0025-5718 (05) 01814-4, (2005).
- [40] Li C. G., Liao X. F. and Yu J. B., *Hopf bifurcation in a prototype delayed system*. Chaos, Solutions and Fractals 19 (2004) 779-787.
- [41] MacDonald G., *The analysis of equilibrium in malaria epidemiology, tropical diseases bulletin*, 49 (1952), pp. 813-829.
- [42] Mahaffy J. M., *Genetic control Models with Diffusion and Delays*, Mathematical Biosciences 90 :519-533 (1976).
- [43] Mahamat Saleh Daoussa Haggag, Hilaire Nkounkou, Mohamed Taki Abdoul Karim, Franck Davhys Reval Langa, Jean Marie Ntanganda and Benjamin Mampassi, *Asymptotic States of the Cardiovascular and Respiratory System*

Bibliographie

- During Physical Activity.* Far East Journal of Applied Mathematics, Volume 59, Issue 2, Pages 123 - 147 (October 2011).
- [44] Marsden J. E, McCracken, *The Hopf bifurcation and its applications*, Springer-verlag, New-York : (1976).
- [45] Michiels W., Niculescu S. I., *Stability and stabilization of time - delay systems*. SIAM -ISBN 0898716322, (2007).
- [46] Mohamed Omari *Oscillations in a model for HIV infection with three intracellular delays and RTI : delays can induce viral Blips*. African Institute for Mathematical Sciences (2010).
- [47] Monk N. A. M., *Oscillatory expression of Hes1, p53, and NF-kB driven by transcriptional time delays*, Current Biology, 13 :1409-1413 (2003).
- [48] Mohamed Taki Abdoul Karim, Mahamat Saleh Daoussa Haggag, Ngarkodje Ngarasta, Franck Davhys Reval Langa and Benjamin Mampassi, *Numerical Simulation of Optimal Control of a Delay Mathematical Model of the Human Cardiovascular and Respiratory System*. Pioneer Journal of Mathematics and Mathematical Sciences, Volume 6, Number 1, Pages 1-16, (2012).
- [49] Murray J. D. *Mathematical Biology*. Third edition, Springer Verlag, New York, (2002).
- [50] Ngwa G. A. and Shu W. S., *A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito population*. Mathematical and Computer modeling, 32 : 747-763, (2000).
- [51] Niculescu S. I., *Delay Effects On Stability : A robust control approach*. Heidelberg, Germany, Springer, vol. 269, (2001).
- [52] Nima Yeganefar, *Définition et analyse de stabilité pour les systèmes à retard non linéaires*. Thèse de Doctorat, de l'Université des Sciences et Technologies de Lille et par l'Ecole Centrale de Lille, soutenue le 24 novembre (2006).

Bibliographie

- [53] Ouattara D. A., *Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic*. Thèse de doctorat, Spécialité : Automatique et Informatique Appliquée – université de nante (2006).
- [54] Park P. C. et Hahn V., *Stabilitätstheorie*. Springer- Verlag, Berlin, (1981).
- [55] Paul Campbell J., *The origin of Zorn's Lemma* dans Historia Mathematica Vol. 5, N⁰¹, Elsevier, février (1978).
- [56] Philippe Sabotier, Dominique Bicout J., Benoît Durant et Marc Dubois A., *Le recours à la modélisation en épidémiologie animale*. Epidémiol. et santé anim., 47, 15-33, (2005).
- [57] Pinney E., *Ordinary Difference - Differential Equations*. University of California press, Berkeley, (1958).
- [58] Polushin I., and Marquez H. *Stabilization of bilaterally controled teleoperators with communication delay* : an ISS approach. Systems and Control Letters, Vol. 24 : 351-359, (2003).
- [59] Pontryagin L., Boltiansky V., Gamkrelidze R., and Michtchenko E., *Théorie Mathématique des processus optimaux*, Editions Mir, Moscou, (1974).
- [60] Ross R., *The prevention of malaria*. John Murray, (1911).
- [61] Sontag E. D., *Smooth Stabilization implies Coprime factorization*. IEEE Trans. Aut. Control, Vol. 43(4) : 435-443, (1989).
- [62] Sophia - Antipolis, UE3-13- *Stabilité des EDO*. Master 2 Agrégation, Mathématiques, Université de Nice.
- [63] Srividhyaa J., Gopinathan M. S., *A simple time delay model for eukaryotic Cell cycle*, J Theo Biol 241(3) : 617-627 (2006).
- [64] Strogatz S., *Death by delay*, Nature, 394 :316317 (1998).
- [65] Stepan, *Retarded Dynamical Systems*. Longman, London, (1989).
- [66] Teel A., *Connections between Razumikhin-type theorems and the ISS nonlinear small gain theorem*. IEEE Trans. Aut. Control, Vol. 43(7) : 960-964, (1998).

Bibliographie

- [67] Tran A. and Raffy M., *On the dynamics of dengue epidemics from large scale information.* Theoretical population Biology, 69 :3-12, (2006).
- [68] Verdugo A., Rond R., *Hopf bifurcation in a DDE model of gene expression,* Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 13 :235-242 (2008).
- [69] Wagner J., Stolovitzky G., *Stability and time-delay modeling of negative feedback loops,* Proceeding of the IEEE, 96(8) :1398-1410 (2008).
- [70] Walther H. O., *The solution manifold and C1-smoothness for differential equations with state dependent delay.* J. Differential Equation (2003).
- [71] Walther H. O., *Stable periodic motion of a system with state dependent delay.* Differential and Integral Equation 15, 923-944, (2002).

Annexe A

UNE APPROCHE POUR DETERMINER LES POINTS DE BIFURCATION DE HOPF DE SYSTEMES DIFFERENTIELS LINEAIRES MULTI - RETARDS

Publié dans : Pioneer Journal of Computer Science and Engineering Technology
Volume 2, Numéro 1, 2011, Pages 35 - 42.
FRANCK DAVHYS REVAL LANGA, MOHAMED TAKI ABDOUL KARIM,
MAHAMAT SALEH DAOUSSA HAGGAR ET BENJAMIN MAMPASSI



AN APPROACH FOR DETERMINING HOPF BIFURCATION POINTS OF MULTIPLE DELAYED LINEAR DIFFERENTIAL SYSTEMS

**FRANCK DAVHYS REVAL LANGA, MOHAMED TAKI ABDOUL KARIM,
MAHAMAT SALEH DAOUSSA HAGGAR and BENJAMIN MAMPASSI**

Ouagadougou University

Burkina Faso

e-mail: davhysreval@yahoo.fr

Dakar University

Senegal

e-mail: takimed2002@yahoo.fr

N'djamena University

Chad

e-mail: daoussa_haggar@yahoo.fr

Dakar University

Senegal

e-mail: mampassi@yahoo.fr

Abstract

The Hopf bifurcation is known to be important for the stability study of parametric dynamical systems, in the sense that it provides oscillators solutions which are the transition from stability to instability regions. For differential equations with multiple delays considered as parameters, it is difficult to determine bifurcation values. Here, we present a general algorithm for computing Hopf bifurcation solutions suitable for multiple

Received August 2, 2011

Keywords and phrases: delay differential equations, Hopf bifurcation, asymptotic stability, computational experiments, \mathbb{R}^n -dense curves.

© 2011 Pioneer Scientific Publisher

delays differential systems. The proposed algorithm is based on an approach that consists in using dense curves of \mathbb{R}^n to bring the original problem to a simple one-dimensional problem. Some examples, illustrating the use of the method, are included.

1. Introduction

To obtain a deep and clear understanding of dynamic systems the worthwhile way is to investigate delay models. In practice, most of them are described by some nonlinear differential systems with delays. In general, it is difficult to analyze the stability of such systems due to the existence of multiple delays which leads to calculating zeros of multi order transcendental equations [2, 7]. As it has early been mentioned, the difficulty of determining bifurcation parameters is then closed to the one of searching roots of transcendental equations. Here, we are interested in the computation of the Hopf bifurcation points for the following multiple delayed linear differential system

$$\dot{x} = Ax + \sum_{i=1}^m B_i x_t(\tau_i), \quad (1)$$

where $x_t(\tau_i) = x(t - \tau_i)$, coefficients τ_i are delay parameters that are supposed to be positive and, where A and B_i are given matrices.

It is previously demonstrated in [2, 5, 6] that the stability or the instability of the system (1) depends on roots properties of the following characteristic equation

$$P(\lambda) := \det \left(\lambda I - A - \sum_{i=1}^m B_i e^{-\lambda \tau_i} \right) = 0. \quad (2)$$

Even if there is no general results that characterize the equation roots (2), its computation still remain a very important research subject. However, an important result that establishes condition of existence of the Hopf bifurcation given by Ruan and Wei [7], precisely shows that parameters from which the characteristic equation (2) admits pure imaginary roots are Hopf bifurcation points, i.e. the parameters which provide periodic oscillations solutions.

There are few papers which discuss the bifurcation of delayed linear systems for lower number of delays. We can refer to [1]. The most studied cases are those for

which the number of delays is two. When the number of delays is more than two, the stability and bifurcation analysis become more and more difficult. In this work we present a numerical scheme that, in a more general case, would permit us to compute Hopf bifurcation points in an easier way.

In this paper, we will proceed as follow: in Section 2, we present the numerical scheme for computing the Hopf bifurcation parameters for the system (1). Numerical simulation examples are given in Section 3, then the conclusion in the last section.

2. Numerical Scheme

We investigate here on a new approach for computing bifurcation points. This approach is closed to that of the Alienor transformation [4] which has been previously used to global optimization of multi variables functions. Firstly, we need the following definition.

Definition 2.1. A subset S of \mathbb{R}^n is said to be α dense in \mathbb{R}^n if for all $M \in \mathbb{R}^n$, there exists $N \in S$ such that:

$$d(M, N) \leq \alpha$$

where $d(M, N)$ denotes the Euclidian distance between M and N .

We now present the following result proved in [4].

Lemma 2.2. *The Archimedean curve defined by the following polar equation $r = \alpha\theta$ is $\pi\alpha$ -dense in \mathbb{R}^2 .*

The generalization of this result to the space \mathbb{R}^d can be easily done by an iteration process. Considering variables x_1, x_2, x_3 in \mathbb{R}^3 we set

$$x_1 = \alpha\theta_1 \cos \theta_1, \quad x_2 = \alpha\theta_1 \sin \theta_1, \quad x_3 = x_3. \quad (3)$$

Let connect θ_1 and x_3 by the following: $\theta_1 = \alpha\theta \cos \theta$ and $x_3 = \alpha\theta \sin \theta$. Then, we obtain

$$x_1 = \alpha^2\theta \cos \theta \cos(\alpha\theta \cos \theta), \quad x_2 = \alpha^2\theta \cos \theta \sin(\alpha\theta \cos \theta), \quad x_3 = \alpha\theta \sin \theta. \quad (4)$$

This last mapping can be easily shown to be $\pi\alpha$ -dense curve in \mathbb{R}^3 . In such a way we construct iteratively a $\alpha\pi$ -dense curve in \mathbb{R}^d .

To determine Hopf bifurcation points, as mentioned above, we proceed to $\lambda = i\omega$ where i denotes the complex number that satisfies $i^2 = -1$, and to compute the real ω such that $P(i\omega) = 0$. Let set $F(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = \text{Re}(P(i\omega))$ and $G(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = \text{Im}(P(i\omega))$ respectively real and imaginary parts of $P(i\omega)$. Then bifurcation parameters are obtained by solving the system

$$F(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = 0 \text{ and } G(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = 0. \quad (5)$$

Clearly, for some appropriate regular assumptions on functions F and G , there exists a point $\tau^* = (\tau_1^*, \dots, \tau_m^*)$ and a real $\omega^* = \omega^*(\tau_1^*, \dots, \tau_m^*)$ such that $\lambda^* = i\omega^*$ is a solution of the equation (2).

Now, let us show how computing bifurcation points using the α -dense curves approach. For a fixed approximated $\varepsilon > 0$, we let h_ε to be a ε -dense curve and we set

$$F_\varepsilon(\omega, \theta) = F(\omega, h_\varepsilon(\theta)) \text{ and } G_\varepsilon(\omega, \theta) = G(\omega, h_\varepsilon(\theta)). \quad (6)$$

Let assume that there exists θ_ε^* and $\omega_\varepsilon^* = \omega_\varepsilon^*(\theta_\varepsilon^*)$ a solution couple of the following equations system

$$F_\varepsilon(\omega, \theta) = 0 \text{ and } G_\varepsilon(\omega, \theta) = 0. \quad (7)$$

The point $(\omega_\varepsilon^*, h_\varepsilon(\theta_\varepsilon^*))$ is obviously a solution of the equations system (6) in which $h_\varepsilon(\theta_\varepsilon^*)$ is a bifurcation point that depends of the parameter ε . Note that systems of type (7) are easier to compute than the system (6). In other words, a characterization of the space of bifurcation points can be done knowing properties of curves h_ε . In our forthcoming paper, we will have to study this space and we hope to be able to obtain outstanding results as $\varepsilon \rightarrow 0$.

Then, system (7) gives us an algorithm scheme for computing bifurcation parameters of the system (1) that we summarize as follows:

1. Set $\varepsilon > 0$, and define h_ε thanks to the iterative process given by relations (3) and (4);
2. Define functions F and G by letting $F(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = \text{Re}(P(i\omega))$ and $G(\omega, \tau_1, \dots, \tau_m) = \text{Im}(P(i\omega))$;

3. Define F_ε and G_ε thanks for relation (6);
4. Determine $(\omega_\varepsilon^*, \theta_\varepsilon^*)$ solution of the system (7);
5. Set $\tau_\varepsilon^* = h_\varepsilon(\theta_\varepsilon^*)$ as a bifurcation point.

We should note that the step 4 can be done using any existing iterative method. For that purpose it is required to define starting values of parameters ω and θ , for the resolution of the system (7).

3. Test Examples

To illustrate the numerical scheme presented above we have considered two test examples. For our numerical computation we have used the Matlab built-in function “fsolve” to solve the system (7).

For both test examples we have chosen as approximation parameter $\varepsilon = 0.9$. As initial guess for the Matlab solver, we took the values $\omega_0 = 1$ and $\theta_0 = 1.17$.

3.1. First test example

As our first test example, we consider the following two delays \mathbb{R}^2 -system:

$$\dot{x} = Ax(t) + B_1x(t - \tau_1) + B_2x(t - \tau_2) \quad (8)$$

with

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}, \quad B_1 = \begin{pmatrix} -2 & 1 \\ -2 & 0 \end{pmatrix}, \quad B_2 = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ -2 & 0 \end{pmatrix}. \quad (9)$$

Using the algorithm presented above, we obtain the following bifurcation point: $\omega^* = 1.3011$, $\tau_1^* = 0.3884$, $\tau_2^* = 0.266$. The corresponding trajectory is plotted in Figures 1(a) and 1(b). Considering the bifurcation branch at the direction τ_1 we plot trajectories at the stability case (Figures 1(c) and 1(d)) and the instability case (Figures 1(e) and 1(f)).

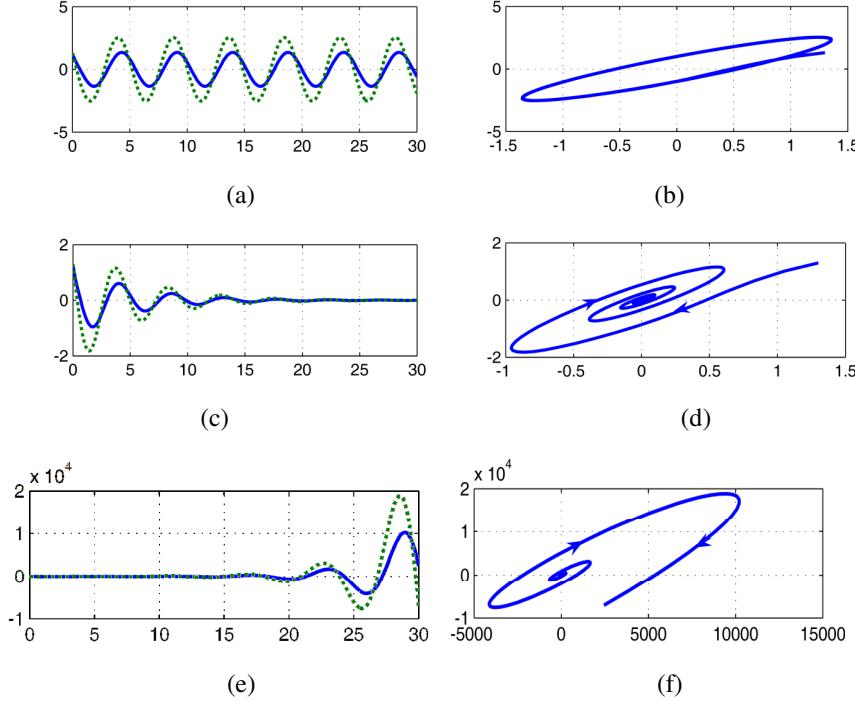


Figure 1. Representation of the trajectory of the solution for the first test example starting at the initial state $x(0) = (1.301, 1.3)$. For all figures, at the left side, the first component of $x(t)$ is represented by solid line while the second is represented by dashed line. The bifurcation trajectory and its phase portrait are represented in Figures (a) and (b). Figures (c) and (d) represent the case of the stability. Figures (e) and (f) illustrate the instability case.

3.2. Second test example

Here, we consider an example for the case of three delays:

$$\dot{x} = Ax(t) + B_1x(t - \tau_1) + B_2x(t - \tau_2) + B_3x(t - \tau_3) \quad (10)$$

with

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B_1 = \begin{pmatrix} -2 & 1 \\ -1 & -3 \end{pmatrix}, \quad B_2 = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ -1 & 2 \end{pmatrix}, \quad B_3 = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ -1 & 2 \end{pmatrix}.$$

The computation gives the following bifurcation point $\omega^* = 1.4774$, $\tau_1^* = 0.3560$, $\tau_2^* = 0.2524$, $\tau_3^* = 0.1016$.

As in the previous test Example 1, we represent the bifurcation solution as well as stability and instability solutions by considering the bifurcation branch at τ_1 -direction.

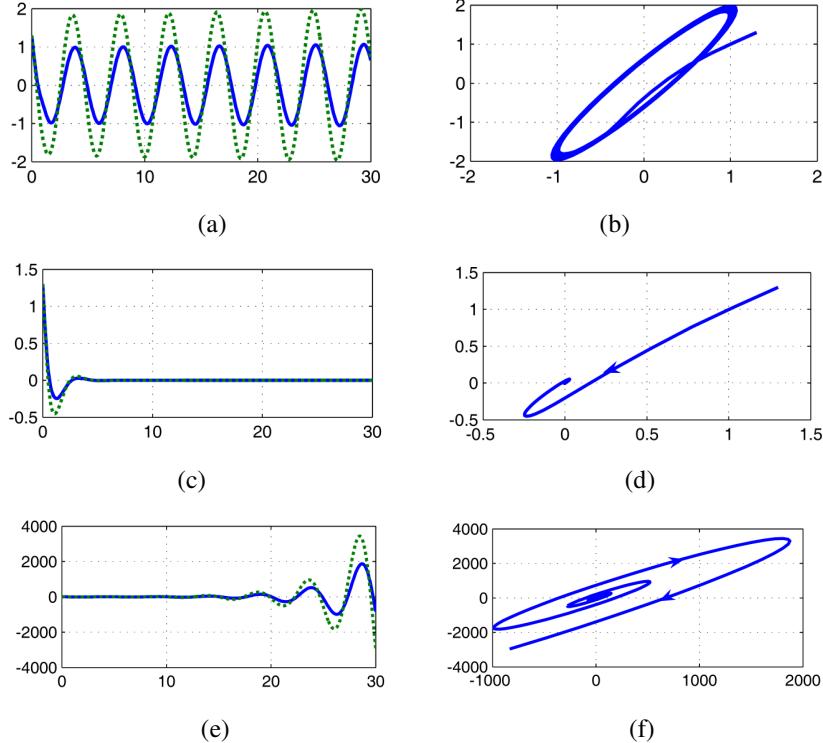


Figure 2. Similarly to Figure 1, these curves illustrate the test Example 2. We can notice the same conclusions even if the delays are different.

4. Concluding Remarks

In this paper, we have presented an efficient algorithm for determining Hopf bifurcation points of parametric differential equations. The algorithm is general and can be applied successfully to dynamical systems with multiple delays. Moreover, this paper shows that algorithm is especially well suited for problems where delays

are seen as parameters. As final remark, it should be noted that the approach considered in this paper may provide useful properties of the bifurcation space geometry.

References

- [1] M. Adimy, F. Crauste and S. Ruan, Periodic oscillations in leukopoiesis models with two delays, *J. Theoret. Biol.* 242(2) (2006), 288-299.
- [2] M. Adimy and F. Crauste, Stability and instability induced by time delay in an erythropoiesis model, VIII Journées Zaragoza-Pau de Mathématiques Appliquées et de Statistiques, Monogr. Semin. Mat. García Galdeano, Prensas Univ. Zaragoza, Zaragoza, 31 (2004), 3-12.
- [3] A. Benabidallah and Y. Cherruault, Global Optimization via α dense curves, *Kybernetes* 34(7/8) (2005), 999-1011.
- [4] Y. Cherruault, Optimisation, Méthodes locales et globales, Mathématiques, Presses Universitaires de France, Paris, 1999 (in French).
- [5] J. Hale, Theory of functional differential equations. Applied Mathematical Sciences, Vol. 3, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, Heidelberg, 1977.
- [6] Y. A. Kuznetsov, Elements of applied bifurcation theory, Applied Mathematical Sciences, Vol. 112, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 1998.
- [7] S. Ruan and J. Wei, On the zeros of transcental functions with applications to stability of delay differential equations with delays, *Dyn. Contin. Discrete Impuls. Syst. Ser. A: Math. Anal.* 10(6) (2003), 863-874.

Annexe B

ETATS ASYMPOTIQUES DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE PENDANT UNE ACTIVITE PHYSIQUE

Publié dans : Far East Journal of Applied Mathematics

Volume 59, Numéro 2, 2011, Pages 123 - 147.

MAHAMAT SALEH DAOUSSA HAGGAR, HILAIRE NKOUNKOU, MOHAMED TAKI ABDOUL KARIM, FRANCK DAVHYS REVAL LANGA, JEAN MARIE NTANGANDA ET BENJAMIN MAMPASSI



ASYMPTOTIC STATES OF THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEM DURING PHYSICAL ACTIVITY

**Mahamat Saleh Daoussa Haggard, Hilaire Nkounkou,
Mohamed Taki Abdoul Karim, Franck Davhys Reval Langa,
Jean Marie Ntanganda and Benjamin Mampassi**

N'djamena University, Chad
e-mail: daoussa_haggard@yahoo.fr

Brazzaville University, Congo
e-mail: hkounkou@yahoo.fr

Dakar University, Senegal
e-mail: takimed2002@yahoo.fr

Ouagadougou University, Burkina Faso
e-mail: davhysreval@yahoo.fr

National University of Rwanda, Rwanda
e-mail: jmnta@yahoo.fr

Dakar University, Senegal
e-mail: mampassi@yahoo.fr

Abstract

The main function of human cardiovascular system is to maintain adequate blood to different regions of the body. This function is based

© 2011 Pushpa Publishing House

2010 Mathematics Subject Classification: 37N25, 37N30, 93C23.

Keywords and phrases: cardiovascular-respiratory system, delay differential equation, Hopf bifurcation, physical activity, asymptotic stability, computational experiments.

Received October 12, 2011

on the interaction of a number of factors including cardiac output, partial pressures of carbon dioxide (CO_2) and oxygen (O_2). Blood flow through the lungs and tissues is also important for the human respiratory system. Oxygen is transported to tissues while carbon dioxide is transported away from them. This transport depends on two factor: Cardiac output and blood flow. Although the natural state is affected during a physical activity, the autoregulation mechanism tries to maintain the cardiovascular-respiratory parameters to their natural physiological states.

The purpose of this paper is to propose a bi-compartmental model for cardiovascular-respiratory mathematical model including delays. A such model allows to determine blood partial pressures according to the heart rate system and the alveolar ventilation. Taking delays into account, qualitative study of equilibrium allows to determine stability and instability regions as well as the existence of limit cycles that are characterized by oscillations.

Performance, against itself and possible accident during the physical activity can be explained by this analysis. Then we present the numerical simulation results that are based on a generic case. They confirm perfectly theoretical results and they show pathological situations.

1. Introduction

The main role of the cardiovascular system is to maintain blood flow in the various regions of the human body. A such blood flow intervenes in supplying nutriments to cells and eliminating toxins from the human body. To ensure the needed energy during physical activity, a quantity of nutrients is used to provide cells oxygen and to get rid of gaseous waste from the human body (the carbon dioxide produced during muscle contraction). This activity is possible thanks to the interaction between cardiovascular and respiratory systems. At the beginning of physical activity, the consumption of oxygen (V_{O_2}) increases according to its intensity to reach a maximum level regardless of the increase in the workload. This level corresponds to the maximal oxygen uptake ($V_{\text{O}_2\text{max}}$), beyond this value, any additional energy

will provide acid to the human body. It is known that more a sportsman has an important oxygen consumption, the more luck he has to realize a good performance. Also, the volume of carbon dioxide (V_{CO_2}) rejected by the body during a physical activity increases proportionally with the intensity of the effort. The exchange of the oxygen and the carbon dioxide is results in the ventilation which is based on the breath in the lungs by diffusion (exchange mechanism between the air contained in alveolar and blood cells inside the blood capillaries). The alveolar ventilation is one of important parameters when this exchange takes place. It is the same for the blood pressures through arteries and veins that assure the transport of gases.

Since the 1950s, a great number of mathematical models of the cardiovascular and respiratory system have been proposed. We can refer, for example to [5, 7]. Many of these models are derived from the compartmental analysis [8-10]. Among of them belong to the class of optimal control problems governed by nonlinear differential equations. Those models allow especially autoregulation mechanism which is complex. They also allow to integrate the study of the control system during the transition between two stable states such as rest and physical activity [17], rest and slow sleep [1]. Considering interactions between cardiovascular and respiratory systems a such combination is necessary.

In this paper, we consider the global human cardiovascular and respiratory system during physical activity. To explain his/her performance and possible accidents during an intense physical activity, we introduce the notion of delay in a global two compartments model. This model was introduced in [13] to determine an optimal control system for healthy person during a given physical activity. We discuss the existence of asymptotic states and those presenting oscillation phenomena. It is exactly oscillatory states that can allow bad performance and even cardiovascular accidents.

This paper is organized as follows. In the second section we focus on the presentation of a bi-compartmental cardiovascular-respiratory model with delays. In the third section the fundamental results will be proved and the fourth section presents numerical simulation that illustrates the theoretical results. The last section is interested in the appendix.

2. The Model

It is known that the notion of delay approaches has been included in the respiratory equations [3] and it has been applied to study the transition between rest state and slow-wave sleep for healthy people and those that present a congestive cardiac problem. The steady states were calculated by Mancia [11], Somers et al. [16]. They gave an example to determine the steady state that is compatible with the observations of healthy people and data collection for people who present heart diseases.

The delays occur in cardiovascular respiratory system when the blood transfer blood gases from the lungs to the tissue and return from tissue to lungs thanks to pressure [2]. Dynamical simulations show that the delay between tissue and lung compartments does not contribute to instability. This result is the same for different values of delays, even for important delays. The mathematical model we derive in this paper is based on the works of Grodin et al. [5], Kappel et al. [8], Khoo et al. [10]. It uses an optimal control approach to present the complex features of the control of the cardiovascular component. The respiratory control has been considered as an optimal control.

It is well known [13] that the systemic arterial pressure (P_{as}) and the systemic venous pressure (P_{vs}) are important parameters during a physical activity. The other parameters can indirectly influence the system through the control of the heart rate (H) and the alveolar ventilation (\dot{V}_A). In fact, the blood flow in the arteries results in the heart beat action while the control of the respiratory system acts through the alveolar ventilation. This is exactly the process that supplies cells and tissues with the needed oxygen for the metabolism and it gets ride them the carbon dioxide to realize good performance during physical activity. The respiratory control system changes the alveolar ventilation in response to the quantity of carbon dioxide CO_2 and oxygen O_2 gases through the breath. Consequently, the alveolar ventilation and cardiac output influence mutually. It is then obvious that

exchanges between the systemic arterial compartment and systemic venous compartment are controlled by heart rate (H) and alveolar ventilation (\dot{V}_A) functions. The mechanism of this control is not direct and can be represented by outflow functions between systemic arterial and systemic venous compartments that depend on heart rate alveolar ventilation. Transport delays appear as it takes time for tissue blood through systemic venous and arterial compartments to reach the lungs and vice versa [2].

Taking delay into account, we propose as in [13], a bi-compartmental model for determining blood partial pressures as functions of heart rate and alveolar ventilation. For this purpose, we assume that exchanges between systemic arterial and venous compartments are directly regulated by systemic arterial and systemic venous delays τ_{as} and τ_{vs} and indirectly by heart rate H and alveolar ventilation \dot{V}_A (see Fig. 1).

Using compartmental analysis the model equation can be formulated as follows [13]:

$$\frac{dP_{as}(t)}{dt} = -P_{as}(t) + (P_{vs}(t - \tau_{vs}))^\alpha \times f(H(t), \dot{V}(t)_A), \quad (1)$$

$$\frac{dP_{vs}(t)}{dt} = -P_{vs}(t) + (P_{as}(t - \tau_{as}))^\beta \times g(H(t), \dot{V}(t)_A), \quad (2)$$

where coefficients α and β are constants of the model and f and g are sufficiently regular positive functions. Taking physiological theories into account, autoregulation function allows to maintain main parameters of cardiovascular and respiratory system around their critical values which depend on the type of physical activity. Those kind of values can also depend on the state of human body for example rest or sleep.

Let P_{as}^e , P_{vs}^e , H^e and \dot{V}_A^e denote respectively the equilibrium parameters of systemic arterial pressure, systemic venous pressure, heart rate and alveolar ventilation. The equilibrium of the system (1)-(2) is as follows

$$\begin{cases} -P_{as}^e + (P_{vs}^e)^\alpha U_1^e = 0, \\ -P_{vs}^e + (P_{as}^e)^\beta U_2^e = 0, \end{cases} \quad (3)$$

where set $U_1^e = f(H^e, \dot{V}_A^e)$, $U_2^e = g(H^e, \dot{V}_A^e)$. We have therefore the following result.

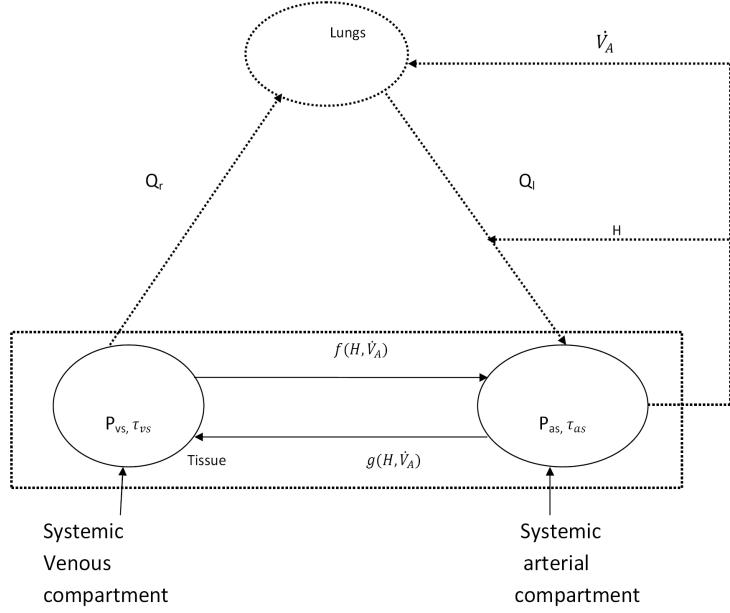


Figure 1. A diagram of a delay bi-compartmental model of the human cardiovascular and respiratory system [13]. f and g are functions depending on heart rate (H) and alveolar ventilation (\dot{V}_A), τ_{as} and τ_{vs} respectively are systemic arterial and systemic venous delays. State variables are: systemic arterial pressure (P_{as}) and systemic venous pressure (P_{vs}).

Proposition 2.1. *There exists a unique nontrivial steady state if and only if $\alpha\beta \neq 1$. Moreover, the steady state $X^e = (P_{as}^e, P_{vs}^e)$ satisfies the following system*

$$\begin{cases} P_{vs}^e = (U_1^e)^{\frac{\beta}{1-\alpha\beta}} (U_2^e)^{\frac{1}{1-\alpha\beta}}, \\ P_{as}^e = (U_1^e)^{\frac{1}{1-\alpha\beta}} (U_2^e)^{\frac{1}{1-\alpha\beta}}. \end{cases} \quad (4)$$

□

Remark 2.1. Relation (4) shows that it is possible to determine in unique way the parameters α and β if the functions f and g and the equilibrium states are known. However, those parameters as well as the functions f and g can be determined from the data assimilation by taking into account autoregulation mechanism (see, for example, [13]). \square

3. Asymptotic and Oscillatory States

Setting $P_{\tau_{vs}}(t) = P_{vs}(t - \tau_{vs})$ and $P_{\tau_{as}}(t) = P_{as}(t - \tau_{as})$, the system (1)-(2) becomes

$$\frac{dP_{as}}{dt} = -P_{as} + (P_{\tau_{vs}})^{\alpha} \times U_1, \quad (5)$$

$$\frac{dP_{vs}}{dt} = -P_{vs} + (P_{\tau_{as}})^{\beta} \times U_2, \quad (6)$$

where

$$U_1(t) = f(H(t), \dot{V}_A(t)) \text{ and } U_2(t) = f(H(t), \dot{V}_A(t)).$$

Hence by linearizing the second member of the system (5)-(6) around the point

$$(P_{as}, P_{vs}, P_{\tau_{as}}, P_{\tau_{vs}}, U_1, U_2) = (P_{as}^e, P_{vs}^e, P_{\tau_{as}}^e, P_{\tau_{vs}}^e, U_1^e, U_2^e),$$

we obtain from the first order the following system

$$\dot{X}(t) = A_1 X(t) + A_2 X(t - \tau_{as}) + A_3 X(t - \tau_{vs}) + D U(t) \quad (7)$$

where we have set $X(t) = (P_{as}(t) - P_{as}^e, P_{vs}(t) - P_{vs}^e)^T$,

$$A_1 = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}, A_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ \beta(P_{as}^e)^{\beta-1} U_2^e & 0 \end{bmatrix}$$

$$A_3 = \begin{bmatrix} 0 & \alpha(P_{vs}^e)^{\alpha-1} U_1^e \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, D = \begin{bmatrix} (P_{vs}^e)^{\alpha} & 0 \\ 0 & (P_{as}^e)^{\beta} \end{bmatrix}.$$

It is known that stability study of solutions for the input-state system (7) requires the stability of associated system without input [14]. Therefore we have the following equation

$$\dot{X}(t) = A_1 X(t) + A_2 X(t - \tau_{as}) + A_3 X(t - \tau_{vs}). \quad (8)$$

From (8) the characteristic equation can be formulated as follows

$$|A_1 + A_2 e^{-\lambda \tau_{as}} + A_3 e^{-\lambda \tau_{vs}} - \lambda I| = 0, \quad (9)$$

where λ denotes eigenvalue. After calculations, we obtain

$$\lambda^2 + 2\lambda + 1 - \alpha\beta e^{-\lambda(\tau_{as} + \tau_{vs})} = 0. \quad (10)$$

The properties of the roots for equation (10) allow us to determine the stability of the system (5)-(6). In particular, the steady state (P_{as}^e, P_{vs}^e) is locally asymptotically stable if and only if all the roots of the characteristic equation (10) of the system without input (8) present negative real parts. Thereafter, the study of the properties of roots for equation (10) will be conducted by using two cases which depend on the values of delays. Those values can be zero or not.

First case. $\tau_{as} = \tau_{vs} = 0$

The characteristic equation (10) can be rewritten as follows

$$\lambda^2 + 2\lambda + 1 - \alpha\beta = 0. \quad (11)$$

This equation has exactly two following real roots:

$$\lambda_1 = -1 + \sqrt{\alpha\beta}; \quad \lambda_2 = -1 - \sqrt{\alpha\beta}. \quad (12)$$

Therefore we have the following result.

Proposition 3.1. *If $\tau_{as} = \tau_{vs} = 0$, then the steady state (P_{as}^e, P_{vs}^e) is asymptotically stable if and only if*

$$\alpha\beta < 1 \quad (13)$$

□

From condition (13), we can note that if $0 \leq \alpha\beta < 1$, then the roots defined in (12) are real and negative. If $\alpha\beta < 0$, then these roots are complex with $R_e(\lambda_1) = R_e(\lambda_2) = -1$. Thus, condition (13) naturally ensures the existence of the asymptotic state for any positive initial condition. If $\alpha\beta \geq 1$, then these two roots are real and one of them is strictly positive. This last condition ensures that the steady state is unstable. \square

Second case. $\tau_{as} \neq 0$ and $\tau_{vs} \neq 0$

Let us take $\tau = \tau_{as} + \tau_{vs}$, the characteristic (10) equation becomes

$$\lambda^2 + 2\lambda + 1 - \alpha\beta e^{-\lambda\tau} = 0. \quad (14)$$

This is a transcendental equation from which the set of roots can be characterized as infinite cardinal [15]. Of course the set of roots depends on the parameter τ . Here the determination of parameters which ensure stability may be very delicate. It would be useful to explore the study of the existence of Hopf bifurcations. The Hopf bifurcation is manifested by the appearance of limit cycles which provide oscillatory solutions to the system at macroscopic level. Let us start by looking for imaginary roots of equation (14). This leads to determination of $\omega \in \mathbb{R}$ such that $i\omega$ is a root. One can note that if $i\omega$ is a root of (14), then $-i\omega$ is its root too. Therefore we can assume that $\omega > 0$. Replacing $i\omega$ in (14) we have to find $\omega > 0$ as solution of the following equation

$$(1 + i\omega)^2 = \alpha\beta e^{-i\omega t} \quad (15)$$

from equation (15) we can deduct

$$|(1 + i\omega)^2| = |\alpha\beta| \quad (16)$$

hence

$$(\omega^2 + 1)^2 = (\alpha\beta)^2. \quad (17)$$

It is clear that, this equation admits a solution if and only if $|\alpha\beta| > 1$. Therefore we have the following result.

Proposition 3.2. *Equation (14) admits imaginary roots if and only if*

$$|\alpha\beta| > 1. \quad (18)$$

Moreover, under condition (18), there is a unique pair of conjugate imaginary roots: $\pm i\sqrt{|\alpha\beta|-1}$. \square

Now let us assume that conditions of Proposition 3.2 yield. Then equation (15) leads to determination of delays τ whose pair of roots $\pm i\omega$ exists. From equation (15) it follows

$$\frac{1-\omega^2}{\alpha\beta} = \cos \omega\tau \quad (19)$$

$$\frac{2\omega}{\alpha\beta} = -\sin \omega\tau \quad (20)$$

from equations (19)-(20) it yields

$$\tan(\omega\tau) = \frac{2\omega}{\omega^2 - 1}. \quad (21)$$

Hence, the set of delays whereby all roots of equation (15) are pure imaginary, is given as follows

$$\left\{ \tau_k = \frac{1}{\omega} \left(\arctan \frac{2\omega}{\omega^2 - 1} + k\pi \right), \omega = \sqrt{-\alpha\beta - 1}, k = 0, \dots \right\}. \quad (22)$$

Furthermore, thanks to equation (14), it is easy to establish the application which associates $\tau \in \mathbb{R}_*^+$ to $R_e(\lambda(\tau))$, where $\lambda(\tau)$ is a regular solution of (14). Therefore, we have the following result.

Proposition 3.3. *Under condition (18) if $\tau = \tau_0$, then $\pm i\sqrt{|\alpha\beta|-1}$ is a simple pair of pure imaginary roots for equation (14).*

In addition, we have

$$\left. \frac{dR_e(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_0} > 0.$$

Proof. For any root $\lambda(\tau)$ of equation (14), let us take $\lambda(\tau) = p(\tau) + iq(\tau)$. It is easy to see that $p(\tau_0) = 0$ and $q(\tau_0) = \omega$, where ω is defined in (22). Differentiating equation (14) with respect to τ , we obtain

$$(2\lambda + 2 + \tau\alpha\beta e^{-\lambda\tau}) \frac{d\lambda}{d\tau} + (\alpha\beta\lambda e^{-\lambda\tau}) = 0. \quad (23)$$

Let us assume that $\lambda(\tau_0)$ is not a simple root. Then, we have $\left. \frac{d\lambda}{d\tau} \right|_{\tau_0} = 0$.

From (23) we obtain

$$i\omega\alpha\beta e^{-\lambda(\tau_0)\cdot\tau_0} = 0, \text{ hence } \alpha\beta e^{-\lambda(\tau_0)\cdot\tau_0} = 0.$$

This is not possible since $\alpha\beta \neq 0$. So $\pm i\omega$ is a simple root.

In addition equation (23) allows us to deduct

$$\frac{d\lambda}{d\tau} = \frac{-\lambda\alpha\beta e^{-\lambda\tau}}{2\lambda + 2 + \tau\alpha\beta e^{-\lambda\tau}}$$

and from equation (14) it follows that

$$\frac{d\lambda}{d\tau} = \frac{-\lambda(\lambda + 1)}{2 + \tau(\lambda + 1)}.$$

Then, after calculations we obtain

$$\left. \frac{dR_e(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_0} = \frac{2\omega^2}{(2 + \tau_0)^2 + (\tau_0\omega)^2} > 0.$$

Finally, we have the following main result. \square

Theorem 3.1.

1. If $|\alpha\beta| < 1$, then the system (1)-(2) admits a asymptotically stable steady state for all τ .
2. If $\alpha\beta < -1$, then the system (1)-(2) admits
 - (a) a locally asymptotically stable steady state for $\tau \in]0, \tau_0[$,

- (b) *an unstable steady state for $\tau > \tau_0$,*
- (c) *a periodic solution of pulse ω , for $\tau = \tau_0$.*

Proof. Let us consider the following function

$$(\lambda, \tau) \rightarrow \Theta(\lambda, \tau) = \lambda^2 + 2\lambda + 1 - \alpha\beta e^{-\lambda\tau} \quad (24)$$

and the following sets

$$B = \{\lambda \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}(\lambda) < 0\}$$

$$\partial B = \{\lambda \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}(\lambda) = 0\}.$$

It is easy to see that

- Θ is continuous on $\mathbb{C} \times \mathbb{R}$
- $\lambda \rightarrow \Theta(\lambda, \tau)$ is analytic for all τ .

We have to prove this theorem in three steps.

First step. Case $\alpha\beta < 1$

From (11) and (12), $\Theta(\lambda, 0)$ admits no zeros on ∂B and admits exactly two roots in B . Thanks to the Rouché's theorem (see Appendix A) it follows that $\Theta(\lambda, \tau)$ admits no zeros in ∂B and has exactly two roots in B for all τ in a neighborhood of zero.

In addition, since $\Theta(\lambda, 0)$ has no zeros in $\mathbb{C} \setminus \overline{B}$, the Rouché's theorem states that $\Theta(\lambda, \tau)$ has no zeros in $\mathbb{C} \setminus \overline{B}$ for all τ in a neighborhood of zero. Therefore, there exists a real $a_0 > 0$ such that for all $\tau \in [0, a_0]$ the system (1)-(2) is asymptotically stable.

Second step. Case $|\alpha\beta| < 1$

By virtue of Proposition 3.2, $\Theta(\lambda, \tau)$ has no zeros on ∂B for all $\tau \geq 0$, in particular for $\tau^* = a$. It follows from the first step that $\Theta(\lambda, \tau^*)$ has no zeros on ∂B and has exactly two roots in B . Hence, there exists a real $a_1 > \tau^*$ such that for every $\tau \in [a_0, a_1]$. The system (1)-(2) is asymptotically

stable. This process can be indefinitely repeated. Hence we construct a sequence (a_n) such that for all $\tau \in [a_{n-1}, a_n]$, the function $\Theta(\lambda, \tau)$ has no zeros on ∂B and it admits two roots in B . By construction the sequence (a_n) increases and it tends to infinity. Consequently we deduct that the system (1)-(2) is asymptotically stable for all $\tau \geq 0$. This proves the first statement of Theorem 3.1.

Third step. Case $\alpha\beta < -1$

There exists a real τ_0 given by formula (22) such that $\Theta(\lambda, \tau)$ admits two pure imaginary roots for $\tau = \tau_0$ and it does not admit imaginary roots for $\tau < \tau_0$. From the first step, $\Theta(\lambda, \tau)$ admits no zeros on ∂B and it has exactly two roots in B for $\tau < \tau_0$. Then the system (1)-(2) is asymptotically stable for $\tau \in]0, \tau_0[$.

For $\tau = \tau_0$, conditions given by Proposition 3.3 yield. Hence the equation (14) has a pair of simple roots $\lambda = \pm i\omega$ and it satisfies $\frac{dR_e(\lambda)}{d\tau} \Big|_{\tau=\tau_0} > 0$. By applying the Hopf bifurcation theorem (see Appendix B), there exists an oscillatory solution with the period $T = \frac{2\pi}{\omega}$ for $\tau = \tau_0$ and unstable solutions for $\tau > \tau_0$. \square

4. Computational Experiments

To illustrate theoretical results presented in Section 3 we consider the physiological parameters of a healthy woman who is 30 years old, whose physical activity can be considered from rest state to fast running called *transitional phase*. The choice is based on the fact that one of aerobics exercises is running and it is well known that aerobics exercise is the proper physical activity form for 30-40 year old women for the development of cardiovascular system capacity [18]. The optimal values of parameters are given in the Table 1.

For our simulation we considered the functions f and g defined in [13]:

$$f(H, \dot{V}_A) \approx \exp(0.5472\dot{V}_A^{0.3820} + 0.7518H^{0.2846}) \quad (25)$$

$$g(H, \dot{V}_A) \approx \dot{V}_A \exp(H^{-0.0985} - 1.7440). \quad (26)$$

Table 1. Optimal values of the parameter for a 30 years old woman in her transition phase

Parameters	Rest	Fast running
\dot{V}_A	6	25
H	70	180
P_{as}	104	170
P_{vs}	3.566	3.23

According to Table 1, initial values of systemic arterial and venous pressures are respectively given by:

$$P_{as0} = 104 \text{ and } P_{vs0} = 3.566. \quad (27)$$

The equilibrium conditions of the input parameters, heart rate and alveolar ventilation, are as follows:

$$He = 180 \text{ and } \dot{V}_{Ae} = 25. \quad (28)$$

For the calculation of solutions, we have distinguished two cases: the existence of delays and their absence. Note that for all numerical examples the initial values of the system, and, the input parameters are fix.

4.1. First case. $\tau_{as} = \tau_{vs} = 0$

Using the state equation (4), we have the parameters of the model:

$$\alpha = -0.0267 \text{ and } \beta = -0.1756. \quad (29)$$

The corresponding solutions are illustrated in Fig. 2.

Figure 2 illustrates the input parameters and the responses of the system (1)-(2) without the transport delays for $|\alpha\beta| < 1$. By taking the initial value which is 70 beats/min (resp. 6 l/min), the Fig. 2(a) (resp. 2(b)) shows that the heart rate (resp. alveolar ventilation) reaches the equilibrium value (180 beats/min for heart rate and 25 L/min for alveolar ventilation) after two (resp. three) minutes at the beginning of physical activity and stabilizes itself.

The responses of the system shown in Fig. 2(c) and Fig. 2(d) concern the systemic arterial pressure and systemic venous pressure. The systemic arterial pressure starts at rest value at 104 mmHg and reaches 179 mmHg in five minutes max, while the venous pressure has 3,566 mmHg as initial value and decreases to 3.24 mmHg after 6.5 minutes, before stabilizing itself on 3.23 mmHg after 7 minutes.

These simulation results justify the theoretical ones according to Proposition 3.1, because the curves of systemic arterial and systemic venous pressures converge asymptotically to their equilibrium value. This situation is considered as ideal since all system parameters evolve asymptotically to performance optimal values.

4.2. Second case. $\tau_{as} \neq 0$, $\tau_{vs} \neq 0$ and $|\alpha\beta| < 1$

It should be noticed that for given values α and β , the equilibrium pressure values are determined by formula (4). We present here some examples of simulation corresponding to the condition $|\alpha\beta| < 1$.

Note that if $|\alpha\beta| < 1$, then the system is asymptotically stable for any delay value (see Theorem 3.1). But the system can converge asymptotically to the physiological healthy or pathological values. As example, let us consider the parameters presented in Table 2.

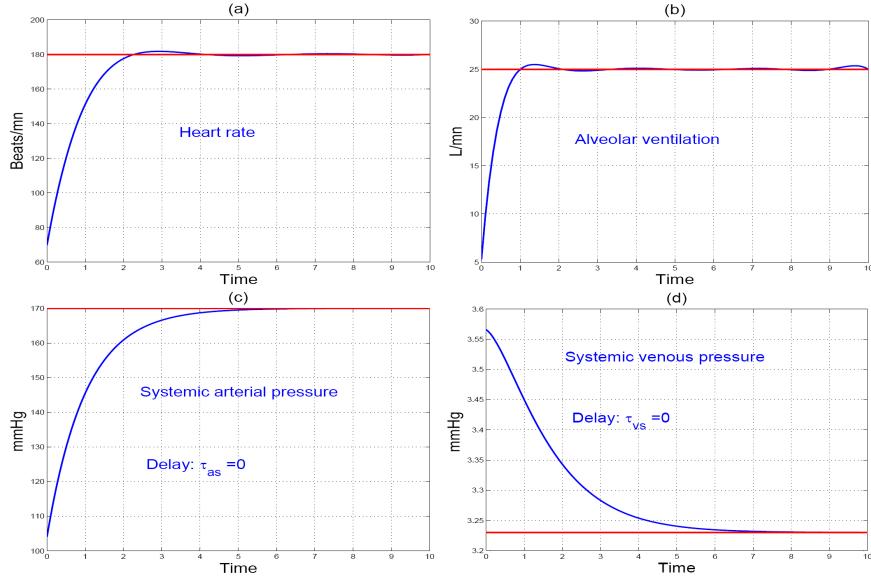


Figure 2. Case $\tau_{as} = \tau_{vs} = 0$ and $|\alpha\beta| < 1$. Figures (a) and (b) represent input parameters (heart rate and alveolar ventilation) while figures (c) and (d) illustrate the response of the system (systemic arterial and venous pressure).

Table 2. Various values of parameters used for simulation solutions where we assumed that $\tau_{as} \neq 0$, $\tau_{vs} \neq 0$ and $|\alpha\beta| < 1$

Example 1	$\alpha = -0.0267$ and $\beta = -0.1756$	$P_{as}^e = 170$ and $P_{vs}^e = 3.23$
Example 2	$\alpha = -0.60$ and $\beta = -0.10$	$P_{as}^e = 65$ and $P_{vs}^e = 5.23$
Example 3	$\alpha = -0.0001$ and $\beta = -0.008$	$P_{as}^e = 175$ and $P_{vs}^e = 7.6$

The corresponding graphs to Examples 1, 2 and 3 are respectively plotted in Figs. 3 and 4 for the same input parameters (heart rate and alveolar ventilation). For all these examples we consider the same delay values.

Figure 3 clarifies the theoretical results given by Theorem 3.1 where the stability condition is $|\alpha\beta| < 1$. These figures show that the curves of

systemic arterial and systemic venous pressures converge asymptotically at equilibrium values. By taking the same values of α and β as in the first case, the Fig. 3(c) (resp. 3(d)) shows that systemic arterial (resp. systemic venous) pressure decreases (resp. increases) slightly.

When we consider the case where the values of α and β are different, that is $\alpha = -0.60$ and $\beta = -0.10$, we find that the curves of systemic arterial pressure (Fig. 3(e)) and systemic venous (Fig. 3(f)) are asymptotically stable around the unwanted steady values (pathological values). This type of variation can cause cardiovascular type extreme vasodilation (vasoplegia).

In the case where $\alpha = -0.0001$ and $\beta = -0.008$, the respective curves of systemic arterial pressure and systemic venous converge asymptotically at the pathological steady values (Figs. 3(g), 3(h)).

This disease is due to an increase of extreme value for the systemic venous pressure during physical activity up to 5.23 mmHg for Fig. 3.

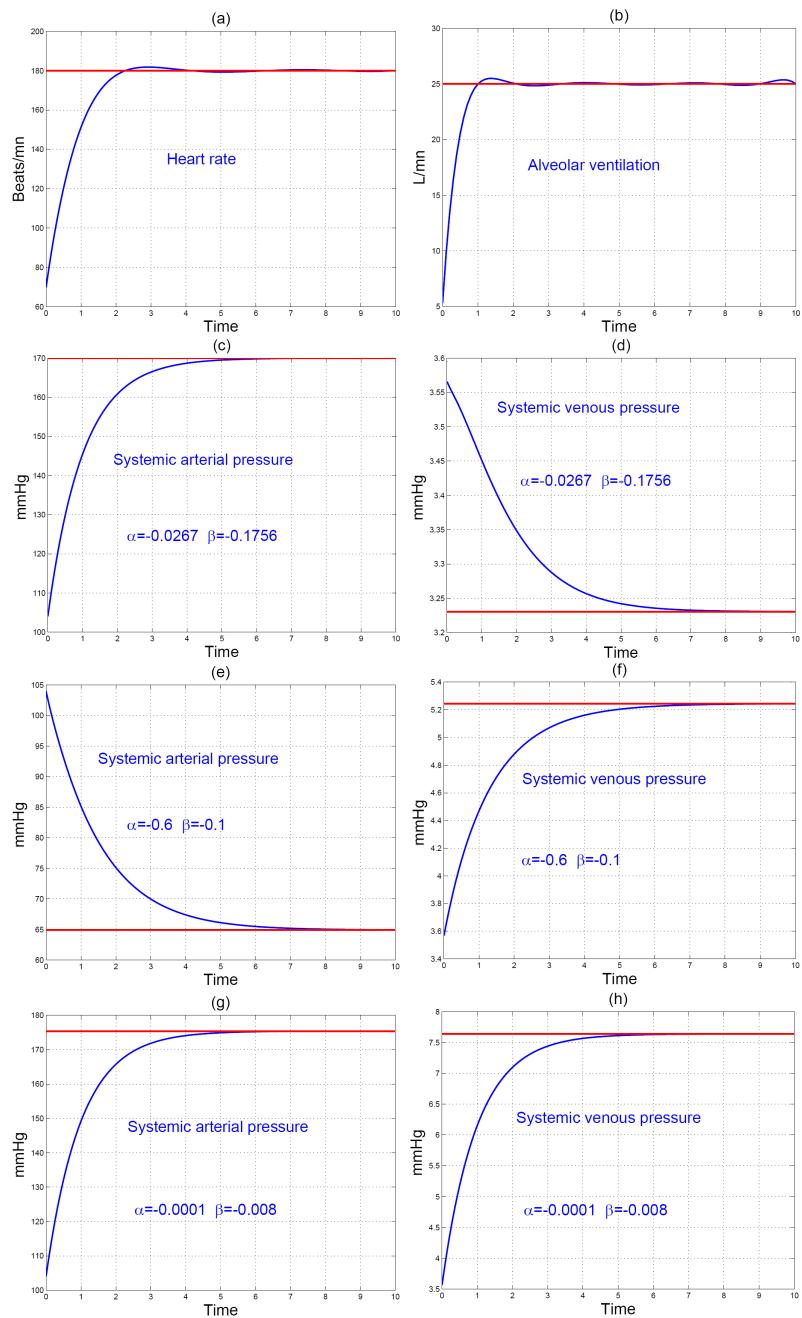


Figure 3. Case $|\alpha\beta| < 1$ with delay $\tau_{as} = \tau_{vs} = 0.198$.

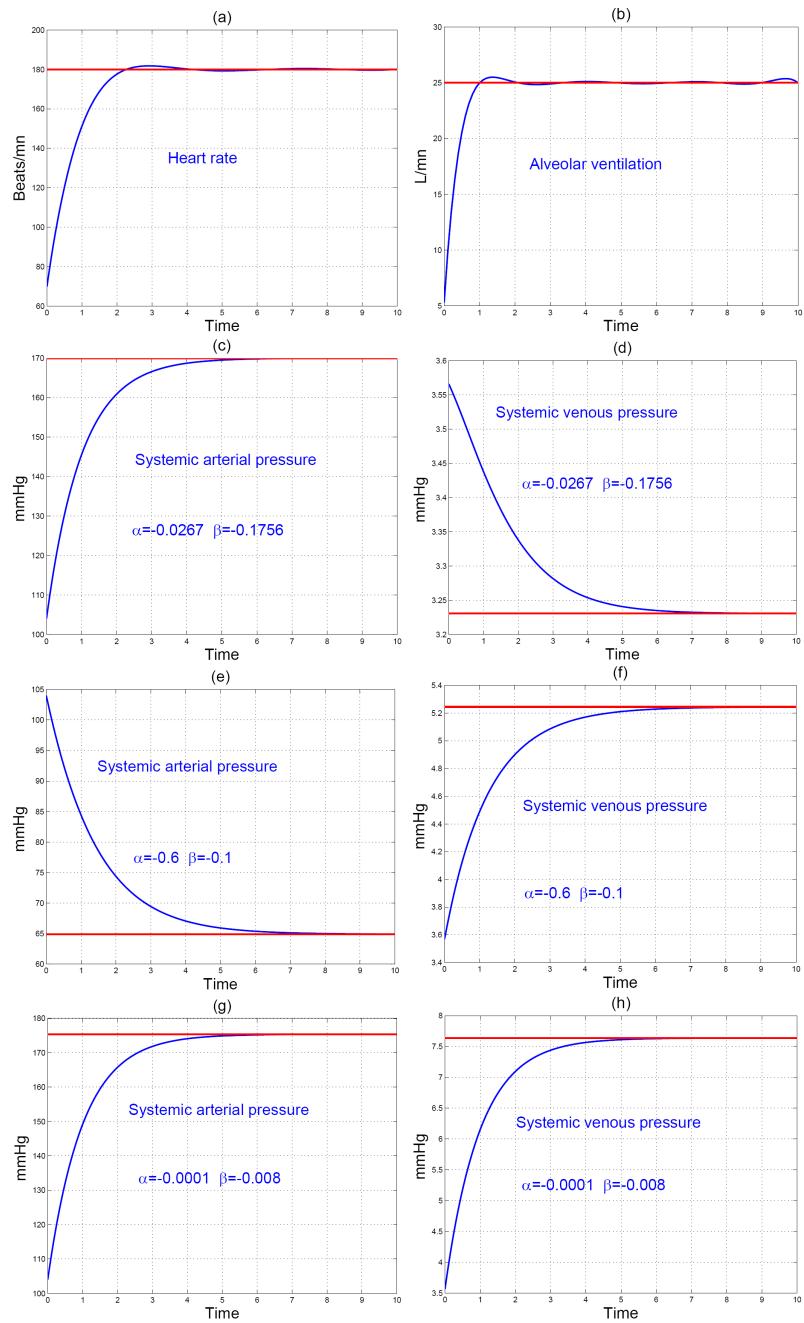


Figure 4. Case $|\alpha\beta| < 1$ with the pair of delays $(\tau_{as}, \tau_{vs}) = (0.031, 0.012)$.

4.3. Third case. $\alpha\beta < -1$ and $\tau_{as} \neq 0$ and $\tau_{vs} \neq 0$

In this case, Theorem 3.1 allows us to conclude that there exists a value τ_0 given by relation (22) such that we have stability for $\tau < \tau_0$, existence of oscillatory solutions for $\tau = \tau_0$ and instability for $\tau > \tau_0$.

For numerical simulation we consider the following values

$$\alpha = 3.5 \text{ and } \beta = -0.6 \quad (30)$$

from which we obtain $\tau_0 = 1.4523$, and the corresponding steady pressures

$$P_{as}^e = 40 \text{ mmHg} \text{ and } P_{vs}^e = 0.7 \text{ mmHg}. \quad (31)$$

The solutions that correspond to different delay values are then shown in Fig. 5.

In accordance with the stability condition $\alpha\beta < -1$ of Theorem 3.1 ($\tau < \tau_0$), we see that response curves shown in Fig. 5(c) and Fig. 5(d) converge asymptotically to values that are considered for physiological pathology.

According to the conditions of Theorem 3.1 ($\tau = \tau_0$), the curves of systemic arterial and systemic venous pressures oscillate with a large amplitude at the period $T = 4.3264$, such oscillations lead inevitably to serious accidents (sudden death for instance).

Similarly, in agreement with Theorem 3.1 ($\tau > \tau_0$), the curves representing the systemic arterial and systemic venous pressures are unstable. This instability leads to the same consequences as in the oscillatory case.

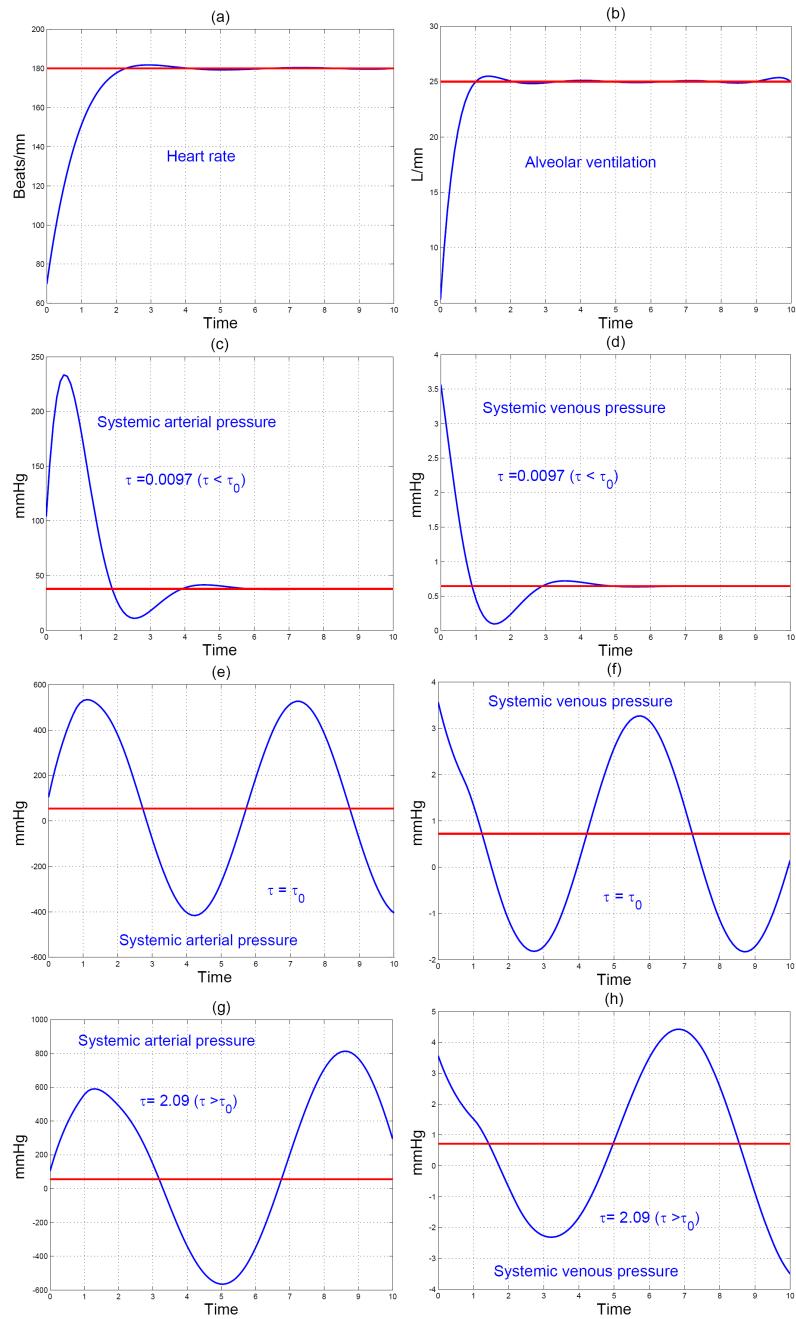


Figure 5. Case $\alpha\beta < -1$ with the critical value of delay $\tau_0 = 1.4523$.

5. Concluding Remarks

In bulk, we have introduced the delays to explain the existence or not of performance cases (choice α and β) for a person during physical activity. As result, we can have performance for some persons while others have cardiovascular risks or sudden death. On one hand the numerical simulation results show the small values of pressures that can lead to serious accidents of cardiovascular-respiratory system, and on the other hand they illustrate the oscillatory cases between great and small values of pressures. The last case is not realizable and it can be explained as sudden death. Our study can be used to identify the values of α and β and predict whether the person can perform or if there is high risk of accidents of cardiovascular-respiratory system for him/her.

6. Appendix

6.1. Appendix A. Rouché's theorem

Rouche's theorem concerns the location of zeros of functions. The statement of this theorem is given below.

Theorem 6.1. *Let A be an open set in \mathbb{C} , F be a metric space, f be a continuous complex valued function in $A \times F$, such that for each $\alpha \in F$, $z \rightarrow f(z, \alpha)$ is analytic in A . Let B be an open subset of A , whose closure \bar{B} in \mathbb{C} is compact and contained in A , and let $\alpha_0 \in F$ be such that no zero of $f(z, \alpha_0)$ is on the frontier B . Then there exists a neighborhood W of α_0 in F such that:*

- *for any $\alpha \in W$, $f(z, \alpha)$ has no zeros on the frontier of B ,*
- *for any $\alpha \in W$, the sum of the orders of the zeros of $f(z, \alpha)$ belonging to B is independent of α .*

For the proof of this theorem refer to [4] and [12].

Rouché's theorem, called also continuity theorem of zeros of differential equations of a parametric function can be used for the study of delay systems by taking $A = \mathbb{C}$ and $F = \mathbb{R}^n$. This theorem shows that the number of zeros with negative real parts and positive real parts remain the same if the parameter varies until a zero will appear in the pure imaginary axis.

6.2. Appendix B. Existence of periodic solutions

Concerning the existence of periodic solutions, we will be interested in consider a family of delay differential equations

$$\frac{dx}{dt} = F(\alpha, x_t), \quad (32)$$

where $F(\alpha, \varphi)$ admits continuous derivatives of first and second order with respect to $\alpha \in \mathbb{R}$ and $\varphi \in \mathcal{C}$. Let us assume that $F(\alpha, 0) = 0$ for all $\alpha \in \mathbb{R}$ and let us take

$$L(\alpha)X = \frac{\partial F(\alpha, 0)}{\partial \varphi} \cdot X. \quad (33)$$

We make the following assumptions:

- H_1 : the linear equation (33) has a pair of eigenvalue $\lambda_0 = \pm i\omega_0$
- H_2 : $R_e(\lambda'(0)) \neq 0$; where $\lambda(\alpha)$ is a simple eigenvalue of $L(\alpha)$ for $|\alpha| < \alpha_0$, $\alpha_0 > 0$ (α_0 exists because $L(\alpha)$ is of class \mathcal{C}^1).

The following theorem known as the theorem of Hopf bifurcation establishes the existence of periodic solutions.

Theorem 6.2. *Suppose that $F(\alpha, \varphi)$ has continuous derivatives in $\alpha \in \mathbb{R}$ and $\varphi \in \mathcal{C}$, $F(\alpha, 0) = 0$ for all $\alpha \in \mathbb{R}$, and assumptions (H_1) and (H_2) are verified. Then there exists $t_0, \alpha_0 > 0$, functions $\alpha(t) \in \mathbb{R}$, $\omega(t) \in \mathbb{R}$, all functions are of class \mathcal{C}^1 for $|t| < t_0$, such that equation (32) has a solution $\omega(t)$ -periodic of class \mathcal{C}^1 for $|t| < t_0$ for $|\alpha_0| < \alpha_0$ denoted*

by $x^*(t)$. In particular, when $\alpha = 0$, equation (32) has a periodic solution of period $\frac{2\pi}{\omega}$.

The proof of Theorem 6.2 can be found in [6].

The assumption (H_2) is called the *assumption of transversality*. It means that there is an eigenvalue with zero real part, the branch of eigenvalue appears through the pure imaginary axis.

Under the transversality and assumption (H_1) , equation (32) has a periodic solution when $\alpha = 0$ and the periodic solutions persist at least for values of $\alpha > 0$ close to zero.

References

- [1] J. J. Batzel, S. Timischl and F. Kappel, Modeling the human cardiovascular-respiratory control system: an optimal control application to the transition to non-REM sleep, SEB-Report 190, Graz 2000.
- [2] J. J. Batzel, F. Kappel and S. Timischl-Teschl, A cardiovascular-respiratory control system model including state delay with application to congestive heart failure in humans, Journal of Mathematical Biology 50(3) (2005), 293-335.
- [3] J. J. Batzel and H. T. Tran, Modeling instability in the control system for human respiratory: Application to infant non-REM sleep, Appl. Math. Comput. 110 (2000), 1-51.
- [4] J. Dieudonné, Foundations of Modern Analysis, Academic Press, New-York, 1960.
- [5] F. S. Grodins, J. Buell and A. J. Bart, Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system, J. Appl. Physiology 22(2) (1967), 260-276.
- [6] J. K. Hale, Theory of Functional Differential Equations, Springer-Verlag, New-York, 1977.
- [7] J. D. Horgan and R. L. Lange, Digital computer simulation of the human respiratory system, IEEE International Conference Record, 1963, pp. 149-157.
- [8] F. Kappel, S. Lafer and R. O. Peer, A model for cardiovascular system under an ergometric workload, Surv. Math. Ind. 7 (1997), 239-250.

- [9] F. Kappel and R. O. Peer, A mathematical model for fundamental regulation processes in the cardiovascular model, *J. Math. Biol.* 31(6) (1993), 611-631.
- [10] M. C. Khoo, R. E. Kronauer, K. P. Strohl and A. S. Slatsky, Factors inducing periodic breathing in humans: a general model, *J. Appl. Physiol: Respiratory. Environ. Exercise Physiol.* 53(3) (1982), 644-659.
- [11] G. Mancia, Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep, *New Engl. J. Med.* 328(5) (1993), 347-49.
- [12] A. Mostafa and C. Fabien, Stability and instability induced by time delay in an Erythropoiesis Model, *Monografias del Seminario Mateático Garcia de Galdeano* 31 (2004), 3-12.
- [13] J. M. Ntaganda, B. Mampassi and D. Seck, Modeling blood partial pressures of the human cardiovascular/respiratory system, *Appl. Math. Comput.* 187(2) (2007), 1100-1108.
- [14] P. PePe and Z. P. Jiang, A Lyapunov-Krasovski methodology for ISS and iISS of time-delay systems, *Dans Proc. of the 44th IEEE CDC and ECC*, Seville, Spain, 2005.
- [15] S. Ruan and J. Wei, On the zeros of transcendental functions with applications to stability of delay differential equations with delays, *Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems Series A: Mathematical Analysis* 10 (2003), 863-874.
- [16] V. K. Somers, M. E. Dykem, A. Mark and F. M. Abboud, Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects, *New Engl. J. Med.* 328(5) (1993), 303-307.
- [17] H. L. Taylor, A. Henschel, J. Drozek and A. Keys, Effects of bed rest on cardiovascular function and work performance, *Journal of Applied Physiology* II(5) (1949), 223-239.
- [18] A. Vitartaite, A. Vainoras, V. Sedekerskiene and J. Poderys, The influence of aerobics exercise to cardiovascular functional parameters of 30-40 year old women, *Medicina (Kaunas)* 40(5) (2004), 451-458.