

Sur l'approche mathématique du traitement de l'hépatite virale C par les différences finies non standards

[Mathematical approach of the viral hepatitis C treatment using non-standard finite differences]

Mulumba Bidwaya Raymond¹, Ramadhani Issa², Kalala Mutombo Franck¹, Mayuke Katshongo Jean Paul¹, Badibi Omak Abayino Christopher¹, and Bukasa kabongo Serge¹

¹Departement de Mathématique, Faculté des Sciences, Université de Lubumbashi, BP 1825, Lubumbashi, RD Congo

²Departement de Mathématique, Faculté des Sciences, Université de Kinshasa, BP 190, Kinshasa XI, RD Congo

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: A mathematical modeling of Hepatitis C Virus (HCV) dynamics has been presented in this paper. The proposed model, which involves four coupled ordinary differential equations, describes the interaction of target cells (hepatocytes), infected cells, infectious virions and non-infectious virions. The model takes into consideration the addition of ribavirin to interferon therapy and explains the dynamics regarding biphasic and triphasic decline of viral load in the model. A critical drug efficiency parameter has been defined and it is shown that for efficiencies above this critical value, HCV is eradicated whereas for efficiencies lower this critical value, a new steady state for infectious virions is reached, which is lower than the previous steady state.

KEYWORDS: Hepatitis C Virus (HCV), Target cells, Infected cells, Infectious Virions, Noninfectious Virions. Interferon, Ribavirin, non standard finites differences.

RESUME: Le modèle mathématique de traitement de la dynamique de l'hépatite virale C (VHC) est présenté dans ce travail. Le modèle proposé, regroupe quatre équations différentielles ordinaires ; il décrit l'interaction des cellules susceptibles appelées hépatocytes, les cellules infectées, les cellules infectées ayant résisté au traitement ainsi que les cellules infectées n'ayant pas résisté au traitement. Ce modèle tient compte de l'association de deux médicaments pour le traitement à savoir la ribavirine et l'interféron ; il explique la dynamique en ce qui concerne le déclin à deux phases et à trois phases de la charge virale. Un paramètre critique d'efficacité des médicaments est défini et nous montrons que pour l'efficacité ci-dessus de cette valeur critique, le Virus de l'Hépatite C est éradiqué.

MOTS-CLEFS: Virus de l'Hépatite C; cellules susceptibles; cellules infectées; cellules infectées ayant résisté au traitement; cellules infectées n'ayant pas résisté au traitement; ribavirine; interféron, différence finies non standards.

1 INTRODUCTION

L'hépatite C est une maladie infectieuse virale causée par le virus de l'hépatite C (VHC). Il a été identifié pour la première fois en 1989 quand l'expression de l'ADN obtenu à partir du plasma du sang d'un chimpanzé était induite avec une hépatite non A, non B et était masqué avec un sérum convalescent[1]. Les principaux modes de transmission du VHC sont connus. Il se transmet essentiellement par voie sanguine.

Les modèles mathématiques et informatiques sont devenus des outils indispensables pour analyser et prédire l'évolution et le contrôle des maladies infectieuses que ce soit au niveau de la population comme au niveau individuel. Ces modèles peuvent aussi être utilisés pour construire et tester des hypothèses, identifier des paramètres à partir des données de terrain, comparer et évaluer les contre-mesures possibles, évaluer les mesures effectives, identifier des expériences et sondages nécessaires, faire des prévisions etc. ; les équations différentielles ordinaires permettent de modéliser de nombreux phénomènes, en physique, en mécanique ou dans d'autres domaines ; depuis, bien d'autres phénomènes en chimie, biologie, écologie, épidémiologie ont été étudiés grâce à des systèmes dynamiques.

L'Hépatite virale C est parmi les causes du cancer de foie, ce dernier étant l'une des plus grandes causes de mortalité dans le monde ; il comprend plus de 200 maladies, qui partagent les mêmes caractéristiques [2]. Le cancer est actuellement défini comme une prolifération cellulaire excessive, ne répondant plus aux mécanismes de régulation normaux, aboutissant à une néoformation tissulaire, ressemblant plus ou moins à un tissu normal, mais ayant tendance à persister et s'accroître sans contrôle. Ce changement peut être le résultat d'une mutation ou d'un facteur environnemental tels que le tabac, l'alcool, l'exposition à des substances cancéreuses ou à des conditions telles que l'irradiation, etc. conduisant ainsi à une transformation de cellules normales en cellules cancéreuses.

Depuis l'identification du virus de l'hépatite C, des gros efforts ont été fournis pour le contre-attaquer avec une thérapie antivirale. C'est le cas de l'interféron- α (IFN- α) qui était un choix naturel pour le traitement [3]. Avec la thérapie à l'IFN- α , il y avait une chute rapide du niveau VHC-ADN dans le sérum, mais il ne pouvait s'achever qu'avec un succès modéré. La monothérapie à IFN- α seul n'achève pas le dégageant à moitié des individus infectés souffrant de l'hépatite chronique C. Une majeure rupture vient avec l'association de la ribavirine : un taux de réponse soutenue de 54-56% peut être élargi [4], [5], [6]. Cependant, la thérapie combinée est trop chère.

Comprendre la dynamique du traitement de l'hépatite C, spécialement, revient à déterminer l'efficacité de l'IFN- α comme monothérapie et aussi son association avec la ribavirine. Le modèle mathématique a été utilisé extensivement dans l'aperçu pathogène du VHC in vivo [7], [8], [9], [10], [11].

Neumann et alliés ont utilisé le modèle de base de la dynamique viral au VHC, qui suppose une vue simplifiée de l'infection du VHC en tenant compte de la monothérapie à l'IFN- α . Le modèle regroupe trois populations à savoir les non infectés (cellule ciblée), les infectés productifs et les infectés non productifs et décrit la réponse à la thérapie de l'interféron. Bien que le modèle de base de Neumann fournit un aperçu de la dynamique du VHC in vivo (à l'intérieur d'un organisme vivant) [11] mais, il a échoué pour prédire la réponse à long terme du taux de maladies observé pendant la thérapie combinée comme il ignore aussi l'influence de la ribavirine.

Dixit et alliés ont fait un progrès dans le modèle de base en prenant en compte le rôle de l'action de la ribavirine ainsi que de l'interféron. La dynamique du modèle proposé, montre que la ribavirine a un très petit rôle à jouer durant la première phase du déclin induit par l'interféron. Comme la ribavirine ne modifie pas la production virale, cependant, la ribavirine augmente dans la seconde phase la pente quand l'efficacité de l'interféron est petite, ce qui est en accord avec l'expérience. Un des inconvénients du modèle de Dixit et alliés est que la non réponse au traitement, le déclin triphasé ne sont pas étudiés et sont restreints à la réponse biphasé seulement.

Un modèle modifié qui enrichi la prolifération des cellules infectées conduit par le mécanisme homéostatique du foie était étudié par Dahari et alliés. Le modèle prédit le déclin triphasé et a réussi en expliquant l'origine de la non réponse. Dans une étude récente, Chakrabarty et Joshi ont présenté un modèle où ils ont utilisé la théorie du contrôle déterministe pour obtenir une stratégie de traitement optimal en utilisant l'interféron et la ribavirine. Le traitement optimal obtenu a réussi à réduire le niveau de la charge virale et à conserver au même moment le côté effet des médicaments à un minimum. Swati DebRoy et alliés ont discuté sur un autre fait menaçant la vie courante, à savoir, l'anémie hémolytique de l'infection de l'hépatite C. Ils ont utilisé une extension et modification du modèle de Neumann [6] pour étudier l'effet de la thérapie combinée à la lumière de l'anémie et ont réussi, en fournissant une qualification de la quantité des médicaments qu'un corps peut tolérer sans succomber à l'anémie hémolytique.

Dans le présent travail nous étudions le modèle de Sandip Banerjee, Ram Keval et S. Gakkhar décrit par un système d'équations différentielles non linéaires modélisant le traitement de la dynamique du virus de l'hépatite C par l'association de deux médicaments à savoir : l'interféron et la ribavirine. L'étude qualitative est faite à l'aide de la méthode des différences finies non standards.

2 MODELISATION

2.1 STRUCTURE DU MODÈLE

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s + rT \left(1 - \frac{T+I}{k}\right) - d_1T - (1 - c\eta_1)\alpha V_I T & (1) \\ \frac{dI}{dt} = (1 - c\eta_1)\alpha V_I T - d_2I & (2) \\ \frac{dV_I}{dt} = \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta I - d_3V_I & (3) \\ \frac{dV_{NI}}{dt} = \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta I - d_3V_{NI} & (4) \end{cases} \quad (2.1)$$

Avec la donnée initiale $T_0 = T(0)$, $I_0 = I(0)$, $V_{I0} = V_I(0)$, $V_{NI0} = V_{NI}(0)$.

2.2 ANALYSE QUALITATIVE DU MODÈLE

2.2.1 BORNE ET POSITIVITÉ

Théorème

Les solutions du système (2.1) sont positives $\forall t > 0$.

Preuve

Soient $(T(t), I(t), V_I(t), V_{NI}(t))$ une solution du système (2.1). Considérons pour un certain temps $t_1 > 0$, $T(t_1) = 0$ et si t_1 est le temps initial, alors $\frac{dT(t_1)}{dt} \leq 0$. Mais partant de (1) $\frac{dT(t_1)}{dt} = s > 0$, ce qui est une contradiction. Donc, $T(t) > 0$, pour tout $t > 0$. Il est aussi observé que $I(t) > 0 \forall t > 0$ comme

$$\frac{dI}{dt} \geq -d_2I \Rightarrow I(t) = I(0)e^{-d_2t}.$$

De façon similaire, (3) et (4) donne :

$$V_I = \left(1 - \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\right)\beta e^{-d_3t} \int_0^t I(s)e^{-d_3s} ds > 0 \quad V_{NI} = \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)\beta e^{-d_3t} \int_0^t I(s)e^{-d_3s} ds > 0$$

Donc $(T(t), I(t), V_I(t), V_{NI}(t)) > 0, \forall t \geq 0$.

Théorème

Les solutions du système (2.1) sont bornées

Preuve

Soient $(T(t), I(t), V_I(t), V_{NI}(t))$ une solution du système (2.1). Soit $N(t) = T(t) + I(t) + V_I(t) + V_{NI}(t)$ la population totale.

La dérivée de $\rho(t)$ le long des solutions positives du système est donnée par :

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= s + rT - \frac{rt^2}{k} - \frac{rTI}{k} - d_1T - d_2I + \beta I - d_3V_I - d_3V_{NI} \\ &\leq s + rT - \frac{rt^2}{k} - d_1T - d_2I + \beta I - d_3V_I - d_3V_{NI} \\ &\leq s + rT - \frac{rt^2}{k} - A\rho(t) \\ &= -AN(t) + \left(s + \frac{rk}{4}\right) - \left(\frac{\sqrt{r}T}{\sqrt{k}} - \frac{\sqrt{rk}}{2}\right)^2 \end{aligned}$$

$$\leq -AN(t) + \left(s + \frac{rk}{4}\right) \quad (2.2)$$

Où $A = \min[d_1, (d_2 - \beta), d_3]$ et $d_2 > \beta$. Il s'ensuit à partir de (3.6) que : $\lim_{t \rightarrow +\infty} \text{supp}(t) \leq \left(s + \frac{rk}{4}\right) = M^*$

Donc, il existe des constantes positives $M > M^*$ et $T_1 > 0$ telles que si $t \geq T_1, N(t) < M$. Ceci complète la preuve.

2.2.2 POINTS D'ÉQUILIBRE

Les points d'équilibre du système dynamique discret sont obtenus en résolvant les équations aux différences :

$$T^n = \frac{\Delta t s + T^n e^{-d_1 \Delta t}}{1 + \Phi(t) r \left(\frac{T^n + I^n}{k} - 1\right) + (1 - c\eta_1) \alpha \Phi(t) V_I^n} \quad (1)$$

$$I^n = I^n e^{-d_2 \Delta t} + \Phi(t) (1 - c\eta_1) \alpha V_I^n T^n \quad (2) \quad (2.3)$$

$$V_I^n = V_I^n e^{-d_3 \Delta t} + \Phi(t) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \beta I^n \quad (3)$$

$$V_{NI}^n = V_{NI}^n e^{-d_3 \Delta t} + \Phi(t) \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \beta I^n \quad (4)$$

2.2.2.1 POINT D'ÉQUILIBRE SANS MALADIE

Le point d'équilibre sans maladie s'obtient en résolvant simultanément $I = 0$ et $\frac{dT}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dV_I}{dt} = \frac{dV_{NI}}{dt} = 0$. Dans ce cas, on obtient le point d'équilibre E_0 tel que:

$$E_0 = (\hat{T}, 0, 0, 0) \text{ avec } \hat{T} = \frac{k}{2r} \left[(r - d_1) + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{k}} \right] \text{ où } r > d_1.$$

Nous supposons $s \leq kd_1$ et donc le modèle est physiologiquement réaliste. Ceci étant, $\hat{T} \leq k$.

2.2.2.2 POINT D'ÉQUILIBRE ENDÉMIQUE

Le point d'équilibre endémique noté E_* est : $E_*(T^*, I^*, V_I^*, V_{NI}^*)$, où

$$T^* = \frac{d_2 d_3}{(1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \alpha \beta} \quad ,$$

$$I^* = \frac{sr\hat{R}^2 + (r - d_1)^2 k (\hat{R} - 1)}{r\hat{R}[d_2\hat{R} + (r - d_1)]} \quad ,$$

$$V_I^* = \frac{\left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \beta I^*}{d_3} \quad ,$$

$$V_{NI}^* = \frac{\left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) \beta I^*}{d_3}$$

et $\hat{R} = \frac{R_0 k}{\hat{T}} \left(\frac{r - d_1}{r}\right)$ où \hat{R} est le nombre de contrôle reproductif (NCR) [18].

On peut noter que E_* existe même quand $\hat{R} < 1$:

$sr\hat{R}^2 + (r - d_1)^2 k (\hat{R} - 1) > 0$. Cependant, il existe toujours pour $\hat{R} > 1$.

2.3 CALCUL DU TAUX DE REPRODUCTION DE BASE R_0

En utilisant la méthode de Van Den Driessche pour le système (2.1), le nombre de reproduction de base du modèle est calculé comme suit : $R_0 = \frac{\hat{T}}{T^*}$

2.4 ANALYSE DE LA STABILITE LOCALE

Linéarisation

Le système linéarisé de (2.1) au point E_0 est :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \left((r - d_1) - \frac{2r\hat{T}}{k} \right) T - \frac{r\hat{T}}{k} I - (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T}V_I \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = d_2 I + (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T}V_I \end{cases} \quad (2) \quad (2.4)$$

$$\begin{cases} \frac{dV_I}{dt} = \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta I - d_3 V_I \end{cases} \quad (3)$$

$$\begin{cases} \frac{dV_{NI}}{dt} = \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta I - d_3 V_{NI} \end{cases} \quad (4)$$

Théorème

Le point d'équilibre sans maladie E_0 est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0 < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Preuve

Considérons la linéarisation du système (2,1) dans le voisinage de l'équilibre E_0 . L'équation caractéristique correspondante est :

$$\left(\lambda - \frac{1}{1 + d_1\Phi_1(\Delta t)} \right) \left(\lambda - \frac{1}{1 + d_2\Phi_2(\Delta t)} \right) \left(\lambda - \frac{1}{1 + d_3\Phi_3(\Delta t)} \right) \left(\lambda - \frac{1 + d_3\Phi_4(\Delta t)}{1 + d_3\bar{I}\Phi_4(\Delta t)} \right) = 0.$$

Alors, le point d'équilibre E_0 est localement asymptotiquement stable si :

$$\frac{1 + d_3\Phi_4(\Delta t)}{1 + d_3\bar{I}\Phi_4(\Delta t)} < 1$$

c'est-à-dire $\mathcal{R}_0 < 1$ et instable dans l'autre cas.

Théorème

Le point d'équilibre endémique E_* est localement asymptotiquement stable si $1 < \mathcal{R}_0 < 3$. Le point d'équilibre sans maladie E_0 (DFE) est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0 < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Preuve

La matrice jacobienne du système (2.4) pour le point d'équilibre E_0 est :

$$V_0 = \begin{pmatrix} (r - d_1) - \frac{2r\hat{T}}{k} & -\frac{r\hat{T}}{k} & -(1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ 0 & -d_2 & (1 - c\eta_1)\alpha\hat{T} & 0 \\ 0 & \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta & -d_3 & 0 \\ 0 & \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta & 0 & -d_3 \end{pmatrix}$$

L'équation caractéristique correspondante est donnée par :

$$\left(\lambda - (r - d_1) + \frac{2r\hat{T}}{k} \right) (\lambda + d_3) (\lambda^2 - C\lambda + D) = 0$$

$$\text{où } C = -(d_2 + d_3) \text{ et } D = \left[d_2 d_3 - \frac{1}{2} (1 - c\eta_1) (2 - \eta_r - \eta_1) \alpha \beta \hat{T} \right].$$

Pour la stabilité asymptotique locale, toutes les racines de l'équation caractéristique doivent être négatives ou avoir des parties réelles négatives. Puisque le facteur linéaire donne des valeurs propres négatives et $c < 0$, pour la stabilité, D doit être positif, ceci étant, $\frac{\hat{r}}{r^*} < 1$. Donc, l'étude de l'état non infecté E_0 est stable si $\mathcal{R}_0 < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Théorème

Le point d'équilibre endémique E_* est localement asymptotiquement stable si $1 < \mathcal{R}_0 < 3$

Preuve

$$V_2 = \begin{pmatrix} -\frac{sr\hat{R}}{k(r-d_1)} - \frac{(r-d_1)}{\hat{R}} & -\frac{(r-d_1)}{\hat{R}} & -\frac{(1-c\eta_1)ak(r-d_1)}{r\hat{R}} & 0 \\ d_2 \left[\frac{srR^2 + k(r-d_1)^2(R-1)}{(r-d_1)k(d_2\hat{R} + (r-d_1))} \right] & \left(1 - \frac{\eta_r - \eta_1}{2}\right)\beta & \frac{(1-c\eta_1)ak(r-d_1)}{r\hat{R}} & 0 \\ 0 & \left(\frac{\eta_r - \eta_1}{2}\right)\beta & -d_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -d_3 \end{pmatrix}$$

Dont l'équation caractéristique est donnée par :

$$(\lambda_1 + d_3)(\lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3) = 0$$

où

$$A_1 = d_2 + d_3 + \frac{(r-d_1)}{\hat{R}} + \frac{r\hat{R}s}{(r-d_1)k}$$

$$A_2 = (d_2 + d_3) \left[\frac{(r-d_1)}{\hat{R}} + \frac{r\hat{R}s}{(r-d_1)k} \right] + \frac{d_2}{(r-d_1+d_2\hat{R})} \left[(r-d_1)^2 \left(1 - \frac{1}{\hat{R}}\right) + \frac{r\hat{R}s}{k} \right]$$

$$A_3 = d_2d_3 \left[(r-d_1) + \frac{r\hat{R}s}{(r-d_1)k} \right]$$

$$\begin{aligned} A_1A_2 - A_3 &= \left(\frac{3}{\hat{R}} - 1\right) d_2d_3r + (d_2^2 + d_3^2) \left(\frac{r-d_1}{\hat{R}}\right) + (d_2 + d_3) \left[\frac{(r-d_1)^2}{\hat{R}^2} + \frac{2rs}{k} + \frac{r^2\hat{R}^2s^2}{(r-d_1)^2k^2} \right] \\ &+ \frac{d_2(r-d_1)}{(r-d_1)d_2\hat{R}} \left[(r-d_1)d_2 + (r-d_1)d_3 + \frac{(r-d_1)^2}{\hat{R}} \right] \left(1 - \frac{1}{\hat{R}}\right) \\ &+ d_2(d_2 + d_3) \frac{r\hat{R}s}{k} \left[\frac{1}{(r-d_1)} + \frac{1}{(r-d_1) + d_2\hat{R}} \right] + \frac{r\hat{R}s d_3^2}{(r-d_1)k} \\ &+ \frac{d_2r\hat{R}s}{k((r-d_1) + d_2\hat{R})} \left[(r-d_1) + \frac{r\hat{R}s}{k(r-d_1)} \right] \end{aligned}$$

Selon le critère de Routh-Hurwitz, les conditions nécessaires et suffisantes pour que toutes les racines de l'équation ci-dessus puissent avoir les parties réelles négatives sont :

- (i) $A_1 > 0$,
- (ii) $A_2 > 0$,
- (iii) $A_3 > 0$ et
- (iv) $A_1A_2 - A_3 > 0$

De façon claire, $A_1 > 0$. Maintenant $A_2 > 0$ et $A_3 > 0$ si $\hat{R} > 0$ et $A_1A_2 - A_3 > 0$ fournit $1 < \hat{R} < 3$. Donc, le point d'équilibre endémique $E_*(T^*, I^*, V_I^*, V_{NI}^*)$ est localement asymptotiquement stable si le nombre de contrôle reproductif \hat{R} satisfait la condition. Il serait noté que le point d'équilibre endémique sera instable chaque fois qu'il va exister $\hat{R} < 1$.

2.5 VALEUR CRITIQUE DE L'EFFICACITE DES MEDICAMENTS

Dans le système (2.1), l'inefficacité de l'interféron et la ribavirine est donnée par les termes $(1 - c\eta_1)$ et $\left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right)$. Ici, ces termes sont combinés en un seul terme comme :

$$(1 - c\eta_1) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2}\right) = 1 - \eta$$

où η représente l'efficacité des médicaments. De façon clair,

$\eta_1 = \eta_r = 0$, ceci étant, l'efficacité des médicaments est nulle avant le traitement et $0 < \eta_1 < 1$, $0 < \eta_r < 1$ pendant la thérapie antivirale. Le critère de stabilité pour l'état d'étude non infecté ($D > 0$) est :

$$d_2 d_3 - \frac{1}{2}(1 - c\eta_1)(2 - \eta_r - \eta_1)\alpha\beta\hat{T} \text{ où } \hat{T} = \frac{k}{2r} \left[(r - d_1) + \sqrt{(r - d_1)^2 + \frac{4rs}{k}} \right]$$

$$\Rightarrow 1 - c\eta_1 \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) < \frac{d_2 d_3}{\alpha\beta\hat{T}}$$

$$\Rightarrow 1 - \eta < \frac{2rd_2 d_3}{\alpha\beta[(r-d_1)k + \sqrt{(r-d_1)^2 k^2 + 4rsk}]}$$

Ceci indique clairement qu'il existe un point qui agit comme un point de séparation entre la région de stabilité pour l'état d'étude non infecté et la région de stabilité pour l'étude infecté. Ce point peut être conditionné comme un point de bifurcation transcritique et donné par :

$$1 - \eta = \frac{2rd_2 d_3}{\alpha\beta[(r-d_1)k + \sqrt{(r-d_1)^2 k^2 + 4rsk}]} \quad (2.5)$$

Par conséquent, la valeur critique de l'efficacité des médicaments est définie comme suit :

$$\eta_c = 1 - \frac{2rd_2 d_3}{\alpha\beta[(r-d_1)k + \sqrt{(r-d_1)^2 k^2 + 4rsk}]} = 1 - \frac{T_o^*}{\hat{T}} \quad (2.6)$$

où $T_o^* = \frac{d_2 d_3}{\alpha\beta}$ est le nombre d'hépatocytes non infectés dans une personne infectée avant le traitement (obtenu en posant $\eta_1 = \eta_r = 0$) et \hat{T} est le nombre total des hépatocytes dans les individus non infectés. Pendant la thérapie antivirale, si $\eta > \eta_c$, la thérapie a réussi et la charge virale peut être éradiquée. D'autres parts, si $\eta < \eta_c$, la charge virale et les cellules infectées convergent vers un nouvel état d'étude avec les valeurs plus faibles.

2.6 PERMANENCE DU SYSTÈME

Définition

Le système (2.1) est dit permanent s'il existe des constantes positives δ et Δ avec $0 < \delta \leq \Delta$ tels que pour toute solution du système, on a:

- (i) $\min\{\lim_{t \rightarrow +\infty} \inf T(t), \lim_{t \rightarrow +\infty} \inf I(t), \lim_{t \rightarrow +\infty} \inf V_I(t), \lim_{t \rightarrow +\infty} \inf V_{NI}(t)\} \geq \delta$,
- (ii) $\max\{\lim_{t \rightarrow +\infty} \sup T(t), \lim_{t \rightarrow +\infty} \sup I(t), \lim_{t \rightarrow +\infty} \sup V_I(t), \lim_{t \rightarrow +\infty} \sup V_{NI}(t)\} \leq \Delta$

Théorème

Le système (2.1) est permanent si $(r - d_1) - (1 - c\eta_1)\alpha\bar{V}_I - \frac{rI}{k} > 0$.

2.7 STABILITE GLOBALE DU POINT D'EQUILIBRE ENDEMIQUE E_*

Pour étudier la stabilité globale du point d'équilibre endémique E_* , nous allons utiliser l'approche géométrique de Li et Muldowney [16], qui garantit la stabilité globale du point d'équilibre endémique en obtenant la simple condition suffisante sera utilisée.

Théorème

Soit $x \rightarrow f(x) \in \mathbb{R}^4$ une fonction de classe C^1 , pour x appartenant à un domaine simplement lié $D \subset \mathbb{R}^4$, où :

$$x = \begin{pmatrix} T \\ I \\ V_I \\ V_{NI} \end{pmatrix} \text{ et } f(x) = \begin{pmatrix} s + rT \left(1 - \frac{T+I}{k} \right) - d_1 T - (1 - c\eta_1)\alpha V_I T \\ (1 - c\eta_1)\alpha V_I T - d_2 I \\ \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta I - d_3 V_I \\ \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta I - d_3 V_{NI} \end{pmatrix}$$

Considérons le système d'équations différentielles $\dot{x} = f(x)$ lié aux conditions initiales $(T_0, I_0, V_{I0}, V_{NI0})^T = x_0$. Soit $x(t, x_0)$ une solution du système. Le système (2.1) a un et un seul point d'équilibre endémique E_* dans D et il existe un ensemble absorbant compact $K \subset D$. On suppose en plus que le système (2.1) satisfait au critère de Bendixson [16], qui est robuste sous les perturbations locales de classe C^1 de f à tout point de non équilibre égaré du système. Soit $x \rightarrow M(x)$ une matrice 6×6 des fonctions évaluées qui est de classe C^1 pour $x \in D$. On suppose aussi que $M^{-1}(x)$ existe et est continu pour $x \in K$. Alors l'unique point d'équilibre E_* est globalement stable dans D si :

$$\bar{q}_2 = \lim_{t \rightarrow \infty} \sup_{x_0 \in K} \frac{1}{t} \int_0^t \mu(B(x(s, x_0))) ds < 0 \tag{2.7}$$

où $B = M_f M^{-1} + M \frac{\partial f^{[2]}}{\partial x} M^{-1}$, la valeur M_f est obtenu en remplaçant chaque entrée m_{ij} dans M par sa dérivée directionnelle dans la direction de f , $\nabla m_{ij}^* f$ et $\mu(B)$ est la mesure de Lozinskĩ de B en ce qui concerne la norme vectorielle $|\bullet|$ dans \mathbb{R}^4 , définie par [9]

$$\mu(B) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|I+hB|-1}{h} \tag{2.8}$$

Preuve

Puisque la permanence en ce qui concerne un ensemble des variables implique la persistance en ce qui concerne le même ensemble des variables, on peut conclure que le système (2.1) est persistant. Clairement, le système (2.1) a un unique point d'équilibre endémique E_* dans D et la persistance du système, ensemble avec la borne des solutions implique l'existence d'un ensemble absorbant compact $K \subset D$ [6]

3 CO-INFECTION VHC-VIH

Environ 20 % des patients infectés par le VIH sont également infectés par le VHC. L'insuffisance hépatique terminale liée au VHC est devenue la principale cause de décès chez ces patients, représentant 50 % de tous les décès selon une étude[17]. Les antirétroviraux ralentissent la progression de la fibrose et diminuant la mortalité associée aux maladies hépatiques dans les cas de co-infection VHC-VIH[26]. Les indications concernant le traitement des cas de co-infection sont analogues à celles prévues pour les cas de mono-infection. La décision d'administrer simultanément ou successivement les traitements anti-VHC et anti-VIH doit être prise sur une base individuelle, selon le stade de l'infection par le VIH (déterminé par la numération des CD4). Le traitement à l'interféron pégylé et à la ribavirine donne des taux de RVS acceptables, et la toxicité se compare à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC. Des taux de RVS de 43 à 62 % ont été enregistrés après 48 semaines de traitement chez des patients infectés par les génotypes 2 et 3. Des études évaluant le traitement d'infections dues aux génotypes 2 et 3 du VHC par l'interféron pégylé et la ribavirine chez des patients Co-infectés par le VIH ont fait état de taux de rechute de 32 à 35 % pour un traitement d'une durée de 24 semaines et une dose de ribavirine de 800 mg par jour [4][5], bien qu'une étude utilisant des doses de ribavirine basées sur le poids en association avec le PEG-IFN ait fait état d'un taux de rechute de 9 % pour un traitement.

4 ESTIMATION DE PARAMETRES [10]

Paramètres	Description	Valeurs
s	taux constant de reproduction des hépatocytes non infectées	1,0
r	taux de reproduction	1,99
k	capacité de transfert	$3,6 \cdot 10^{-7}$
d ₁	taux de mortalité naturelle des hépatocytes	0,01
α	taux d'infection ou de non infection des hépatocytes	$2,25 \cdot 10^{-7}$
d ₂	taux de mortalité naturelle des hépatocytes infectées	1,0
β	taux de réplique des cellules ayant développées l'hépatite	2,9
d ₃	taux de mortalité naturelle des cellules ayant et n'ayant pas développé l'hépatite	6,0

4.1 SIMULATION NUMERIQUE

4.1.1 SCHEMAS AUX DIFFERENCES FINIES NON STANDARD

Définition

Un **schéma numérique à un pas** du système (2.1) au temps $t_k = t_0 + k\Delta t$ est de la forme :

$$\Delta_{\Delta t}(u_k) = F_{\Delta t}(f, u_k), \quad (4.1)$$

Où

$\Delta_{\Delta t}(u_k) \approx \frac{du}{dt} \Big|_{t=t_k}$ est un opérateur des différences et $F_{\Delta t}(f, u_k)$ approche le second membre du système (2.1)

Définition

La méthode à un pas (4.1) est dite **méthode aux différences finies non standard** si l'une des conditions suivantes est satisfaite :

- (i) $F_{\Delta t}(f, u_k) = G(u_{k+1}; u_k; \Delta t)$ où $G(u_{k+1}; u_k; \Delta t)$ est une approximation de la fonction $f(u_k)$.
- (ii) La dérivée traditionnelle est remplacée par :

$$\Delta_{\Delta t}(u_k) = \frac{u_{k+1} - u_k}{\Phi(\Delta t)},$$

Où $\Phi(\Delta t)$ est une fonction à valeurs réelles positive dans \mathbb{R} appelée fonction dénominateur, qui satisfait les propriétés :

- (a) $\Phi(\Delta t) = \Delta t + \mathcal{O}(\Delta t^2)$,
- (b) $0 \leq \Phi(\Delta t) < 1$ pour tout $\Delta t \rightarrow 0$.

Le théorème suivant donne les propriétés des schémas aux différences finies non standard construit sur la base de la méthode aux différences finies standard.

Théorème

Si la méthode numérique (4.1) représente un schéma aux différences finies standard (SDFS) consistant et zéro-stable, alors tout schéma aux différences finies non standard (SDFNS) correspondant est nécessairement consistant. De plus, si le SDFNS est construit selon le deuxième volet de la définition d'Anguelov et Lubuma, alors ce schéma est zéro-stable et l'opérateur $F_{\Delta t}$ satisfait, pour un $M > 0$ indépendant de Δt et pour toutes suites bornées $\{u_k\}$ et $\{u_k^*\}$ dans \mathbb{R}^n , la condition de Lipschitz :

$$\sup_k \|F_{\Delta t}(u_k) - F_{\Delta t}(u_k^*)\| \leq M \sup_k \|u_k - u_k^*\|.$$

Dans ce cas, on conclut que le schéma numérique définit un système dynamique discret. On observe aussi que lorsque $F_{\Delta t}$ est de classe C^r ($r \geq 1$), alors le Schéma aux différences finies non standards est un système dynamique discret [12].

Définition (Consistance dynamique topologique)

Le schéma aux différences finies (4.1) est dit **topologiquement dynamiquement consistant** par rapport au système continu (2.1) s'il préserve les propriétés qualitatives [1][2][3] de ce modèle quel que soit $\Delta t > 0$.

Pour générer de schémas topologiquement dynamiquement consistants, nous utilisons la méthode de discrétisation non standard.

4.1.2 MODÈLES NON STANDARD

Le schéma aux différences finies non standard est donné par :

$$\left\{ \begin{array}{l} T^{n+1} = \frac{\Delta t s + T^n e^{-d_1 \Delta t}}{1 + \Phi(t) r \left(\frac{T^n + I^n}{k} - 1 \right) + (1 - c\eta_1) \alpha \Phi(t) V_I^n} \\ I^{n+1} = I^n e^{-d_2 \Delta t} + \Phi(t) (1 - c\eta_1) \alpha V_I^n T^n \\ V_I^{n+1} = V_I^n e^{-d_3 \Delta t} + \Phi(t) \left(1 - \frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta I^n \\ V_{NI}^{n+1} = V_{NI}^n e^{-d_3 \Delta t} + \Phi(t) \left(\frac{\eta_r + \eta_1}{2} \right) \beta I^n \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} \Phi(t) = \frac{1 - e^{-d_1 \Delta t}}{d_1} \\ \Phi(t) = \frac{1 - e^{-d_2 \Delta t}}{d_2} \\ \Phi(t) = \frac{1 - e^{-d_3 \Delta t}}{d_3} \end{array}$$

5 CONCLUSION

Des millions de personnes à travers le monde sont infectés par le virus de l'hépatite C avec un taux élevé de mortalité[25]. Le modèle qui illustre la dynamique du VHC fourni l'aperçu clé dans la pathologie in vivo et l'action du mécanisme de l'interféron et la ribavirine[21]. Pour étudier la dynamique du virus de l'hépatite C, un modèle mathématique comprenant quatre équations différentielles ordinaires a été proposé pour comprendre le rôle de la thérapie de l'interféron et la ribavirine.

Les nouveaux traitements contre l'hépatite C (bocéprévir et télaprévir) : Ces nouvelles molécules présentent plusieurs intérêts. Ces deux molécules permettront de guérir davantage de patients atteints d'hépatite C que ne le font l'interféron et la ribavirine. Elles permettront de traiter et d'éradiquer un nombre plus important de génotype 1 du virus de l'hépatite C. Elles augmenteront le taux de guérison de l'hépatite C car elles ont montré une amélioration de la réponse virologique soutenue (RVS) de 20 % à 30 % chez les patients rechuteurs ou non répondeurs à un premier traitement standard à l'interféron et la ribavirine. Chez les malades atteints d'une infection virale C de génotype 1 qui n'ont jamais été traités antérieurement, le taux de guérison est de 70 à 80 % comparés aux 50 % qu'on a avec l'interféron et la ribavirine. Malheureusement, Ces traitements ne concerneront que les malades atteints du génotype 1 du virus de l'hépatite C parce que l'essai clinique qui a montré leur efficacité ne s'est déroulé pour le moment que sur ce génotype-là. Il faut donc s'attendre à ce que l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament-là soit dirigée uniquement vers le génotype 1 du VHC.

Dans l'essai thérapeutique qui a conduit aux résultats satisfaisants autorisant la mise sur le marché du médicament au début 2012, il s'agissait d'une combinaison avec les deux molécules existantes. Nous sommes alors en présence d'une trithérapie qui associe soit le bocéprévir à l'interféron et la ribavirine soit le télaprévir à l'interféron et la ribavirine. Un des avantages de ces nouvelles molécules est que la durée du traitement sera raccourcie de moitié, c'est-à-dire au lieu de 12 mois, elle passerait à 6 mois. Ainsi on peut prévoir un modèle mathématique de traitement de l'hépatite C avec une trithérapie.

REFERENCES

- [1] Coppel WA (1965) Stability and asymptotic behavior of differential equation. Boston: Health.
- [2] Fried MW (2002) PEGinterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl. J. Med.* 347: 975-982.
- [3] Manns MP (2001) PEGinterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358:958-965.
- [4] Hadziyannis SJ (2004) PEGinterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 140: 346-355.
- [5] J. M. Hyman, and J. Li, An intuitive formulation for reproduction number for the spread of diseases on heterogeneous populations, *Math. Biosci.*, 167(2000).
- [6] Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE (1998) Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 282: 103-107.
- [7] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-362.
- [8] Dahari H, Ribeiro RM, Perelson AS (2007) Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy. *Hepatology* 46: 16-21.
- [9] DIMITROV D.T. et KOYOUHAROV H.V., Stability Preserving Finite-Difference methods for general multi- dimensional autonomous dynamical systems, *International Journal of Numerical Analysis and Modeling*, vol 4, pp. 280-290, 2007.

- [10] FEYISSA S. et BANERJEE S., Role of antibodies: A Novel Paradigm in Mathematical Modeling for cancer treatment, *Mathematical Biosciences* (to be published). Preprint www.arxiv.org
- [11] Perelson AS, Herrmann E, Micol F, Zeuzem S (2005) New kinetic models for the hepatitis C virus. *Hepatology* 42: 749-754.
- [12] Swati DebRoy, Christopher Kribs-Zaleta, Anuj Mubayi, Gloriell M, Cardona-Melendez, Liana Medina-Rios, MinJun Kang, Edgar Diaz (June 2010) Evaluating treatment of hepatitis C for hemolytic anemia management. *Mathematical Biosciences* 225 (2):141-155.
- [13] ANGUELOV R. et al., Stability Analysis and Dynamics Preserving non-standard finite difference schemes for Malaria Model, 2010.
- [14] ANGUELOV R. et al., Dynamical consistent nonstandard finite difference schemes for continuous dynamical systems, *Discrete and Continuous dynamical Systems*, pp. 34-43, 2009.
- [15] ANGUELOV R. et al., Topological Dynamic consistency of nonstandard finite difference schemes for dynamical systems, *Journal of Difference Equations and Applications*, pp. 1-23, 2010.
- [16] Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):492-7
- [17] Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, Katlama C, Poynard T; MultivirC Group. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001 Aug;34(2):283-7
- [18] Chakrabarty SP, Joshi HR (2009) Optimally controlled treatment strategy using interferon and ribavirin for Hepatitis C. *Journal of Biological Systems* 17 (1): 97-110.
- [19] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-362.
- [20] Dahari H, Lo A, Ribeiro RM, Perelson AS (2007) Modeling hepatitis C virus dynamics: Liver regeneration and critical drug efficacy. *J Theor Biol* 247: 371-381.
- [21] Dixit NM, Layden-Almer JE, Layden TJ, Perelson AS (2004) Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature* 432: 922-924.
- [22] Jordan J feld, Hoofnagle H Jay (2005) Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 436: 9-18.
- [23] Sandip Banerjee · Ram Keval · S. Gakkhar Modeling the dynamics of Hepatitis C Virus with combined antiviral drug therapy: Interferon and Ribavirin (to be published). Preprint www.arxiv.org.
- [24] Stefan Zeuzem, Eva Herrmann (2002) Dynamics of hepatitis C virus infection. *Annals of hepatology* 1(2): 56-63.
- [25] NIH (2002) National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C. *Hepatology* 36(5 Suppl 1): S3-20.
- [26] Hépatite C Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. (brochure) Réf : 312-07332-B (2007).