

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ ABDELHAMID BEN BADIS DE MOSTAGANEM  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DE L'INFORMATIQUE  
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE



THÈSE

**Doctorat LMD**

**pour obtenir le grade de Docteur délivré par**

**Université de Mostaganem**

**Spécialité "Modélisation, Contrôle et Optimisation"**

*présenté par*

**Nadjat HAMIDAT**

le le 26 mai 2025

---

## **LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DU DIABÈTE CHEZ LES INFECTÉS PAR L'HÉPATITE C**

---

Directeur de thèse : **Omar BELHAMITI (UNIVERSITÉ DE MOSTAGANEM, ALGÉRIE)**  
Co-encadrant de thèse : **Houria ALI MERINA (UNIVERSITÉ DE MOSTAGANEM, ALGÉRIE)**

### **Jury**

<b>Mr. Abdessamad AMIR</b> ,	Professeur	Président (Université de Mostaganem, Algérie)
<b>Mr. Abdelkader BENALI</b> ,	Professeur	Examinateur (Université de Chlef, Algérie)
<b>Mme. Louiza TABHARIT</b> ,	MCA	Examinatrice (Université de Mostaganem, Algérie)

**LABORATOIRE DE MATHÉMATIQUES PURES ET APPLIQUÉES**  
**FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DE L'INFORMATIQUE (FSEI)**  
Chemin des Crêtes (Ex-INES), 27000 Mostaganem, Algérie  
**Année Universitaire : 2024 / 2025**

**D  
O  
C  
T  
O  
R  
A  
T**

# Remerciement

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا (سورة طه، الآية ١١٤)

Avant toute chose, je rends grâce à **Dieu, Le Très-Haut**, pour m'avoir guidé, soutenu et accordé la force et la patience tout au long de ce parcours, à la fois difficile et enrichissant. C'est par Sa volonté que cette étape de ma vie s'achève avec succès.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à mes encadrants, **Mr. BELHAMITI Omar** et **Mme. ALI MERINA Houria**, pour leur accompagnement attentif, leur disponibilité généreuse, leurs conseils judicieux et leur rigueur scientifique. Leur soutien constant a été un pilier fondamental dans la réalisation de ce travail.

Mes sincères remerciements s'adressent également au président du jury, **Mr. AMIR Abdessamad**, ainsi qu'aux membres du jury, **Mr. BENALI Abdelkader** et **Mme. TABHARIT Louiza**, qui ont accepté de juger ce travail avec bienveillance. Je les remercie pour le temps qu'ils y ont consacré, pour leurs remarques précieuses et pour l'honneur qu'ils me font en participant à cette soutenance.

Je souhaite exprimer une reconnaissance particulière à **Mme. Ablaoui Naima** et **Mme. Hamou Maamar Maghnia**, pour leur soutien bienveillant et leurs encouragements constants, qui m'ont profondément touchée et motivée.

Je n'oublie pas d'adresser ma gratitude à mes enseignants, à tous les niveaux, pour leur enseignement, leur dévouement et leur rôle déterminant dans la formation de mon esprit scientifique.

**À ma chère mère**, dont l'amour, les prières et les sacrifices m'ont porté plus que je ne saurais le dire : merci du fond du cœur.

**À la mémoire de mon père**, que Dieu l'accueille en Sa miséricorde. Son souvenir m'habite, et sa sagesse continue de me guider silencieusement. Je lui dédie humblement ce travail.

Je remercie affectueusement ma sœur **Kheira** et mes frères **Mohammed, Bouabdellah** et **Ali** pour leur présence, leurs encouragements et leur patience. Leur soutien discret mais profond a été inestimable tout au long de ces années.

À mes amis, compagnons de route fidèles, je dis merci pour vos encouragements, votre soutien moral et vos précieuses attentions dans les moments d'épuisement.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont encouragé, soutenu ou inspiré durant cette aventure humaine et scientifique.

## La Modélisation Mathématique du Diabète Chez les Infectés par l'Hépatite C

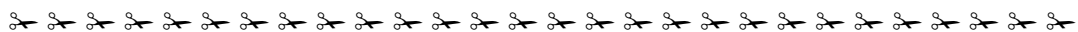
### Résumé :

Cette thèse s'intéresse à la **modélisation mathématique de la relation entre le diabète et l'hépatite C (VHC)**, deux problèmes de santé publique majeurs. L'objectif est de mieux comprendre comment ces maladies interagissent et d'évaluer des stratégies pour limiter leur progression. Pour cela, deux modèles mathématiques sont développés. Le premier étudie l'impact des mesures de stérilisation sur la transmission du VHC, tandis que le second modélise l'évolution du diabète chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC. Ce dernier modèle utilise des équations différentielles ordinaires (EDO) et des dérivées fractionnaires de Caputo pour prendre en compte les effets de mémoire et de dépendance à long terme.

L'analyse mathématique de ces modèles permet de démontrer l'existence et l'unicité des solutions, ainsi que la stabilité des points d'équilibre. Elle évalue également l'influence des paramètres sur la dynamique des deux maladies et teste l'efficacité des stratégies de contrôle. Des simulations numériques viennent illustrer les résultats théoriques et fournissent une meilleure compréhension de l'évolution de la prévalence du diabète chez les populations à risque.

En résumé, cette étude vise à expliquer comment le diabète se développe chez les patients infectés par le VHC et à proposer des interventions pour limiter la progression des deux maladies. Les résultats ouvrent la voie à de futures recherches combinant modélisation mathématique et données épidémiologiques, afin d'améliorer les stratégies de prévention et de traitement.

**Mots-Clés.** Hépatite C, Diabète, Co-dynamique, Prévalence, Modèle épidémiologique, Dérivé fractionnaire, Simulation.



## Mathematical Modeling of Diabetes in Patients Infected with Hepatitis C

### Abstract :

This thesis focuses on the **mathematical modeling of the relationship between diabetes and hepatitis C (HCV)**, two major public health problems. The objective is to better understand how these diseases interact and to evaluate strategies to limit their progression. To achieve this, two mathematical models are developed. The first studies the impact of sterilization measures on HCV transmission, while the second models the evolution of diabetes in patients with chronic HCV infection. This latter model uses ordinary differential equations (ODEs) and Caputo fractional derivatives to account for memory and long-term dependence effects.

The mathematical analysis of these models demonstrates the existence and uniqueness of solutions, as well as the stability of equilibrium points. It also evaluates the influence of parameters on the dynamics of the two diseases and tests the effectiveness of

control strategies. Numerical simulations illustrate the theoretical results and provide a better understanding of the evolution of diabetes prevalence in at-risk populations.

In summary, this study aims to explain how diabetes develops in HCV-infected patients and to propose interventions to limit the progression of both diseases. The results pave the way for future research combining mathematical modeling and epidemiological data to improve prevention and treatment strategies.

**Key Words.** Hepatitis C, Diabetes, Co-dynamics, Prevalence, Epidemiological model, Fractional derivative, Simulation.



### النمذجة الرياضية للسكري لدى المصابين بالتهاب الكبد الوبائي ج

#### ملخص:

تركز هذه الأطروحة على النمذجة الرياضية للعلاقة بين مرض السكري والتهاب الكبد الوبائي ج، وهما مشكلتان رئيسيتان في مجال الصحة العامة. والهدف هو فهم أفضل لكيفية تفاعل هذين المرضين وتقييم استراتيجيات للحد من تطورهما. تحقيقاً لهذه الغاية، تم تطوير نموذجين رياضيين. يدرس الأول تأثير تدابير التعقيم على انتقال فيروس التهاب الكبد الوبائي ج، بينما ينمذج الثاني تطور مرض السكري لدى المرضى الذين يعانون من عدوى مزمنة بفيروس التهاب الكبد الوبائي ج. يستخدم النموذج الأخير معادلات تفاضلية عادية ومشتقات كابوتو الكسرية لمراعاة تأثيرات الذاكرة والاعتماد طويل الأجل.

يتيح التحليل الرياضي لهذه النماذج إثبات وجود ووحدانية الحلول، بالإضافة إلى استقرار نقاط التوازن. كما أنه يقيم تأثير المعلمات على ديناميكيات المرضين ويختبر فعالية استراتيجيات التحكم. تقدم عمليات المحاكاة العددية توضيحات للنتائج النظرية

وتوفر فهماً أفضل لتطور انتشار مرض السكري بين السكان المعرضين للخطر. باختصار، تهدف هذه الدراسة إلى شرح كيفية تطور مرض السكري لدى المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي ج واقتراح تدخلات للحد من تطور كلا المرضين. تمهد النتائج الطريق لإجراء أبحاث مستقبلية تجمع بين النمذجة الرياضية والبيانات الوبائية، بهدف تحسين استراتيجيات الوقاية والعلاج.

**الكلمات الدالة:** التهاب الكبد الوبائي ج، مرض السكري، الانتشار، الديناميكيات المشتركة، النموذج الوبائي، المشتق الكسري، المحاكاة.

# Table des matières

<b>Remerciement</b>	<b>1</b>
<b>Glossaire et Abréviations</b>	<b>8</b>
<b>Travaux scientifiques</b>	<b>9</b>
<b>1 Motivation et contexte biologique</b>	<b>14</b>
1 Généralité sur l'hépatite C . . . . .	14
2 Généralités sur le diabète . . . . .	19
3 La Coexistence hépatite C et diabète : Importance et enjeux . . . . .	21
4 Impact économique et stratégies de gestion de la coexistence VHC et diabète	23
5 Conclusion . . . . .	24
<b>2 Revue de la littérature</b>	<b>25</b>
1 Modélisation mathématique de l'hépatite C . . . . .	26
2 Modélisation mathématique du diabète . . . . .	36
3 Modélisation de la coexistence : Hépatite C et Diabète . . . . .	40
<b>3 Modélisation mathématique de l'hépatite C</b>	<b>42</b>
1 Présentation du modèle . . . . .	42
2 Analyse mathématique du modèle . . . . .	45
<b>4 Modélisation du diabète chez les porteurs chroniques du VHC</b>	<b>58</b>
1 Présentation du Modèle . . . . .	58
2 Formulation du modèle mathématique . . . . .	60
3 Analyse mathématique du problème . . . . .	62
<b>5 Simulation numérique des modèles présentés</b>	<b>70</b>
1 Simulation numérique du premier modèle . . . . .	70
2 Simulation numérique du deuxième modèle . . . . .	74



5.10 Valeurs d'équilibre pour $I_{Cun}^{**}$ en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille $N = 380300$ . . . . .	80
5.11 Valeurs d'équilibre pour $I_D^{**}$ en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille $N = 380300$ . . . . .	81
5.12 Valeurs d'équilibre pour $I_{DC}^{**}$ en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille $N = 380300$ . . . . .	81
5.13 Valeurs d'équilibre pour $R_D^{**}$ en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille $N = 380300$ . . . . .	82
5.14 Valeurs d'équilibre pour $R^{**}$ en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille $N = 380300$ . . . . .	82

# Liste des tableaux

4.1	Description des paramètres du modèle . . . . .	61
5.1	Paramètres vérifiant la stabilité de $E_0$ . . . . .	70
5.2	Paramètres vérifiant la stabilité de $E_1$ . . . . .	71
5.3	Les variations des valeurs estimées des données biologiques . . . . .	72
5.4	Paramètres du modèle et leurs valeurs . . . . .	74

---

# Glossaire et Abréviations

- **AAD** : Antiviraux à action directe
- **ACD** : Acidocétose diabétique
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **ANHC** : Anchorage Neighborhood Health Center
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **CHC** : Carcinome hépatocellulaire
- **CDC** : Centers for Disease Control and Prevention
- **DT** : Diabète sucré
- **DT1** : Diabète de type 1
- **DT2** : Diabète de type 2
- **ESLD** : Maladie hépatique en phase terminale (End Stage Liver Disease)
- **FID** : Fédération internationale du diabète
- **GBD** : Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study
- **GHSS** : Global Health Systems Solutions
- **HbA1c** : Hémoglobine Glyquée
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **INF $\alpha$**  : Interféron Alpha
- **MIARN** : microARN
- **NHANES-III** : The Third National Health and Nutrition Examination Survey
- **OMS** : Organisation mondiale de la Santé
- **RI** : Résistance à l'insuline
- **RVB** : Ribavirine
- **RVR** : Réponse virologique rapide
- **RVS** : Réponse virologique soutenue
- **TB** : Tuberculose
- **UDI** : Usagers de drogues par injection
- **VHB** : Virus de l'hépatite B
- **VHC** : Virus de l'hépatite C
- **VIH** : Virus de l'immuno-déficience humaine
- \* **Acidocétose Diabétique** : une augmentation de l'acidité sanguine due à l'accumulation de substances toxiques pour l'organisme, telles que les corps cétoniques, qui résulte d'une concentration d'insuline trop faible dans le sang.
- \* **Coma hyperosmolaire** : Une énorme hyperglycémie, une déshydratation extrême, une hyperosmolarité et une perturbation de la conscience.

# Travaux scientifiques

## Publication Internationales

- ◇ **Nadjat HAMIDAT**, Sidi Mohamed BAHRI and Nadira ABBASSA (2023), *Numerical non-linear model solutions for the hepatitis C transmission between people and medical equipment using Jacobi wavelets method*. Iranian Journal of Numerical Analysis and Optimization, -,doi :10.22067/ijnao.2023.79648.1198.(Catégorie B, SCOPUS).
- ◇ **Nadjat HAMIDAT**, Maghnia HAMOU MAAMAR, Houria ALIMERINA, "A Fractional Order Approach for Assessing the Role of Awareness in Diabetes Prevalence Among Chronic Hepatitis-C Infected Individuals," in submission.

## Conférences, Ateliers et Formations

- ◇ Conférences nationales
  - 1 2<sup>ème</sup> **Doctoriale des Mathématiques Appliquées**, Nadjat HAMIDAT et Sidi Mohamed BAHRI, *Ondelettes multidimensionnelles de Jacobi et applications*, 23 Juin, 2022 Mostaganem, Algérie.
  - 2 **Journée des équations aux dérivées partielles et applications (2022)**, Nadjat HAMIDAT et Sidi Mohamed BAHRI, *Application des ondelettes de Jacobi pour simuler la propagation de l'hépatite C*, 30 Juin, 2022 Sidi Bel Abbes, Algérie.
  - 3 **National Conference on Mathematics and Applications (NCMA2022)**, Nadjat HAMIDAT, Omar BELHAMITI and Houria ALI MERINA, *Mathematical modeling of Hepatitis C infection*, 29-30 November, 2022 Mila, Algeria.
  - 4 3<sup>ème</sup> **Doctoriale des Mathématiques Appliquées**, Nadjat HAMIDAT, Omar BELHAMITI et Houria ALI MERINA, *La Modélisation mathématiques du Diabète chez les infectés par l'Hépatite C*, 20 Juin, 2023 Mostaganem, Algérie.
  - 5 4<sup>ème</sup> **Doctoriale des Mathématiques Appliquées**, Nadjat HAMIDAT, Omar BELHAMITI et Houria ALI MERINA, *Modélisation mathématiques de l'évolution du Diabète chez les patients d'Hépatite C*, 24 Juin, 2024 Mostaganem, Algérie.
- ◇ Conférences internationales
  - 1 **The First International Workshop on Applied Mathematics (1<sup>st</sup> -IWAM'2022)**, Nadjat HAMIDAT, Omar BELHAMITI and Houria ALI MERINA, *Modélisation et étude mathématique de la dynamique de l'Hépatite C*, 6-8 December, 2022 Constantine, Algeria.
  - 2 **International Biomathematical Modeling Days (IBMD-2023)**, Nadjat HAMIDAT, Omar BELHAMITI and Houria ALI MERINA, *Mathematical evaluation of the comorbidity of Diabetes and Hepatitis C*, 26 June, 2023, Sidi Bel Abbes, Algeria.

- 3 **International Siminar at Mardin Artuklu University Faculty of Medicine (2023)**, Nadjat HAMIDAT, Omar BELHAMITI and Houria ALI MERINA, *Mathematical modeling of the course of Diabetes in patients with Hepatitis C*, 14 September, 2023 Mardin, Turkey.
  - 4 **Online meeting at Mardin Artuklu University Faculty of Medicine With Zafer CAKIR, Assoc. Prof. of Mathematics at Alanya Alaaddin Keykubat University (2023)**, Nadjat HAMIDAT, 15 September, 2023 Mardin, Turkey.
- ◇ **The Biology, Biotechnology and Health program**, Nadjat HAMIDAT, *Algerian American Foundation Summer University (2023)*, 6-12 August, 2023 Medea, Algeria.

# Introduction générale

Les maladies chroniques représentent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Le diabète et l'hépatite C (VHC) figurent parmi les plus préoccupantes en raison de leur forte prévalence et de leurs complications sévères [25, 99, 92, 72].

Le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante, qui entraîne des complications graves telles que les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale et les neuropathies [57]. De son côté, l'infection par le VHC est une pathologie virale qui cible principalement le foie et peut évoluer vers des formes chroniques, causant cirrhose, cancer du foie et autres affections hépatiques [91, 99].

Bien que distinctes, ces deux maladies présentent des liens épidémiologiques et physiopathologiques complexes. Plusieurs études ont révélé une prévalence plus élevée du diabète chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC, suggérant une interaction bidirectionnelle entre ces pathologies. Toutefois, les mécanismes expliquant cette relation restent mal compris, et les stratégies actuelles de prévention et de prise en charge ne prennent pas toujours en compte cette interdépendance. Une meilleure compréhension de ces interactions permettrait d'améliorer la gestion des deux maladies et d'optimiser les interventions thérapeutiques [61, 4, 105, 10, 40, 123].

Malgré les avancées récentes dans la compréhension du diabète et du VHC, plusieurs questions cruciales demeurent sans réponse. Comment le VHC influence-t-il le développement du diabète? Quels sont les facteurs de risque communs à ces deux maladies? Comment les mesures de contrôle du VHC, telles que la stérilisation des équipements médicaux, peuvent-elles impacter la transmission du virus et, par extension, la prévalence du diabète? Ces interrogations soulignent la nécessité d'une approche intégrée pour étudier l'interaction entre ces deux pathologies. Une meilleure compréhension de cette relation pourrait non seulement améliorer la prise en charge des patients, mais aussi orienter les politiques de santé publique vers des stratégies plus efficaces [113, 29, 123].

L'objectif de cette thèse est d'explorer la relation entre le diabète et l'hépatite C en s'appuyant sur une approche de modélisation mathématique. Plus précisément, nous cherchons à analyser comment l'infection chronique par le VHC influence la prévalence du diabète et à identifier les moyens de limiter cette progression.

Pour atteindre cet objectif, notre étude s'articule autour de trois axes principaux :

- **Comprendre les interactions** entre ces deux maladies et identifier les facteurs influençant leur dynamique commune.
- **Évaluer l'impact des stratégies de contrôle du VHC**, notamment les mesures de stérilisation, sur la transmission du virus et leur effet potentiel sur la réduction des nouveaux cas.
- **Proposer des stratégies de prévention et de traitement** adaptées aux populations à risque afin de limiter la progression du diabète chez les patients infectés par le VHC.

Pour mieux comprendre l'évolution de ces maladies et évaluer l'efficacité des interventions, nous développons deux modèles mathématiques :

- **Un premier modèle** analyse l'effet des mesures de stérilisation sur la transmission du VHC. Il permet d'évaluer leur efficacité dans la limitation de la propagation du virus et la prévention de nouvelles infections.
- **Un second modèle**, plus approfondi, étudie l'évolution du diabète chez les patients chroniquement infectés par le VHC. Il repose sur un système d'équations différentielles ordinaires (EDO), enrichi par l'introduction de dérivées fractionnaires au sens de Caputo. L'intégration de ces dérivées permet de mieux représenter les effets de mémoire et de dépendance à long terme.

Ces modèles offrent une approche quantitative pour mieux comprendre la dynamique du diabète dans la population atteinte par le VHC et permettent d'évaluer l'impact potentiel des stratégies de contrôle sur l'évolution des deux maladies. L'analyse mathématique des modèles permet de démontrer que les solutions existent, sont uniques, et que les points d'équilibre sont stables. Pour aller plus loin, une étude détaillée est menée, notamment une analyse de sensibilité, qui vise à comprendre comment les paramètres du modèle (comme les taux de transmission ou les facteurs de risque) influencent la dynamique des deux maladies. Cette analyse permet d'identifier les paramètres les plus critiques et d'évaluer leur impact sur les résultats. Par exemple, on peut déterminer quels facteurs aggravent ou réduisent la progression du diabète chez les patients atteints du VHC.

En complément, des simulations numériques sont réalisées pour tester l'efficacité des stratégies de contrôle, comme les mesures de prévention ou les traitements. Ces simulations illustrent les résultats théoriques et fournissent une vision concrète de l'évolution du diabète dans les populations à risque. Elles permettent également de prédire les effets de différentes interventions et de guider les décisions en santé publique. Cette thèse explore les liens entre le diabète et le VHC pour mieux comprendre leur interaction et évaluer des stratégies de contrôle. Les résultats ouvrent la voie à des approches personnalisées, combinant modèles mathématiques et données réelles, pour améliorer la prévention et le traitement. Cette thèse est structurée en plusieurs chapitres :

- **Chapitre 1 : Contexte et enjeux de santé publique**  
Ce chapitre introduit les problématiques du diabète et de l'hépatite C (VHC) en tant que défis majeurs de santé publique. Il met en évidence les liens épidémiologiques entre ces deux maladies et les motivations scientifiques de cette étude.
- **Chapitre 2 : Revue de la littérature et modèles existants**  
Une revue des travaux antérieurs est réalisée afin de présenter les modèles épidémiologiques existants relatifs au VHC et au diabète. Ce chapitre met en perspective les approches développées jusqu'à présent et souligne les limites des modèles existants, justifiant ainsi l'apport des modèles proposés dans cette thèse.
- **Chapitre 3 : Modélisation de l'impact des mesures de stérilisation sur la transmission du VHC**  
Ce chapitre introduit et analyse un premier modèle mathématique décrivant l'effet des mesures de stérilisation sur la transmission du VHC. L'étude théorique du modèle est menée afin d'évaluer l'efficacité de ces mesures dans la réduction des nouvelles infections.
- **Chapitre 4 : Modélisation de la prévalence du diabète chez les patients atteints du VHC**  
Un second modèle est proposé pour étudier la dynamique du diabète chez les pa-

tients infectés par le VHC. Ce modèle est formulé sous forme d'un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) et est ensuite généralisé à l'aide des dérivées fractionnaires de Caputo. L'analyse mathématique de ce modèle est réalisée afin d'étudier ses propriétés fondamentales et l'impact des différents paramètres sur la progression de la maladie.

— **Chapitre 5 : Résultats des simulations numériques et interprétation**

Ce dernier chapitre présente les résultats des simulations numériques appliquées aux modèles développés. L'objectif est de valider les analyses théoriques, d'illustrer les scénarios de propagation et d'évaluer l'efficacité des stratégies de contrôle étudiées. Enfin, les implications des résultats, les limites de l'étude et les perspectives de recherche futures sont discutées.

# Chapitre 1

## Motivation et contexte biologique

Les maladies chroniques comme le diabète et l'hépatite C ont un impact majeur sur la santé des patients et entraînent une augmentation des dépenses médicales de 22 % [30]. La sensibilisation et l'éducation jouent un rôle clé pour réduire ces coûts et améliorer la prévention [22]. Le diabète et l'hépatite C touchent des millions de personnes et engendrent des complications aussi bien physiques qu'économiques. Leur lien est désormais établi : l'hépatite C favorise l'apparition du diabète, tandis que le diabète aggrave les maladies hépatiques, notamment le cancer du foie [51, 8]. Une approche de prise en charge globale, combinant traitements antiviraux et antidiabétiques, est donc essentielle [51, 28].

Ce chapitre pose les bases nécessaires pour comprendre cette interaction et servir de fondement à la modélisation mathématique de ces maladies.

### 1 Généralité sur l'hépatite C

#### 1.1.1 Prévalence et impact mondial de l'hépatite C

L'hépatite C représente un défi majeur pour la santé publique mondiale, avec environ **58 millions de cas chroniques** et une incidence annuelle de **1,5 million de nouvelles infections** (OMS, 2019). La distribution géographique de l'infection présente une variabilité notable liée à divers facteurs socio-économiques et sanitaires :

- **Chine** : Réduction de la prévalence grâce à des mesures de prévention ciblées.
- **États-Unis** : Tendance à l'augmentation de l'incidence.
- **Inde** : Prévalence variable avec une charge élevée dans certaines régions rurales.

Ces disparités régionales indiquent la nécessité de modèles épidémiologiques qui intègrent des paramètres géographiques et socio-économiques pour prédire la dynamique de l'infection.

Pour l'hépatite C aiguë (caractérisée par une inflammation temporaire et souvent asymptomatique), le CDC estime à **3 621** les cas rapportés en 2018 aux États-Unis, avec une estimation ajustée de **50 300** cas réels. Ce décalage souligne l'importance de la détection asymptomatique dans les modèles de propagation.

En termes de **mortalité**, le VHC a causé environ **290 000 décès** en 2019 et **580 000 décès** en 2017, liés principalement aux complications de la cirrhose et du cancer du foie. Sa prévalence est environ **cinq fois supérieure** à celle du VIH, affectant plus de **3 millions** de personnes aux États-Unis et causant **10 000 décès** annuels.

En résumé, ces données quantitatives illustrent le fardeau du VHC et sa pertinence pour les modèles mathématiques visant à étudier l'impact des stratégies de prévention, de diagnostic et de traitement sur la réduction de la mortalité et de la morbidité.

### 1.1.2 Définition de l'hépatite C

Hépatite désigne l'état d'inflammation du foie. La fonctionnalité du foie peut être entravée lorsqu'il devient enflammé ou endommagé. L'hépatite peut être provoquée par de nombreux facteurs, notamment la consommation excessive d'alcool, l'exposition à des toxines, des médicaments spécifiques et certaines conditions médicales. Cependant, l'hépatite est souvent imputable à des infections virales (A, B, C, D, E, F) [25].

**L'Hépatite C**, une affection virale du foie, représente un considérable défi pour le bien-être mondial en raison de sa fréquence généralisée, de ses répercussions potentielles graves et de sa capacité à devenir une maladie persistante. Cette contagion, principalement causée par le virus de l'hépatite C (VHC) (figure (1.1)), appartient à la famille des flavivirus et figure parmi les principales causes de troubles hépatiques persistants dans le monde [25]. La découverte du VHC a eu lieu en 1989. Il n'est contagieux que pour l'homme et ses cousins proches, les chimpanzés. Il est principalement présent dans les cellules hépatiques, mais il peut également être trouvé dans les lymphocytes circulants [68].

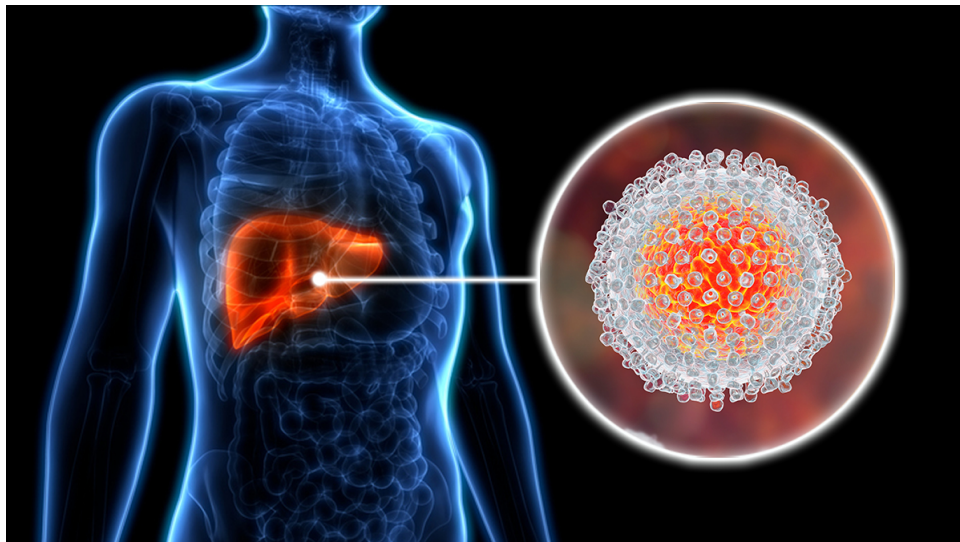


FIGURE 1.1: Virus de l'hépatite C (VHC).

### 1.1.3 Modes de contamination

Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet généralement par contact avec le sang d'une personne infectée (figure (1.2)), présent sur des aiguilles ou seringues réutilisées ou en raison d'actes médicaux non sécurisés comme des transfusions de produits sanguins avant 1992 qui n'ont pas fait l'objet d'un test de dépistage. Avec les techniques de dépistage actuelles, la propagation du VHC par transfusion de produits sanguins contaminés est d'environ 1 sur 500 000 à 2 000 000 de transfusions [91, 26]. Le VHC est capable de survivre sur du matériel et des surfaces sèches pendant environ 6 semaines [119]. La consommation de drogues injectables est la voie de transmission la plus courante, représentant environ 80 % des nouveaux cas de VHC [119]. La co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/SIDA) peut également contribuer à la transmission du VHC en raison des voies de transmission communes [35]. Voici la figure (1.3) montrant les modes de transmission les plus fréquents.

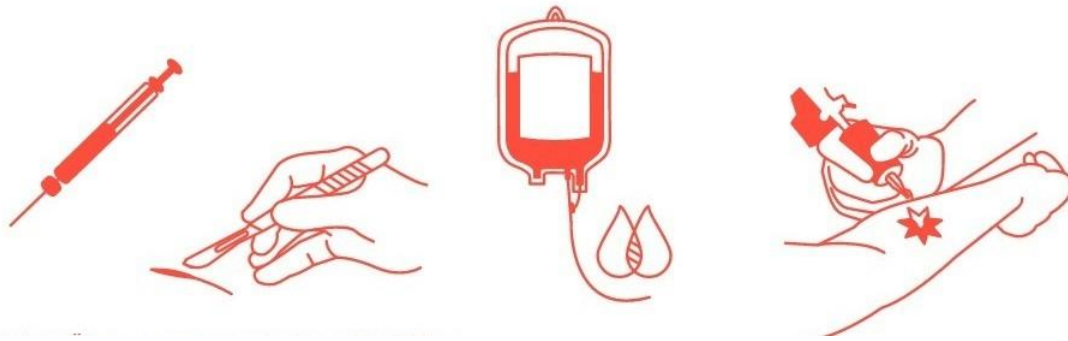


FIGURE 1.2: Les risques de contamination par le sang.

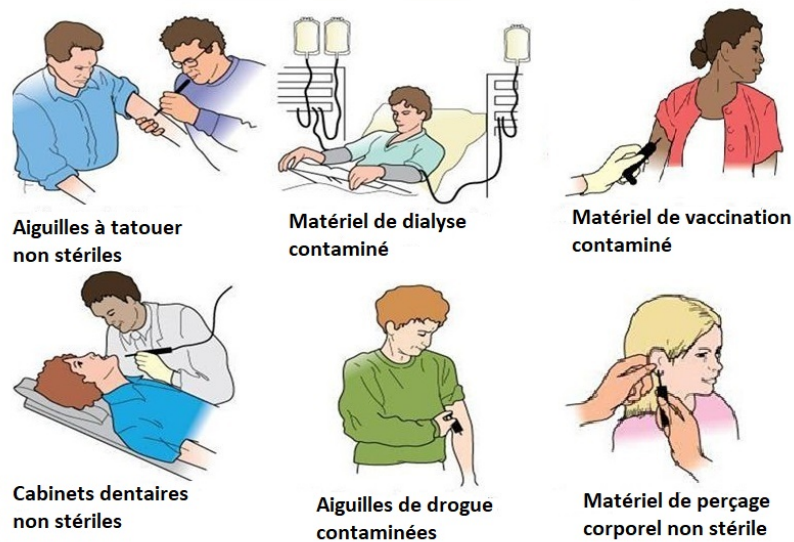


FIGURE 1.3: Modes de contamination par l'hépatite C [81].

### 1.1.4 Évolution et complication

Lorsque l'infection causée par le virus de l'hépatite C n'est pas diagnostiquée et traitée à temps, la maladie peut entraîner des conséquences graves (cirrhose, cancer), voire la mort (figure (1.4)). Le VHC peut évoluer de façon asymptomatique sur une longue période, et pour cette raison, environ la moitié des personnes atteintes du VHC ne savent pas qu'elles sont infectées, ce qui pose des problèmes en termes de diagnostic précoce. Cependant, la période d'incubation du VHC varie de 2 semaines à six mois. Une fois bien établie, environ 30 % des personnes infectées éliminent spontanément le virus, sans aucun traitement. Les 70 % restants, elle peut développer une hépatite chronique et courir un risque de fibrose (remplacement des hépatocytes par du tissu cicatriciel) et pouvant aboutir à une cirrhose (stade très avancé de fibrose dans l'ensemble du foie) variant de 15 % à 30 % dans les 20 ans et, dans certains cas, d'un cancer du foie. Les manifestations de cette infection peuvent inclure une fatigue persistante, une gêne abdominale, un ictère et des évaluations atypiques de la fonctionnalité hépatique [119, 91, 117].

- **L'hépatite C aiguë** survient dans les 6 mois suivant l'exposition au virus de l'hépatite C. L'hépatite C peut être une maladie de courte durée, mais pour la plupart des gens, une infection aiguë entraîne une infection chronique [25].

- **L'hépatite C chronique** est caractérisée par la persistance de l'ARN du VHC dans le sang pendant au moins 6 mois après le début de l'infection aiguë [26]. Il peut entraîner de graves problèmes de santé, notamment des lésions hépatiques, une cirrhose (cicatrisation du foie), un cancer du foie et même la mort [25].

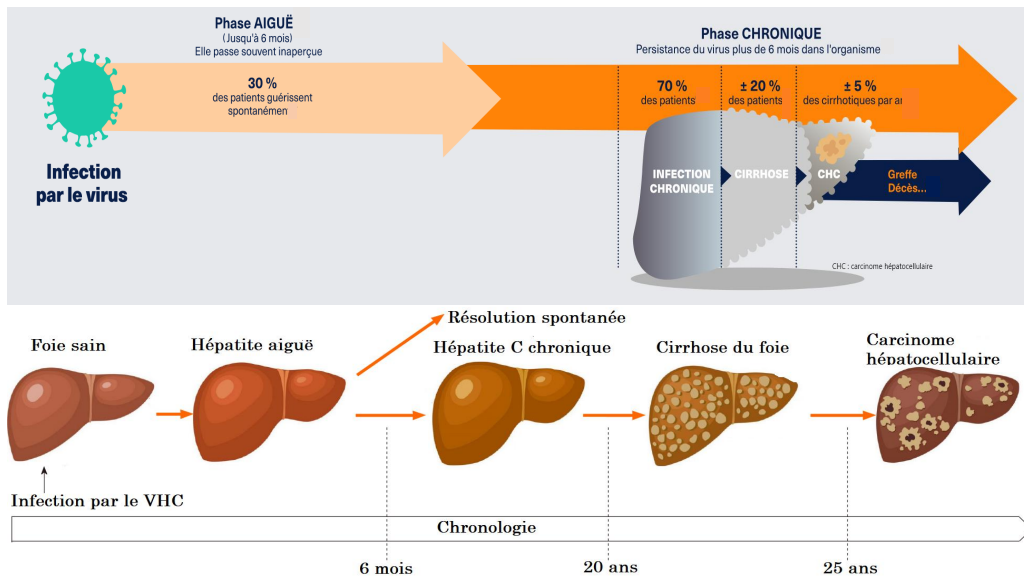


FIGURE 1.4: Évolution et Complication de la maladie de l'hépatite C.

### 1.1.5 Maladies extrahépatique du l'hépatite C

Les patients infectés par l'hépatite C chronique peuvent également manifester des symptômes d'au moins une manifestation extrahépatique (non liée au foie) au cours de la maladie [88], car le VHC n'affecte pas directement les hépatocytes. Contrairement à cela, les dommages au foie sont liés aux réponses immunitaires innées et adaptatives de l'hôte qui entraînent une nécrose cellulaire. Les dommages aux tissus qui en résultent jouent un rôle dans les manifestations extrahépatiques du VHC chronique [10]. Les manifestations extrahépatiques du VHC peuvent impliquer plusieurs systèmes organiques du corps humain et inclure des syndromes métaboliques (diabète sucré, maladies cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires), des maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, thyroïdite, arthrite), des troubles à médiation immunitaire (cryoglobulinémie mixte), des tumeurs malignes (lymphome), affections dermatologiques (lichen plan, porphyrie cutanée tardive) et des maladies rénales [104, 26] (figure (1.5) et (1.6)). Ces manifestations peuvent augmenter la mortalité chez les patients infectés par l'hépatite C chronique et augmenter le risque de développer une fibrose hépatique et un carcinome hépatocellulaire (CHC) ; ils réduisent également la qualité de vie des patients et augmentent les coûts des soins de santé dans le monde entier [104]. En 2014, le coût médical direct total des manifestations extrahépatiques de cette infection a été estimé à 1 506 millions de dollars américains [122]. En effet, on doit ajouter ces estimations à la charge de morbidité liée au foie pour obtenir une évaluation plus précise de la charge totale de la maladie de l'hépatite C. Étant donné que la majorité des patients infectés par le VHC sont asymptomatiques, la présentation de manifestations extrahépatiques du VHC peut aider à identifier cette infection.

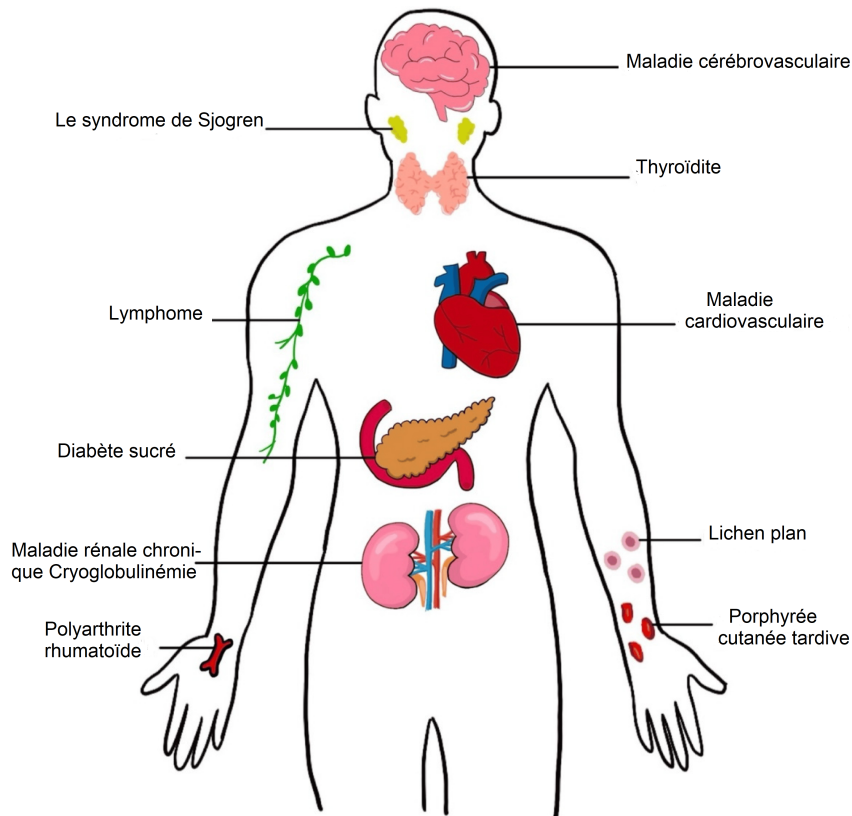


FIGURE 1.5: Manifestation extrahépatique de l'infection par le virus de l'hépatite C [104].

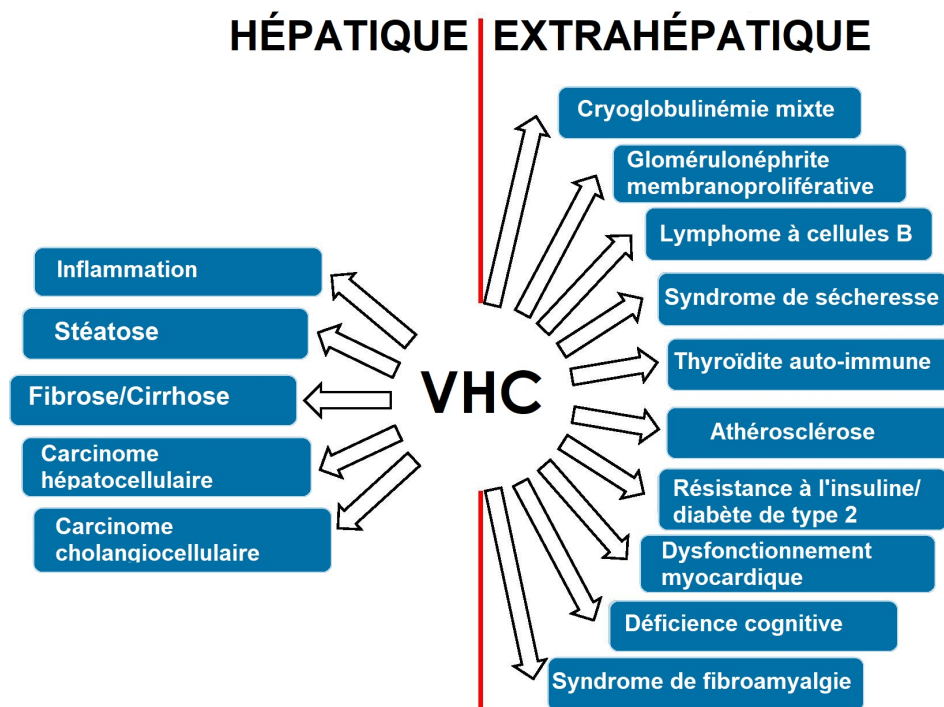


FIGURE 1.6: Des troubles hépatiques et extrahépatiques liés au VHC [87].

### 1.1.6 Prévention, dépistage et traitement

À ce jour, il n'existe pas de vaccin efficace contre l'hépatite C, et la prévention repose principalement sur l'évitement du contact avec le virus [117]. Lors de la 75<sup>e</sup> Assemblée mondiale de la santé en 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé des objectifs ambitieux pour réduire les nouvelles infections par le VHC de 90 % et la mortalité de

65 % d'ici 2030. Dans le cadre de cette stratégie, l'OMS organise des campagnes de sensibilisation pour encourager la prévention, le dépistage et le traitement sous le thème « Une vie, un foie », mettant en avant l'importance de la santé hépatique [117].

Le développement d'un vaccin contre le VHC est complexe en raison de la variabilité des génotypes et de la capacité du virus à muter rapidement, contournant ainsi le système immunitaire. Des vaccins potentiels basés sur des technologies moléculaires avancées sont actuellement en phase d'exploration [13].

Compte tenu de la nature asymptomatique de l'infection par le VHC, seulement 20 % des patients sont diagnostiqués et 15 % reçoivent un traitement [120]. Le dépistage repose sur des tests sanguins spécifiques pour détecter les anticorps anti-VHC et l'ARN viral. Les thérapies antivirales directes (TAD) ont transformé le traitement de l'hépatite C, permettant des taux de guérison élevés avec des traitements courts et efficaces. Cependant, l'accès à ces traitements reste limité dans certaines régions du monde.

Le dépistage précoce est essentiel : il permet de traiter 90 à 100 % des patients si le VHC est identifié avant qu'il n'évolue en fibrose avancée, cirrhose ou cancer du foie. Une clairance virale prolongée de plus de six mois après la thérapie est associée à une réduction significative de la mortalité, renforçant l'importance du dépistage et du traitement précoces [112].

Environ 70 % des personnes atteintes d'hépatite C ne parviennent pas à éliminer le virus sans traitement. Toutes les personnes infectées, y compris les enfants de moins de trois ans et les adolescents, sont encouragées à suivre un traitement. Les traitements actuels (figure (1.7)), basés sur des antiviraux à action directe (AAD), nécessitent généralement 8 à 12 semaines de prise orale et permettent des taux de guérison supérieurs à 90 %, avec peu d'effets secondaires [25]. Ces AAD ont révolutionné le traitement de l'hépatite C, en offrant des solutions pour limiter la progression vers des maladies chroniques liées au VHC [120, 55, 7].

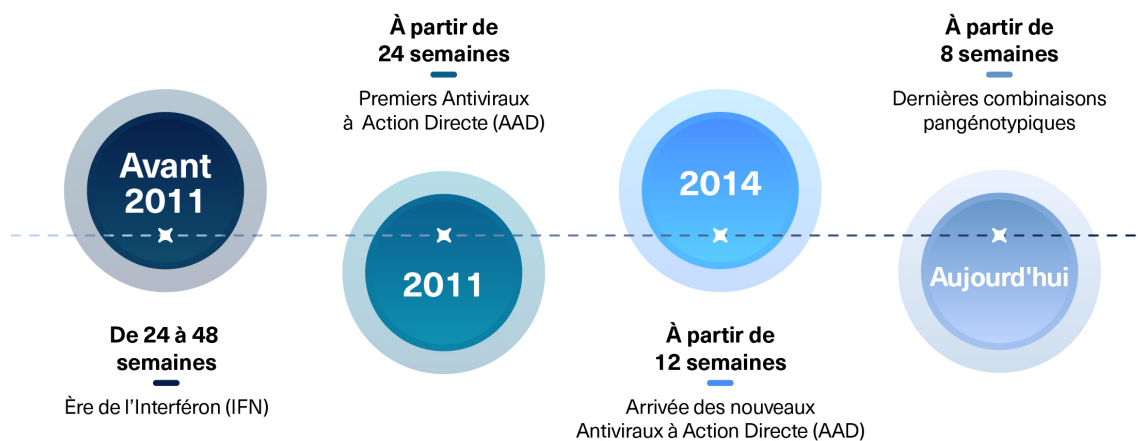


FIGURE 1.7: Évolution de la guérison de l'hépatite C [1].

## 2 Généralités sur le diabète

### 1.2.1 Prévalence et impact mondial

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus répandues dans le monde, touchant près de 460 millions de personnes, selon l'étude Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019. Le diabète représente la huitième cause de décès et d'invalidité combinées à l'échelle mondiale [93, 111]. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 422 millions de personnes en étaient atteintes en 2014, la majorité

vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [92]. Les prévisions de la Fédération internationale du diabète (FID) estiment que ce nombre passera à 643 millions en 2030 et à 783 millions en 2045. En 2021, le diabète a causé environ 6,7 millions de décès et généré des dépenses de santé de 966 milliards de dollars, un montant qui pourrait dépasser les 1 000 milliards de dollars d'ici 2045 [72, 93]. Cette maladie est aussi un facteur de risque important pour des pathologies graves telles que les maladies cardiovasculaires, les problèmes rénaux et les accidents vasculaires cérébraux [93, 111].

### 1.2.2 Définition du diabète

Le **diabète sucré (DT)** est une maladie métabolique chronique caractérisée par une élévation persistante de la glycémie, due à un déficit en insuline ou à une résistance à cette hormone. L'insuline, produite par le pancréas, permet au glucose d'entrer dans les cellules pour fournir de l'énergie. En cas de diabète, le glucose s'accumule dans le sang, entraînant une hyperglycémie qui peut causer des dommages sur divers organes à long terme [24, 72].

Les principaux types de diabète sont :

- **Diabète de type 1 (DT1)** : Maladie auto-immune qui détruit les cellules  $\beta$  productrices d'insuline. Environ 5 à 10 % des personnes atteintes de diabète sont de type 1. Le DT1 nécessite un traitement par insuline [24, 11].
- **Diabète de type 2 (DT2)** : Lié à une résistance à l'insuline et une production insuffisante de cette hormone. Il représente environ 90 à 95 % des cas de diabète, se développant généralement avec l'âge, mais touchant de plus en plus les jeunes [24, 11].
- **Diabète gestationnel** : Survient pendant la grossesse et disparaît généralement après l'accouchement. Il augmente toutefois le risque de DT2 pour la mère et l'enfant plus tard dans la vie [24].
- **Prédiabète** : Taux de glycémie plus élevé que la normale mais insuffisant pour diagnostiquer un diabète. Environ 98 millions d'adultes aux États-Unis sont en état de prédiabète, souvent sans le savoir [24].

### 1.2.3 Complications liées au diabète

Bien qu'il n'existe pas de remède, des hypoglycémiantes et l'insuline peuvent ralentir la progression du diabète et réduire le risque de complications. En l'absence de traitement adéquat, l'hyperglycémie peut provoquer des complications graves (figure (1.8)), qui affectent divers organes [70, 82]. On distingue :

- **Complications aiguës** : Incluent l'acidocétose diabétique et le coma hyperosmolaire.
- **Complications chroniques** :
  - *Complications microvasculaires* : Neuropathie (dégâts nerveux), néphropathie (dégâts rénaux) et rétinopathie (dégâts oculaires).
  - *Complications macrovasculaires* : Maladies cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, et maladies vasculaires périphériques.

D'autres complications incluent des problèmes dentaires, une vulnérabilité accrue aux infections et des complications obstétricales chez les femmes enceintes. En cas de glycémie extrême, des réactions potentiellement fatales peuvent survenir [94, 44].

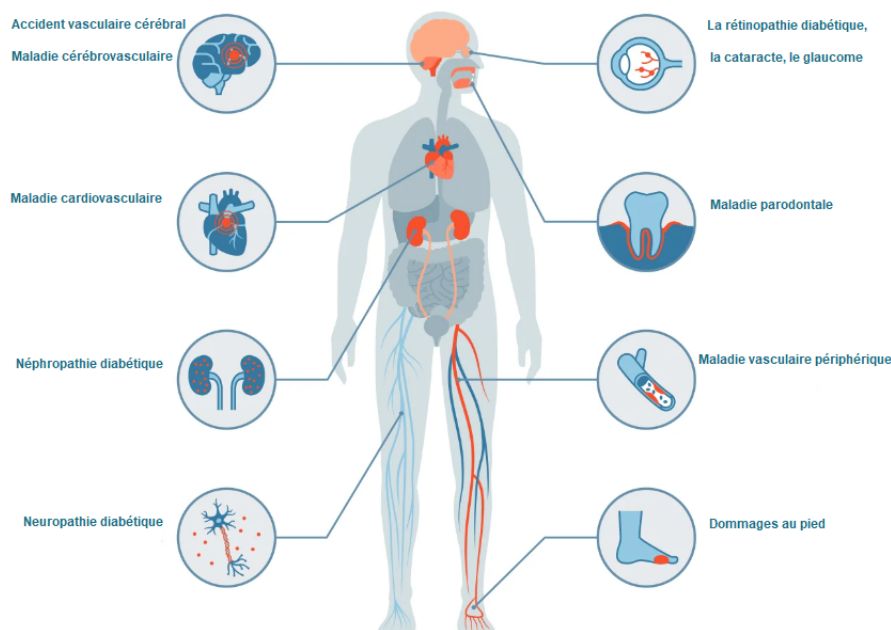


FIGURE 1.8: Les complications du diabète [44].

### 1.2.4 Prise en charge

Un contrôle rigoureux de la glycémie réduit de façon significative la fréquence et la gravité des complications liées au diabète. La sensibilisation des patients et leur implication active dans la gestion de la maladie sont essentielles pour optimiser les résultats cliniques. Les professionnels de santé jouent également un rôle clé dans la prise en charge des comorbidités associées au diabète, comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension artérielle et le manque d'exercice physique régulier [2].

Les avancées dans le traitement du diabète ont permis d'allonger l'espérance de vie des patients. Toutefois, cette longévité accrue expose les patients à de nouvelles complications, telles que certains cancers, des déficits fonctionnels et cognitifs, des maladies du foie, ainsi que des troubles du sommeil et de l'humeur. Des recherches de cohorte ont mis en évidence ces liens, soulignant le besoin d'actualiser les stratégies de prise en charge en intégrant la détection de ces affections émergentes [107].

La sensibilisation accrue des médecins de soins primaires est cruciale pour identifier et gérer ces complications. Il est important que les directives de prise en charge du diabète incluent le dépistage des maladies émergentes telles que la dépression, les maladies hépatiques et certains cancers.

## 3 La Coexistence hépatite C et diabète : Importance et enjeux

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une des principales causes de maladies hépatiques chroniques, telles que la cirrhose et le cancer du foie, et représente la principale raison des transplantations hépatiques dans les pays occidentaux [31]. Environ 13 % des individus infectés par le VHC présentent des comorbidités, dont le diabète, le VIH, et les maladies cardiovasculaires (figure (1.9)) [61]. En dépit de la baisse de la pré-

valence de l'hépatite C dans certains pays, la charge de la maladie augmente en raison de ses comorbidités, impactant significativement les résultats cliniques [95].

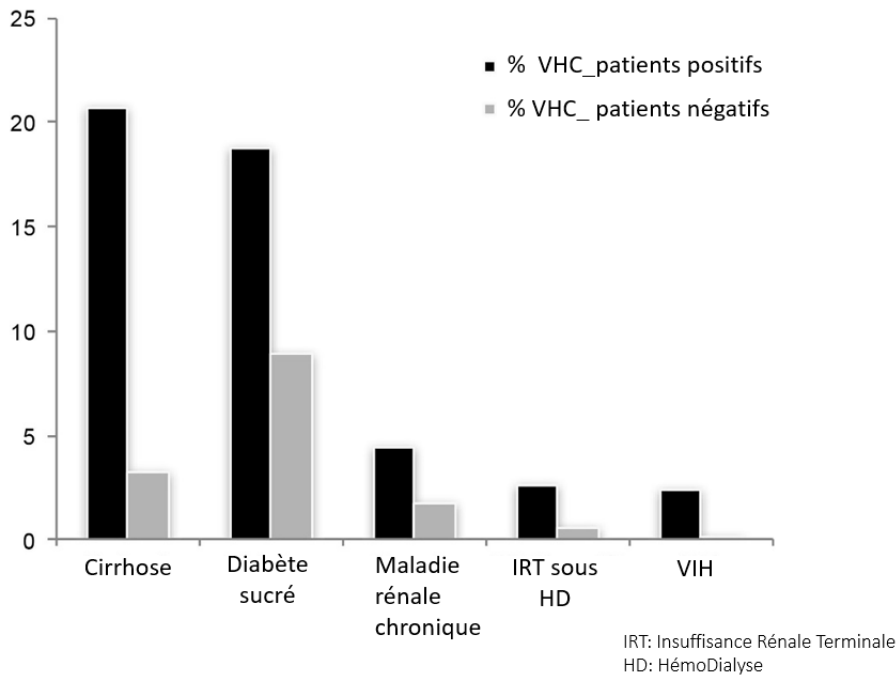


FIGURE 1.9: Comorbidités chez les patients infectés et non infectés par le VHC [85].

Ces mécanismes complexes soulignent l'importance de la mise en place de modèles mathématiques pour analyser la dynamique de la coexistence hépatite C et diabète, en tenant compte de paramètres comme la prévalence, la progression des complications et l'impact de la résistance à l'insuline. Ces modèles permettent de simuler et prédire les effets combinés des deux pathologies.

### 1.3.1 Mécanismes biologiques et conséquences cliniques de la coexistence VHC et diabète

La coexistence par le VHC et le diabète repose sur des mécanismes biologiques interdépendants, qui exacerbent les impacts cliniques pour les patients touchés. Ces interactions sont principalement liées aux processus inflammatoires, aux altérations au niveau du pancréas, et aux modifications des régulateurs cellulaires tels que les microARN.

- **Inflammation hépatique** : L'infection chronique par le VHC entraîne une production élevée de cytokines inflammatoires, qui interfèrent avec l'action de l'insuline, entraînant une résistance accrue à l'insuline et contribuant ainsi au développement du diabète [48].
- **Dysfonction pancréatique** : Le VHC pourrait également infecter les cellules du pancréas, affectant directement la sécrétion d'insuline et augmentant le risque de diabète en perturbant l'équilibre glycémique [27].
- **Modification des microARN** : Le VHC est capable de modifier certains microARN, qui jouent un rôle clé dans le métabolisme du glucose, favorisant ainsi les processus pathologiques associés au diabète [116].

Ces mécanismes biologiques combinés entraînent des complications significatives pour les patients co-infectés. Les principaux effets cliniques incluent une progression rapide de la fibrose hépatique et une élévation du risque de carcinome hépatocellulaire

(CHC). De plus, la résistance à l'insuline observée réduit l'efficacité des traitements antiviraux, et les complications cardiovasculaires et rénales associées à cette coexistence aggravent encore le pronostic clinique.

### 1.3.2 Impacts sur la qualité de vie et la prise en charge des patients

Au-delà des complications cliniques, la coexistence par le VHC et le diabète altère considérablement la qualité de vie des patients en rendant leur prise en charge médicale plus complexe. La gravité des symptômes physiques est accentuée par l'interaction entre les deux pathologies, qui conduit à des impacts cliniques étendus :

- **Complications hépatiques avancées** : La présence de diabète accélère la progression de la fibrose hépatique et augmente le risque de CHC, ce qui élève le taux de mortalité chez les patients infectés par le VHC [11].
- **Réduction de la réponse aux traitements** : La résistance à l'insuline, courante chez les patients co-infectés, réduit l'efficacité des traitements antiviraux, tels que l'IN $\alpha$  et la ribavirine, diminuant ainsi les chances de rémission [100].
- **Risques cardiovasculaires et rénaux** : La coexistence accroît le risque de maladies cardiovasculaires et de complications rénales, ce qui complique davantage la gestion thérapeutique globale et augmente le risque de comorbidités sévères [87].

Ces complications physiques pèsent également sur la santé mentale et émotionnelle des patients. La gestion quotidienne de la coexistence impose souvent des restrictions sur les activités de la vie courante et engendre un stress émotionnel considérable, aggravant ainsi le fardeau de la maladie. **\*\*Il est donc essentiel d'adopter une approche thérapeutique intégrée, qui tienne compte des dimensions physiques et psychosociales, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et d'optimiser leur prise en charge globale.\*\***

## 4 Impact économique et stratégies de gestion de la coexistence VHC et diabète

La coexistence par l'hépatite C et le diabète impose un fardeau économique considérable aux systèmes de santé. Les coûts élevés découlent des hospitalisations fréquentes, des traitements antiviraux onéreux et des soins continus nécessaires pour gérer les complications associées. **\*\*Évaluer ces coûts de manière précise est essentiel pour guider les investissements vers des stratégies de prévention et de gestion intégrée, permettant ainsi d'alléger ce fardeau financier et d'optimiser les ressources médicales.\*\***

Pour réduire les coûts associés à cette coexistence complexe, une approche coordonnée et ciblée est indispensable. Plusieurs actions clés peuvent contribuer à limiter les dépenses tout en améliorant la prise en charge des patients co-infectés :

- **Dépistage régulier** : Une surveillance systématique du diabète chez les patients atteints de VHC est cruciale pour détecter précocement les risques de complications métaboliques et permettre des interventions adaptées, ce qui réduit les coûts liés aux complications avancées.
- **Sensibilisation des professionnels de santé** : Former les équipes médicales aux spécificités de la coexistence permet une prise en charge proactive, anticipant les complications et limitant les hospitalisations coûteuses.

- Prise en compte de la résistance à l'insuline : La résistance à l'insuline constitue un obstacle majeur dans le traitement de la coexistence, car elle diminue la réponse aux antiviraux. Des thérapies ciblant cette résistance, combinées à des modifications du mode de vie (perte de poids, activité physique), sont recommandées pour améliorer les résultats thérapeutiques et ainsi réduire les besoins de soins à long terme [98].

Les antiviraux à action directe (AAD) représentent une avancée majeure pour le traitement des patients co-infectés, en améliorant le contrôle glycémique et en réduisant la dépendance à l'insuline et aux antidiabétiques [10]. Cependant, le coût élevé de ces traitements demeure un obstacle, en particulier dans les régions à ressources limitées. Pour rendre les AAD plus accessibles, des initiatives sont en cours, notamment avec l'exploration de traitements botaniques potentiellement plus abordables [54].

## 5 Conclusion

La relation complexe entre l'hépatite C et le diabète impose de repenser les pratiques cliniques et les stratégies de prise en charge. Bien que des avancées aient été réalisées dans la compréhension de ces deux pathologies, leur interaction reste partiellement inexpliquée, nécessitant des approches intégrées de recherche et de gestion thérapeutique.

Les modèles prédictifs, intégrant les interactions entre le VHC et le diabète, peuvent jouer un rôle clé en anticipant les complications et en orientant les stratégies de traitement. En identifiant les patients à risque, ces modèles facilitent une gestion clinique plus proactive et personnalisée, optimisant ainsi les ressources médicales.

Dans les chapitres suivants, nous explorerons les modèles mathématiques existants pour le diabète et l'hépatite C, ainsi que leurs extensions possibles pour mieux comprendre la co-dynamique de ces deux pathologies.

# Chapitre 2

## Revue de la littérature

La modélisation mathématique est un outil puissant pour étudier des systèmes complexes, comme la propagation des maladies et l'efficacité des traitements. En utilisant des équations, on peut simuler différents scénarios et prédire comment une maladie va évoluer [53, 96]. Dans le cas de l'hépatite C et du diabète, les modèles mathématiques permettent de :

- ▶ Comprendre la propagation du virus de l'hépatite C. On peut déterminer les facteurs clés qui influencent la transmission du virus et évaluer l'impact des mesures de prévention.
- ▶ Prédire l'évolution de la maladie. En tenant compte de facteurs de risque, on peut anticiper la progression de la maladie chez un individu donné.
- ▶ Évaluer l'efficacité des traitements. On peut simuler différents traitements pour identifier les plus efficaces et déterminer la durée optimale.
- ▶ Comprendre l'interaction entre l'hépatite C et le diabète. On peut modéliser les mécanismes biologiques qui lient ces deux maladies et comment elles s'influencent mutuellement.
- ▶ En utilisant des données spécifiques à chaque patient, ces modèles jouent un rôle essentiel dans la médecine personnalisée en ajustant les plans de traitement en fonction des besoins spécifiques de chaque patient.

Pour construire ces modèles, nous utilisons des concepts mathématiques tels que :

- **Les équations différentielles** : elles modélisent l'évolution des variables au fil du temps.
- **Les paramètres** : ce sont des constantes numériques qui représentent des caractéristiques spécifiques du système, comme les taux de transmission du virus ou l'efficacité d'un traitement.
- **Les variables** : ce sont les quantités qui varient, comme le nombre d'individus infectés ou la concentration d'un médicament dans le sang.

En analysant ces modèles, il est possible d'identifier les paramètres clés à contrôler afin de maîtriser la propagation de la maladie et d'optimiser les stratégies thérapeutiques [53].

Dans ce chapitre, nous explorerons différents modèles mathématiques utilisés pour analyser la dynamique de l'hépatite C, tels qu'ils sont présentés dans la littérature. Nous examinerons également certains modèles mathématiques portant sur le diabète et ses complications. Enfin, nous évoquerons les modèles qui traitent de la coexistence de l'hépatite C et du diabète, ainsi que de leur interaction avec d'autres maladies chroniques.

# 1 Modélisation mathématique de l'hépatite C

L'hépatite C est une maladie virale chronique qui représente un enjeu majeur de santé publique en raison de sa transmission silencieuse et de ses complications à long terme. Pour mieux comprendre son évolution et évaluer l'efficacité des stratégies de lutte, les chercheurs ont développé **des modèles mathématiques** qui permettent :

- ✓ D'analyser **la dynamique de propagation** du virus dans une population.
- ✓ D'identifier les **facteurs influençant la transmission** (comportements à risque, immunité, accès aux soins, etc.).
- ✓ D'évaluer **l'efficacité des traitements antiviraux** et d'optimiser leur durée.
- ✓ De mesurer **l'impact des stratégies de prévention** telles que le dépistage, la vaccination et les campagnes de sensibilisation.

Ces modèles permettent d'explorer différents scénarios et d'aider à la prise de décision en santé publique.

Pour décrire la dynamique du VHC, plusieurs variables sont couramment utilisées :

- $N(t)$  : le nombre de la population totale au temps  $t$ .
- $S(t), X(t)$  : le nombre des individus susceptibles au temps  $t$ . il s'agit de personnes qui peuvent être infectées par le virus.
- $E(t)$  : le nombre des individus exposés qui sont en période d'incubation de l'épidémie au temps  $t$ , les sujets durant cette phase sont asymptomatiques, et ils sont généralement infectés, mais pas infectieux.
- $I(t)$  : le nombre des individus atteints d'une infection aiguë au temps  $t$ .
- $C(t), C_1(t)$  : le nombre des individus atteints d'une infection chronique au temps  $t$ .
- $C_2(t)$  : le nombre des individus infectés de façon chronique qui ont échoué au traitement au temps  $t$ .
- $C_r(t)$  : le nombre des individus qui ont éliminé le virus de leur organisme et ne sont plus infectés au temps  $t$ .
- $T(t), Tr(t)$  : le nombre des individus qui sont sous traitement au temps  $t$ .
- $R(t), Z(t)$  : le nombre des individus récupérés au temps  $t$ .
- $R_s(t)$  : le nombre des individus qui répondent bien au traitement au temps  $t$ . Ces personnes présentent peu ou pas de lésions hépatiques, évaluées par les niveaux de fibrose  $F_0, F_1$  ou  $F_2$ .
- $NR(t)$  : le nombre des individus qui ne répondent pas au traitement au temps  $t$ . Ces personnes ont des dommages hépatiques plus sévères, caractérisés par des niveaux de fibrose  $F_3$  ou  $F_4$ .
- $F(t)$  : le nombre des individus qui souffrent de lésions hépatiques causées par la maladie de l'hépatite C au temps  $t$ .
- $Q_h(t)$  : le nombre des individus hospitalisés en raison de la détérioration de leur santé ou les personnes dans le même cas isolées au temps  $t$ .

Afin d'améliorer la compréhension de l'hépatite C et d'optimiser les stratégies de lutte, plusieurs modèles mathématiques ont été développés dans la littérature. Ces travaux se sont concentrés sur :

- ✓ **L'épidémiologie du VHC** et la dynamique de transmission du virus.

- ✓ **L'évaluation des stratégies de traitement et de prévention**, incluant les antiviraux et les politiques de dépistage.

Dans la partie suivante, nous passerons en revue les principaux modèles proposés et leurs contributions à l'analyse de la propagation et du contrôle de l'hépatite C.

### 2.1.1 Le modèle de Martcheva et al., en 2003 :

Un modèle épidémiologique pour l'hépatite C (figure (2.1)) est présenté dans ce travail [74], englobant un stade infectieux chronique et en prenant en considération une population de taille variable. Les chercheurs examinent à la fois un modèle de base non structuré et structuré par âge afin de saisir la dynamique de la maladie. Ils remarquent que, même si le modèle non structuré ne permet pas d'oscillations prolongées, le modèle structuré par âge indique que l'équilibre endémique peut être instable et que des oscillations prolongées sont envisageables. L'étude met en évidence les conséquences des phases chroniques sur la propagation de la maladie et les possibilités des stratégies de traitement pour aider à lutter contre la maladie.

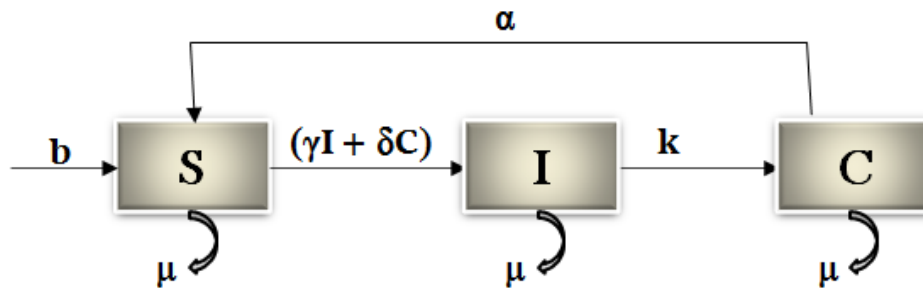


FIGURE 2.1: Le modèle de Martcheva et al.

Le modèle mathématique est présenté sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt}(t) = bN(t) - (\gamma I(t) + \delta C(t)) \frac{S(t)}{N(t)} - \mu S(t) + \alpha C(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) = (\gamma I(t) + \delta C(t)) \frac{S(t)}{N(t)} - (\mu + k) I(t), \\ \frac{dC}{dt}(t) = kI(t) - (\mu + \alpha) C(t). \end{cases}$$

Avec,

- $b$  : taux de recrutement.
- $\mu$  : taux de mortalité.
- $\alpha$  : taux de succès du traitement.
- $k$  : taux de passage au stade chronique.
- $\gamma$  : taux de contact efficace avec des personnes atteintes d'hépatite C aiguë.
- $\delta$  : taux de contact efficace avec des personnes atteintes d'hépatite C chronique.

En 2005, **Das et ses collaborateurs** ont étendu ce modèle en y intégrant la classe des personnes immunisées [32]. En 2008, **Yuan et al.** ont également apporté des modifications en incluant la période de latence [124].

En 2012, **Ainea et al.** ont développé un modèle mathématique qui prend en compte à la fois l'impact du traitement et de l'immigration de personnes infectées sur la propagation du virus de l'hépatite C [5].

### 2.1.2 Le modèle de Martin et al., en 2015 :

Les chercheurs dans [42] ont utilisé le modèle mathématique de **Martin et al.** [76] pour prédire l'impact de l'augmentation de l'accès aux traitements antiviraux directs (AAD) sur la prévalence du virus de l'hépatite C (VHC) chez les utilisateurs de drogues injectables (UDI). Leurs résultats suggèrent qu'une augmentation significative des traitements pourrait réduire considérablement la prévalence du VHC, en particulier chez les UDI participant à des programmes de réduction des risques et chez les jeunes UDI, moyennant un coût important mais réalisable. Cette étude souligne les bénéfices potentiels pour la santé publique et les implications financières de l'extension des traitements AAD pour lutter contre le VHC dans les populations à haut risque. Plusieurs études ont été menées sur ce sujet [125, 75, 76, 77, 78] afin de démontrer l'effet du traitement du VHC chez les consommateurs de drogues sur la prévalence de la maladie.

Le schéma (2.2) ci-dessous présente le modèle,

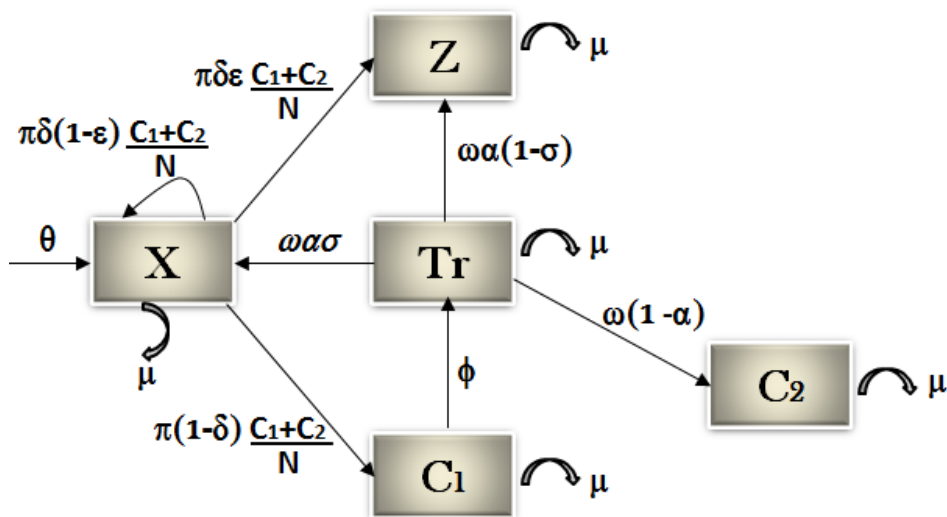


FIGURE 2.2: Le modèle de Martin et al.

Le modèle mathématique est donné par le système suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX}{dt}(t) = \theta + w\alpha\sigma Tr(t) - \left( \pi\delta\varepsilon \frac{C_1(t) + C_2(t)}{N(t)} + \pi(1-\delta) \frac{C_1(t) + C_2(t)}{N(t)} + \mu \right) X(t), \\ \frac{dC_1}{dt}(t) = \pi(1-\delta) \frac{C_1(t) + C_2(t)}{N(t)} X(t) - \phi - \mu C_1(t), \\ \frac{dC_2}{dt}(t) = w(1-\alpha) Tr(t) - \mu C_2(t), \\ \frac{dTr}{dt}(t) = \phi - (w\alpha\sigma + w(1-\alpha) + \mu + w\alpha(1-\sigma)) Tr(t), \\ \frac{dZ}{dt}(t) = \pi\delta\varepsilon \frac{C_1(t) + C_2(t)}{N(t)} X(t) + w\alpha(1-\sigma) Tr(t) - \mu Z(t). \end{array} \right.$$

Avec,

- $\theta$  : taux moyen d'injections.
- $\pi$  : taux moyen d'infection par le VHC par an.
- $\delta$  : proportion moyenne de personnes infectées qui éliminent spontanément l'infection.
- $\varepsilon$  : proportion moyenne de personnes infectées spontanément guéries et ayant acquis une immunité.
- $\phi$  : taux de traitement moyen.
- $w$  : 1 / durée du traitement.
- $\alpha$  : proportion moyenne d'infections guéries avec RVS (Réponse Virologique Soutenue).
- $\sigma$  : proportion de personnes traitées entraînant l'immunité.
- $\mu$  : taux moyen de décès des UDI (Utilisateurs de Drogues Injectables).

### 2.1.3 Le modèle de S. Zhang et X. Xu, en 2017 :

Dans les études menées par [3, 121, 126], la théorie du contrôle optimal a été employée pour étudier les actions entreprises afin de limiter la propagation de la maladie à travers diverses mesures et stratégies. Par exemple, **Zhang et Xu** [126] proposent un modèle mathématique à cinq compartiments pour une approche d'analyse dynamique et de contrôle optimal dans le traitement de l'hépatite C. Dans ce modèle, le compartiment des susceptibles est divisé en deux sous-compartiments : les susceptibles non informées ( $S_u$ ) et les susceptibles conscientes ( $S_a$ ). Leur étude porte sur la propagation et le contrôle de la maladie à l'aide de modèles mathématiques, avec pour objectif d'identifier des méthodes de traitement optimales afin de minimiser le nombre d'individus infectés et les coûts associés. La figure (2.3) présente le diagramme représentant ce modèle.

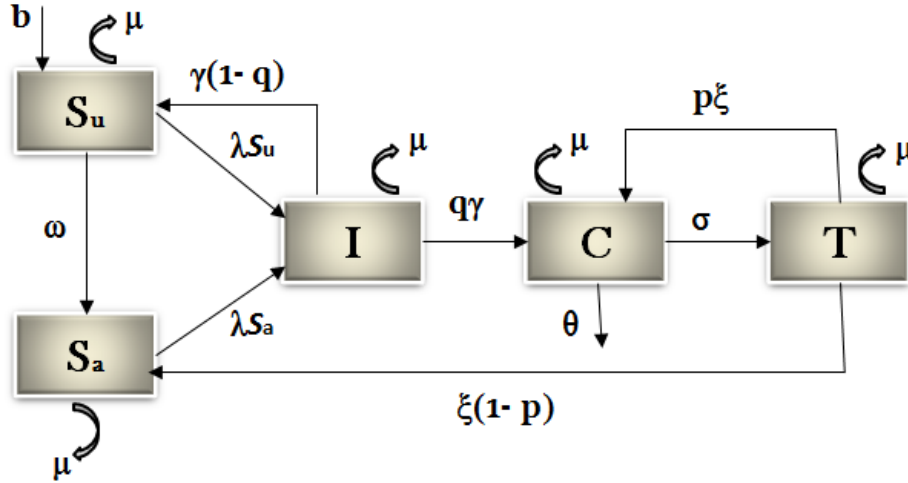


FIGURE 2.3: Le modèle de S. Zhang et X. Xu.

Le modèle se présente sous la forme du système d'équations différentielles ordinaires suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_u}{dt}(t) = b - \lambda_{S_u}(t)S_u(t) - (\mu + w)S_u(t) + (1 - q)\gamma I(t), \\ \frac{dS_a}{dt}(t) = wS_u(t) - \lambda_{S_a}(t)S_a(t) - \mu S_a(t) + (1 - p)\xi T(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) = \lambda_{S_u}(t)S_u(t) + \lambda_{S_a}(t)S_a(t) - (\mu + \gamma)I(t), \\ \frac{dC}{dt}(t) = q\gamma I(t) - (\mu + \sigma + \theta)C(t) + p\xi T(t), \\ \frac{dT}{dt}(t) = \sigma C(t) - (\mu + \xi)T(t). \end{array} \right.$$

Où

$$\begin{aligned} \lambda_{S_u}(t) &= \beta(I + k_1 C(t) + k_2 T(t)), \\ \lambda_{S_a}(t) &= \alpha \lambda_{S_u}(t). \end{aligned}$$

Avec,

- $b$  : taux de natalité.
- $\mu$  : taux de mortalité.
- $\beta$  : taux de contact infectieux.
- $k_1$  : taux d'infectiosité des infections chroniques par rapport aux infections aiguës.
- $k_2$  : taux d'infection des individus traités par des individus infectés aigus.
- $\alpha$  : taux de contagiosité de la conscience.
- $w$  : taux de passage de la classe susceptible non informée la classe du susceptible conscient.

- $\gamma$  : taux de guérison des infections aiguës.
- $q$  : proportion de la progression de l'état aigu à l'état chronique.
- $\xi$  : taux de transfert de l'état traité.
- $p$  : proportion de retour à l'état chronique de la classe traitée.
- $\sigma$  : taux de passage de la classe chronique à la classe traitée.
- $\theta$  : taux de mortalité due au VHC.

#### 2.1.4 Le modèle de Miller et al., en 2019 :

Dans cette recherche [84], les chercheurs ont développé deux modèles mathématiques. Le premier modèle est un modèle standard de type SIR (figure (2.4)). Le second modèle étudie la transmission du virus de l'hépatite C (VHC) chez les utilisateurs de drogues injectables. Les chercheurs considèrent que le matériel d'injection est un réservoir environnemental du virus et, par conséquent, un élément clé de la propagation du VHC. Cette recherche présente une approche du VHC en tant qu'infection transmise indirectement, où le matériel d'injection est perçu comme un agent pathogène (vecteur). Elle fournit des informations sur l'impact des mesures de santé publique, telles que les programmes d'échange de seringues, sur l'épidémie.

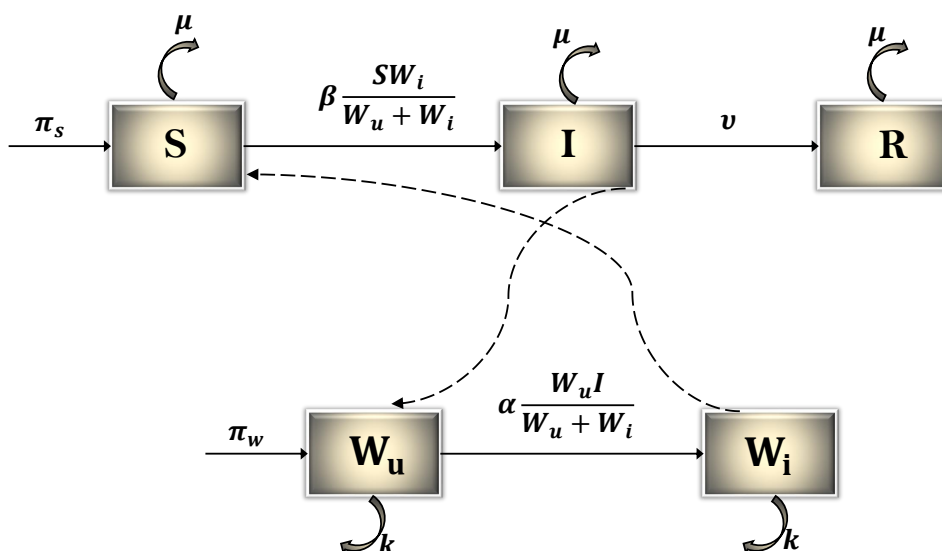


FIGURE 2.4: Le modèle SIR de Miller et al.

La représentation mathématique du modèle SIR est donnée par le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = \pi_S - \beta S(t) \frac{W_i(t)}{W_u(t) + W_i(t)} - \mu S(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) = \beta S(t) \frac{W_i(t)}{W_u(t) + W_i(t)} - \nu I(t) - \mu I(t), \\ \frac{dR}{dt}(t) = \nu I(t) - \mu R(t), \\ \frac{dW_u}{dt}(t) = \pi_W - \alpha I(t) \frac{W_u(t)}{W_u(t) + W_i(t)} - kW_u(t), \\ \frac{dW_i}{dt}(t) = \alpha I(t) \frac{W_u(t)}{W_u(t) + W_i(t)} - kW_i(t). \end{array} \right.$$

Avec,

- $\pi_S$  : nombre de recrutement des individus susceptibles.
- $\mu$  : taux de mortalité des hôtes.
- $\beta$  : taux d'interaction entre les hôtes susceptibles S et le réservoir environnemental.
- $\nu$  : taux de guérison de la maladie.
- $\pi_W$  : taux de recrutement des agents environnementaux non infectés.
- $k$  : taux de disparition (ou de rejet) des agents environnementaux.
- $\alpha$  : taux d'interaction entre les hôtes infectés I et le réservoir environnemental.

En 2022 [108], les chercheurs ont examiné un modèle mathématique inspiré du modèle de **Miller et al.** [84] afin de mieux comprendre la transmission du VHC. Ils ont ensuite étudié les points d'équilibre et leur stabilité en se basant sur la théorie des systèmes dynamiques. Un problème de contrôle optimal a été élaboré pour minimiser les populations infectées et non éduquées d'injecteurs, tout en tenant compte des coûts du traitement et de l'éducation. L'étude du contrôle optimal met en évidence l'efficacité de la combinaison des actions de traitement et d'éducation dans la maîtrise de la propagation de la maladie.

### 2.1.5 Le modèle de Shukla et al., en 2022 :

Un modèle mathématique a été développé par **Shukla et ses collaborateurs** [102] pour le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Utilisant des équations différentielles ordinaires non linéaires, ce modèle prédit la progression de la maladie, offrant une alternative aux biopsies hépatiques invasives. Validé par des simulations de la dynamique du système (DS) et à la modélisation basée sur les agents (MBA), il démontre qu'un traitement précoce augmente le taux de réponse et réduit les complications, notamment la fibrose. Cette étude souligne l'importance du diagnostic et du traitement précoce pour améliorer les résultats des patients. Le schéma du modèle proposé est illustré à la figure (2.5).

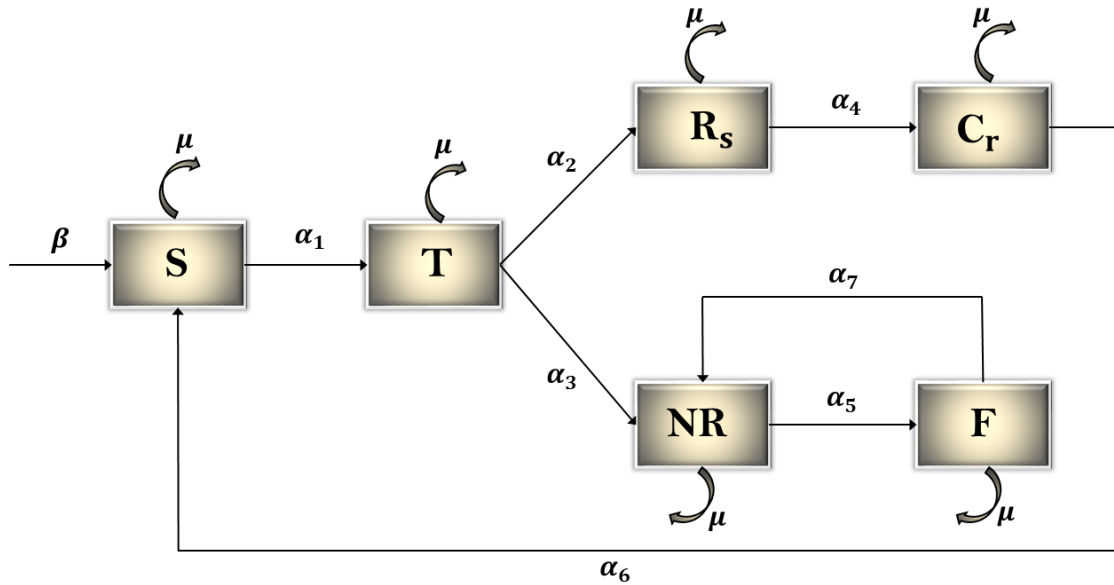


FIGURE 2.5: Le modèle de Shukla et al.

Mathématiquement, le modèle épidémiologique est représenté par le système d'équations suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = \beta - \alpha_1 S(t) T(t) + \alpha_6 C_r(t) - \mu S(t), \\ \frac{dT}{dt}(t) = \alpha_1 S(t) T(t) + \alpha_7 F(t) T(t) - \alpha_2 T(t) - \alpha_3 T(t) - \mu T(t), \\ \frac{dR_s}{dt}(t) = \alpha_2 T(t) - \alpha_4 R_s(t) - \mu R_s(t), \\ \frac{dNR}{dt}(t) = \alpha_3 T(t) - \alpha_5 NR(t) - \mu NR(t), \\ \frac{dC_r}{dt}(t) = \alpha_4 R_s(t) - \alpha_6 C_r(t) - \mu C_r(t), \\ \frac{dF}{dt}(t) = \alpha_5 NR(t) - \alpha_7 F(t) T(t) - \mu F(t). \end{array} \right.$$

Avec,

- $\beta$  : le taux de recrutement de nouvelles personnes sensibles.
- $\alpha_1$  : le taux auquel les personnes sensibles commencent un traitement.
- $\alpha_2$  : le taux de réponse positive au traitement.
- $\alpha_3$  : le taux d'échec du traitement.
- $\alpha_4$  : le taux de guérison des personnes ayant répondu positivement au traitement.
- $\alpha_5$  : le taux de développement d'une fibrose chez les personnes n'ayant pas répondu au traitement.
- $\alpha_6$  : le taux de sortie du système de surveillance des personnes guéries.
- $\alpha_7$  : le taux de succès du traitement de la fibrose.
- $\mu$  : le taux de mortalité naturelle.

### 2.1.6 Le modèle de El Youssoufi et al., en 2023 :

Dans cette étude [43], un modèle de l'hépatite C est analysé afin d'examiner son impact majeur sur la santé publique mondiale. Les auteurs postulent que la classe des individus susceptibles est subdivisée en deux catégories : les personnes susceptibles conscientes ( $S_a$ ), qui, grâce à leurs connaissances acquises notamment par l'éducation, la prévention et leur participation à des campagnes de sensibilisation, ont moins de probabilités de contracter le VHC que les personnes susceptibles non informées ( $S_n$ ). L'étude porte sur l'existence et la stabilité des points d'équilibre du modèle. L'analyse de la stabilité, tant locale que globale, de ces points repose sur la méthode de Lyapunov et le principe d'invariance de LaSalle. De plus, le taux de reproduction de base ( $R_0$ ) est calculé, et la positivité et la bornitude des solutions sont démontrées. Un problème de contrôle optimal est également exploré, avec la proposition de trois types de mesures de contrôle : les programmes de sensibilisation, de dépistage précoce, d'isolement et de traitement. Les contrôles optimaux sont déterminés à l'aide du principe du maximum de Pontryagin, et des simulations numériques sont réalisées pour valider les résultats théoriques. Le schéma de la figure (2.6) illustre les transitions entre les compartiments du modèle.

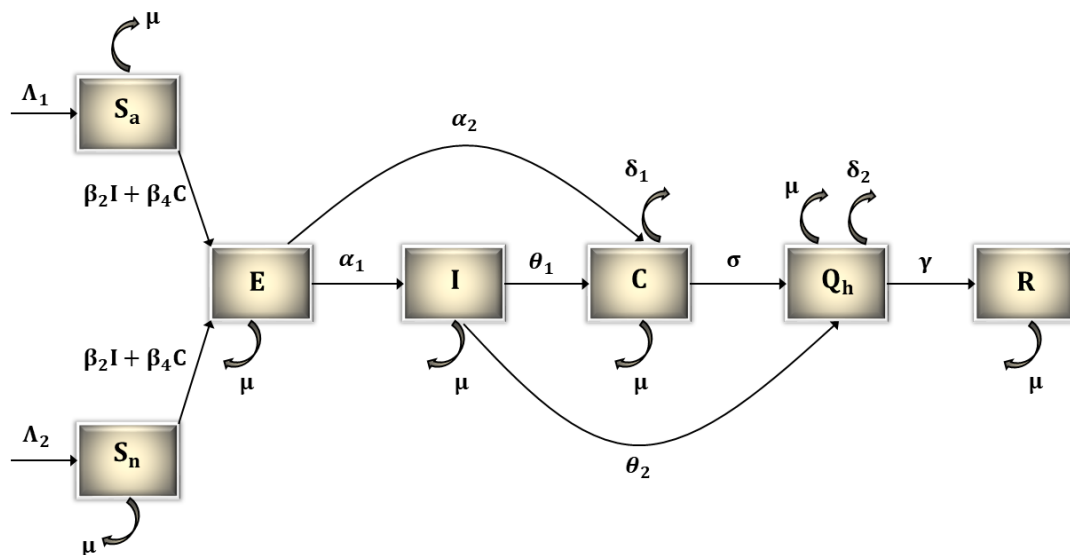


FIGURE 2.6: Le modèle de El Youssoufi et al.

Du point de vue mathématique, le modèle est fourni par le système d'équations diffé-

rentielles suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_a}{dt}(t) = \Lambda_1 - \frac{\beta_1 S_a(t)I(t)}{N} - \frac{\beta_3 S_a(t)C(t)}{N} - \mu S_a(t), \\ \frac{dS_n}{dt}(t) = \Lambda_2 - \frac{\beta_2 S_n(t)I(t)}{N} - \frac{\beta_4 S_n(t)C(t)}{N} - \mu S_n(t), \\ \frac{dE}{dt}(t) = \frac{\beta_1 S_a(t)I(t)}{N} + \frac{\beta_3 S_a(t)C(t)}{N} + \frac{\beta_2 S_n(t)I(t)}{N} + \frac{\beta_4 S_n(t)C(t)}{N} - (\alpha_1 + \alpha_2 + \mu)E(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) = \alpha_1 E(t) - (\mu + \theta_1 + \theta_2)I(t), \\ \frac{dC}{dt}(t) = \alpha_2 E(t) + \theta_1 I(t) - (\mu + \sigma + \delta_1)C(t), \\ \frac{dQ_h}{dt}(t) = \theta_2 I(t) + \sigma C(t) - (\gamma + \mu + \delta_2)Q_h(t), \\ \frac{dR}{dt}(t) = \gamma Q_h(t) - \mu R(t). \end{array} \right.$$

Avec,

- $\Lambda_1, \Lambda_2$  :taux d'incidence des individus dans les compartiments  $S_a$  et  $S_n$ , respectivement.
- $\mu$  : taux du décès naturel.
- $\beta_1$  : taux d'infection d'un individu du compartiment  $S_a$  par contact avec un individu infecté en phase aiguë.
- $\beta_2$  : taux d'infection d'un individu du compartiment  $S_n$  par contact avec un individu infecté en phase aiguë.
- $\beta_3$  : taux d'infection d'un individu du compartiment  $S_a$  par contact avec un individu infecté de manière chronique.
- $\beta_4$  : taux d'infection d'un individu du compartiment  $S_n$  par contact avec un individu infecté de manière chronique.
- $\alpha_1$  : taux de personnes infectées par le virus VHC qui sont asymptomatiques.
- $\alpha_2$  : taux de de personnes développant rapidement une infection par le VHC, avec une période d'incubation très courte, et présentant un risque élevé de complications en raison d'une immunodéficience, d'autres maladies chroniques, de l'âge avancé ou de conditions de vie précaires.
- $\theta_1$  : taux de progression des infections aiguës vers une infection chronique.
- $\theta_2$  : taux de mise en quarantaine des individus présentant des complications graves.
- $\gamma$  : taux de guérison.
- $\sigma$  : la proportion d'individus atteints d'une infection chronique qui reçoivent un traitement thérapeutique en milieu hospitalier ou à domicile en raison d'une détérioration de leur état de santé.
- $\delta_1$  :taux de mortalité due aux complications de l'hépatite C.
- $\delta_2$  : taux de mortalité pendant la quarantaine dans les établissements de soins.

## 2 Modélisation mathématique du diabète

Le diabète est une maladie silencieuse et omniprésente qui perturbe la régulation du glucose dans le sang et entraîne de nombreuses complications de santé. La modélisation mathématique joue un rôle essentiel pour mieux comprendre ses mécanismes, optimiser sa prise en charge et évaluer son impact à l'échelle de la population. Plusieurs approches ont été développées pour étudier la régulation du glucose et de l'insuline [36, 69], analyser l'épidémiologie et la propagation de la maladie [115, 33, 66, 18, 37, 67], ainsi que pour évaluer les complications associées [21, 41].

Dans cette perspective, différents modèles mathématiques ont été conçus afin de simuler la dynamique du diabète et ses effets sur la santé. Pour faciliter leur compréhension, il est utile de définir les principales variables utilisées dans ces modèles :

- $S(t)$  : le nombre d'individus sains (non diabétiques) à l'instant  $t$ , susceptibles de développer un diabète.
- $D(t)$  : le nombre d'individus atteints de diabète à l'instant  $t$ .
- $C(t)$  : le nombre d'individus diabétiques qui développent des complications à l'instant  $t$ , notamment en raison d'une mauvaise gestion de la maladie.
- $H(t)$  : le nombre d'individus hospitalisés à l'instant  $t$ , que ce soit pour un suivi médical du diabète ou pour des complications sévères.

Grâce à ces variables, divers modèles mathématiques ont été élaborés pour simuler et analyser l'évolution du diabète au sein d'une population. Ces travaux permettent de mieux comprendre la dynamique de la maladie et d'évaluer l'impact des interventions médicales et des politiques de santé publique. Parmi les principaux modèles développés, on peut citer :

### 2.2.1 Le modèle A.Boutayeb et al., en 2004 :

En 2004, **Boutayeb et son équipe** [21] ont développé un modèle basé sur des équations différentielles pour suivre l'évolution des populations diabétiques, avec ou sans complications. Ce modèle met en évidence l'impact potentiel des interventions sur la réduction des complications et l'amélioration de la rentabilité. Le modèle est présenté schématiquement dans la figure (2.7).

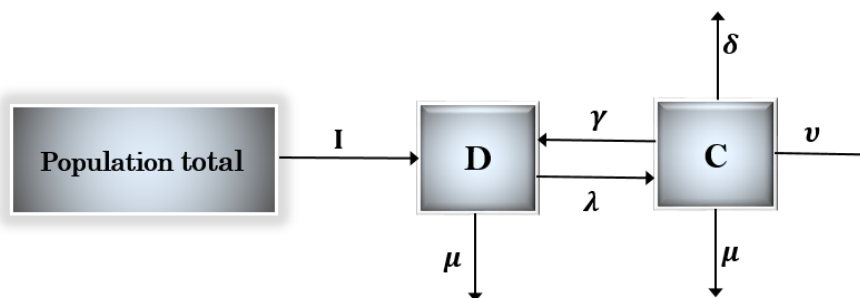


FIGURE 2.7: Le modèle de A.Boutayeb et al.

Le modèle mathématique présenté par :

$$\begin{cases} \frac{dD}{dt}(t) = I - (\lambda + \mu)D(t) + \gamma C(t), \\ \frac{dC}{dt}(t) = \lambda D(t) - (\gamma + \delta + \nu + \mu)C(t). \end{cases}$$

Avec,

- $I$  : l'incidence du diabète.
- $\lambda$  : le taux de transition de l'état D à l'état C.
- $\gamma$  : le taux de guérison des complications du diabète et de retour à l'état D.
- $\delta$  : le taux de mortalité due aux complications du diabète.
- $\nu$  : le taux de personnes atteintes de complications graves du diabète entraînant un handicap.
- $\mu$  : le taux de mortalité naturelle.

Dans une autre étude [19], des équations aux dérivées partielles sont utilisées pour modéliser l'évolution de la population de patients diabétiques, avec l'objectif de contrôler le nombre de personnes développant des complications à différents âges.

En 2006, **Boutayeb** [20] a étudié un modèle non linéaire de population en diabétologie, axé sur l'évolution du diabète jusqu'à ses complications, sans prendre en compte les conséquences économiques, sociales et médicales qui en résultent. Le nombre de personnes présentant des complications au cours du temps a été évalué à l'aide de méthodes numériques afin de suivre l'évolution de la population diabétique.

En 2007, **Boutayeb** [18] a introduit la classe des pré-diabétiques, soulignant l'importance croissante de la prévention et de la promotion de la santé dans les soins, plutôt que de se concentrer uniquement sur le traitement des maladies.

En 2014, **Derouich et ses collaborateurs** [37] ont repris le modèle de **Boutayeb** [18] et ont présenté une méthode de contrôle optimal qui prend en compte l'évolution du prédiabète vers le diabète, avec ou sans complications. Ils ont démontré que le nombre de personnes atteintes de diabète, avec ou sans complications, pouvait être considérablement réduit sur une période de 10 ans. En se référant au modèle de **Boutayeb** [21], **Kinsola et ses collaborateurs** [6] ont constaté que les complications liées au diabète pouvaient être maîtrisées malgré la persistance de la maladie.

En 2015, Bernard et al. [15] ont repris le modèle développé par **Boutayeb et ses collaborateurs** [20], en utilisant une approche de contrôle optimal non linéaire. Ils ont proposé que le contrôle soit le taux de guérison des complications et ont observé que cette stratégie pouvait entraîner une optimisation du nombre de personnes atteintes de diabète, avec ou sans complications.

### 2.2.2 Le modèle P. Widyaningsih et al., en 2018 :

Contrairement à l'approche de **Boutayeb et al.** [21], la présente étude [115] inclut la phase susceptible (S), où ils ont supposé que le nombre d'incidences n'est pas constant, qui est varié en fonction de les facteurs liés au mode de vie et aux facteurs génétiques. Le modèle présenté par la figure (2.8).

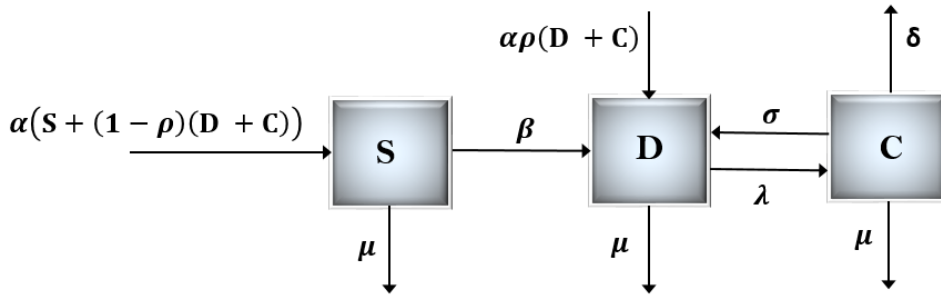


FIGURE 2.8: Le modèle de P. Widyaningsih et al.

Le système d'équations différentielles suivant représente mathématiquement le modèle suggéré :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt}(t) = \alpha S(t) + \alpha(1 - \rho)(D(t) + C(t)) - \beta S(t) \frac{D(t)}{N} - \mu S(t), \\ \frac{dD}{dt}(t) = \alpha\rho(D(t) + C(t)) - (\lambda + \mu)D(t) + \sigma C(t), \\ \frac{dC}{dt}(t) = \lambda D(t) - (\sigma + \delta + \mu)C(t). \end{cases}$$

Avec

- $\alpha$  : le taux de recrutement.
- $\beta$  : le taux de contact infectieux entre une personne saine et une personne atteinte d'un mode de vie malsain.
- $\mu$  : le taux de mortalité naturelle.
- $\rho$  : la proportion de naissances avec prédisposition génétique.
- $\lambda$  : le taux de développement de complications.
- $\sigma$  : le taux de guérison des complications.
- $\delta$  : le taux de mortalité due aux complications.

### 2.2.3 Le modèle A. Kouidere et al., en 2019 :

Cette étude [65] propose un modèle discret original pour explorer la dynamique des populations de personnes atteintes de diabète présentant des complications, en tenant compte de l'influence de l'environnement. **Kouidere et al.** évaluent l'impact de trois interventions : des programmes de sensibilisation (éducation et médias), un traitement et un soutien psychologique avec suivi. L'objectif est double : réduire le nombre de patients diabétiques développant des complications et minimiser les conséquences d'une mauvaise adaptation à l'environnement. Le modèle développé est présenté dans le système

suisant :

$$\begin{cases} P_{k+1} = \Lambda_1 + (1 - \mu - \beta_1 - \beta_3)P_k, \\ D_{k+1} = \beta_1 P_k + \gamma E_k - \alpha \frac{D_k E_k}{N} + (1 - \mu - \beta_2)D_k, \\ E_{k+1} = \Lambda_2 + (1 - \mu - \gamma)E_k, \\ C_{k+1} = \beta_3 P_k + \beta_2 D_k + \alpha \frac{D_k E_k}{N} + (1 - \mu - \delta)C_k. \end{cases}$$

Avec

- $\mu$  : le taux de mortalité naturelle.
- $\delta$  : le taux de mortalité spécifique due aux complications du diabète.
- $\beta_1$  : le taux de développement du diabète sans complications.
- $\beta_2$  : la probabilité de développer des complications du diabète.
- $\beta_3$  : le taux de progression vers le stade de complications du diabète.
- $\alpha$  : le taux de développement de complications du diabète en raison de facteurs environnementaux.
- $\gamma$  : le taux de passage vers un état sans complications en raison de l'amélioration des conditions de vie.
- $\Lambda_1$  : l'incidence du pré-diabète.
- $\Lambda_2$  : l'incidence du diabète dû à l'impact environnemental.

En 2020, **Kouidere et ses collaborateurs** [66] ont proposé un modèle continu basé sur leurs travaux précédents [65], en y intégrant la population saine et en distinguant deux catégories de personnes atteintes de diabète avec complications : celles dont les complications sont traitables ( $C_T$ ) et celles dont les complications sont graves ( $C_S$ ). La théorie du contrôle a été appliquée pour analyser ce modèle. Les résultats obtenus ont démontré l'efficacité de diverses stratégies proposées dans le cadre d'un programme de sensibilisation axé sur l'éducation et les médias, ainsi que d'un accompagnement comprenant un traitement et un soutien psychologique régulier.

## 2.2.4 Le modèle N. Andima et al., en 2022 :

Un modèle mathématique [9] est développé pour étudier la progression du diabète et de ses complications en milieu hospitalier, en considérant l'impact de la congestion des ressources et de la croissance de la population diabétique. L'étude évalue l'influence des taux de guérison et de la qualité de vie sur l'évolution et la gestion du diabète. Le modèle est illustré figure (2.9).

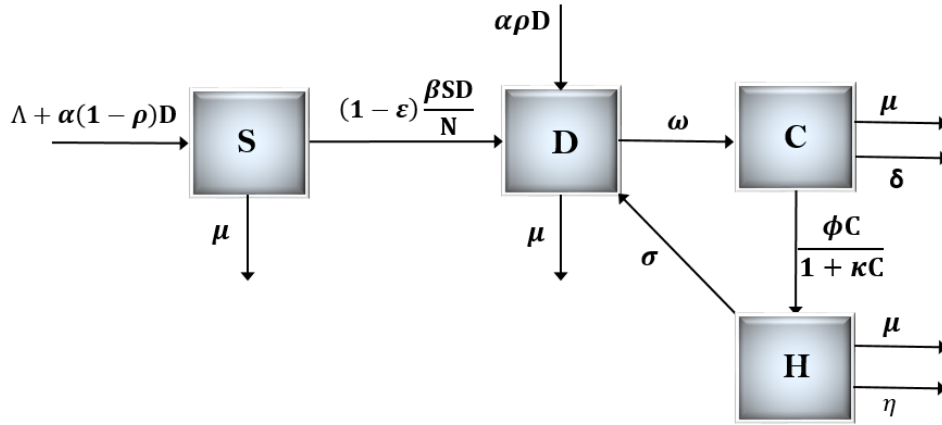


FIGURE 2.9: Le modèle de N. Andima et al.

Les équations différentielles qui régissent cette proposition peuvent donc être données :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = \Lambda + \alpha(1 - \rho)D(t) - (1 - \epsilon)\beta \frac{S(t)D(t)}{N(t)} - \mu S(t), \\ \frac{dD}{dt}(t) = \alpha\rho D(t) + (1 - \epsilon)\beta \frac{S(t)D(t)}{N(t)} + \sigma H(t) - wD(t) - \mu D(t), \\ \frac{dC}{dt}(t) = wD(t) - \frac{\phi C(t)}{1 + \kappa C(t)} - \delta C(t) - \mu C(t), \\ \frac{dH}{dt}(t) = \frac{\phi C(t)}{1 + \kappa C(t)} - (\sigma + \eta + \mu)H(t). \end{array} \right.$$

Avec

- $\epsilon$  : le taux d'incidence du mode de vie ( $0 < \epsilon < 1$ ).  $\epsilon = 0.1$  correspond à un mode de vie ayant une influence minimale ou maximale sur la santé.
- $\beta$  : la probabilité qu'une interaction entraîne une incidence.
- $\alpha$  : le taux de natalité.
- $\rho$  : la proportion de naissances avec diabète.
- $w$  : le taux de développement de complications liées au diabète.
- $\delta$  : le taux de mortalité due aux complications du diabète.
- $\sigma$  : le taux de guérison des complications du diabète.
- $\eta$  : le taux de mortalité chez les patients hospitalisés.
- $\mu$  : le taux de mortalité naturelle.
- $\phi$  : le taux d'hospitalisation par habitant.
- $\kappa$  : le paramètre de saturation influençant le délai de traitement en raison d'un manque de ressources disponibles.

### 3 Modélisation de la coexistence : Hépatite C et Diabète

Les maladies transmissibles (MT), telles que l'hépatite C (VHC), et les maladies non transmissibles (MNT), comme le diabète, interagissent souvent de manière complexe.

Leur coexistence constitue un enjeu majeur pour la santé publique, car elle peut affecter aussi bien la progression des maladies que leur prise en charge clinique [11, 100, 87]. Les MT, en fragilisant l'organisme, peuvent favoriser l'apparition ou l'aggravation des MNT. Inversement, les MNT, en affaiblissant le système immunitaire, peuvent accroître la vulnérabilité aux infections. C'est notamment le cas de l'hépatite C, qui est associée à un risque accru de développement du diabète de type 2 en raison d'une résistance à l'insuline et d'un dysfonctionnement des cellules bêta. Par ailleurs, le diabète constitue un facteur de risque important de complications hépatiques sévères, telles que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire [51, 104, 97]. Il est donc crucial d'étudier cette interaction afin d'anticiper ses effets et d'adapter les stratégies thérapeutiques [48].

Bien que la littérature scientifique ait largement exploré la dynamique du VHC et ses co-infections avec des pathologies comme le VIH [110, 16, 23, 80, 34], l'hépatite B [58, 101] ou la tuberculose [64], les recherches sur la relation entre le VHC et le diabète restent limitées. Or, une meilleure compréhension de cette coexistence permettrait d'améliorer la prise en charge des patients et d'optimiser les interventions de santé publique. Divers modèles mathématiques ont déjà été développés pour analyser l'impact du diabète sur d'autres maladies infectieuses, notamment le COVID-19 [12, 90, 56, 46], la tuberculose [73, 57, 86] et le VIH [62], mettant en évidence le rôle du diabète dans l'évolution et la gravité des infections. Cependant, peu d'études se sont intéressées spécifiquement à l'interaction entre le VHC et le diabète, malgré les preuves épidémiologiques suggérant un lien étroit entre ces deux maladies.

Dans cette optique, cette recherche propose une modélisation mathématique de la coexistence entre le VHC et le diabète, afin de mieux comprendre leur interaction et d'évaluer l'impact de différentes stratégies de contrôle. Pour cela, plusieurs approches sont envisagées. Une première consiste à représenter les différentes phases de l'infection par le VHC (infection aiguë, chronique, complications hépatiques) ainsi que l'évolution du diabète (pré-diabète, complications métaboliques) au sein d'un même cadre dynamique. Une autre approche vise à étudier l'influence de la progression du VHC sur l'apparition du diabète en intégrant l'impact des lésions hépatiques sur la régulation de l'insuline. Par ailleurs, l'optimisation des traitements constitue un axe central de cette étude, en combinant les thérapies antivirales et les soins du diabète pour déterminer les stratégies les plus efficaces. Enfin, des méthodes avancées, comme les modèles stochastiques prenant en compte des fluctuations aléatoires ou le calcul fractionnaire permettant d'inclure des effets à long terme, sont explorées pour affiner la représentation de la dynamique des maladies.

L'objectif ultime de cette recherche est de proposer des outils mathématiques permettant d'anticiper l'évolution de ces pathologies et d'améliorer leur gestion. En l'absence de modèles spécifiques à cette coexistence, cette étude apporte une contribution précieuse en fournissant une base théorique rigoureuse pour mieux comprendre les interactions entre le VHC et le diabète. Ces résultats pourraient non seulement guider les décisions médicales, mais aussi orienter les politiques de prévention et de prise en charge des patients, afin de réduire les risques associés à ces maladies chroniques.

# Chapitre 3

## Modélisation mathématique de l'hépatite C

L'hépatite C, une maladie potentiellement mortelle, reste sous-déclarée et mal comprise, en particulier dans les régions les plus touchées par l'épidémie. En Algérie, les infections se produisent principalement dans les cabinets dentaires, où elles se propagent par le sang à travers des objets contaminés, 90 % des Algériens ne sont pas conscients de cette maladie [14], qui peut entraîner des complications graves telles que la cirrhose ou le cancer du foie si elle n'est pas diagnostiquée et traitée à temps. Les coûts de traitement sont très élevés, variant de 24 à 120 millions de dollars, ce qui est inaccessible pour les personnes en difficulté financière. La prévention est la seule solution, et l'ANHC (Anchorage Neighborhood Health Center) rappelle : “ **mieux vaut prévenir que guérir** ”. Dans ce chapitre, nous allons étudier un modèle mathématique de type SIR de l'épidémie de l'hépatite C. Nous démontrerons l'existence de deux équilibres et analyserons leur stabilité afin de mieux comprendre et anticiper les mesures susceptibles d'aider à éradiquer le virus de l'hépatite C.

### 1 Présentation du modèle

Notre modèle [50] évalue l'efficacité de la stérilisation du matériel infecté comme méthode préventive contre l'hépatite C (VHC). Contrairement à l'étude de **Miller et al.** [84], qui se concentre sur les consommateurs de drogues et les aiguilles comme vecteur de transmission, notre étude inclut des sources de contamination plus variées, telles que le matériel dentaire, les objets de toilette, les tatouages et les piercings. En analysant une population mixte, nous visons à mieux comprendre la transmission du VHC et à proposer des stratégies de prévention plus efficaces.

### Hypothèses du modèle

Notre modèle s'appuie sur des hypothèses qui combinent les bases de **Miller et ses collègues** [84] et nos propres contributions. Ces hypothèses décrivent la transmission du VHC entre les humains et le matériel contaminé.

### Population et transmission

- La population humaine, notée  $N_H$ , est divisée en trois groupes :
  - Personnes susceptibles d'être infectées ( $S_H$ ).

- Personnes infectées ( $I_H$ ).
- Personnes guéries ( $R_H$ ).
- La population du matériel, notée  $N_M$ , est divisée en deux groupes :
  - Matériel non infecté ( $M_S$ ), susceptible d'être contaminé.
  - Matériel infecté ( $M_I$ ), qui transmet le virus.
- On fait l'hypothèse que la population de matériel  $N_M$  reste constante au cours du temps et égale à  $\frac{\lambda_M}{k}$ , le nombre de matériel introduit étant exactement compensé par celui éliminé.
- Contrairement à **Miller**, l'environnement (aiguilles, matériel dentaire, objets de toilette, etc.) joue un rôle central dans la transmission du VHC.
- L'interaction entre les individus sensibles ( $S_H$ ) et le matériel infecté ( $M_I$ ) est modélisée par un taux  $\beta$  :

$$\frac{\beta S_H M_I}{M_I + M_S}.$$

- Le matériel non infecté ( $M_S$ ) peut être contaminé par contact avec des individus infectés ( $I_H$ ), décrit par :

$$\frac{\alpha M_S I_H}{S_H + I_H + R_H}.$$

### Guérison, décès et stérilisation

- Comme dans l'étude de **Miller** [84], les individus infectés guérissent à un taux  $\lambda$  et rejoignent la classe  $R_H$  :

$$\lambda I_H.$$

- La maladie provoque des décès chez les individus infectés à un taux  $\tau$  :

$$\tau I_H.$$

- Notre modèle introduit un processus de stérilisation du matériel infecté. Ce processus, représenté par un taux  $\theta$ , permet au matériel infecté ( $M_I$ ) de revenir à l'état non infecté ( $M_S$ ) :

$$\theta M_I.$$

Notre modèle enrichit les travaux de **Miller et al.** [84] en ajoutant une dimension environnementale. Alors que **Miller** se concentre sur la transmission entre humains, nous étudions comment le matériel contaminé (aiguilles, matériel dentaire, etc.) contribue à la propagation du virus. En évaluant l'impact de la stérilisation du matériel, nous proposons une stratégie de prévention innovante pour réduire la transmission du VHC dans des contextes où les sources de contamination environnementales sont prédominantes.

Notre proposition est illustrée dans le diagramme de la figure (3.1).

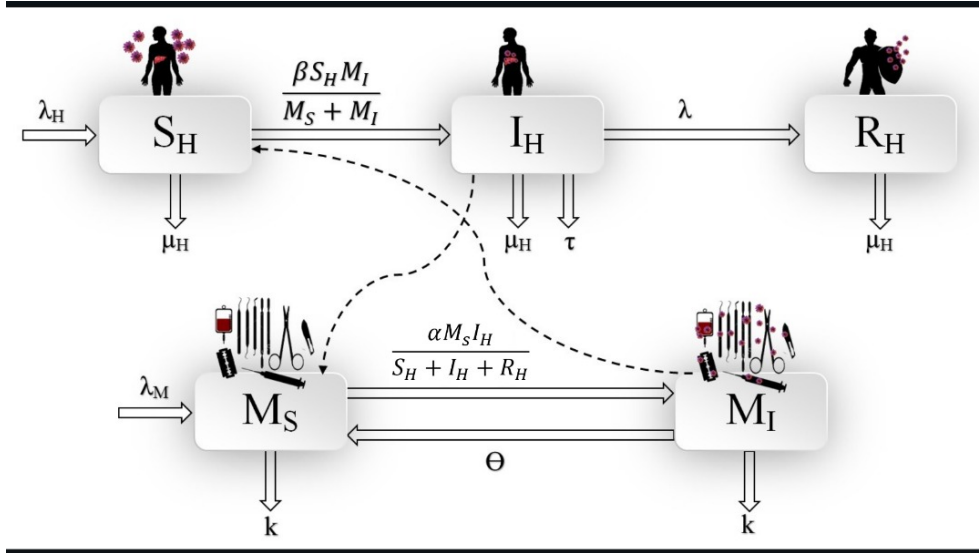


FIGURE 3.1: Le schéma illustrant le modèle proposé.

Ce diagramme (figure 3.1) peut être représenté mathématiquement par un système d'équations différentielles non linéaires, donné par :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dS_H}{dt}(t) = \lambda_H - \frac{\beta S_H(t) M_I(t)}{M_I(t) + M_S(t)} - \mu_H S_H(t), \\
 \frac{dI_H}{dt}(t) = \frac{\beta S_H(t) M_I(t)}{M_I(t) + M_S(t)} - \lambda I_H(t) - (\tau + \mu_H) I_H(t), \\
 \frac{dR_H}{dt}(t) = \lambda I_H(t) - \mu_H R_H(t), \\
 \frac{dM_S}{dt}(t) = \lambda_M - \frac{\alpha M_S(t) I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} + \theta M_I(t) - k M_S(t), \\
 \frac{dM_I}{dt}(t) = \frac{\alpha M_S(t) I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - \theta M_I(t) - k M_I(t), \\
 S_H(0) = S_{H_0}, I_H(0) = I_{H_0}, R_H(0) = R_{H_0}, M_S(0) = M_{S_0}, M_I(0) = M_{I_0}, \\
 S_{H_0}, I_{H_0}, R_{H_0}, M_{S_0}, M_{I_0} > 0.
 \end{array} \right. \quad (1)$$

Les paramètres du modèle sont définis comme suit :

- $\lambda_H$  : nombre de recrutement des individus susceptibles.
- $\mu_H$  : taux naturel de décès de la population humaine.
- $\beta$  : taux d'interaction entre les humains susceptibles et le matériel contaminé.
- $\tau$  : taux de décès causé par la maladie.
- $\lambda$  : taux de guérison de la maladie.
- $\lambda_M$  : taux de recrutement du matériel non contaminé.
- $k$  : taux de rejet du matériel contaminé ou non contaminé.
- $\alpha$  : taux d'interaction entre les individus infectés et le matériel non contaminé.
- $\theta$  : taux de stérilisation du matériel contaminé.

Dans la partie suivante, nous analysons mathématiquement le modèle proposé.

## 2 Analyse mathématique du modèle

Dans cette partie, nous étudions l'existence et l'unicité de la solution du modèle en appliquant le théorème de Cauchy-Lipschitz [103]. Ensuite, nous calculons le taux de reproduction de base  $R_0$  à l'aide de la méthode de la matrice de next generation référence, qui permet de déterminer si l'épidémie peut se propager dans la population. Enfin, nous analysons les points d'équilibre et leur stabilité, en nous concentrant sur le point  $E_0$ . La stabilité du point  $E_1$  sera explorée numériquement pour confirmer les résultats théoriques. Nous commençons par rappeler le modèle étudié.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_H}{dt}(t) = \lambda_H - \frac{\beta S_H(t)M_I(t)}{N_M(t)} - \mu_H S_H(t), \\ \frac{dI_H}{dt}(t) = \frac{\beta S_H(t)M_I(t)}{N_M(t)} - \lambda I_H(t) - (\tau + \mu_H) I_H(t), \\ \frac{dR_H}{dt}(t) = \lambda I_H(t) - \mu_H R_H(t), \\ \frac{dM_S}{dt}(t) = \lambda_M - \frac{\alpha M_S(t)I_H(t)}{N_H(t)} + \theta M_I(t) - k M_S(t), \\ \frac{dM_I}{dt}(t) = \frac{\alpha M_S(t)I_H(t)}{N_H(t)} - \theta M_I(t) - k M_I(t), \\ S_H(0) = S_{H_0}, I_H(0) = I_{H_0}, R_H(0) = R_{H_0}, M_S(0) = M_{S_0}, M_I(0) = M_{I_0}, \\ S_{H_0}, I_{H_0}, R_{H_0}, M_{S_0}, M_{I_0} > 0. \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Avec,

$$\left\{ \begin{array}{l} N_H = S_H + I_H + R_H, \\ N_M = M_I + M_S, \\ \lambda_M = k N_M \neq 0. \end{array} \right.$$

### 3.2.1 Existence et unicité de la solution

Pour analyser l'existence et l'unicité de la solution du problème (3.1), on utilisera le théorème de Cauchy-Lipschitz suivant :

#### Théorème 1: Cauchy-Lipschitz

Soient  $I$  un intervalle de  $\mathbb{R}_+$  et  $F : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$  une application continue et globalement lipschitzienne au sens suivant :

pour tout intervalle compact  $K \subset I, \exists k > 0$  tel que pour tout  $t \in K$  et pour tout  $X_1, X_2 \in \mathbb{R}^d$ ,

$$\|F(t, X_1(t)) - F(t, X_2(t))\| \leq k \|X_1(t) - X_2(t)\|.$$

Alors  $\forall t_0 \in K$  et  $\forall X_0 \in \mathbb{R}^d$ , le problème de Cauchy,  $X'(t) = F(t, X(t))$ , avec  $X(t_0) = X_0$  admet une unique solution  $X$  définie sur  $I$  tout entier.

Le système considéré (3.1) est formulé sous la forme du problème de Cauchy :

$$\begin{cases} X'(t) = F(X(t)), t \in [0, T] \\ X(0) = X_0, \end{cases} \quad (3.2)$$

avec,

$$X(t) = \begin{pmatrix} S_H(t) \\ I_H(t) \\ R_H(t) \\ M_S(t) \\ M_I(t) \end{pmatrix}, \text{ et } F(X(t)) = \begin{pmatrix} f_1(X(t)) \\ f_2(X(t)) \\ f_3(X(t)) \\ f_4(X(t)) \\ f_5(X(t)) \end{pmatrix}.$$

où

$$\begin{cases} f_1(X(t)) = \lambda_H - \frac{\beta S_H(t) M_I(t)}{N_M(t)} - \mu_H S_H(t), \\ f_2(X(t)) = \frac{\beta S_H(t) M_I(t)}{N_M(t)} - \lambda I_H(t) - (\tau + \mu_H) I_H(t), \\ f_3(X(t)) = \lambda I_H(t) - \mu_H R_H(t), \\ f_4(X(t)) = \lambda_M - \frac{\alpha M_S(t) I_H(t)}{N_H(t)} + \theta M_I(t) - k M_S(t), \\ f_5(X(t)) = \frac{\alpha M_S(t) I_H(t)}{N_H(t)} - \theta M_I(t) - k M_I(t). \end{cases}$$

On rappelle que la norme  $N(\cdot)$  de l'espace des fonctions continues de  $I$  dans  $\mathbb{R}^5$  (noté par  $C(I, \mathbb{R}^5)$ ) est définie par

$$N(F) = \max_{t \in I} \|F(t)\|,$$

avec  $\|\cdot\|$  est la norme de  $\mathbb{R}^5$ .

On est maintenant en mesure d'énoncer le résultat suivant :

### Théorème 2

*Le problème différentiel (3.1) admet une unique solution*

$$(S_H(t), I_H(t), R_H(t), M_S(t), M_I(t))^T \in \mathbb{R}^5 \text{ pour tout } t \in [0, T].$$

**Preuve.** Pour démontrer que le problème de Cauchy (3.1) possède une solution unique, il suffit de prouver que la fonction vectorielle  $F$  du problème équivalent (3.2) satisfait la condition de Lipschitz.

Soient  $t \in [0, T]$ ,  $X_1, X_2 \in \mathbb{R}^5$ , on a :

$$\begin{aligned} & \|F(X_1(t)) - F(X_2(t))\| \\ = & \max \left\{ \begin{array}{l} |f_1(X_1(t)) - f_1(X_2(t))| \\ |f_2(X_1(t)) - f_2(X_2(t))| \\ |f_3(X_1(t)) - f_3(X_2(t))| \\ |f_4(X_1(t)) - f_4(X_2(t))| \\ |f_5(X_1(t)) - f_5(X_2(t))| \end{array} \right. \\ = & \max \left\{ \begin{array}{l} \left| -\frac{\beta S_{H_1}(t)M_{I_1}(t)}{N_M(t)} - \mu_H S_{H_1}(t) + \frac{\beta S_{H_2}(t)M_{I_2}(t)}{N_M(t)} + \mu_H S_{H_2}(t) \right| \\ \left| \frac{\beta S_{H_1}(t)M_{I_1}(t)}{N_M(t)} - (\lambda + \tau + \mu_H) I_{H_1}(t) - \frac{\beta S_{H_2}(t)M_{I_2}(t)}{N_M(t)} + (\lambda + \tau + \mu_H) I_{H_2}(t) \right| \\ \left| \lambda I_{H_1}(t) - \mu_H R_{H_1}(t) - \lambda I_{H_2}(t) + \mu_H R_{H_2}(t) \right| \\ \left| -\frac{\alpha M_{S_1}(t)I_{H_1}(t)}{N_H(t)} + \theta M_{I_1}(t) - k M_{S_1}(t) + \frac{\alpha M_{S_2}(t)I_{H_2}(t)}{N_H(t)} - \theta M_{I_2}(t) + k M_{S_2}(t) \right| \\ \left| \frac{\alpha M_{S_1}(t)I_{H_1}(t)}{N_H(t)} - \theta M_{I_1}(t) - k M_{I_1}(t) - \frac{\alpha M_{S_2}(t)I_{H_2}(t)}{N_H(t)} + \theta M_{I_2}(t) + k M_{I_2}(t) \right| \end{array} \right. \end{aligned}$$

On suppose qu'à tout instant  $t \in [0, T]$ , la population humaine  $N_H(t) = S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)$  est comprise entre deux réels strictement positifs  $N_{\min}$  et  $N_{\max}$ .

On va majorer chacune des composantes  $|f_i(X_1(t)) - f_i(X_2(t))|$ ,  $i = 1, \dots, 5$ .

$$\begin{aligned} |f_1(X_1(t)) - f_1(X_2(t))| &= \left| -\frac{\beta S_{H_1}(t)M_{I_1}(t)}{N_M(t)} - \mu_H S_{H_1}(t) + \frac{\beta S_{H_2}(t)M_{I_2}(t)}{N_M(t)} + \mu_H S_{H_2}(t) \right| \\ &\leq \frac{\beta}{N_M(t)} \left| -S_{H_1}(t)M_{I_1}(t) + S_{H_2}(t)M_{I_2}(t) \right| + \mu_H \left| -S_{H_1}(t) + S_{H_2}(t) \right|. \end{aligned}$$

En rajoutant et retranchant le terme  $S_{H_1}M_{I_2}$ , on a :

$$\begin{aligned} |f_1(X_1(t)) - f_1(X_2(t))| &= \frac{\beta}{N_M(t)} \left| S_{H_1}(t) (-M_{I_1}(t) + M_{I_2}(t)) + M_{I_2}(t) (-S_{H_1}(t) + S_{H_2}(t)) \right| \\ &\quad + \mu_H \left| -S_{H_1}(t) + S_{H_2}(t) \right| \\ &\leq \frac{\beta}{N_M(t)} S_{H_1}(t) \left| -M_{I_1}(t) + M_{I_2}(t) \right| + \beta \frac{M_{I_2}(t)}{N_M(t)} \left| -S_{H_1}(t) + S_{H_2}(t) \right| \\ &\quad + \mu_H \left| -S_{H_1}(t) + S_{H_2}(t) \right|. \end{aligned}$$

Comme  $S_{H_1} \leq N_{\max}$  et  $\frac{M_{I_2}}{N_M} \leq 1$ , alors,

$$|f_1(X_1(t)) - f_1(X_2(t))| \leq \left( \frac{\beta}{N_M(t)} N_{\max} + \beta + \mu_H \right) \|X_1(t) - X_2(t)\|.$$

Car,

$$\begin{aligned} & \|X_1(t) - X_2(t)\| \\ = & \sqrt{(S_{H_1}(t) - S_{H_2}(t))^2 + (I_{H_1}(t) - I_{H_2}(t))^2 + (R_{H_1}(t) - R_{H_2}(t))^2 + (M_{S_1}(t) - M_{S_2}(t))^2 + (M_{I_1}(t) - M_{I_2}(t))^2}. \end{aligned}$$

Pour la deuxième équation et en suivant le même raisonnement on trouve :

$$\begin{aligned} |f_2(X_1(t)) - f_2(X_2(t))| &= \left| \frac{\beta S_{H_1}(t) M_{I_1}(t)}{N_M(t)} - (\lambda + \tau + \mu_H) I_{H_1}(t) - \frac{\beta S_{H_2}(t) M_{I_2}(t)}{N_M(t)} + (\lambda + \tau + \mu_H) I_{H_2}(t) \right| \\ &\leq \left( \frac{\beta}{N_M(t)} N_{\max} + \beta + \lambda + \tau + \mu_H \right) \|X_1(t) - X_2(t)\|. \end{aligned}$$

De manière évidente et vu la linéarité des termes, la troisième équation entraîne,

$$\begin{aligned} |f_3(X_1(t)) - f_3(X_2(t))| &= |\lambda I_{H_1}(t) - \mu_H R_{H_1}(t) - \lambda I_{H_2}(t) + \mu_H R_{H_2}(t)| \\ &\leq (\lambda + \mu_H) \|X_1(t) - X_2(t)\|. \end{aligned}$$

De la quatrième équation, on a :

$$\begin{aligned} |f_4(X_1(t)) - f_4(X_2(t))| &= \left| -\frac{\alpha M_{S_1}(t) I_{H_1}(t)}{N_H(t)} + \theta M_{I_1}(t) - k M_{S_1}(t) + \frac{\alpha M_{S_2}(t) I_{H_2}(t)}{N_H(t)} - \theta M_{I_2}(t) + k M_{S_2}(t) \right| \\ &\leq \frac{\alpha}{N_H(t)} |M_{S_2}(t) I_{H_2}(t) - M_{S_1}(t) I_{H_1}(t)| + \theta |M_{I_1}(t) - M_{I_2}(t)| \\ &\quad + k |M_{S_2}(t) - M_{S_1}(t)|. \end{aligned}$$

En rajoutant et retranchant le terme  $M_{S_1} I_{H_2}$ , on a :

$$\begin{aligned} |f_4(X_1(t)) - f_4(X_2(t))| &\leq \frac{\alpha}{N_H(t)} M_{S_1}(t) |I_{H_2}(t) - I_{H_1}(t)| + \frac{\alpha}{N_H(t)} I_{H_2}(t) |M_{S_2}(t) - M_{S_1}(t)| \\ &\quad + \theta |M_{I_1}(t) - M_{I_2}(t)| + k |M_{S_2}(t) - M_{S_1}(t)|. \end{aligned}$$

Sachant que  $M_{S_1} \leq N_M$ , que  $N_H(t) \geq N_{\min}$  et que  $\frac{I_{H_2}}{N_H} \leq 1$ , on arrive à

$$|f_4(X_1(t)) - f_4(X_2(t))| \leq \left( \frac{\alpha N_M(t)}{N_{\min}} + \alpha + \theta + k \right) \|X_1(t) - X_2(t)\|.$$

Enfin, de la cinquième équation et en suivant les étapes précédentes, on a :

$$\begin{aligned} |f_5(X_1(t)) - f_5(X_2(t))| &= \left| \frac{\alpha M_{S_1}(t) I_{H_1}(t)}{N_H(t)} - \theta M_{I_1}(t) - k M_{I_1}(t) - \frac{\alpha M_{S_2}(t) I_{H_2}(t)}{N_H(t)} + \theta M_{I_2}(t) + k M_{I_2}(t) \right| \\ &\leq \frac{\alpha N_M(t)}{N_{\min}} |I_{H_2}(t) - I_{H_1}(t)| + \alpha |M_{S_2}(t) - M_{S_1}(t)| + \theta |M_{I_2}(t) - M_{I_1}(t)| \\ &\quad + k |M_{I_2}(t) - M_{I_1}(t)| \\ &\leq \left( \frac{\alpha N_M(t)}{N_{\min}} + \alpha + \theta + k \right) \|X_1(t) - X_2(t)\|. \end{aligned}$$

Par conséquent, on a :

$$\begin{aligned} &\|F(X_1(t)) - F(X_2(t))\| \\ &= \|F(S_{H_1}(t), I_{H_1}(t), R_{H_1}(t), M_{S_1}(t), M_{I_1}(t)) - F(S_{H_2}(t), I_{H_2}(t), R_{H_2}(t), M_{S_2}(t), M_{I_2}(t))\| \\ &\leq C \|X_1(t) - X_2(t)\| \end{aligned}$$

où,

$$C = \max\left(\frac{\beta}{N_M(t)} N_{\max} + \beta + \mu_H, \frac{\beta}{N_M(t)} N_{\max} + \beta + \lambda + \tau + \mu_H, \lambda + \mu_H, \frac{\alpha N_M(t)}{N_{\min}} + \alpha + \theta + k\right).$$

■

### 3.2.2 Le calcul du nombre de reproduction de base $R_0$ et des points d'équilibre

#### Le nombre de reproduction de base $R_0$

**Définition 3.1 (Nombre de reproduction de base [38])** *Le nombre de reproduction de base  $R_0$  est un concept clé en épidémiologie. Il représente le nombre moyen de cas secondaires générés par un individu infectieux typique pendant sa période d'infectiosité, lorsqu'il est introduit dans une population entièrement composée de susceptibles.*

Comprendre comment une épidémie se propage est essentiel pour la contrôler. Les modèles épidémiologiques mettent en avant le rôle clé du nombre de reproduction de base  $R_0$ , qui représente le nombre moyen de nouvelles infections causées par un individu infecté. Si  $R_0 < 1$ , l'épidémie décline, tandis que si  $R_0 > 1$ , elle peut persister ou s'étendre [45].

#### Calcul de $R_0$

Le nombre de reproduction de base  $R_0$  est déterminé à l'aide de la matrice de next generation, selon la méthode développée par *Van Den Driessche et Watmough (2002) [109]*. Cette approche se base uniquement sur les équations des états infectés et permet de construire deux matrices essentielles :

- La matrice  $F$ , qui représente le taux d'apparition de nouvelles infections.
- La matrice  $V$ , qui décrit les sorties des compartiments infectés, incluant la guérison et la mortalité.

Le nombre de reproduction de base  $R_0$  est ensuite défini comme le rayon spectral de la matrice  $FV^{-1}$ , évaluée au point d'équilibre sans maladie  $E_0$ , correspondant à l'état où aucun individu n'est infecté.

Dans notre modèle, le point d'équilibre sans maladie  $E_0$  est donné par :

$$E_0 = \left( \frac{\lambda_H}{\mu_H}, 0, 0, N_M, 0 \right).$$

Les matrices utilisées sont définies comme suit :

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta S_H}{N_M} \\ \frac{\alpha M_S N_H - \alpha M_S I_H}{N_H^2} & 0 \end{pmatrix}.$$

$$V = \begin{pmatrix} (\lambda + \tau + \mu_H) & 0 \\ 0 & (\theta + k) \end{pmatrix}.$$

La matrice de next generation, obtenue par  $FV^{-1}$ , s'écrit :

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta S_H}{N_M(k + \theta)} \\ -\frac{\alpha I_H M_S - \alpha N_H M_S}{N_H^2(\lambda + \tau + \mu_H)} & 0 \end{pmatrix}.$$

Le nombre de reproduction de base  $R_0$  est alors défini comme le rayon spectral de cette matrice, ce qui donne :

$$R_0 = \rho(FV^{-1}(E_0)).$$

Ainsi, dans notre modèle, nous obtenons :

$$R_0 = \frac{\beta\alpha}{(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}.$$

Ce paramètre joue un rôle crucial pour quantifier la capacité de propagation de l'hépatite C dans la population et identifier les conditions nécessaires pour contrôler ou éliminer l'infection.

### Points d'équilibre

**Définition 3.2 (Point d'équilibre sans maladie [83])** *Un point d'équilibre sans maladie (DFE, Disease-Free Equilibrium) est un état où la maladie est absente de la population.*

**Définition 3.3 (Point d'équilibre endémique [83])** *Un point d'équilibre endémique est un état où la maladie persiste dans la population.*

**Théorème 3: Points d'équilibre du système**

Le système (3.1) admet deux points d'équilibre  $E_0$  et  $E_1$ , définis comme suit :

- Le point d'équilibre sans maladie  $E_0$  existe quelles que soient les données, et il est donné par :

$$E_0 = \left( \frac{\lambda_H}{\mu_H}, 0, 0, N_M, 0 \right).$$

- Si  $R_0 > 1$  et  $\alpha\beta + \alpha\mu_H > \tau(k + \theta)$ , alors le point d'équilibre endémique  $E_1$  existe ; sinon, il n'existe pas. Il est donné par :

$$E_1 = (S_H^*, I_H^*, R_H^*, N_M - M_I^*, M_I^*),$$

où :

$$\left\{ \begin{array}{l} S_H^* = \frac{\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H)I_H^*}{\mu_H}, \\ I_H^* = \frac{\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + \alpha\mu_H - \tau(k + \theta))}, \\ R_H^* = \frac{\lambda}{\mu_H} I_H^*, \\ M_S^* = N_M - M_I^*, \\ M_I^* = \frac{\alpha\mu_H N_M I_H^*}{(\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))I_H^* + \lambda_H(k + \theta)}. \end{array} \right.$$

**Preuve.** Les équilibres du système (3.1) sont donnés par les solutions du système des équations algébriques suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_H - \frac{\beta S_H^* M_I^*}{N_M} - \mu_H S_H^* = 0, \\ \frac{\beta S_H^* M_I^*}{N_M} - \lambda I_H^* - (\tau + \mu_H) I_H^* = 0, \\ \lambda I_H^* - \mu_H R_H^* = 0, \\ \lambda_M - \frac{\alpha M_S^* I_H^*}{S_H^* + I_H^* + R_H^*} + \theta M_I^* - k M_S^* = 0, \\ \frac{\alpha}{S_H^* + I_H^* + R_H^*} M_S^* I_H^* - (k + \theta) M_I^* = 0. \end{array} \right. \quad (3.3)$$

Comme la population du matériel est constante  $N_M = M_S + M_I$ , alors le système (3.3) se réduit au quatre équations suivantes :

$$\lambda_H - \frac{\beta S_H^* M_I^*}{N_M} - \mu_H S_H^* = 0 \quad (3.4)$$

$$\frac{\beta S_H^* M_I^*}{N_M} - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^* = 0 \quad (3.5)$$

$$\lambda I_H^* - \mu_H R_H^* = 0 \quad (3.6)$$

$$\frac{\alpha(N_M - M_I^*) I_H^*}{S_H^* + I_H^* + R_H^*} - (k + \theta) M_I^* = 0 \quad (3.7)$$

La somme des équations(3.4, 3.5), donne :

$$\lambda_H - \mu_H S_H^* - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^* = 0.$$

On trouve, alors,

$$S_H^* = \frac{\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^*}{\mu_H}. \quad (3.8)$$

D'après l'équation (3.6), il est clair que :

$$R_H^* = \frac{\lambda}{\mu_H} I_H^*. \quad (3.9)$$

Pour déterminer  $M_I^*$ , on remplace (3.8) et (3.9) dans l'équation (3.7),

$$\begin{aligned} \frac{\alpha(N_M - M_I^*) I_H^*}{S_H^* + I_H^* + R_H^*} - (k + \theta) M_I^* &= 0, \\ \frac{\alpha(N_M - M_I^*) I_H^*}{\frac{\lambda_H - (\tau + \mu_H) I_H^*}{\mu_H} + I_H^*} - (k + \theta) M_I^* &= 0, \\ \alpha(N_M - M_I^*) I_H^* - (k + \theta) \left( \frac{\lambda_H - (\tau + \mu_H) I_H^*}{\mu_H} + I_H^* \right) M_I^* &= 0. \end{aligned}$$

On obtient,

$$M_I^* = \frac{\alpha \mu_H N_M I_H^*}{(\alpha \mu_H - \tau(k + \theta)) I_H^* + \lambda_H(k + \theta)}. \quad (3.10)$$

En substituant(3.8, 3.10) dans l'équation (3.5), on trouve

$$\begin{aligned} \frac{\beta}{N_M} S_H^* M_I^* - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^* &= 0, \\ \frac{\beta S_H^* M_I^*}{N_M} &= \frac{(\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^*) \alpha \beta I_H^*}{(\alpha \mu_H - \tau(k + \theta)) I_H^* + \lambda_H(k + \theta)}, \\ \frac{\alpha \beta (\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^*) I_H^*}{(\alpha \mu_H - \tau(k + \theta)) I_H^* + \lambda_H(k + \theta)} - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^* &= 0, \\ \left( \frac{\alpha \beta (\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H) I_H^*)}{(\alpha \mu_H - \tau(k + \theta)) I_H^* + \lambda_H(k + \theta)} - (\lambda + \tau + \mu_H) \right) I_H^* &= 0. \end{aligned} \quad (3.11)$$

D'après (3.11), on distingue deux cas :

**Cas I :** Soit  $I_H^* = 0$ , on trouve alors,

$$S_H = \frac{\lambda_H}{\mu_H}, R_H = M_I = 0 \text{ et } M_S = N_M.$$

D'où l'existence du premier point d'équilibre  $E_0$ , donné par :

$$E_0 = \left( \frac{\lambda_H}{\mu_H}, 0, 0, N_M, 0 \right).$$

**Cas II :** Soit  $I_H^* \neq 0$ , on a

$$\frac{\alpha\beta(\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H)I_H^*)}{(\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))I_H^* + \lambda_H(k + \theta)} - (\lambda + \tau + \mu_H) = 0,$$

donc,

$$\alpha\beta(\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H)I_H^*)I_H^* - (\lambda + \tau + \mu_H)((\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))I_H^* + \lambda_H(k + \theta))I_H^* = 0,$$

Après simplification, on trouve,

$$\alpha\beta\lambda_H I_H^* - \alpha\beta(\lambda + \tau + \mu_H)I_H^{*2} - (\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))I_H^{*2} - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)I_H^* = 0,$$

ce qui implique,

$$\alpha\beta\lambda_H I_H^* - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)I_H^* - \alpha\beta(\lambda + \tau + \mu_H)I_H^{*2} - (\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))I_H^{*2} = 0.$$

Après simplification, on trouve une équation de la forme,

$$\begin{aligned} [\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)]I_H^* - [(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)))]I_H^{*2} &= 0, \\ AI_H^* - BI_H^{*2} &= 0. \end{aligned}$$

Avec,

$$\begin{cases} A = \alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta), \\ B = (\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))). \end{cases}$$

Par conséquent,

$$I_H^* = \frac{A}{B}, \quad (3.12)$$

$$I_H^* = \frac{\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)))}. \quad (3.13)$$

D'où l'existence du point endémique  $E_1$ , donné par :

$$E_1 = (S_H^*, I_H^*, R_H^*, N_M - M_I^*, M_I^*).$$

Avec,

$$\begin{cases} S_H^* = \frac{\lambda_H - (\lambda + \tau + \mu_H)I_H^*}{\mu_H}, \\ I_H^* = \frac{\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)))}, \\ R_H^* = \frac{\lambda}{\mu_H}I_H^*, \\ M_S^* = N_M - M_I^*, \\ M_I^* = \frac{\alpha\mu_H N_M I_H^*}{(\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))I_H^* + \lambda_H(k + \theta)}. \end{cases}$$

■

### 3.2.3 La positivité des points d'équilibre

Il est clair que le point  $E_0$  est positif sans condition, il reste alors qu'à montrer que le point  $E_1$  est positif, cela revient à montrer que  $S_H^*$ ,  $I_H^*$ ,  $R_H^*$ ,  $M_I^*$  sont positifs, en effet,

1. La positivité de  $S_H^*$ , d'après (3.8) on a :

$$S_H^* = \frac{\lambda_H - (\tau + \mu_H + \lambda) I_H^*}{\mu_H}.$$

Il est clair que le dénominateur de  $S_H^*$  est positif, donc il suffit d'étudier la positivité du numérateur,

$$\begin{aligned} \lambda_H - (\tau + \mu_H + \lambda) I_H^* &= \lambda_H - (\tau + \mu_H + \lambda) \left( \frac{\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)))} \right) \\ &= \frac{\lambda_H(\lambda(k + \theta) + \mu_H(k + \theta + \alpha))}{\alpha(\beta + \mu_H) - \tau(k + \theta)} \\ &= \frac{S_1}{S_2}. \end{aligned}$$

:

Comme le numérateur  $S_1$  est positif, alors il reste à montrer que  $S_2$  est positif c'est.à.dire :

$$\begin{aligned} \alpha(\beta + \mu_H) - \tau(k + \theta) &> 0, \\ \alpha(\beta + \mu_H) &> \tau(k + \theta). \end{aligned}$$

2. La positivité de  $I_H^*$ , d'après (3.12), on a :

$$\begin{aligned} I_H^* &= \frac{\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)))}, \\ &= \frac{I_1}{I_2}. \end{aligned}$$

$I_H^*$  est positif si  $I_1, I_2$  sont positifs, en effet,

L'écriture de  $I_1$  en fonction de  $R_0$ ,

$$I_1 = \alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)$$

et,

$$R_0 = \frac{\beta\alpha}{(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}$$

on a :

$$\begin{aligned} \frac{I_1}{\alpha\beta\lambda_H} &= \frac{\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{\alpha\beta\lambda_H} \\ &= 1 - \frac{(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{\alpha\beta} \\ &= \frac{R_0 - 1}{R_0} \end{aligned}$$

donc  $I_1$  est positif si  $R_0 > 1$ .

L'écriture de  $I_2$  en fonction de  $R_0$ ,

$$\begin{aligned} I_2 &= (\lambda + \tau + \mu_H) (\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta))) \\ &= \alpha\beta\tau + \alpha\beta(\lambda + \mu_H) + \alpha\mu_H(\lambda + \tau + \mu_H) - \tau(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta) \\ &\geq \alpha\beta\tau - \tau(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta) \end{aligned}$$

donc :

$$\begin{aligned} \frac{I_2}{\alpha\beta\tau} &\geq \frac{\alpha\beta\tau - \tau(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{\alpha\beta\tau} \\ &\geq \frac{R_0 - 1}{R_0} \end{aligned}$$

on remarque que  $I_2$  est positif si  $R_0 > 1$ .

3. La positivité de  $R_H^*$ , d'après (3.9),

$$R_H^* = \frac{\lambda}{\mu_H} I_H^*,$$

on remarque que  $R_H^*$  est positif si  $I_H^*$  est positif.

4. La positivité de  $M_1^*$ , d'après (3.10), on a :

$$\begin{aligned} M_1^* &= \frac{\alpha\mu_H N_M I_H^*}{(\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)) I_H^* + \lambda_H(k + \theta)} \\ &= \frac{M_1}{M_2}, \end{aligned}$$

il est clair que  $M_1$  est positif si  $I_H^*$  est positif alors,  $M_1^*$  est positif si  $M_2$  est positif, en effet,

$$\begin{aligned} M_2 &= (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)) I_H^* + \lambda_H(k + \theta) \\ &= (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)) \frac{\alpha\beta\lambda_H - \lambda_H(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta)}{(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + (\alpha\mu_H - \tau(k + \theta)))} + \lambda_H(k + \theta) \\ &= \frac{\alpha\beta\lambda_H((k + \theta)(\lambda + \mu_H) + \alpha\mu_H)}{(\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + \alpha\mu_H - \tau(k + \theta))} \\ &= \frac{N_1}{N_2} \end{aligned}$$

:

alors  $M_2 > 0$  si  $N_2$  est positif c'est-à-dire :

$$\begin{aligned} N_2 &= (\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + \alpha\mu_H - \tau(k + \theta)) \\ &= (\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + \alpha\mu_H) - \tau(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta) \end{aligned}$$

donc  $N_2$  est positif, si

$$\alpha\beta + \alpha\mu_H > \tau(k + \theta)$$

Car :

$$\begin{aligned} (\lambda + \tau + \mu_H)(\alpha\beta + \alpha\mu_H) - \tau(\lambda + \tau + \mu_H)(k + \theta) &> 0 \\ \alpha\beta + \alpha\mu_H - \tau(k + \theta) &> 0 \\ \alpha\beta + \alpha\mu_H &> \tau(k + \theta) \end{aligned}$$

On déduit alors que  $M_2$  est positif si

$$\alpha\beta + \alpha\mu_H > \tau(k + \theta),$$

et donc  $M_1^*$  est positif si  $I_H^*$  est positif et si

$$\alpha\beta + \alpha\mu_H > \tau(k + \theta).$$

### 3.2.4 Stabilité de $E_0$

Pour étudier la stabilité des points d'équilibre, on va calculer la matrice jacobienne du système (3.4, 3.5, 3.6, 3.7) qui est donnée par :

$$J(S_H, I_H, R_H, M_I) = \begin{pmatrix} -\frac{\beta M_I}{N_M} - \mu_H & 0 & 0 & -\frac{\beta S_H}{N_M} \\ \frac{\beta M_I}{N_M} & -(\lambda + \tau + \mu_H) & 0 & \frac{\beta S_H}{N_M} \\ 0 & \lambda & -\mu_H & 0 \\ \frac{-\alpha(N_M - M_I)I_H}{(S_H + I_H + R_H)^2} & \frac{\alpha(N_M - M_I)(S_H + R_H)}{(S_H + I_H + R_H)^2} & \frac{-\alpha(N_M - M_I)I_H}{(S_H + I_H + R_H)^2} & \frac{-\alpha I_H}{S_H + I_H + R_H} - (k + \theta) \end{pmatrix}.$$

#### Théorème 4

$E_0$  est localement asymptotiquement stable si seulement si :

$$R_0 < 1.$$

Dans le cas contraire, il est instable.

**Preuve.** La matrice jacobienne au point  $E_0$  est donnée par :

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu_H & 0 & 0 & -\frac{\beta\lambda_H}{N_M\mu_H} \\ 0 & -(\lambda + \tau + \mu_H) & 0 & \frac{\beta\lambda_H}{N_M\mu_H} \\ 0 & \lambda & -\mu_H & 0 \\ 0 & \frac{\alpha N_M \mu_H}{\lambda_H} & 0 & -(k + \theta) \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

(3.14)  $\Leftrightarrow$

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -A & 0 & 0 & -B \\ 0 & -C & 0 & B \\ 0 & D & -A & 0 \\ 0 & E & 0 & -F \end{pmatrix}.$$

Avec,

$$\left\{ \begin{array}{l} A = \mu_H, \\ B = \frac{\beta \lambda_H}{N_M \mu_H}, \\ C = (\lambda + \tau + \mu_H), \\ D = \lambda, \\ E = \frac{\alpha N_M \mu_H}{\lambda_H}, \\ F = (k + \theta). \end{array} \right.$$

On calcule le polynôme caractéristique de la matrice  $J(E_0)$ , on trouve :

$$\begin{aligned} \det(J(E_0) - XI_4) &= (-\mu_H - X) \begin{vmatrix} -\lambda - (\tau + \mu_H) - X & 0 & \frac{\beta \lambda_H}{N_M \mu_H} \\ \lambda & -\mu_H - X & 0 \\ \frac{\alpha N_M \mu_H}{\lambda_H} & 0 & -(k + \theta) - X \end{vmatrix} \\ &= -(X + \mu_H)^2 (k\lambda + k\tau + k\mu_H + \theta\lambda + \theta\tau - \alpha\beta + \theta\mu_H + (\theta + \lambda + \tau + \mu_H + k)X + X^2) \\ &= -(X + \mu_H)^2 P(X). \end{aligned}$$

Il est clair que les valeurs propres,

$$X_1 = X_2 = -\mu_H < 0,$$

on voit bien que  $P$  est du type

$$A + BX + CX^2 = 0.$$

Avec,

$$\begin{aligned} A &= k\lambda + k\tau + k\mu_H + \theta\lambda + \theta\tau + \theta\mu_H - \alpha\beta, \\ B &= (\theta + \lambda + \tau + \mu_H + k), \\ C &= 1. \end{aligned}$$

Utilisons la règle de Descartes [106] pour montrer que les coefficients du polynôme  $P$  ne changent pas de signes.

On constate que  $B$  et  $C$  sont positifs, il reste qu'à montrer que  $A$  est positif,

$$A = k\lambda + k\tau + k\mu_H + \theta\lambda + \theta\tau + \theta\mu_H - \alpha\beta > 0,$$

or,

$$\begin{aligned} (k + \theta)(\lambda + \tau + \mu_H) - \alpha\beta &> 0 \\ \left(1 - \frac{\alpha\beta}{(k + \theta)(\lambda + \tau + \mu_H)}\right) &> 0 \\ 1 - R_0 &> 0 \text{ car } R_0 < 1. \end{aligned}$$

Donc ,  $A$  est positif si  $R_0 < 1$ .

D'après la règle de Descartes, le polynôme n'admet aucune racine positive, d'où la stabilité asymptotique du point  $E_0$ . ■

# Chapitre 4

## Modélisation du diabète chez les porteurs chroniques du VHC

Le diabète est une maladie chronique dont la prévalence est particulièrement très élevée chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Cette corrélation entre les deux maladies est le résultat de mécanismes complexes impliquant des facteurs immunologiques, métaboliques et inflammatoires [48, 27, 116]. La modélisation mathématique permet d'étudier cette interaction en considérant la dynamique de transmission et la prévalence du diabète dans la population infectée.

Dans ce chapitre, nous proposons d'abord un modèle basé sur des équations différentielles ordinaires (EDO) pour décrire l'évolution du diabète chez les individus porteurs du VHC. Nous définissons les différentes classes de population et établissons les équations régissant le système. Ensuite, nous analysons les propriétés mathématiques du modèle, notamment l'existence et l'unicité des solutions, ainsi que la stabilité des équilibres.

Cependant, les modèles classiques en EDO ne prennent pas en compte certains effets temporels comme la mémoire et la dépendance à long terme des processus biologiques. Afin d'améliorer la pertinence de la modélisation, nous proposons une extension du modèle en utilisant des équations différentielles fractionnaires. Cette approche permet d'intégrer les effets de mémoire dans la dynamique de transmission et d'évolution du diabète, offrant ainsi une représentation plus réaliste du phénomène. Nous concluons par une analyse de sensibilité pour déterminer les paramètres les plus influents dans la propagation du diabète. Les résultats numériques, nous permettant de visualiser ces différentes approches ainsi que de comparer les modèles fractionnaires et les modèles en EDO, seront illustrés dans un dernier chapitre.

### 1 Présentation du Modèle

Nous développons un nouveau modèle épidémiologique déterministe visant à étudier la prévalence du diabète chez les porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC). Ce modèle repose sur une approche compartimentale, où la population totale des porteurs chroniques du VHC à un instant  $t$ , notée  $N(t)$ , est divisée en six sous-populations :

- $I_{C_a}(t)$  : Porteurs chroniques du VHC conscients de leur état à l'instant  $t$ . Ces individus, grâce à des campagnes de sensibilisation, de dépistage et de prévention, sont moins susceptibles de développer un diabète [123].
- $I_{C_{un}}(t)$  : Porteurs chroniques du VHC inconscients de leur état à l'instant  $t$ . Ces individus peuvent rester non diagnostiqués en raison de la nature asymptomatique de l'infection, d'un accès limité aux programmes de dépistage ou d'un manque de sensibilisation aux facteurs de risque tels que l'exposition passée à l'usage de drogues

intraveineuses ou à des transfusions sanguines non sécurisées. Leur méconnaissance de l'importance du dépistage volontaire et des mesures de santé préventives les expose à un risque accru de complications, comme le diabète, en raison d'une infection par le VHC non prise en charge [104].

- $I_D(t)$  : Individus atteints d'hépatite C chronique ayant développé un diabète sans complication à l'instant  $t$ . Ce groupe gère généralement les deux affections sans détérioration significative.
- $I_{DC}(t)$  : Porteurs chroniques du VHC ayant développé un diabète avec complications à l'instant  $t$ . Cette situation survient lorsque les individus de la classe  $I_D(t)$  ne dépistent pas leur glycémie et ne traitent pas leur infection par le VHC [87].
- $R_D(t)$  : Diabétiques ayant guéri de l'infection par le VHC à l'instant  $t$  [10, 59].
- $R(t)$  : Individus non diabétiques ayant guéri de l'infection par le VHC à l'instant  $t$  [120, 55, 7].

Ainsi, la population totale est donc donnée par :

$$N(t) = I_{Ca}(t) + I_{Cun}(t) + I_D(t) + I_{DC}(t) + R_D(t) + R(t).$$

Pour la construction du modèle, nous définissons plusieurs paramètres et posons certaines hypothèses :

- On suppose que ces porteurs chroniques proviennent d'une population d'individus infectés de manière aiguë par le VHC, notée  $N_e$ , que l'on considère constante dans le modèle. Cette hypothèse permet de se focaliser sur la dynamique des complications chroniques, en particulier sur le développement du diabète chez les sujets atteints de façon persistante par le VHC.
- Au lieu de considérer un taux de recrutement constant noté simplement  $\lambda$ , nous proposons d'exprimer ce taux sous la forme :

$$\lambda = \beta N_e$$

où :

- $N_e$  représente le nombre d'individus atteints d'une infection aiguë par le VHC, supposé constant dans le modèle ;
  - $\beta$  désigne le taux de progression des infections aiguës vers des formes chroniques.
- **Taux d'incidence des infections** : Soit  $\lambda$  le taux d'incidence des infections par le VHC évoluant vers un état chronique. Plus précisément :
- $\varepsilon\lambda$  représente la proportion d'individus prenant conscience de leur infection.
  - $(1 - \varepsilon)\lambda$  désigne ceux qui demeurent inconscients de leur état.
  - Les individus inconscients peuvent devenir conscients de leur infection à un taux  $\alpha$ .
- **Taux de guérison du VHC** : Le paramètre  $\psi$  représente le taux moyen auquel les individus atteints d'une infection chronique par le VHC, conscients de leur état, bénéficient d'un traitement et passent à la classe des individus guéris  $R(t)$ .
- **Développement du diabète** :
- La transition des individus inconscients de leur infection  $I_{Cun}(t)$  vers la classe des diabétiques  $I_D(t)$  s'effectue à un taux  $\eta$ .

- La transition des individus conscients de leur infection  $I_{Ca}(t)$  vers  $I_D(t)$  est régie par le paramètre  $\gamma$ , supposé inférieur à  $\eta$  en raison d'une meilleure prise en charge de la maladie.
- **Complications du diabète :**
  - $w$  désigne le taux de progression des diabétiques vers l'état de complications.
  - En l'absence de dépistage et de traitement du VHC, les individus appartenant à  $I_{Cun}(t)$  peuvent directement développer un diabète avec complications et ainsi transiter vers  $I_{DC}(t)$  à un taux  $\phi$ .
- **Traitement du VHC chez les diabétiques :**
  - Les porteurs chroniques du VHC appartenant aux classes  $I_D(t)$  et  $I_{DC}(t)$  peuvent bénéficier d'un traitement contre le VHC et passer dans la classe  $R_D(t)$  à des taux respectifs  $\delta_1$  et  $\delta_2$ .
  - Les individus atteints de complications diabétiques peuvent revenir à l'état de diabétique sans complications  $I_D(t)$  à un taux  $\sigma$ , représentant une rémission des complications aiguës.
- **Mortalité et invalidité :**
  - $\mu$  désigne le taux de mortalité naturelle.
  - $\tau_1$  et  $\tau_2$  représentent respectivement les taux de mortalité des porteurs chroniques du VHC et des diabétiques avec complications.
  - $\tau_3$  caractérise le taux d'invalidité lié aux complications sévères du diabète.

Ces hypothèses sont représentées schématiquement dans la figure (4.1), qui illustre le diagramme du modèle.

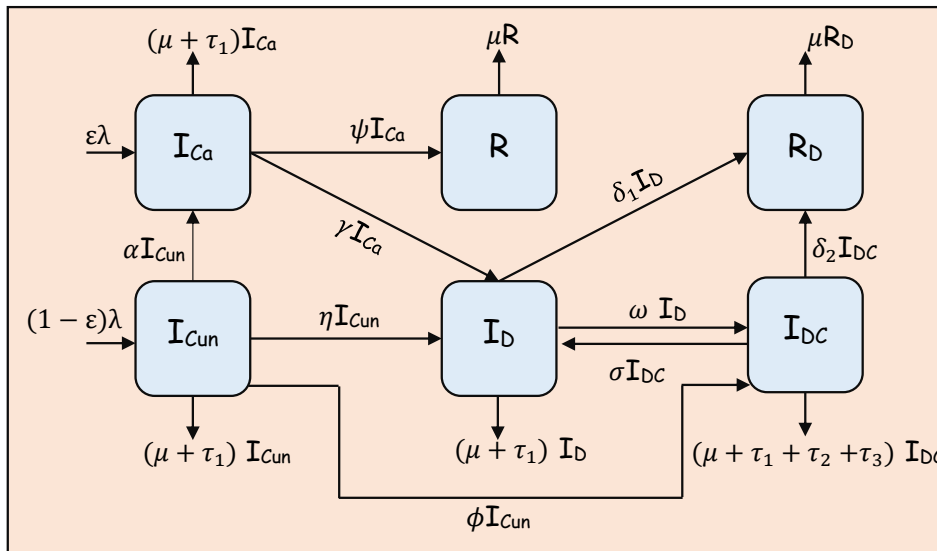


FIGURE 4.1: Schéma représentatif du modèle.

## 2 Formulation du modèle mathématique

Nous allons maintenant formaliser la dynamique du modèle. Nous commençons par une formulation en équations différentielles ordinaires (EDO), qui capture les transitions entre les différentes sous-populations. Ensuite, nous étendrons cette approche en introduisant des dérivées fractionnaires pour intégrer les effets de mémoire et de dépendance à long terme.

### 4.2.1 Modèle basé sur les EDO

Le modèle est décrit par le système d'équations différentielles ordinaires (EDO) suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI_{C_a}(t)}{dt} = \varepsilon\lambda + \alpha I_{C_{un}}(t) - (\gamma + \mu + \tau_1 + \psi)I_{C_a}(t), \\ \frac{dI_{C_{un}}(t)}{dt} = (1 - \varepsilon)\lambda - (\alpha + \mu + \tau_1 + \eta + \phi)I_{C_{un}}(t), \\ \frac{dI_D(t)}{dt} = \gamma I_{C_a}(t) + \eta I_{C_{un}}(t) + \sigma I_{D_C}(t) - (\mu + \tau_1 + w + \delta_1)I_D(t), \\ \frac{dI_{D_C}(t)}{dt} = w I_D(t) + \phi I_{C_{un}}(t) - (\mu + \tau_1 + \tau_2 + \tau_3 + \delta_2 + \sigma)I_{D_C}(t), \\ \frac{dR_D(t)}{dt} = \delta_1 I_D(t) + \delta_2 I_{D_C}(t) - \mu R_D(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \psi I_{C_a}(t) - \mu R(t), \end{array} \right. \quad (4.1)$$

où,

$$\lambda = \beta N_e$$

avec les conditions initiales

$$I_{C_a}(0) = I_{C_a0}, \quad I_{C_{un}}(0) = I_{C_{un}0}, \quad I_D(0) = I_{D0}, \quad I_{D_C}(0) = I_{D_C0}, \quad R_D(0) = R_{D0}, \quad R(0) = R_0.$$

Les paramètres du modèle et leurs significations sont détaillés dans le tableau suivant :

TABLEAU 4.1: Description des paramètres du modèle

Symbole	Description
$\lambda$	Taux de recrutement des infections par le VHC évoluant vers des cas chroniques.
$\beta$	Taux de progression des infections aiguës vers des formes chroniques.
$N_e$	Nombre d'individus infectés de manière aiguë par le virus de l'hépatite C (VHC).
$\varepsilon$	Proportion des individus conscients de leur infection par le VHC ( $0 \leq \varepsilon \leq 1$ ).
$\mu$	Taux de mortalité naturelle.
$\tau_1$	Taux de mortalité spécifique aux porteurs chroniques du VHC.
$\tau_2$	Taux de mortalité des diabétiques avec complications.
$\tau_3$	Taux d'invalidité due aux complications sévères du diabète.
$\psi$	Taux de guérison du VHC grâce au traitement pour les individus conscients $I_{C_a}$ .
$\eta$	Taux de développement du diabète chez les individus non diagnostiqués $I_{C_{un}}$ .
$\gamma$	Taux de développement du diabète chez les individus conscients $I_{C_a}$ ( $\gamma < \eta$ ).
$w$	Taux de développement des complications du diabète.
$\phi$	Taux de passage direct de $I_{C_{un}}$ vers $I_{D_C}$ (diabète avec complications).
$\delta_1$	Taux de guérison du VHC grâce au traitement pour les diabétiques sans complications $I_D$ .
$\delta_2$	Taux de guérison du VHC grâce au traitement pour les diabétiques avec complications $I_{D_C}$ .
$\sigma$	Taux de récupération des complications diabétiques (retour à $I_D$ ).

### 4.2.2 Extension du modèle en dérivées fractionnaires

Pour tenir compte des effets de mémoire et de dépendance à long terme dans la dynamique du système, nous formulons une version fractionnaire du modèle en adoptant

la dérivée fractionnaire de Caputo d'ordre  $\nu$  :

$$\begin{cases} {}^C\mathcal{D}^\nu I_{C_a}(t) &= \varepsilon\beta^\nu N_e + \alpha^\nu I_{C_{un}}(t) - (\gamma^\nu + \mu^\nu + \tau_1^\nu + \psi^\nu)I_{C_a}(t), \\ {}^C\mathcal{D}^\nu I_{C_{un}}(t) &= (1 - \varepsilon)\beta^\nu N_e - (\alpha^\nu + \mu^\nu + \tau_1^\nu + \eta^\nu + \phi^\nu)I_{C_{un}}(t), \\ {}^C\mathcal{D}^\nu I_D(t) &= \gamma^\nu I_{C_a}(t) + \eta^\nu I_{C_{un}}(t) + \sigma^\nu I_{D_C}(t) - (\mu^\nu + \tau_1^\nu + w^\nu + \delta_1^\nu)I_D(t), \\ {}^C\mathcal{D}^\nu I_{D_C}(t) &= w^\nu I_D(t) + \phi^\nu I_{C_{un}}(t) - (\mu^\nu + \tau_1^\nu + \tau_2^\nu + \tau_3^\nu + \delta_2^\nu + \sigma^\nu)I_{D_C}(t), \\ {}^C\mathcal{D}^\nu R_D(t) &= \delta_1^\nu I_D(t) + \delta_2^\nu I_{D_C}(t) - \mu^\nu R_D(t), \\ {}^C\mathcal{D}^\nu R(t) &= \psi^\nu I_{C_a}(t) - \mu^\nu R(t). \end{cases} \quad (4.2)$$

Les paramètres situés à droite du système classique (4.1) sont ajustés conformément à la méthode présentée dans Diethelm [39], afin de garantir la cohérence dimensionnelle des équations, étant donné que la dimension du membre gauche est de l'ordre de (temps) $^{-\nu}$ . Lorsque  $\nu \rightarrow 1$ , le système fractionnaire (4.2) converge vers le système classique. où  $0 < \nu < 1$  et  ${}^C\mathcal{D}^\nu$  est la dérivée fractionnaire de Caputo d'ordre  $\nu$  définie comme suit :

**Définition 4.1** ([63]) Soit  $n - 1 < \nu < n$ ,  $n \in \mathbb{N}$ , et  $g \in C^n [0, b]$ . La dérivée fractionnaire de Caputo d'ordre  $\nu$  pour une fonction  $g$  est définie comme

$${}^C\mathcal{D}_{0+}^\nu g(t) = \frac{1}{\Gamma(n - \nu)} \int_0^t (t - \tau)^{n-\nu-1} g^{(n)}(\tau) d\tau, \quad t > 0.$$

### 3 Analyse mathématique du problème

L'étude mathématique du modèle est essentielle pour comprendre sa dynamique et assurer sa validité. Dans cette section, nous analysons d'abord les propriétés fondamentales du modèle classique basé sur des équations différentielles ordinaires, en établissant notamment l'existence et l'unicité des solutions ainsi que la stabilité des points d'équilibre. Ensuite, nous généralisons cette approche en intégrant les dérivées fractionnaires afin de mieux capturer les effets de mémoire dans la progression de la maladie. Cette analyse permet d'évaluer l'impact des paramètres du modèle et d'identifier les conditions nécessaires pour un contrôle optimal de la dynamique du diabète chez les porteurs chroniques du VHC.

#### 4.3.1 Analyse du modèle classique

Le système d'équations différentielles ordinaires (4.1) peut être reformulé sous la forme d'un problème de Cauchy :

$$\begin{cases} Y'(t) = AY(t) + B, \\ Y(t_0) = Y_0, \end{cases} \quad (4.3)$$

où  $Y(t)$ ,  $A$  et  $B$  sont définis comme suit :

—  $Y(t)$  représente le vecteur d'état, donné par :

$$Y(t) = \begin{pmatrix} I_{C_a}(t) \\ I_{C_{un}}(t) \\ I_D(t) \\ I_{D_C}(t) \\ R_D(t) \\ R(t) \end{pmatrix}. \quad (4.4)$$

—  $A$  est la matrice du système, définie par :

$$A = \begin{pmatrix} -a_1 & \alpha & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -a_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \gamma & \eta & -a_3 & \sigma & 0 & 0 \\ 0 & \phi & w & -a_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_1 & \delta_2 & -\mu & 0 \\ \psi & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix}, \quad (4.5)$$

avec :

$$\begin{cases} a_1 = \gamma + \mu + \tau_1 + \psi, \\ a_2 = \alpha + \mu + \tau_1 + \eta + \phi, \\ a_3 = \mu + \tau_1 + w + \delta_1, \\ a_4 = \mu + \tau_1 + \tau_2 + \tau_3 + \delta_2 + \sigma. \end{cases} \quad (4.6)$$

—  $B$  est le vecteur du système, donné par :

$$B = \begin{pmatrix} \varepsilon\beta N_e \\ (1 - \varepsilon)\beta N_e \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (4.7)$$

Les conditions initiales sont données par :

$$Y(0) = \begin{pmatrix} I_{C_a0} \\ I_{C_{un}0} \\ I_{D0} \\ I_{D_C0} \\ R_{D0} \\ R_0 \end{pmatrix}. \quad (4.8)$$

### Positivité des solutions

**Preuve.** La positivité des solutions découle du fait que  $A$  est une matrice de *Metzler*, c'est-à-dire une matrice dont tous les éléments hors diagonale sont positifs ou nuls. De plus, le vecteur  $B$  est positif.

En appliquant la théorie des systèmes dynamiques linéaires positifs, on sait que si  $A$  est une matrice de *Metzler* et si  $B \geq 0$ , alors la solution du système (4.3) reste dans  $\mathbb{R}_+^6$  pour tout  $t \geq 0$ , ce qui garantit la cohérence biologique du modèle. ■

### Existence et unicité des solutions

Nous établissons maintenant l'existence et l'unicité de la solution du problème de Cauchy (4.3).

#### Théorème 5

Le problème (4.3) admet une solution unique définie sur  $[0, T]$ .

**Preuve.** Dans le cas général, un système d'équations différentielles linéaires de la forme :

$$\begin{cases} Y'(t) = A(t)Y(t) + B(t), \\ Y(t_0) = Y_0, \end{cases} \quad (4.9)$$

où  $A(\cdot) : [0, T] \rightarrow \mathbb{M}_{nn}(\mathbb{R})$  et  $B(\cdot) : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^n$ , admet une solution unique si A et B sont des fonctions continues sur  $[0, T]$ .

Dans notre cas, A est une matrice constante et B un vecteur constant, donc tous deux sont continus sur  $[0, T]$ . Par conséquent, d'après le théorème classique de Cauchy-Lipschitz (voir [47]), il existe une unique solution du problème (4.3) définie sur  $[0, T]$  et satisfaisant la condition initiale  $Y(t_0) = Y_0$ .

■

### Points d'équilibre

Nous allons maintenant déterminer les points d'équilibre du système (4.1) et analyser leur stabilité.

#### Théorème 6

Le système (4.3) admet un unique point d'équilibre endémique

$$E^* = (I_{C_a}^*, I_{C_{un}}^*, I_D^*, I_{D_C}^*, R_D^*, R^*)^T,$$

où ses composantes sont données par :

$$I_{C_a}^* = \frac{\lambda}{a_1} \left( \varepsilon + \frac{\alpha}{a_2} (1 - \varepsilon) \right), \quad (4.10)$$

$$I_{C_{un}}^* = \frac{\lambda}{a_2} (1 - \varepsilon), \quad (4.11)$$

$$I_D^* = \frac{\lambda}{a_1(a_3 a_4 - \sigma w)} \left( \frac{(1 - \varepsilon)(\sigma \phi a_1 + \alpha \gamma a_4 + \eta a_1 a_4)}{a_2} + \varepsilon \gamma a_4 \right), \quad (4.12)$$

$$I_{D_C}^* = \frac{\lambda}{a_1(a_3 a_4 - \sigma w)} \left( \frac{(1 - \varepsilon)(\alpha \gamma w + w \eta a_1 + \phi a_1 a_3)}{a_2} + \varepsilon \gamma w \right), \quad (4.13)$$

$$R_D^* = \frac{\lambda}{\mu a_1(a_3 a_4 - \sigma w)} \left( \frac{(1 - \varepsilon)(\delta_1(\sigma \phi a_1 + \alpha \gamma a_4 + \eta a_1 a_4))}{a_2} + \frac{(1 - \varepsilon)(w \delta_2(\alpha \gamma + \eta a_1) + \phi \delta_2 a_1 a_3)}{a_2} + \varepsilon \gamma (w \delta_2 + \delta_1 a_4) \right), \quad (4.14)$$

$$R^* = \frac{\lambda \psi}{\mu a_1} \left( \varepsilon + \frac{\alpha}{a_2} (1 - \varepsilon) \right). \quad (4.15)$$

De plus,  $E^*$  est positif et globalement stable.

#### Preuve.

- **Détermination du point d'équilibre :** Afin de trouver les points d'équilibre, nous résolvons le système algébrique suivant,

$$A E^* + B = 0.$$

Ainsi,

$$E^* = -A^{-1}B,$$

et donc,

$$\left\{ \begin{array}{l} I_{C_a}^* = \frac{\lambda}{a_1} \left( \varepsilon + \frac{\alpha}{a_2} (1 - \varepsilon) \right), \\ I_{C_{un}}^* = \frac{\lambda}{a_2} (1 - \varepsilon), \\ I_D^* = \frac{\lambda}{a_1 (a_3 a_4 - \sigma w)} \left( \frac{(1 - \varepsilon) (\sigma \phi a_1 + \alpha \gamma a_4 + \eta a_1 a_4)}{a_2} + \varepsilon \gamma a_4 \right), \\ I_{D_C}^* = \frac{\lambda}{a_1 (a_3 a_4 - \sigma w)} \left( \frac{(1 - \varepsilon) (\alpha \gamma w + w \eta a_1 + \phi a_1 a_3)}{a_2} + \varepsilon \gamma w \right), \\ R_D^* = \frac{\lambda}{\mu a_1 (a_3 a_4 - \sigma w)} \left( \frac{(1 - \varepsilon) (\delta_1 (\sigma \phi a_1 + \alpha \gamma a_4 + \eta a_1 a_4))}{a_2} \right. \\ \left. + \frac{(1 - \varepsilon) (w \delta_2 (\alpha \gamma + \eta a_1) + \phi \delta_2 a_1 a_3)}{a_2} + \varepsilon \gamma (w \delta_2 + \delta_1 a_4) \right), \\ R^* = \frac{\lambda \psi}{\mu a_1} \left( \varepsilon + \frac{\alpha}{a_2} (1 - \varepsilon) \right). \end{array} \right.$$

- **Positivité du point d'équilibre :** Pour garantir que le point  $E^*$  est biologiquement pertinent, il est nécessaire de montrer que toutes ses composantes sont positives. En effet, tous les termes de (4.16) sont des expressions fractionnaires où les numérateurs et dénominateurs sont strictement positifs sous les conditions du modèle. Ainsi, nous avons  $E^* > 0$ , ce qui assure que le point d'équilibre est bien défini dans l'ensemble des états admissibles.
- **Stabilité globale du point d'équilibre :** Pour analyser la stabilité du point d'équilibre  $E^*$ , nous déterminons les valeurs propres de la matrice  $A$ , qui sont les solutions de l'équation caractéristique :

$$\det(A - \lambda I) = 0. \quad (4.16)$$

Les valeurs propres de  $A$  sont données par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_1 = -a_2, \\ \lambda_2 = -\mu, \\ \lambda_3 = -\mu, \\ \lambda_4 = -a_1, \\ \lambda_5 = -\frac{1}{2} \left( (a_3 + a_4) - \sqrt{(a_3 - a_4)^2 + 4\sigma w} \right), \\ \lambda_6 = -\frac{1}{2} \left( (a_3 + a_4) + \sqrt{(a_3 - a_4)^2 + 4\sigma w} \right). \end{array} \right. \quad (4.17)$$

Nous observons que toutes les valeurs propres sont réelles et vérifient  $\lambda_i < 0$  pour tout  $i$ . Par conséquent, le point d'équilibre  $E^*$  est globalement asymptotiquement stable.

■

### 4.3.2 Analyse du modèle fractionnaire

#### Existence et unicité des solutions

Nous établissons ici que le système (4.2) admet une solution unique en le reformulant sous la forme d'un problème de Cauchy :

$${}^C\mathcal{D}^\nu \Psi(t) = A\Psi(t) + B, \quad (4.18)$$

avec la condition initiale :

$$\Psi(t_0) = \Psi_0,$$

où :

$$\Psi(t) = \begin{pmatrix} I_{C_a}(t) \\ I_{C_{un}}(t) \\ I_D(t) \\ I_{D_C}(t) \\ R_D(t) \\ R(t) \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} -a_1 & \alpha^\nu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -a_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \gamma^\nu & \eta^\nu & -a_3 & \sigma^\nu & 0 & 0 \\ 0 & \phi^\nu & w^\nu & -a_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_1^\nu & \delta_2^\nu & -\mu^\nu & 0 \\ \psi^\nu & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu^\nu \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} \varepsilon\beta^\nu N_e \\ (1-\varepsilon)\beta^\nu N_e \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

#### Théorème 7

Le problème de Cauchy (4.18) admet une unique solution positive.

**Preuve.** L'existence et l'unicité des solutions pour les systèmes de cette forme ont été étudiées dans [17]. Nous rappelons ici le théorème garantissant ces propriétés :

#### Théorème 8

Soient  $0 < \alpha \leq 1$ ,  $(t_0, t_f) \subset \mathbb{R}$ , et  $U$  un ensemble ouvert connexe de  $\mathbb{R}^{n+1}$ . Considérons  $\mathbb{D} = (t_0, t_f) \times U$  et supposons que  $(t_0, \Psi_0) \in \mathbb{D}$ . Si les matrices  $\mathbf{A}(t)$  et  $\mathbf{B}(t)$  sont continues sur  $[t_0, t_f]$ , alors l'équation fractionnaire :

$$\Psi^{(\alpha)} = \mathbf{A}(t)\Psi + \mathbf{B}(t)$$

admet une solution unique  $\Psi(t)$  qui est continue sur  $(t_0, t_f)$  et satisfait les conditions :

$$\Psi(t_0) = \Psi_0,$$

$$\lim_{t \rightarrow t_0^+} (t - t_0)^{1-\alpha} \Psi(t) < \infty,$$

$$\left( I_{t_0^+}^{1-\alpha} \Psi \right) (t_0^+) < \infty.$$

Comme le système fractionnaire (4.18) satisfait les hypothèses du théorème, nous en déduisons qu'il admet une solution unique. Pour plus de détails, voir [17] et [60]. De plus, étant donné que  $A$  est une matrice de Metzler et que  $B \geq 0$ , le système (4.18) est positif. ■

## Points d'équilibre

### Théorème 9

Le système (4.18) admet un unique point d'équilibre endémique

$$E^{**} = (I_{C_a}^{**}, I_{C_{un}}^{**}, I_D^{**}, I_{D_C}^{**}, R_D^{**}, R^{**})^\top,$$

où ses composantes sont données par :

$$I_{C_a}^{**} = \frac{\beta^v N_e}{a_1} \left( \varepsilon + \frac{\alpha^v}{a_2} (1 - \varepsilon) \right), \quad (4.19)$$

$$I_{C_{un}}^{**} = \frac{\beta^v N_e}{a_2} (1 - \varepsilon), \quad (4.20)$$

$$I_D^{**} = \frac{\beta^v N_e}{a_1 (a_3 a_4 - \sigma^v w^v)} \left( \frac{(1 - \varepsilon) (\sigma^v \phi^v a_1 + \alpha^v \gamma^v a_4 + \eta^v a_1 a_4)}{a_2} + \varepsilon \gamma^v a_4 \right), \quad (4.21)$$

$$I_{D_C}^{**} = \frac{\beta^v N_e}{a_1 (a_3 a_4 - \sigma^v w^v)} \left( \frac{(1 - \varepsilon) (\alpha^v \gamma^v w^v + w^v \eta^v a_1 + \phi^v a_1 a_3)}{a_2} + \varepsilon \gamma^v w^v \right), \quad (4.22)$$

$$R_D^{**} = \frac{\beta^v N_e}{\mu^v a_1 (a_3 a_4 - \sigma^v w^v)} \left( \frac{(1 - \varepsilon) (\delta_1^v (\sigma^v \phi^v a_1 + \alpha^v \gamma^v a_4 + \eta^v a_1 a_4))}{a_2} + \frac{(1 - \varepsilon) (w^v \delta_2^v (\alpha^v \gamma^v + \eta^v a_1) + \phi^v \delta_2^v a_1 a_3)}{a_2} + \varepsilon \gamma^v (w^v \delta_2^v + \delta_1^v a_4) \right), \quad (4.23)$$

$$R^{**} = \frac{\beta^v N_e \Psi^v}{\mu^v a_1} \left( \varepsilon + \frac{\alpha^v}{a_2} (1 - \varepsilon) \right). \quad (4.24)$$

De plus,  $E^{**}$  est positif et globalement stable.

**Preuve.** La détermination du point d'équilibre et la démonstration de sa positivité pour le modèle fractionnaire suivent la même démarche que pour le modèle classique.

— **Détermination du point d'équilibre :** Le point d'équilibre est obtenu en résolvant l'équation :

$$AE^{**} + B = 0. \quad (4.25)$$

Comme A est une matrice inversible, la solution unique est donnée par :

$$E^{**} = -A^{-1}B. \quad (4.26)$$

— **Positivité du point d'équilibre :** La positivité de  $E^{**}$  est garantie si :

$$A^{-1}B \geq 0.$$

Puisque A est une matrice de Metzler et que B est un vecteur positif, il en résulte que toutes les composantes de  $E^{**}$  sont positives.

Ainsi, la preuve suit exactement les mêmes étapes que pour le modèle classique.

- **Stabilité globale de  $E^{**}$**  : La stabilité est assurée en analysant les valeurs propres de la matrice A, données par :

$$\begin{cases} \lambda_1 = -a_2, \\ \lambda_2 = \lambda_3 = -\mu^v, \\ \lambda_4 = -a_1, \\ \lambda_5 = -\frac{1}{2} \left( (a_4 + a_3) - \sqrt{(a_3 - a_4)^2 + 4\sigma^v w^v} \right), \\ \lambda_6 = -\frac{1}{2} \left( a_3 + a_4 + \sqrt{(a_3 - a_4)^2 + 4\sigma^v w^v} \right). \end{cases} \quad (4.27)$$

Toutes ces valeurs propres sont négatives, ce qui garantit que  $E^{**}$  est globalement stable.

■

# Chapitre 5

## Simulation numérique des modèles présentés

Ce chapitre présente une étude numérique des modèles épidémiologiques introduits dans les chapitres 3 et 4. Les simulations ont pour objectif de compléter l'analyse théorique en illustrant le comportement des solutions pour différentes configurations de paramètres.

### 1 Simulation numérique du premier modèle

Dans cette section, nous validons numériquement le modèle présenté dans le chapitre 03 (3.1), en utilisant le solveur MATLAB `ode45`. Nous commençons par vérifier les résultats théoriques concernant les points d'équilibre  $E_0$  et  $E_1$ , puis nous simulons l'ensemble du modèle pour évaluer l'impact des paramètres de stérilisation du matériel infecté et de la prise en charge sur l'évolution de la population humaine.

#### 5.1.1 Confirmation numérique des résultats théoriques du modèle

Nous vérifions la stabilité des points d'équilibre  $E_0$  et  $E_1$  par simulations numériques. La confirmation du premier point  $E_0$  sera abordée en premier, suivie de celle du point  $E_1$ , dont la stabilité a été confirmée uniquement numériquement en raison de contraintes techniques.

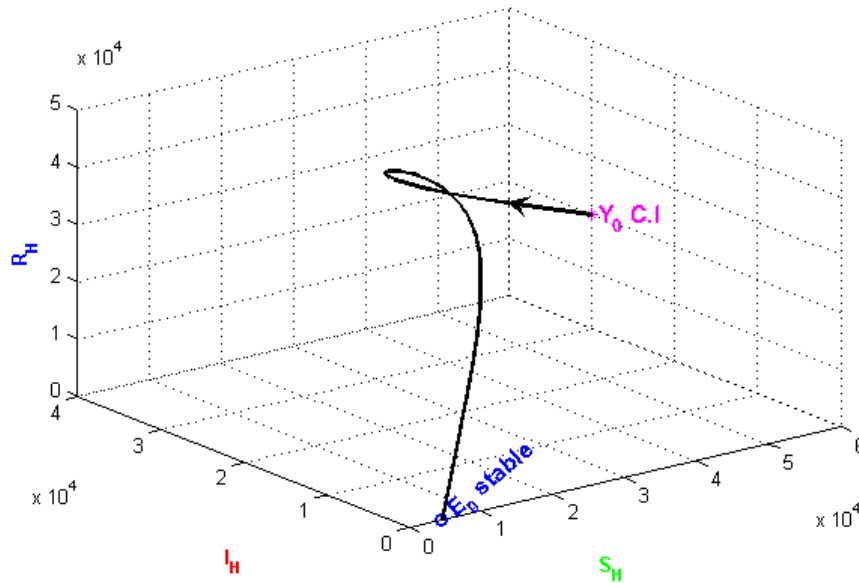
##### 1 Stabilité du point d'équilibre $E_0$

Le premier point d'équilibre  $E_0$  représente une situation où la population infectée est nulle. Pour confirmer ce point, nous avons utilisé les paramètres du tableau (5.1), qui garantissent son existence et sa stabilité. En vérifiant la condition  $R_0 = 0.6923 < 1$ , nous confirmons la stabilité de  $E_0$ .

Point d'équilibre	$E_0 = (4496, 0, 0, 30000, 0)$ $E_1 = (9284, -824, -3787, 31507, -1507)$									
Paramètre	$\lambda_H$	$\beta$	$\mu_H$	$\lambda$	$\lambda_M$	$\tau$	$\alpha$	$k$	$\theta$	
Valeur	230	0.5253	0.05116	0.235	1500	0.011	0.122	0.05	0.4	

TABLEAU 5.1: Paramètres vérifiant la stabilité de  $E_0$ .

La figure (5.1) montre la convergence du système vers  $E_0$  pour ces paramètres, ce qui valide les résultats théoriques.


 FIGURE 5.1: Convergence du système vers  $E_0$ .

## 2 Confirmation du deuxième point d'équilibre $E_1$

Le deuxième point d'équilibre  $E_1$  correspond à une situation où la population infectée est plus significative. La confirmation de ce point a été effectuée numériquement pour les conditions d'existence et de stabilité, la stabilité étant vérifiée par le calcul des valeurs propres de la matrice jacobienne du système, en utilisant les paramètres du tableau (5.2).

Point d'équilibre	$E_0 = (4496, 0, 0, 30000, 0)$									
	$E_1 = (2146, 811, 1364, 22696, 7304)$									
Paramètre	$\lambda_H$	$\beta$	$\mu_H$	$\lambda$	$\lambda_M$	$\tau$	$\alpha$	$k$	$\theta$	
Valeur	230	0.23	0.05116	0.086	1500	0.011	0.6	0.05	0.3	

 TABLEAU 5.2: Paramètres vérifiant la stabilité de  $E_1$ .

Pour  $E_1$ ,  $R_0 = 1.6313 > 1$ , ce qui confirme l'existence du point. Les valeurs propres obtenues sont :

$$\begin{cases} vp_1 = -0.5924, \\ vp_2 = -0.0512, \\ vp_3 = -0.0628 + 0.0616i, \\ vp_4 = -0.0628 - 0.0616i. \end{cases}$$

Ces valeurs ayant toutes une partie réelle négative assurent la stabilité asymptotique de  $E_1$ . La figure (5.2) montre la convergence du système vers ce point d'équilibre.

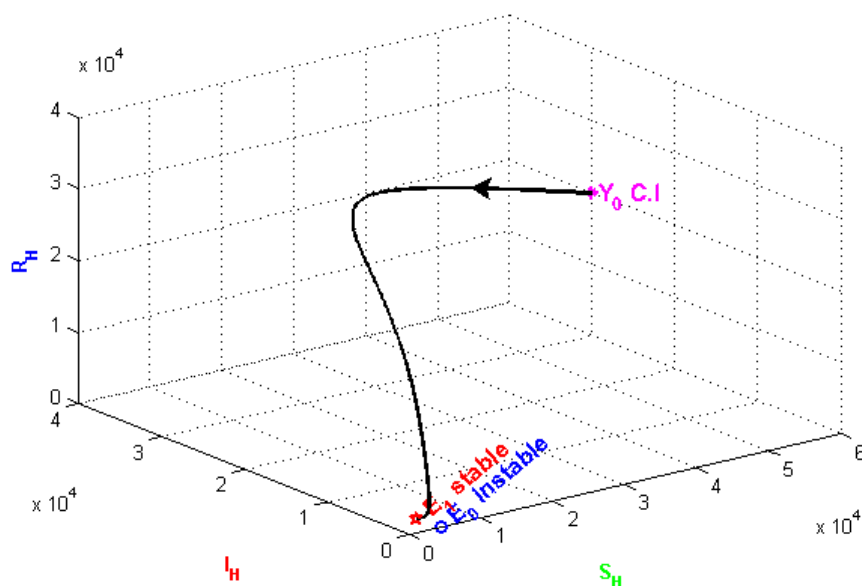


FIGURE 5.2: La convergence du système vers  $E_1$ .

### 5.1.2 Simulation numérique

Dans cette sous-section, nous effectuons des simulations numériques du modèle SIR-MI pour étudier l'impact de la stérilisation et du taux de prise en charge sur la dynamique de la population humaine. Les paramètres utilisés sont présentés dans le tableau (5.3).

Le Temps		20 ans							
C.I	$S_H$	$I_H$	$R_H$	$M_S$	$M_I$				
Valeur	60000	30000	20000	10000	20000				
Paramètre	$\lambda_H$	$\beta$	$\mu_H$	$\lambda$	$\lambda_M$	$\tau$	$\alpha$	$k$	$\theta$
Valeur	230	0.072-0.6	0.01-0.05116	0.006-0.235	1500	0.011	0.1-0.6	0.05	0.17-0.8

TABEAU 5.3: Les variations des valeurs estimées des données biologiques .

#### L'impact du stérilisation de matériel sur l'évolution de la maladie

Dans cette sous-section, nous analysons l'effet du paramètre de stérilisation pour différentes valeurs de  $\theta = 0.2, 0.5, 0.8$ . La figure (5.3) montre que la stérilisation réduit le nombre d'infections. Cela suggère qu'un meilleur respect des règles d'hygiène, des recommandations de désinfection du matériel médical réutilisable, ainsi que l'utilisation de matériel à usage unique, pourraient contribuer à éliminer presque complètement les infections.

#### L'impact du paramètre $\lambda$ sur le passage de $I_H$ à $R_H$

Dans cette sous-section, nous examinons l'impact de différentes valeurs de  $\lambda = 0.04, 0.2, 0.6$  sur la gestion des patients infectés et guéris, comme le montre la figure (5.4). L'objectif est de démontrer que, bien que les patients guéris du VHC, ils ne sont pas protégés contre une nouvelle infection. Une stratégie thérapeutique optimisée pourrait améliorer leur qualité de vie.

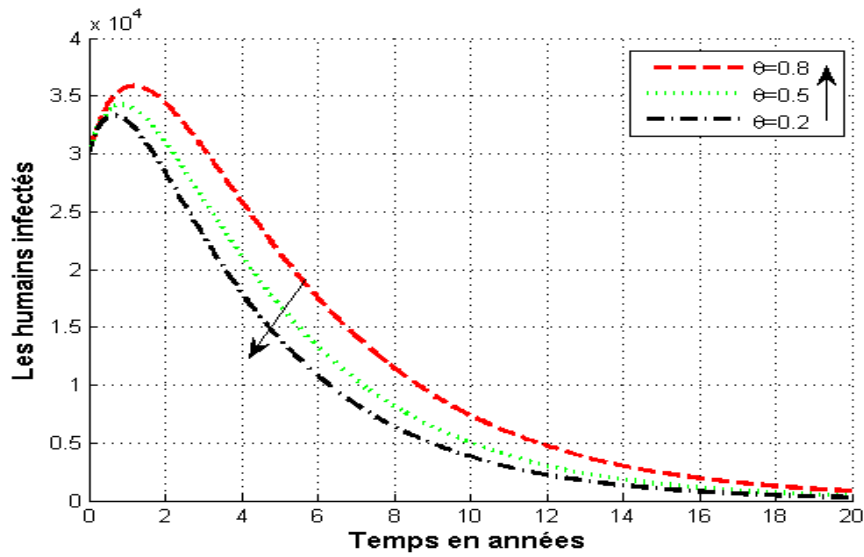


FIGURE 5.3: Évolution de sous-population humaine  $I_H$  pour différentes valeurs de  $\theta = 0.2, 0.5, 0.8$ , dans une population totale où  $N_H = 110000$  et  $N_M = 30000$ .

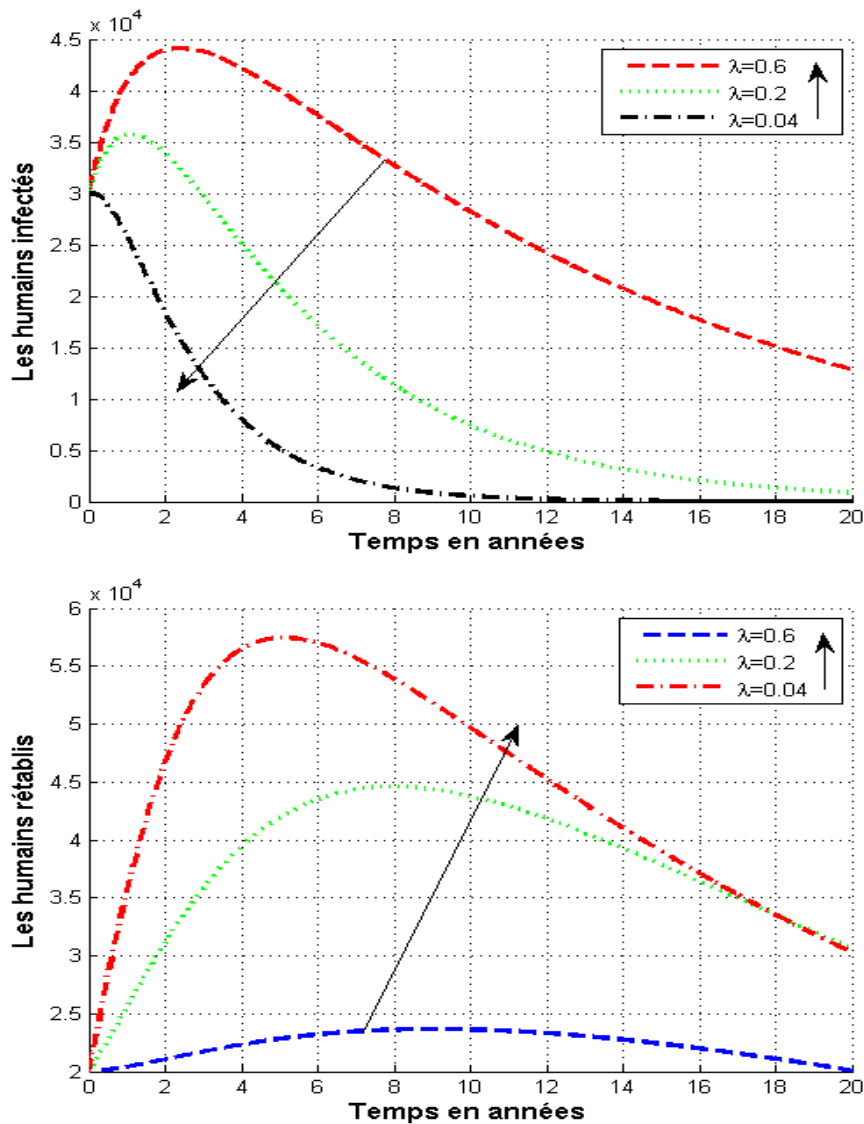


FIGURE 5.4: Évolution des sous-populations humaines  $I_H$  et  $R_H$  pour différentes valeurs de  $\lambda = 0.04, 0.2, 0.6$ , dans une population totale où  $N_H = 110000$  et  $N_M = 30000$ .

## 2 Simulation numérique du deuxième modèle

Cette section présente la simulation numérique du modèle (4.2) en utilisant les différences finies non standard (NSFD) adaptées aux dérivées fractionnaires selon [52]. Nous abordons l'analyse de sensibilité, l'étude de la convergence du système vers l'état d'équilibre pour différentes valeurs de l'ordre fractionnaire  $\nu$ , ainsi que l'impact des paramètres de sensibilisation ( $\epsilon, \alpha$ ) sur l'amélioration du point d'équilibre.

Les simulations de l'ensemble de cette section sont réalisées en fixant les conditions initiales suivantes :

$$I_{C_a} = 210\,000, \quad I_{C_{un}} = 90\,000, \quad I_D = 72\,000, \quad I_{DC} = 7\,200, \quad R_D = 100, \quad \text{et} \quad R = 1\,000.$$

Les paramètres du modèle jouent un rôle fondamental dans la compréhension de la dynamique de l'infection par le VHC, notamment en ce qui concerne la sensibilisation des individus infectés, la survenue de complications et les effets des traitements. Leur choix conditionne la fiabilité des simulations. Les valeurs utilisées sont issues en grande partie de données réelles, en particulier du contexte égyptien, reconnu pour ses efforts de dépistage et de traitement à grande échelle.

Certains paramètres ont été extraits de la littérature scientifique, tandis que d'autres sont estimés en l'absence de données précises. Le tableau 5.4 résume l'ensemble des paramètres utilisés, en précisant leur valeur annuelle et leur source.

TABLEAU 5.4: Paramètres du modèle et leurs valeurs

Paramètre	Valeur (an)	Source
$\lambda$	4900	[49], [114]
$\beta$	0.7	Estimé
$N_e$	7000	Estimé
$\epsilon$	0,5	Estimé [118]
$\mu$	0,006	[71]
$\tau_1$	0,0076	[49]
$\tau_2$	0,1022	Estimé
$\tau_3$	0,05	[21]
$\alpha$	[0,2–0,95]	Estimé
$\gamma$	0,005	Estimé
$\psi$	4,13	[49]
$\eta$	0,1	Estimé
$\phi$	0,01	Estimé
$\sigma$	0,08	[21]
$\delta_1$	4,13	[89]
$\delta_2$	4,13	Estimé similaire à $\delta_1$
$w$	0,66	[21]

### 5.2.1 Analyse de sensibilité

Dans cette section, nous analysons l'effet des variations des paramètres sur le point d'équilibre  $E^{**}$  du modèle proposé (4.2). L'objectif est d'identifier les paramètres les plus sensibles qui influencent la convergence du système vers son équilibre. Pour cela, des indices de sensibilité sont calculés afin d'évaluer l'impact relatif de chaque paramètre sur les composantes de  $E^{**}$ .

Considérons le vecteur des variables à l'équilibre :

$$E^{**} = \left( I_{C_a}^{**}, I_{C_{un}}^{**}, I_D^{**}, I_{D_C}^{**}, R_D^{**}, R^{**} \right)^T,$$

aussi bien que le vecteur des paramètres :

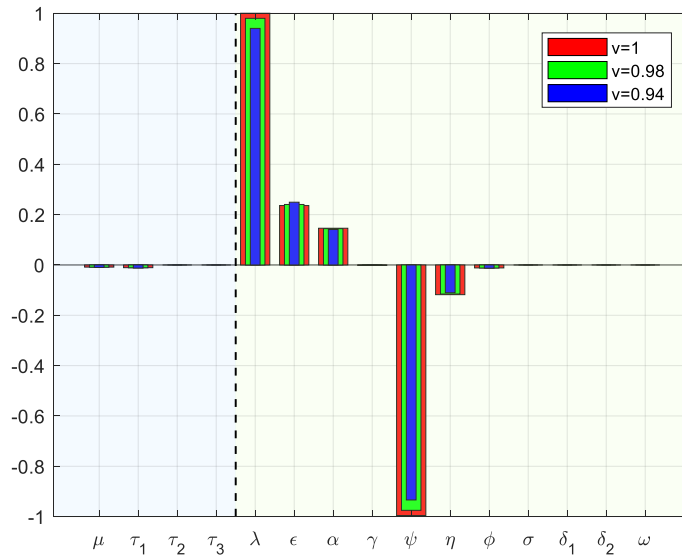
$$P = (\mu, \tau_1, \tau_2, \tau_3, \lambda, \varepsilon, \alpha, \gamma, \psi, \eta, \phi, \sigma, \delta_1, \delta_2, w)^T.$$

Les indices de sensibilité normalisés sont définis par :

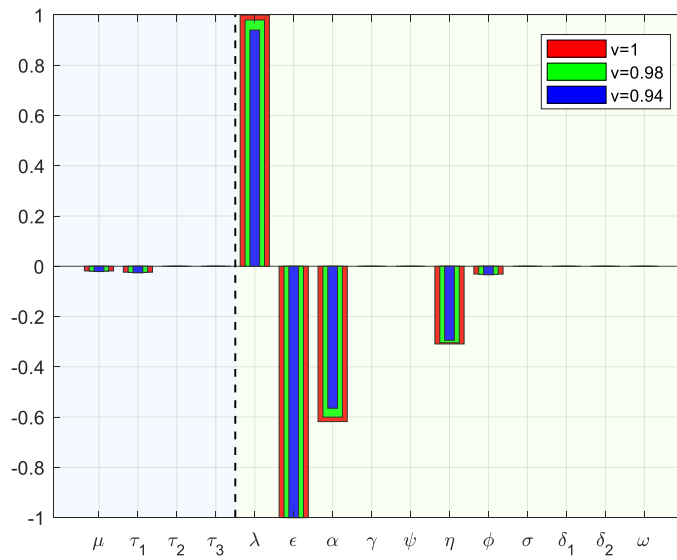
$$S(E_i^{**}, P_j, v) = \frac{P_j}{E_i^{**}} \cdot \frac{\partial E_i^{**}}{\partial P_j}, \quad i = 1, \dots, 6, \quad j = 1, \dots, 15.$$

Les indices de sensibilité sont significativement influencés par l'ordre des dérivées fractionnaires,  $v$ . Les figures (5.5a à 5.5c) illustrent les indices calculés dans des conditions d'équilibre, à l'aide des valeurs des paramètres listées dans le tableau (5.4). Afin d'examiner en profondeur le modèle et d'intégrer les effets mémoire, différentes valeurs de  $v$  sont prises en compte. Chaque figure est divisée en deux sections : la partie gauche représente les paramètres non contrôlés, tels que la mortalité naturelle, qui ne sont pas affectés par les interventions, tandis que la partie droite se concentre sur les paramètres contrôlés. Les paramètres contrôlés sont associés à la sensibilisation et à la connaissance de l'hépatite C, qui jouent un rôle essentiel dans la stratégie d'élimination. L'identification du VHC par le dépistage et les tests est essentielle pour que les patients adoptent des changements de mode de vie appropriés et initient un traitement.

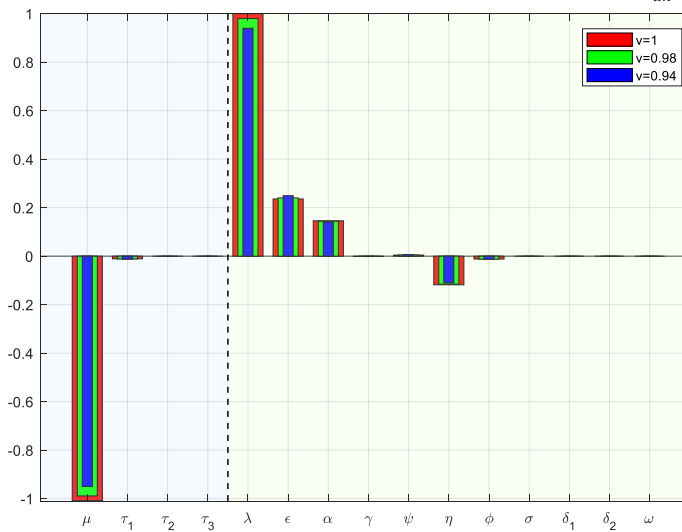
Notre étude examine également la prévalence du diabète au sein de la population atteinte d'une infection chronique par le VHC et comment la sensibilisation à l'infection par le VHC peut réduire le diabète en tant que complication. D'après la figure (5.6a), l'indice  $\eta$  a un effet positif sur la population de personnes infectées présentant un diagnostic de diabète (sans complications). En revanche, les paramètres  $\varepsilon$ ,  $\alpha$  et  $\delta_1$  ont un impact négatif sur la population  $I_D^{**}$ . Cela indique qu'une sensibilisation accrue, représentée par  $\varepsilon$  et  $\alpha$ , peut réduire significativement la prévalence du diabète dans cette population. De même, pour la population  $I_{D_C}^{**}$  représentée à la figure (5.6b), la sensibilisation et les connaissances sur l'infection par le VHC, représentées par  $\varepsilon$  et  $\alpha$ , ont un impact négatif important (environ  $-1$  pour  $\varepsilon$  et  $-0.5$  pour  $\alpha$ ). Cela suggère que l'expansion des programmes de dépistage et de diagnostic réduira davantage la prévalence du diabète dans cette population.



(a) Indices de sensibilité pour la sous-population  $I_{Ca}^{**}$ .

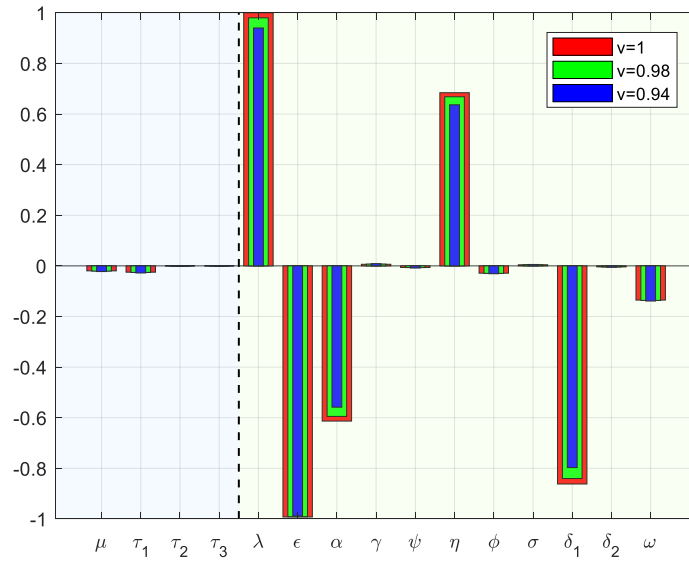


(b) Indices de sensibilité pour la sous-population  $I_{Cun}^{**}$ .

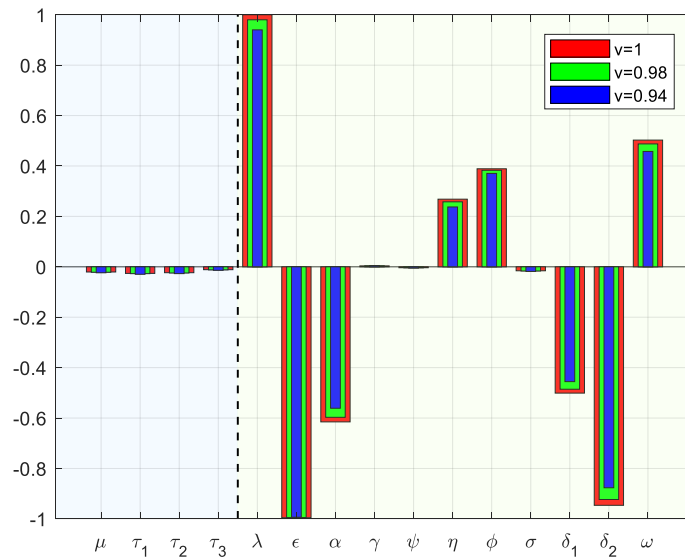


(c) Indices de sensibilité pour la sous-population  $R^{**}$ .

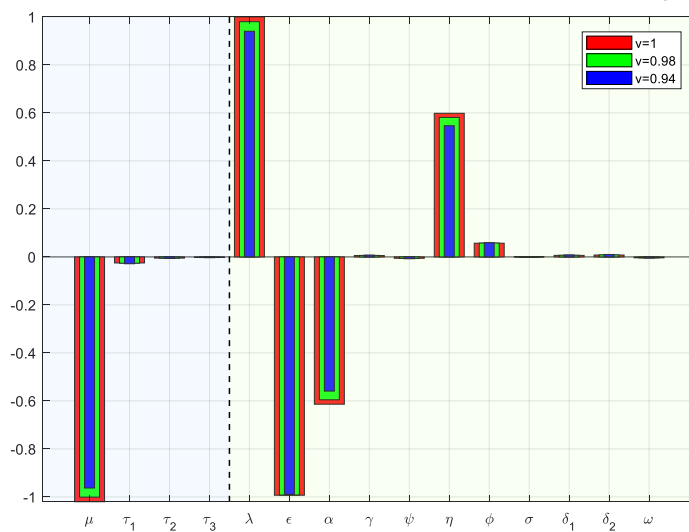
FIGURE 5.5: Indices de sensibilité pour les sous-populations  $I_{Ca}^{**}$ ,  $I_{Cun}^{**}$  et  $R^{**}$ .



(a) Indices de sensibilité pour la sous-population  $I_D^{**}$ .



(b) Indices de sensibilité pour la sous-population  $I_{D_C}^{**}$ .



(c) Indices de sensibilité pour la sous-population  $R_D^{**}$ .

FIGURE 5.6: Indices de sensibilité pour les sous-populations  $I_D^{**}$ ,  $I_{D_C}^{**}$  et  $R_D^{**}$ .

### 5.2.2 Convergence numérique du système vers l'équilibre

Dans cette sous-section, nous analysons la convergence du système vers un état d'équilibre. La figure 5.7 illustre la dynamique des populations non diabétiques, tandis que la figure 5.8 présente celles ayant développé un diabète suite à une infection chronique par le VHC. Les résultats révèlent que toutes les sous-populations tendent vers l'équilibre au fil du temps. Le modèle fractionnaire présente une convergence plus lente que son homologue classique basé sur des équations différentielles ordinaires. Plus précisément, le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre augmente à mesure que l'ordre fractionnaire  $\nu$  diminue. Les valeurs considérées sont  $\nu = 0,98, 0,94$  et  $1$ , où  $\nu = 1$  correspond au cas classique. Ce comportement est attribué à l'effet mémoire inhérent à la dérivée fractionnaire de Caputo, qui ralentit l'évolution du système pour les valeurs plus faibles de  $\nu$ . Par conséquent, le système décroît vers l'équilibre à un taux proportionnel à  $t^{-\nu}$ , ce qui est cohérent avec les résultats de [79, 52]. Cela souligne le rôle important de l'ordre fractionnaire  $\nu$  dans la régulation du taux de convergence du système.

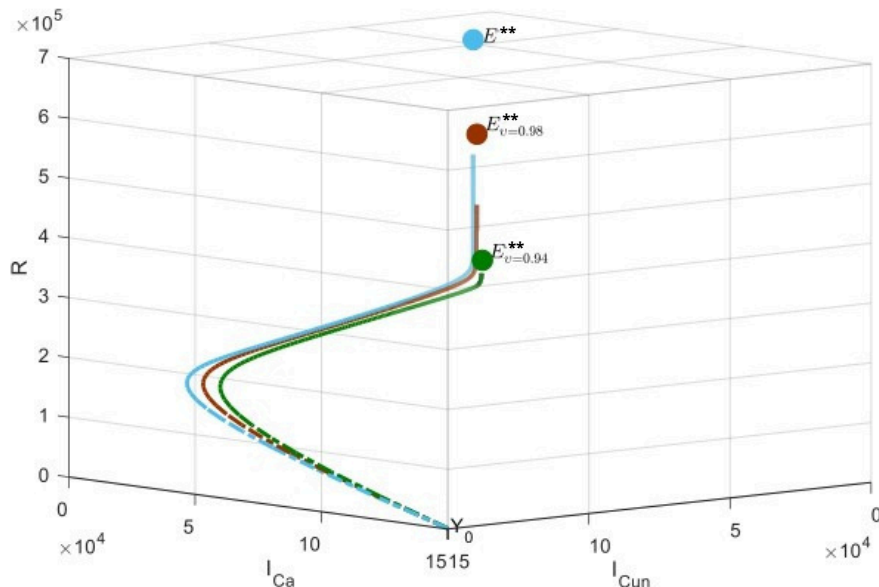


FIGURE 5.7: Convergence des sous-populations non diabétiques  $I_{Ca}$ ,  $I_{Cun}$  et  $R$  vers l'équilibre  $E^{**}$ .

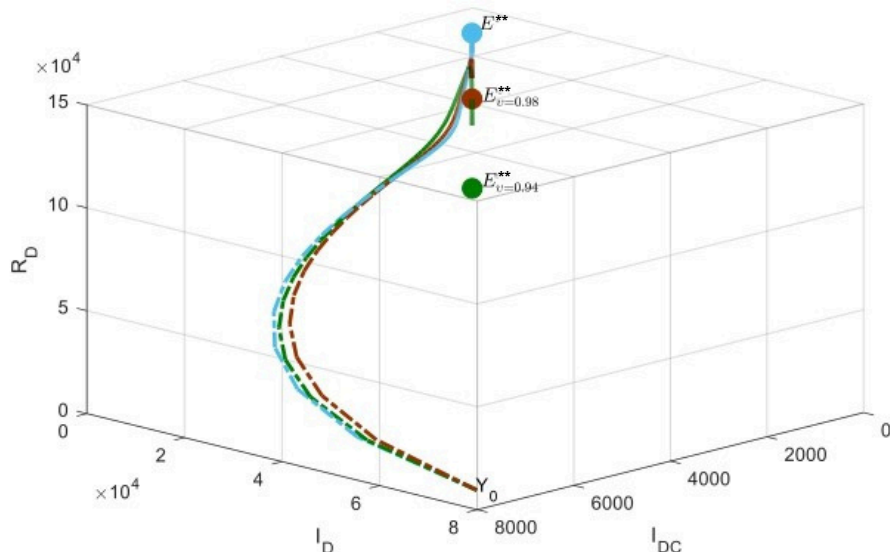


FIGURE 5.8: Convergence des sous-populations diabétiques  $I_D$ ,  $I_{DC}$  et  $R_D$  vers l'équilibre  $E^{**}$ .

### 5.2.3 L'impact de la sensibilisation sur l'amélioration de l'état d'équilibre

Cette sous-section explore comment les campagnes de sensibilisation influencent la prévalence du diabète chez les personnes infectées par le VHC. L'Égypte a fait d'importants progrès dans la lutte contre le VHC en adoptant la stratégie 2030 de l'OMS pour l'élimination du VHC. Cette stratégie vise à diagnostiquer 90 % des personnes infectées et à traiter 80 % des patients éligibles. L'introduction des antiviraux à action directe (AAD), très efficaces et bien tolérés, a transformé le traitement du VHC, avec des taux de guérison pouvant atteindre 95 % et des effets secondaires minimes. Ces progrès ont permis de traiter efficacement le VHC et de réduire considérablement ses complications, dont le diabète. En mettant l'accent sur les campagnes de sensibilisation, l'Égypte a fait des avancées remarquables dans le diagnostic et le traitement du VHC, en ligne avec les objectifs mondiaux de l'OMS.

Dans notre modèle, nous supposons que les personnes informées de leur infection par le VHC reçoivent un traitement, ce qui reflète la mise en œuvre réussie de programmes de dépistage et de traitement de masse en Égypte. Le paramètre  $\epsilon$  indique la proportion de personnes informées de leur infection, tandis que  $\alpha$  représente le taux de diffusion de la sensibilisation grâce aux interventions de santé publique. Ces paramètres nous permettent d'évaluer l'influence de la sensibilisation sur la prévalence du diabète chez les populations affectées par le VHC chronique. Les résultats de simulation correspondants sont présentés dans les figures 5.9–5.14.

Les simulations montrent qu'une augmentation de la proportion de porteurs conscients  $\epsilon$  et du taux de sensibilisation  $\alpha$  entraîne une hausse du nombre d'infections chroniques conscientes  $I_{C_a}^{**}$ , ce qui favorise une augmentation des cas de guérison  $R^{**}$ . Cela met en évidence les effets positifs des efforts de sensibilisation et de traitement.

En parallèle, l'augmentation de ces paramètres réduit le nombre d'infections chroniques non conscientes  $I_{C_{un}}^{**}$ , ce qui conduit à une diminution des cas de diabète associés  $I_{D_c}^{**}$ , des formes sévères  $I_{D_{sc}}^{**}$ , ainsi que des cas de diabète chronique guérie de VHC  $R_D^{**}$ .

Ces tendances illustrent les conséquences d'une sensibilisation insuffisante, qui favorise le nombre de cas non diagnostiqués et accélère la progression vers des stades plus graves de la maladie.

Globalement, l'analyse d'équilibre met en évidence l'influence cruciale de la sensibilisation, modélisée par  $\epsilon$  et  $\alpha$ , sur la réduction de la prévalence du diabète chez les personnes infectées par le VHC. Notamment, une sensibilisation accrue correspond à des valeurs plus faibles de  $I_D^{**}$  et  $I_{D_c}^{**}$ , démontrant son rôle dans la prévention de l'aggravation de la maladie.

La sensibilisation peut être efficacement renforcée par des initiatives de santé publique telles que des programmes de dépistage, des campagnes d'information, des actions médiatiques, des messages ciblés et un soutien aux changements de comportement et de mode de vie. Mises en œuvre systématiquement, ces stratégies améliorent le diagnostic précoce, réduisent le taux de cas non détectés et, in fine, conduisent à de meilleurs résultats de santé pour les personnes atteintes du VHC et de ses complications.

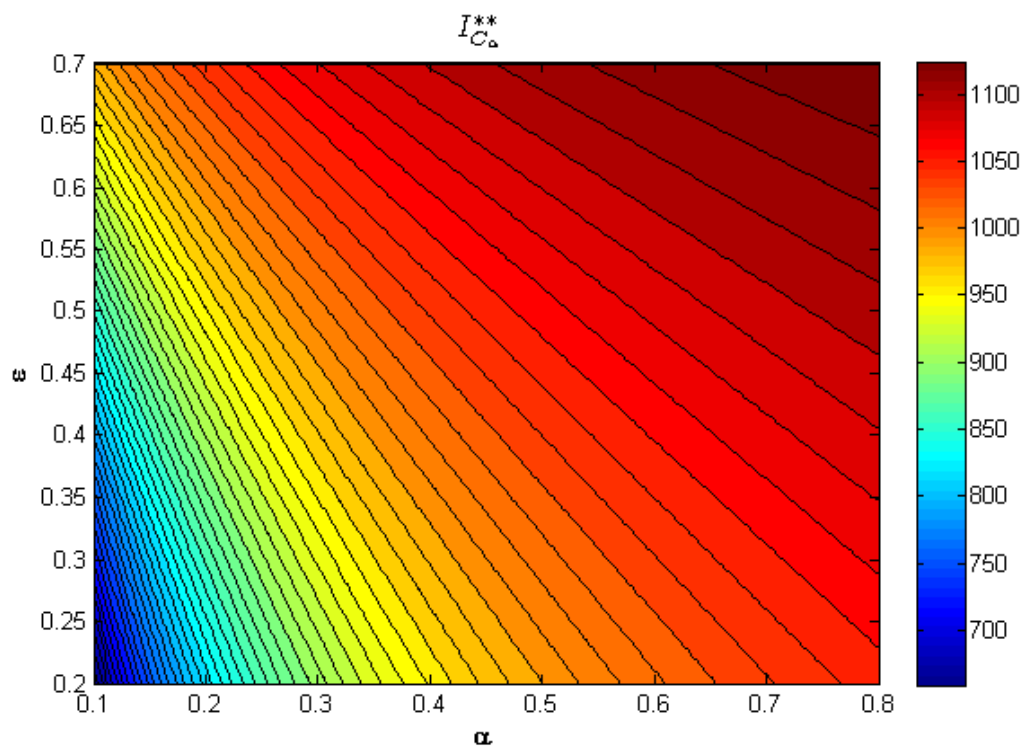


FIGURE 5.9: Valeurs d'équilibre pour  $I_{C_a}^{**}$  en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\omega$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille  $N = 380300$ .

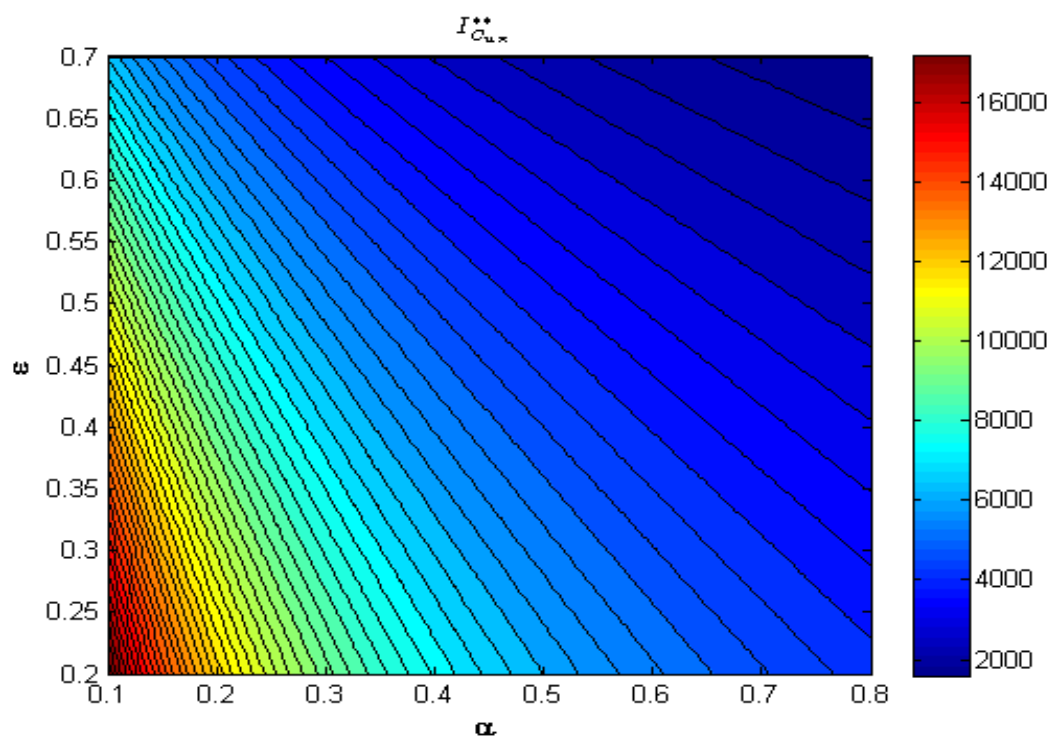


FIGURE 5.10: Valeurs d'équilibre pour  $I_{C_{un}}^{**}$  en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\omega$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille  $N = 380300$ .

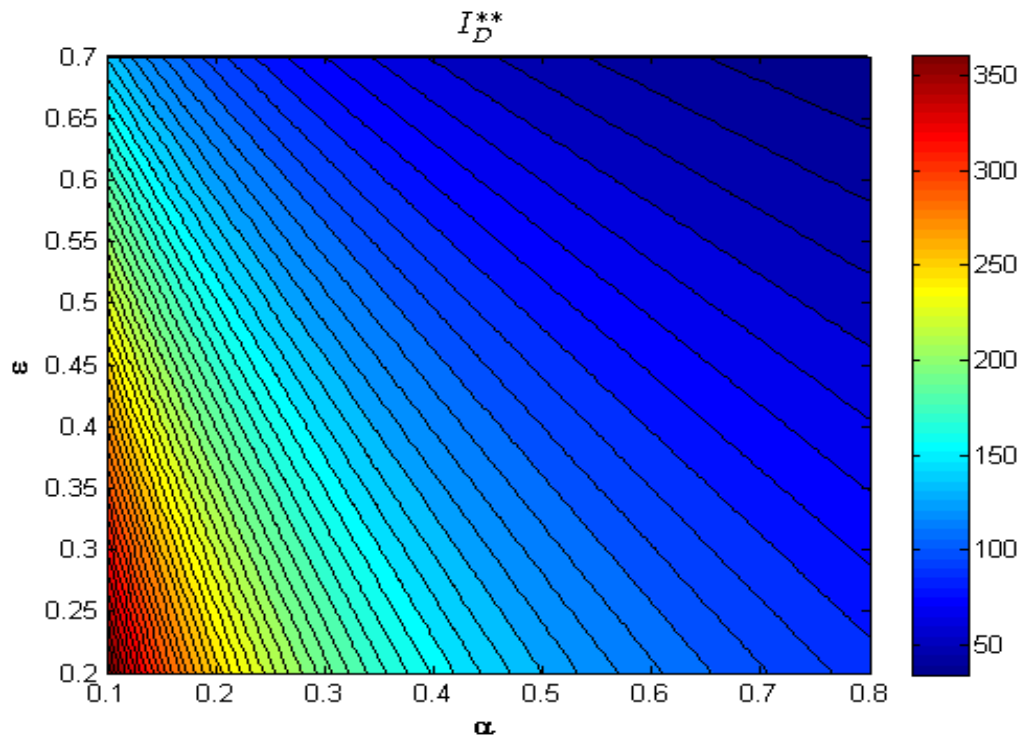


FIGURE 5.11: Valeurs d'équilibre pour  $I_D^{**}$  en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille  $N = 380300$ .

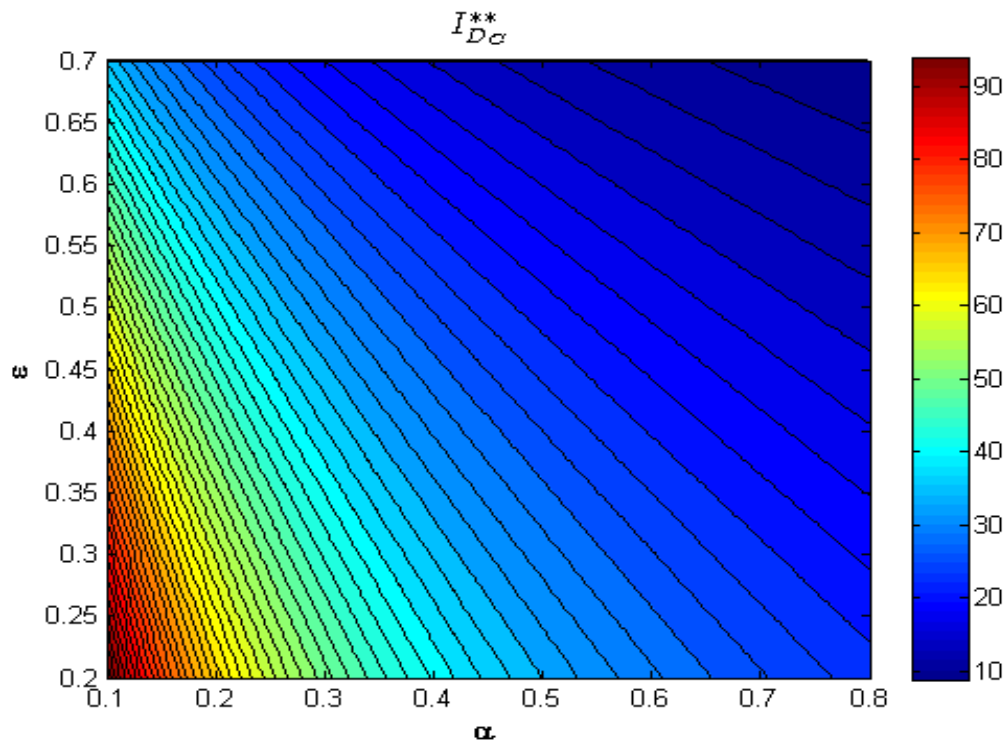


FIGURE 5.12: Valeurs d'équilibre pour  $I_{Dc}^{**}$  en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille  $N = 380300$ .

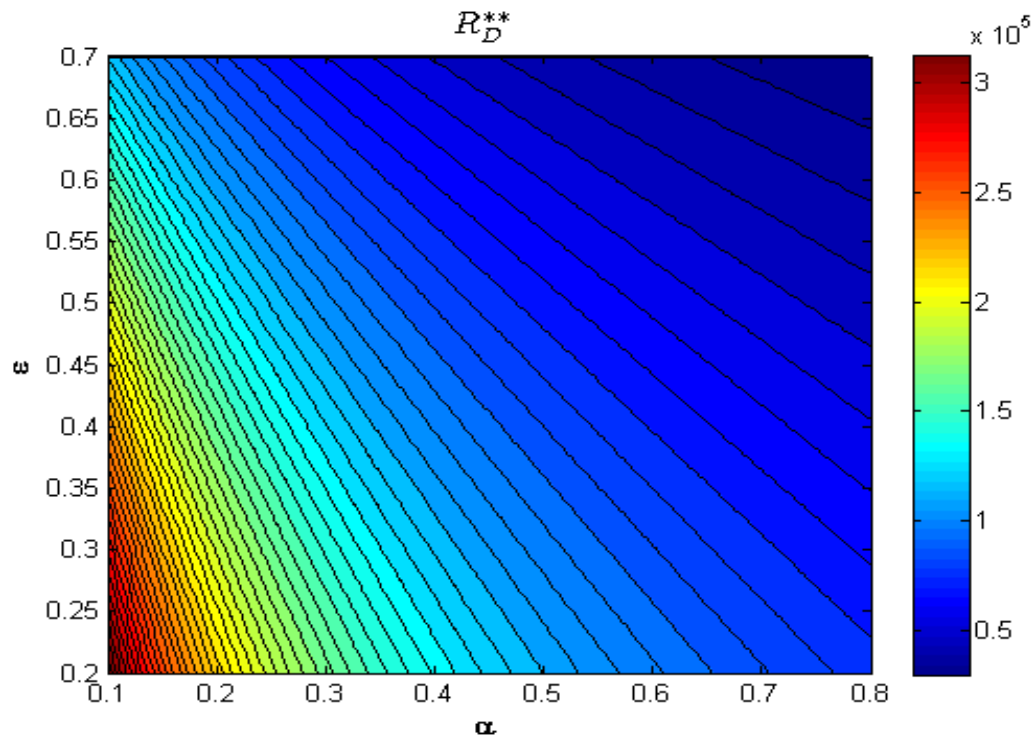


FIGURE 5.13: Valeurs d'équilibre pour  $R_D^{**}$  en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille  $N = 380300$ .

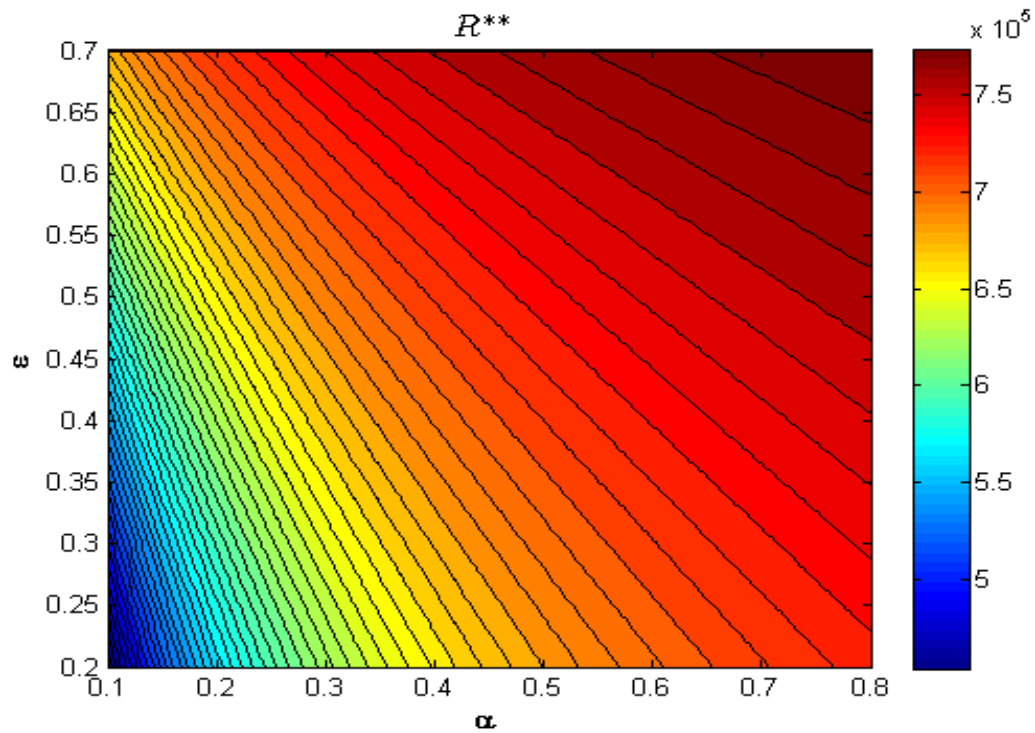


FIGURE 5.14: Valeurs d'équilibre pour  $R^{**}$  en fonction de la proportion de porteurs conscients du VHC ( $\epsilon$ ) et du taux de sensibilisation ( $\alpha$ ) dans une population totale de taille  $N = 380300$ .

# Conclusion

Cette thèse a étudié l'interaction entre le diabète et l'hépatite C à travers la modélisation mathématique. Deux modèles ont été développés : l'un analysant l'impact des mesures de stérilisation sur la transmission du VHC, l'autre décrivant l'évolution du diabète chez les patients infectés, en intégrant des dérivées fractionnaires de Caputo pour mieux représenter les effets de mémoire.

L'analyse mathématique a démontré l'existence et l'unicité des solutions ainsi que la stabilité des points d'équilibre. Les simulations numériques ont permis d'évaluer l'impact des paramètres du modèle et des stratégies de contrôle sur la progression des deux maladies.

Les résultats obtenus soulignent l'importance de mesures de prévention adaptées pour limiter la progression du diabète chez les patients atteints du VHC. Cette étude ouvre la voie à des recherches futures combinant modélisation et données épidémiologiques afin d'optimiser les stratégies de santé publique.

# Bibliographie

- [1] **ABBVIEpro.** L'essentiel sur l'hépatite c, le dépistage et l'évolution de la prise en charge. <https://www.abbviepro.com/fr/fr/virologie/virologie-hepatologie/pathologies-et-environnement/l-hepatite-c/evolution-de-la-prise-en-charge.html>, 2024. 5, 19
- [2] **Abdelkebir, K. and Attalah, S.** Les marqueurs biologiques des complications du diabète sucré. *Université Frères Mentouri-Constantine 1, Thèse*, 2017. 21
- [3] **Abdelrazec, A., Bélair, J., Shan, C. and Zhu, H.** Modeling the spread and control of dengue with limited public health resources. *Mathematical biosciences*, 271 :136–145, 2016. 29
- [4] **Afridi, M. H., Khan, M. N., Khan, A. M., Abbass, M., Khan, M. K., Gul, W. and Zaib, S.** Association of chronic hepatitis c in type 2 diabetes mellitus patients in hmc hospital peshawar. *American Journal of Health, Medicine and Nursing Practice*, 7(6) :1–7, 2022. 11
- [5] **Ainea, N., Massawe, E. S. and Makinde, O. D.** Modelling the effect of treatment and infected immigrants on the spread of hepatitis c virus disease with acute and chronic stages. *American Journal of Computational and Applied Mathematics*, 2(1) :10–20, 2012. 28
- [6] **Akinsola, V. O. and Oluyo, T. O.** Mathematical model of the complications and control of diabetes mellitus. *International Journal of Mathematics and Computer Applications Research (UMCAR)*, 4(5) :1–14, 2014. 37
- [7] **Alavi, M., Law, M. G., Valerio, H., Grebely, J., Amin, J., Hajarizadeh, B., Selvey, C., George, J. and Dore, G. J.** Declining hepatitis c virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in new south wales, australia. *Journal of hepatology*, 71(2) :281–288, 2019. 19, 59
- [8] **Alzahrani, N.** Hepatitis c virus, insulin resistance, and diabetes : A review. *Microbiology and immunology*, 66(10) :453–459, 2022. 14
- [9] **Andima, R. N., Mutuku, W. N., Farai, N., Awuor, K. and Oke, A. S.** Mathematical modelling of diabetes under a constrained hospitalisation resources. *Open Access Library Journal*, 9(10) :1–14, 2022. 39
- [10] **Andres, J., Barros, M., Arutunian, M. and Zhao, H.** Treatment of hepatitis c virus and long-term effect on glycemic control. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 26(6) :775–781, 2020. 11, 17, 24, 59
- [11] **Antonelli, A., Ferrari, S. M., Giuggioli, D., Di Domenicantonio, A., Ruffilli, I., Corrado, A., Fabiani, S., Marchi, S., Ferri, C., Ferrannini, E. and al.** Hepatitis c virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 5(5) :586, 2014. 20, 20, 23, 41
- [12] **Anusha, S. and Athithan, S.** Mathematical modelling co-existence of diabetes and covid-19 : Deterministic and stochastic approach. 2021. 41

- [13] **Bailey, J. R., Barnes, E. and Cox, A. L.** Approaches, progress, and challenges to hepatitis c vaccine development. *Gastroenterology*, 156(2) :418–430, 2019. 19
- [14] **Benali Cherif.** Lutte contre l'hépatite c : Campagne de dépistage à alger. Le guide de la médecine et de la santé au Maghreb, El Moudjahid. 42
- [15] **Bernard, S., Nuiro, S. P. and Pietrus, A.** Diabetes, complications and limit cycles. *Applied Mathematics E-Notes*, 15 :197–206, 2015. 37
- [16] **Bhunu, C. P. and Mushayabasa, S.** Modelling the transmission dynamics of hiv/aids and hepatitis c virus co-infection. *HIV & AIDS Review*, 12(2) :37–42, 2013. 41
- [17] **Bonilla, B., Rivero, M. and Trujillo, J. J.** On systems of linear fractional differential equations with constant coefficients. *Applied Mathematics and Computation*, 187(1) :68–78, 2007. 67, 67
- [18] **Boutayeb, A. and Chetouani, A.** A population model of diabetes and pre-diabetes. *International Journal of Computer Mathematics*, 84(1) :57–66, 2007. 36, 37, 37
- [19] **Boutayeb, A. and Twizell, E. H.** An age structured model for complications of diabetes mellitus in morocco. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 12(1) :77–87, 2004. 37
- [20] **Boutayeb, A., Chetouani, A., Achouyab, A. and Twizell, E. H.** A non-linear population model of diabetes mellitus. *Journal of Applied Mathematics and computing*, 21 :127–139, 2006. 37, 37
- [21] **Boutayeb, A., Twizell, E. H., Achouayb, K. and Chetouani, A.** A mathematical model for the burden of diabetes and its complications. *Biomedical engineering online*, 3 :1–8, 2004. 36, 36, 37, 37, 74, 74, 74
- [22] **Bouya, S., Allahyari, J., Hesaraki, M., Koochakzai, M. and Maleknejad, A.** The importance of health literacy in patients with chronic kidney disease : A literature review. *La Prensa Médica Argentina*, 104 :1000321, 2018. 14
- [23] **Carvalho, A. R. M. and Pinto, C. M. A.** A coinfection model for hiv and hcv. *Biosystems*, 124 :46–60, 2014. 41
- [24] **CDC.** What is Diabetes ? <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>, September 2023. 20, 20, 20, 20, 20
- [25] **CDC.** What is Hepatitis C - FAQ | CDC. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm>, October 2023. 11, 15, 15, 16, 17, 19
- [26] **Chen, S. L. and Morgan, T. R.** The natural history of hepatitis c virus (hcv) infection. *International journal of medical sciences*, 3(2) :47, 2006. 15, 17, 17
- [27] **Chen, Y., Ji, H., Shao, J., Jia, Y., Bao, Q., Zhu, J., Zhang, L. and Shen, Y.** Different hepatitis c virus infection statuses show a significant risk of developing type 2 diabetes mellitus : a network meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 65 :1940–1950, 2020. 22, 58
- [28] **Ciardullo, S., Mantovani, A., Ciaccio, A., Carbone, M., Invernizzi, P. and Perseghin, G.** Hepatitis c virus infection and diabetes : A complex bidirectional relationship. *Diabetes research and clinical practice*, 187 :109870, 2022. 14
- [29] **Costa, A., Pires, M., Resque, R. and Almeida, S.S.M.S.** Mathematical modeling of the infectious diseases : key concepts and applications. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*, 7(5) :209, 2021. 11

- [30] **Counts, C. J. and Skordis-Worrall, J.** Recognizing the importance of chronic disease in driving healthcare expenditure in tanzania : analysis of panel data from 1991 to 2010. *Health policy and planning*, 31(4) :434–443, 2016. [14](#)
- [31] **Das, G. and Bolusani, H.** Hepatitis c virus infection and diabetes. *Practical Diabetes*, 33(4) :123–128b, 2016. [21](#)
- [32] **Das, P., Mukherjee, D. and Sarkar, A. K.** Analysis of a disease transmission model of hepatitis c. *Journal of Biological Systems*, 13(04) :331–339, 2005. [27](#)
- [33] **Daud, A. A. M., Toh, C. Q. and Saidun, S.** Development and analysis of a mathematical model for the population dynamics of diabetes mellitus during pregnancy. *Mathematical Models and Computer Simulations*, 12 :620–630, 2020. [36](#)
- [34] **Dayan, F., Ahmed, N., Bariq, A., Akgül, A., Jawaz, M., Rafiq, M. and Raza, A.** Computational study of a co-infection model of hiv/aids and hepatitis c virus models. *Scientific Reports*, 13(1) :21938, 2023. [41](#)
- [35] **Deng, X., Liang, Z., Cai, W., Li, F., Li, J., Hu, F. and Lan, Y.** Transmission networks of hepatitis c virus among hiv/hcv-coinfected patients in guangdong, china. *Virology Journal*, 19(1) :117, 2022. [15](#)
- [36] **Derouich, M. and Boutayeb, A.** The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. *Journal of biomechanics*, 35(7) :911–917, 2002. [36](#)
- [37] **Derouich, M., Boutayeb, A., Boutayeb, W. and Lamli, M.** Optimal control approach to the dynamics of a population of diabetics. *Applied mathematical sciences*, 8(56) :2773–2782, 2014. [36](#), [37](#)
- [38] **Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. and Metz, J. A. J.** On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $r_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, 28 :365–382, 1990. [49](#)
- [39] **Diethelm, K.** A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fever. *Nonlinear Dynamics*, 71 :613–619., 2013. [62](#)
- [40] **Drazilova, S., Gazda, J., Janicko, M. and Jarcuska, P.** Chronic hepatitis c association with diabetes mellitus and cardiovascular risk in the era of daa therapy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018(1) :6150861, 2018. [11](#)
- [41] **Dubey, R. S. and Goswami, P.** Mathematical model of diabetes and its complication involving fractional operator without singular kernel. *Discrete & Continuous Dynamical Systems-Series S*, 14(7), 2021. [36](#)
- [42] **Echevarria, D., Gutfraind, A., Boodram, B., Major, M., Del Valle, S., Cotler, S. J. and Dahari, H.** Mathematical modeling of hepatitis c prevalence reduction with antiviral treatment scale-up in persons who inject drugs in metropolitan chicago. *PloS one*, 10(8) :e0135901, 2015. [28](#)
- [43] **El Youssoufi, L., Kouidere, A., Kada, D., Balatif, O., Daouia, A. and Rachik, M.** On stability analysis study and strategies for optimal control of a mathematical model of hepatitis hcv with the latent state. *Mathematical modeling and computing*, 10(1) :101–118, 2023. [34](#)
- [44] **Endocrine.** Diabetes Complications. <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/diabetes-complications>, January 2022. [5](#), [20](#), [21](#)
- [45] **Falconet, H., Jego, A., Veber, A. and Calvez, V.** Modéliser la propagation d’une épidémie. *sous la direction d’Amandine Veber et Vincent Calvez. thèse*, 2015. [49](#)

- [46] **Farman, M., Akgül, A., Sultan, M., Riaz, S., Asif, H., Agarwal, P. and Hassani, M. K.** Numerical study and dynamics analysis of diabetes mellitus with co-infection of covid-19 virus by using fractal fractional operator. *Scientific Reports*, 14(1) :16489, 2024. [41](#)
- [47] **Feng, Z., Li, F., Lv, Y. and Zhang, S.** A note on cauchy-lipschitz-picard theorem. *Journal of Inequalities and Applications*, 2016 :1–6, 2016. [64](#)
- [48] **Gastaldi, G., Goossens, N., Clément, S. and Negro, F.** Current level of evidence on causal association between hepatitis c virus and type 2 diabetes : a review. *Journal of advanced research*, 8(2) :149–159, 2017. [22](#), [41](#), [58](#)
- [49] **Gomaa, A., Gomaa, M., Allam, N. and Waked, I.** Hepatitis c elimination in egypt : Story of success. *Pathogens*, 13(8) :681, 2024. [74](#), [74](#), [74](#)
- [50] **Hamidat, N., Bahri, S. M. and ABBASSA, N.** Numerical non-linear model solutions for the hepatitis c transmission between people and medical equipment using jacobi wavelets method. *Iranian Journal of Numerical Analysis and Optimization*, 13(4, IN PROGRESS, All articles are final and fully citable.) :646–671, 2023. [42](#)
- [51] **Hammerstad, S. S., Grock, S. F., Lee, H. J., Hasham, A., Sundaram, N. and Tomer, Y.** Diabetes and hepatitis c : a two-way association. *Frontiers in endocrinology*, 6 :134, 2015. [14](#), [14](#), [41](#)
- [52] **Hamou Maamar, M., Ehrhardt, M. and Tabharit, L.** A nonstandard finite difference scheme for a time-fractional model of zika virus transmission. 2022. [74](#), [78](#)
- [53] **Henriot, P.** Modélisation de la transmission du virus de l'hépatite c en milieu hospitalier : De l'évaluation au contrôle, application au contexte égyptien. *HESAM Université, Thèse*, 2023. [25](#), [25](#)
- [54] **Hum, J., Jou, J. H., Green, P. K., Berry, K., Lundblad, J., Hettinger, B. D., Chang, M. and Ioannou, G. N.** Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis c virus. *Diabetes care*, 40(9) :1173–1180, 2017. [24](#)
- [55] **Hutchinson, S. J., Valerio, H., McDonald, S. A., Yeung, A., Pollock, K., Smith, S., Barclay, S., Dillon, J. F., Fox, R., Bramley, P. and al.** Population impact of direct-acting antiviral treatment on new presentations of hepatitis c-related decompensated cirrhosis : a national record-linkage study. *Gut*, 69(12) :2223–2231, 2020. [19](#), [59](#)
- [56] **Imken, I., Fatmi, N. I. and Elamari, S.** A new model of the spread of covid-19 among diabetes population : a mathematical analysis and optimal control approach for intervention strategies. *Commun. Math. Biol. Neurosci.*, 2023 :Article-ID, 2023. [41](#)
- [57] **Jajarmi, A., Ghanbari, B. and Baleanu, D.** A new and efficient numerical method for the fractional modeling and optimal control of diabetes and tuberculosis co-existence. *Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 29(9), 2019. [11](#), [41](#)
- [58] **Jan, M. N., Zaman, G., Ali, N., Ahmad, I. and Shah, Z.** Optimal control application to the epidemiology of hbv and hcv co-infection. *International Journal of Biomathematics*, 15(03) :2150101, 2022. [41](#)
- [59] **Jang, T. Y., Huang, C. F., Chang, T. S. and al.** Impact of hcv eradication by directly acting antivirals on glycemic indices in chronic hepatitis c patients-a nationwide taiwan hcv registry. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2024. [59](#)
- [60] **Kaczorek, T.** Positive linear systems with different fractional orders. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences. Technical Sciences*, 58(3) :453–458, 2010. [67](#)

- [61] **Khan, M. K., Saad, M. and Ullah, R.** A concise review on hepatitis c virus infection-associated type 2 diabetes mellitus and its impact on anti-hcv therapy. 2021. [11, 21](#)
- [62] **Khondaker, F., Nayeem, J. and Podder, N.** Mathematical study on co-infection of diabetes mellitus and hiv. *IOSR Journal of Mathematics (IOSR-JM)*, 16(6) :PP 01–07, 2020. [41](#)
- [63] **Kilbas, A. A., Srivastava, H. M. and Trujillo, J. J.** *Theory and applications of fractional differential equations*, volume 204. elsevier, 2006. [62](#)
- [64] **Kizito, M., Nampala, H and Ariho, P.** Mathematical modelling of tuberculosis and hepatitis c coinfection dynamics with no intervention. *Journal of Mathematics*, 2024(1) :5521979, 2024. [41](#)
- [65] **Kouidere, A., Balatif, O., Ferjouchia, H., Boutayeb, A. and Rachik, M.** Optimal control strategy for a discrete time to the dynamics of a population of diabetics with highlighting the impact of living environment. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, 2019(1) :6342169, 2019. [38, 39](#)
- [66] **Kouidere, A., Labzai, A., Ferjouchia, H., Balatif, O. and Rachik, M.** A new mathematical modeling with optimal control strategy for the dynamics of population of diabetics and its complications with effect of behavioral factors. *Journal of Applied Mathematics*, 2020(1) :1943410, 2020. [36, 39](#)
- [67] **Kouidere, A., Labzai, A., Khajji, B., Ferjouchia, H., Balatif, O., Boutayeb, A. and Rachik, M.** Optimal control strategy with multi-delay in state and control variables of a discrete mathematical modeling for the dynamics of diabetic population. *Commun. Math. Biol. Neurosci.*, 2020 :Article-ID, 2020. [36](#)
- [68] **Le virus de l'hépatite C.** Le virus de l'hépatite C : bilan de 30 années de recherche. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-virus-de-l-hepatite-c-bilan-de-30-annees-de-recherche>. [15](#)
- [69] **López-Palau, N. E. and Olais-Govea, J. M.** Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*, 10(1) :12697, 2020. [36](#)
- [70] **Ma, R. C. W.** Epidemiology of diabetes and diabetic complications in china. *Diabetologia*, 61(6) :1249–1260, 2018. [20](#)
- [71] **Macrotrends.** Egypt death rate 1950-2024. <https://www.macrotrends.net/global-metrics/countries/EGY/egypt/death-rate>, 2024. [74](#)
- [72] **Magliano, D. J., Boyko, E. J. and al.** Idf diabetes atlas. 2022. [11, 20, 20](#)
- [73] **Malik, M., Larasati, M. and Aldila, D.** Mathematical modeling and numerical simulation of tuberculosis spread with diabetes effect. In *Journal of Physics : Conference Series*, volume 1108, page 012061. IOP Publishing, 2018. [41](#)
- [74] **Martcheva, M. and Castillo-Chavez, C.** Diseases with chronic stage in a population with varying size. *Mathematical Biosciences*, 182(1) :1–25, 2003. [27](#)
- [75] **Martin, N. K., Vickerman, P. and Hickman, M.** Mathematical modelling of hepatitis c treatment for injecting drug users. *Journal of theoretical biology*, 274(1) :58–66, 2011. [28](#)
- [76] **Martin, N. K., Vickerman, P., Foster, G. R., Hutchinson, S. J., Goldberg, D. J. and Hickman, M.** Can antiviral therapy for hepatitis c reduce the prevalence of hcv among injecting drug user populations? a modeling analysis of its prevention utility. *Journal of hepatology*, 54(6) :1137–1144, 2011. [28, 28](#)

- [77] **Martin, N. K., Vickerman, P., Grebely, J., Hellard, M., Hutchinson, S. J., Lima, V. D., Foster, G. R., Dillon, J. F., Goldberg, D. J., Dore, G. J. and al.** Hepatitis c virus treatment for prevention among people who inject drugs : modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology*, 58(5) :1598–1609, 2013. [28](#)
- [78] **Martin, N. K., Vickerman, P., Miners, A., Foster, G. R., Hutchinson, S. J., Goldberg, D. J. and Hickman, M.** Cost-effectiveness of hepatitis c virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology*, 55(1) :49–57, 2012. [28](#)
- [79] **Matignon, D.** Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. *Comput. Eng. Syst. Appl.*, 2 :963–968, 1996. [78](#)
- [80] **Mayanja, E., Luboobi, L. S., Kasozi, J. and Nsubuga, R. N.** Mathematical modelling of hiv-hcv coinfection dynamics in absence of therapy. *Computational and Mathematical methods in Medicine*, 2020(1) :2106570, 2020. [41](#)
- [81] **Medicoinfo.** Hepatitis c : Sign & symptoms, transmission, risk factors, diagnosis, complication, treatment and prevention - medicoinfo. <https://medicoinfo.org/hepatitis-c-sign-symptoms-transmission-risk-factors-diagnosis-complication-treatment-and-prevention/>. [5](#), [16](#)
- [82] **Merckmanuals.** Complications of Diabetes Mellitus - Hormonal and Metabolic Disorders. <https://www.merckmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-dm-and-disorders-of-blood-sugar-metabolism/complications-of-diabetes-mellitus>. [20](#)
- [83] **Mghani F. E.** Calcul du nombre de reproduction en épidémiologie. Université, Ain Temouchent, Belhadj Bouchaib, Mémoire de Master. [50](#), [50](#)
- [84] **Miller-Dickson, M. D., Meszaros, V. A., Almagro-Moreno, S. and Brandon Ogbunugafor, C.** Hepatitis c virus modelled as an indirectly transmitted infection highlights the centrality of injection drug equipment in disease dynamics. *Journal of the Royal Society Interface*, 16(158) :20190334, 2019. [31](#), [32](#), [42](#), [42](#), [43](#), [43](#)
- [85] **Mukhtar, N. A., Ness, E. M., Jhaveri, M., Fix, O. K., Hart, M., Dale, C., Pratt, C. and Kowdley, K. V.** Epidemiologic features of a large hepatitis c cohort evaluated in a major health system in the western united states. *Annals of Hepatology*, 18(2) :360–365, 2019. [5](#), [22](#)
- [86] **Musyoki, E. M., Mutuku, W. N., Imbusi, N. M. and Omondi, E. O.** A model of tuberculosis and diabetes co-infection with optimal control. *Asian Research Journal of Mathematics*, 19(12) :80–108, 2023. [41](#)
- [87] **Negro, F.** Facts and fictions of hcv and comorbidities : steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *Journal of hepatology*, 61(1) :S69–S78, 2014. [5](#), [18](#), [23](#), [41](#), [59](#)
- [88] **Negro, F. and Esmat, G.** Extrahepatic manifestations in hepatitis c virus infection. *Journal of advanced research*, 8(2) :85, 2017. [17](#)
- [89] **Niccum, Blake A., Stine, J. G., Wynter, J. A., Kelly, V., Caldwell, S. H. and Shah, N. L.** Success of direct-acting, antiviral-based therapy for chronic hepatitis c is not affected by type 2 diabetes. *Clinical Diabetes*, 38(1) :40–46, 2020. [74](#)
- [90] **Okyere, S. and Ackora-Prah, J.** A mathematical model of transmission dynamics of sars-cov-2 (covid-19) with an underlying condition of diabetes. *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, 2022(1) :7984818, 2022. [41](#)
- [91] **OMS.** Principaux repères sur l'hépatite C. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. [11](#), [15](#), [16](#)

- [92] **OMS.** Organisation mondiale de la santé sites régionaux de l'oms. *Diabète*, 2023. 11, 20
- [93] **Ong, K. L., Stafford, L. K., McLaughlin, S. A., Boyko, E. J., Vollset, S. E., Smith, A. E., Dalton, B. E., Duprey, J., Cruz, J. A., Hagins, H. and al.** Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *The Lancet*, 402(10397) :203–234, 2023. 19, 20, 20
- [94] **Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M. and Edmonds, M.** Complications of diabetes 2017. *Journal of diabetes research*, 2018, 2018. 20
- [95] **Razavi, H., ElKhoury, A. C., Elbasha, E., Estes, C., Pasini, K., Poynard, T. and Kumar, R.** Chronic hepatitis c virus (hcv) disease burden and cost in the united states. *Hepatology*, 57(6) :2164–2170, 2013. 22
- [96] **Research Group.** Everything You Need To Know About Mathematical Modeling. <https://www.indeed.com/career-advice/career-development/mathematical-modeling>. 25
- [97] **Ricchi, P., Pistoia, L., Spasiano, A., Armari, S., Maggio, A., Campisi, S., Quota, A., Carrà, A., Righi, R., Vallone, A. and al.** Chronic hepatitis c virus infection is associated with an increased risk of diabetes mellitus in thalassemia major. *Blood*, 140(Supplement 1) :2487–2488, 2022. 41
- [98] **Romero-Gómez, M., Vilorio, M. D. M., Andrade, R., Salmerón, J., Diago, M., Fernández-Rodríguez, C. M., Corpas, R., Cruz, M., Grande, L., Vázquez, L. and al.** Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis c patients. *Gastroenterology*, 128(3) :636–641, 2005. 24
- [99] **Rumgay, H., Arnold, M., Ferlay, J., Lesi, O., Cabasag, C. J., Vignat, J., Laversanne, M., McGlynn, K. A. and Soerjomataram, I.** Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *Journal of hepatology*, 77(6) :1598–1606, 2022. 11, 11
- [100] **Seirafi, M. and Negro, F.** Hépatite cet résistance. *Rev Med Suisse*, 4 :1859–62, 2008. 23, 41
- [101] **Shen, W., Chu, Y., ur Rahman, M., Mahariq, I. and Zeb, A.** Mathematical analysis of hbv and hcv co-infection model under nonsingular fractional order derivative. *Results in Physics*, 28 :104582, 2021. 41
- [102] **Shukla, N., Angelopoulou, A. and Hodhod, R.** Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis c using mathematical modeling and simulation. *Electronics*, 11(8) :1260, 2022. 32
- [103] **Sondaz, M.** *Autour Du Théorème De Cauchy-Lipschitz. Équations Différentielles.* Éditions Cepaduès, 2017. 45
- [104] **Songtanin, B. and Nugent, K.** Burden, outcome, and comorbidities of extrahepatic manifestations in hepatitis c virus infection. *Biology*, 12(1) :23, 2022. 5, 17, 17, 18, 41, 59
- [105] **Surendran, A., Bhalla, A. and Whyte, M. B.** Improved diabetes control, allowing insulin cessation, after direct acting antiviral treatment (daat) of hepatitis c. *BMJ Case Reports CP*, 15(4) :e243491, 2022. 11
- [106] **Testbook Edu.** Descartes rule of signs : Definitions, state, proof, chart, table, uses, applications and solved examples, 2024. 57

- [107] **Tomic, D., Shaw, J. E. and Magliano, D. J.** The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(9) :525–539, 2022. [21](#)
- [108] **Tresna, S. T., Anggriani, N. and Supriatna, A. K.** Mathematical model of hcv transmission with treatment and educational effort. *Commun. Math. Biol. Neurosci.*, 2022 :Article-ID, 2022. [32](#)
- [109] **Van den Driessche, P. and Watmough, J.** Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1-2) :29–48, 2002. [49](#)
- [110] **Vickerman, P., Miners, A. and Williams, J.** Assessing the cost-effectiveness of interventions linked to needle and syringe programmes for injecting drug users : An economic modelling report. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Report published online*, 2008. [41](#)
- [111] **Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A. and al.** Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *The lancet*, 396(10258) :1204–1222, 2020. [19](#), [20](#)
- [112] **Warkad, S. D., Song, K., Pal, D. and Nimse, S. B.** Developments in the hcv screening technologies based on the detection of antigens and antibodies. *Sensors*, 19(19) :4257, 2019. [19](#)
- [113] **White, P. J. and Enright, M. C.** Mathematical models in infectious disease epidemiology. *Infectious diseases*, page 70, 2010. [11](#)
- [114] **WHO.** World health organization, hepatitis c. *World Health Organization*, 2024. [74](#)
- [115] **Widyaningsih, P., Affan, R. C. and Saputro, D. R. S.** A mathematical model for the epidemiology of diabetes mellitus with lifestyle and genetic factors. In *Journal of physics : conference series*, volume 1028, page 012110. IOP Publishing, 2018. [36](#), [37](#)
- [116] **Willeit, P., Skroblin, P., Moschen, A. R., Yin, X., Kaudewitz, D., Zampetaki, A., Barwari, T., Whitehead, M., Ramírez, C. M., Goedeke, L. and al.** Circulating microRNA-122 is associated with the risk of new-onset metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes*, 66(2) :347–357, 2017. [22](#), [58](#)
- [117] **World Health Organization. Hepatitis C.** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. [16](#), [18](#), [19](#)
- [118] **World Health Organization.** Egypt becomes the first country to achieve who validation on the path to elimination of hepatitis c. *World Health Organization*, 2023. [74](#)
- [119] **Woyesa, S. B. and Amente, K. D.** Hepatitis c virus dynamic transmission models among people who inject drugs. *Infection and Drug Resistance*, pages 1061–1068, 2023. [15](#), [15](#), [16](#)
- [120] **Yang, J., Qi, J., Wang, X., Li, X., Jin, R., Liu, B., Liu, H. and Rao, H.** The burden of hepatitis c virus in the world, china, india, and the united states from 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 11 :1041201, 2023. [19](#), [19](#), [59](#)
- [121] **Yang, Y., Tang, S., Ren, X., Zhao, H. and Guo, C.** Global stability and optimal control for a tuberculosis model with vaccination and treatment. *Discrete & Continuous Dynamical Systems-B*, 21(3) :1009, 2016. [29](#)

- [122] **Younossi, Z., Park, H., Henry, L., Adeyemi, A. and Stepanova, M.** Extrahepatic manifestations of hepatitis c : a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*, 150(7) :1599–1608, 2016. [17](#)
- [123] **Yu, M. L., Wang, C. Y., Lee, M. H. and al.** Tasl, tade, and daroc consensus for the screening and management of hepatitis c in patients with diabetes. *Journal of the Formosan Medical Association*, 122(3) :202–220, 2023. [11](#), [11](#), [58](#)
- [124] **Yuan, J. and Yang, Z.** Global dynamics of an sei model with acute and chronic stages. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 213(2) :465–476, 2008. [27](#)
- [125] **Zeiler, I., Langlands, T., Murray, J. M. and Ritter, A.** Optimal targeting of hepatitis c virus treatment among injecting drug users to those not enrolled in methadone maintenance programs. *Drug and alcohol dependence*, 110(3) :228–233, 2010. [28](#)
- [126] **Zhang, S. and Xu, X.** Dynamic analysis and optimal control for a model of hepatitis c with treatment. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 46 :14–25, 2017. [29](#), [29](#)