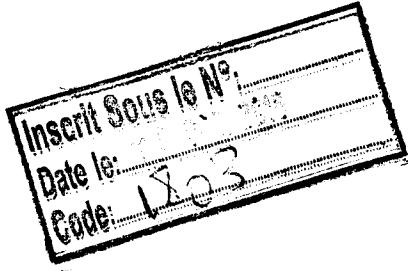


Faculté des sciences
Département de mathématique



MÉMOIRE DE MASTER

En vue de l'obtention du
Diplôme de master en mathématiques.
Option : Modélisation mathématique des systèmes complexes

Étude mathématique d'un modèle de type méta-population pour la propagation du paludisme

Présenté Par : Yacheur Souâd

Mémoire soutenu le 04 juillet devant le jury composé de :

M. M.T. Touaoula	PROFESSEUR UABB TLEMCCEN	Président
M. S.M. Bouguima	PROFESSEUR UABB TLEMCCEN	Examinateur
M. S.E-H. Miri	MCA UABB TLEMCCEN	Examinateur
M ^{me} . I.M. Mostefaoui	MCB EPST ORAN	Examinatrice
M. A. Moussaoui	PROFESSEUR UABB TLEMCCEN	Encadreur



Année universitaire 2015-2016

À mon père, ma mère, mes sœurs Latefa, Sawssen, et mon frère Ilyes, ma grand-mère,
mon cousin Adel et ma très chère famille (de France et d'Algérie), oho :)

Remerciements

Tout d'abord je remercie ALLAH tout puissant pour m'avoir donné la santé, l'intelligence et la chance d'avoir réaliser un tel travail.

Je tenais à exprimer mes très vifs remerciements à M. A. Moussaoui pour le professionnalisme dont vous avez fait preuve pour m'avoir aider à soutenir ce mémoire et pour votre patience avec moi. Je vous sais gré également de la discrétion avec laquelle vous avez réalisé ce labeur. J'ai clairement vu en vous le professionnalisme qui aimait avant tout son activité et travaillait par plaisir et non pour gonfler un égo personnel. C'est là également une très grande qualité professionnelle que je ne peux que louer.

J'adresse mes sincères remerciements, aux enseignants de département de mathématique, qui m'ont accompagnés et aidés à améliorer durant mon cursus de formation. Un très grand et spéciale remerciement pour le chef de département M. B. Mebkout, de m'avoir montré les clés du succès : avoir confiance et croire en ses capacités, et toujours tenter de se dépasser.

Je remercie les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer, et d'examiner mon travail de mémoire, tous particulièrement le président, M. Touaoula Mohamed Tarik pour ces conseils et pour ces efforts durant notre cursus de master, et j'adresse mes sincères remerciement à M. S.M. Bouguima M. Miri Sofiane et M^{me} Mostefaoui Imene Meriem pour leur temps consacré à examiner ce mémoire, et aussi d'avoir bien voulu faire partie du jury.

Il me paraît très important de remercier M. A. Iggidr (Université de Metz-France) de m'avoir accueillie, merci également pour l'effort de votre part pour ce qui c'est déroulé dans les meilleures conditions possibles. Durant ces 25 jours, j'ai eu l'occasion d'être associée à votre travail et d'acquérir de nouvelles connaissances et compétences. Celles-ci me seront fort précieuses pour la réalisation de mes projets à venir.

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignement tel que vous nous avez apporté. Merci d'avoir donner de votre temps, de nous aider au cours de cette période de notre vie, et de nous avoir accompagné dans la maîtrise de nos connaissances.

M R C

Résumé

Le but principal de ce mémoire est de développer un modèle mathématique basé sur les équations différentielles ordinaires, pour décrire la dynamique de transmission du paludisme. Dans une première partie, on présente un modèle pour un seul patch isolé, pour décrire le processus de transmission, on suppose que les semi-immuns sont des porteurs asymptomatiques de la maladie. On divise la population humaine en trois classes : susceptibles, infectés et semi-immunes¹. Pour la population des moustiques on la divise en deux classes : susceptibles et infectés. L'objet de cette partie est de donner les conditions d'existence du point d'équilibre sans maladie et de l'équilibre endémique, on démontre aussi qu'une bifurcation backward peut se produire. On explore une possibilité de contrôle de cette maladie à travers un sous-groupe spécifique.

La deuxième partie va nous aider à mieux comprendre le chapitre consacré à l'analyse mathématique d'un modèle de propagation du paludisme sur plusieurs patches, ainsi, on divise l'espace en n petites régions géographiques séparées dite patches, tel que dans chaque patch $i, i = 1, \dots, n$; on a un modèle similaire d'un patch isolé plus le déplacement des humains d'un patch à un autre, on obtient un système de $5n$ équations différentielles ordinaires.

On analyse le modèle mathématiquement, puis on étudie l'impact du mouvement des êtres humains d'une zone endémique vers une zone non-endémique sur la transmission du paludisme, enfin quelques simulations numériques ont été faites pour justifier tous les résultats théoriques obtenus.

Mots clés :

Paludisme, Nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , Nombre de reproduction type T , La bifurcation backward, Méta-population.

1. Voir la définition dans le chapitre 4.

Abstract

The main purpose of this thesis is to develop a mathematical model based on ordinary differential equations to describe the dynamics of malaria transmission. In the first part, we formulate a model for a single isolated patch to describe the transmission process, it is assumed that the semi-immune semi-immune are asymptomatic carriers of the disease. the human population is divided into three classes : susceptible, infected bringing the parasite in the form *gametocyte* and semi-immune, which also carries the parasite in the form *gametocyte* but they have no symptoms patients. For the mosquito population it is divided into two classes : susceptible and infected that carry the parasite in its form *sporozoite*. The model is analyzed by identifying reservoirs of infection, and studying the existence of disease-free equilibrium DFE, then we study the existence of endemic equilibria by using bifurcation analysis, we give a theorem when \mathcal{R}_0 crosses one for backward bifurcation. We explore the possibility of a control for malaria through a specific sub-group.

In the second part we are interested in a generalization, a metapopulation model type to study the spatial and temporal spread of malaria. Thus, we subdivide the space into n small geographical areas said patches. Such that in each patch $i, i = 1, \dots, n$; we have a similar model of an isolated patch plus the movement of humans from one patch to another, we obtain a system of $5n$ differential equations.

We analyse the model by trying to generalize the same results for a single patch. Then we proceed to the consideration of an example of malaria transmission due to human movements from a rural to urban areas, in the aim to justify all the theoretical results.

Keywords :

Malaria, Basic reproduction number \mathcal{R}_0 , Type reproduction number T , The backward bifurcation, Metapopulation.

Table des matières

Remerciements	2
Introduction générale	3
I Présentation du paludisme et les modèles mathématiques	5
1 Présentation du paludisme	6
1.1 Bref historique de la découverte du parasite du paludisme :	6
1.2 Biologie du paludisme :	6
1.2.1 Les types du <i>plasmodium</i> :	7
1.2.2 Transmission :	8
1.2.3 Symptômes :	8
1.2.4 Origine de Paludisme [] :	9
1.2.5 Répartition géographique du paludisme :	11
1.2.6 Mode et vie du vecteur moustique :	12
1.2.7 Cycle de vie du parasite :	14
1.2.8 L'immunité :	16
2 Quelques modèles mathématiques sur la malaria	16
2.1 Modèle de Ronald Ross 1911 :	18
2.2 Modèle de Macdonald en 1926 :	19
2.3 Modèle d'Anderson et May :	20
2.4 Modèle de Tumwiine et Mugisha :	21
2.5 Modèle d'Anderson, May et Gupta :	22
2.6 Modèle structuré en age d'Anderson et May :	24
3 Le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0	24
3.1 Bref historique de \mathcal{R}_0 [,] :	25
3.2 Définition :	25
3.3 Méthode de Van den Driessche et Watmough pour calculer \mathcal{R}_0 :	28
3.4 Le nombre de reproduction type T [,] :	29
3.4.1 Description de la méthode :	32
3.4.2 Généralisation :	32
3.4.3 Description de la méthode dans le cas d'une bifurcation Backward :	32
3.4.4 Le contrôle des susceptibles :	32
II Modèle du paludisme de type méta-population et stratégies de contrôle	34
4 Modèle mathématique pour un patch isolé	35

4.1	Introduction :	35
4.2	La force d'infection :	35
4.3	Formulation du modèle mathématique :	38
4.4	Existence et unicité de la solution :	40
4.5	Étude mathématique	41
4.5.1	Équilibre sans maladie DFE	41
4.5.2	La structure de la matrice de la prochaine génération :	42
4.5.3	Calcul \mathcal{R}_0	43
4.5.4	Stabilité de l'équilibre sans maladie :	43
4.5.5	Existence de bifurcation Backward	44
4.5.6	Stabilité locale de l'équilibre endémique dans le cas ou $\gamma_H = \hat{\sigma}_{HV} = 0$	50
4.6	Le nombre de reproduction type T et stratégie de contrôle :	52
4.6.1	Introduction :	52
4.6.2	Un contrôle ciblant une population spécifique :	52
4.6.3	Stratégie de contrôle :	53
4.7	Simulation numérique :	54
5	Modèle mathématique pour plusieurs patchs	55
5.1	Introduction :	55
5.2	Modèle mathématique :	55
5.2.1	Le cas de plusieurs patchs non connectés :	55
5.2.2	Le cas de plusieurs patchs connectés :	57
5.2.3	Existence et unicité de la solution :	58
5.3	Étude mathématique	61
5.3.1	l'équilibre sans maladie DFE :	61
5.3.2	La structure de la matrice de la prochaine génération :	63
5.3.3	Calcul de \mathcal{R}_0	65
5.3.4	Stabilité de l'équilibre sans maladie :	68
5.3.5	Existence de bifurcation Backward	69
5.4	Stratégie de contrôle et réservoir d'infection :	70
5.4.1	Le nombre de reproduction type T :	70
5.4.2	Stratégie de contrôle :	70
5.4.3	Condition suffisante pour qu'un patch soit un réservoir d'infection :	75
5.5	Application et simulation numérique	76
5.5.1	Mouvement d'une zone endémique vers une zone non-endémique :	76
Annexe		80
.1	Quelque théorèmes et notes mathématiques [,] :	83
.1.1	Définitions :	83
.1.2	Théorèmes, propositions et lemmes [,] :	84
.2	La structure de la matrice de next génération [] :	85
Table des figures		85
Listes des tableaux		86
Bibliographie		87

Introduction générale

Le paludisme (malaria en anglais) est une maladie parasitaire², transmise par des moustiques. Cette maladie est très dangereuse pour les populations vivant en zone d'endémie (zone intertropicale), l'est aussi pour les voyageurs. Elle tue un enfant dans le monde, toutes les 30 secondes. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), cette maladie est responsable de 300 à 500 millions de malades et de 1.5 à 2.7 millions de décès par an. Le paludisme est un réel problème de santé publique mondial [].

Les jeunes enfants, les femmes enceintes et les voyageurs non immunisés venant des régions exemptes de paludisme sont particulièrement vulnérables à la maladie lorsqu'ils sont infectés. Les femmes enceintes peuvent être sujettes à des fausses couches, pouvant même provoquer leur morts suite à la maladie, qui constitue l'un des principaux facteurs de la mortalité maternelle dans les régions d'endémie paludique.[]

Les pays touchés vont jusqu'à tenter l'éradication des moustiques femelles responsable de la maladie. De plus, la situation est très compliquer car actuellement les moustiques deviennent de plus en plus résistants aux insecticides et les parasites aux médicaments.

Pour plusieurs raisons, la lutte contre le paludisme constitue, avec la lutte contre le SIDA et la Tuberculose, un des « Objectifs Du Millénaire ». Les Nations-Unies, et le Fond Mondial est destiné à approvisionner les pays demandeurs en médicaments (Objectifs du Millénaire pour le développement Rapport 2015).

Le paludisme est une maladie évitable dont on peut guérir et les efforts supplémentaires déployés permettent de réduire considérablement la charge de la maladie à de nombreux endroits. Entre 2000 et 2015, l'incidence du paludisme a baissé de 37% à l'échelle mondiale, tandis que le taux de mortalité a reculé de 60% toutes tranches d'âge confondues et de 65% chez les enfants de moins de 5 ans. En 2015, 88% des cas de paludisme et 90% des décès dus à cette maladie sont survenus dans l'Afrique sub-saharienne [], [].

Comme la science ne détient pas encore une solution miracle pour éradiquer cette maladie, un vaccin contre le paludisme n'existe toujours pas, donc il faut chercher des moyens plus élaborés pour au moins réduire les chiffres catastrophiques de nombre de morts. Dans ce cas on peut pensé à la modélisation mathématique et son rôle dans les autres disciplines.

La modélisation mathématique consiste à utiliser les outils mathématiques, pour décrire et expliquer un comportement des phénomènes dans le monde réel. Cette dernière peut être particulièrement très utile pour approfondir des questions ou tester des idées pour des systèmes complexes, à fin de pouvoir répondre aux questions posées.

2. Maladie parasitaire : est une maladie causée par un parasite.
Un parasite est un organisme animal ou végétal qui vit aux dépens d'un autre.

Le premier exemple moderne de modélisation mathématique influençant une politique de santé publique, a été l'étude de Daniel Bernoulli³ au 18e siècle sur l'amélioration de l'espérance de vie grâce à l'inoculation contre la variole [].

En 1760, Bernoulli a réussi à trouver un modèle mathématique pour montrer que les avantages de l'inoculation dépassaient les conséquences négatives de la variole artificielle et sa propagation ultérieure [].

Ce travail, publié en 1766, a été le premier à décrire mathématiquement, en terme de force d'infection et d'espérance de vie moyenne, la proportion des individus susceptibles d'être infecté, lorsque la maladie est dans l'état d'équilibre endémique [].[].

3. Daniel Bernoulli (né à Groningue, le 8 février 1700 et mort à Bâle, le 17 mars 1782) est un médecin, physicien et mathématicien suisse. C'est le fils de Jean Bernoulli et le neveu de Jacques Bernoulli.

Première partie

Présentation du paludisme et les modèles mathématiques

■ Bref historique de la découverte du parasite du paludisme :

À l'origine on pensait que le paludisme provenait des zones marécageuses, d'où le nom du paludisme dérive du mot ancien *Palud*, marais (Malaria en Italien). Après les découvertes de Louis Pasteur montrant que la plupart des maladies étaient causées par des germes microbiens, cette hypothèse a mené à un nouveau sicle de recherche.

Le Français Alphonse Laveran¹ découvre en 1878, dans le sang de malades atteints de paludisme, un organisme microscopique particulier, qu'il nomme *hématozoaire*. Il confirme son observation chez des malades paludéens de la région romaine en 1882 et rend sa découverte publique tous ces détails et même plus sont dans [].

L'illustration de Laveran des différents stades du parasite a donné la chance aux chercheurs de mieux comprendre la biologie de cette maladie malgré qu'elle n'a pas répondu à toutes les questions posées. Les modalités de transmission du parasite par les anophèles sont d'abord proposées par Laveran, puis démontrées par le britannique Ronald Ross² en 1895. Son travail fondateur de la parasitologie moderne, largement mené sur le terrain, se poursuit avec des travaux similaires [].

C'est qu'à la fin du 19^{ème} siècle où R. Ross invente son premier modèle mathématique basé sur les équations différentielles ordinaires. R. Ross a introduit l'idée d'un seuil critique en épidémiologie, une densité crucial de moustiques en dessous de laquelle le parasite du paludisme disparaît, il en parle dans son théorème de moustiques (Théorème 10 voir annexe). Les modèles mathématiques de R. Ross ont dominé les premières dizaines d'années de lutte antipaludique.

■ Biologie du paludisme :

■ Les types du *plasmodium* :

Il existe plus de 100 différents types d'espèces de *plasmodium*, ils transmettent le paludisme à plusieurs type d'animaux. Mais seul quatre espèces de *plasmodium* infectent les

1. Le Français Alphonse Laveran (1845-1922) Médecin militaire français connu pour ses travaux sur le paludisme, Laveran étudie la médecine à Strasbourg (thèse de doctorat en 1867 : Recherches expérimentales sur la régénération des nerfs), puis il prend part à la guerre franco-allemande de 1870 (Metz). Professeur agrégé au Val-de-Grâce (1874), il est envoyé quatre ans plus tard en Algérie, à Bône, puis à Constantine. Là il observe, dans les capillaires du foie et des centres cérébro-spinaux des cadavres de paludéens, la formation d'un pigment noir. Il retrouve ce pigment dans le sang des paludéens (mélanémié), et incrimine un parasite dont il étudie l'évolution : il montre que les crises de paludisme correspondent aux différentes phases du cycle du parasite.[]

2. Voir l'annexe mathématique

humains.

Les quatre espèces du *plasmodium* sont différents sous microscope et produit des symptômes différents. Deux ou plusieurs espèces peuvent être présents dans la même zone et infecté une même personne en même temps [].

Les espèces du paludisme sont :

- *Plasmodium falciparum* : Il est distribué dans toute la ceinture tropical du globe (Amérique du sud, Afrique du sud et Asie du sud). C'est la souche la plus virulente, la plus mortelle du paludisme. Elle s'attaque aux globules rouges jeunes ou matures, ceci conduit à une fièvre tierce maligne et aussi une anémie. Elle est aussi la seule souche qui séquestre les organes vitaux, rendant inaccessible toute mesure de parasite-mie.
- *Plasmodium vivax* : sévit beaucoup en zone tropical et sub-tropical. Elle provoque des symptômes moins sévère que le *P.falciparum*, elle s'attaque aux globules rouges jeunes, ceci conduit à une fièvre tierce et peut coexister avec le *P.falciparum*.
- *Plasmodium malarie* : est beaucoup plus rare, elle peut se développer sous les tropiques comme les zones tempérées. C'est une souche dont l'infection ne produit pas des symptômes typiques du paludisme mais reste dans le sang pour une très longue période, probablement des décennies, elle n'est pas meurtrière mais peut entraîner une rechute 20 ans plus tard. Elle s'attaque aux globules rouges matures, ceci conduit à une fièvre quarte. Une personne asymptomatique du *P.malarie* peut infecter des moustiques.
- *Plasmodium ovale* : l'espèce la plus rare, on la trouve en Afrique tropicale et en Asie du sud-est. Elle s'attaque surtout aux globules rouges jeunes, ceci conduit à une fièvre tierce. Elle ne tue pas, mais peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo-infection.

Récemment les scientifiques ont découvert une nouvelle espèce, qui peut causer la malaria c'est *Plasmodium knowlesi*, il sévit en Asie du sud-est (particulièrement en Malaisie à Bornéo) ; en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques. Il est morphologiquement proche de *P.malarie*, il se différencie parmi d'autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures, responsable d'une fièvre quotidienne.

Transmission :

Le paludisme est transmis à l'homme, par l'intervention d'un moustique Anophèle femelle qui va injecter dans le sang le parasite infectant. Ces parasites ont généralement la forme de Kyste.

L'intensité de la transmission dépend des facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'humain et à l'environnement. Elle est plus intense aux endroits où les espèces de moustiques ont une durée de vie relativement longue (ce qui permet au parasite d'achever leur cycle).

Elle dépend aussi des conditions climatiques qui peuvent influencer sur la survie des moustiques (la température, l'humidité...), à beaucoup d'endroit la transmission est saisonnière

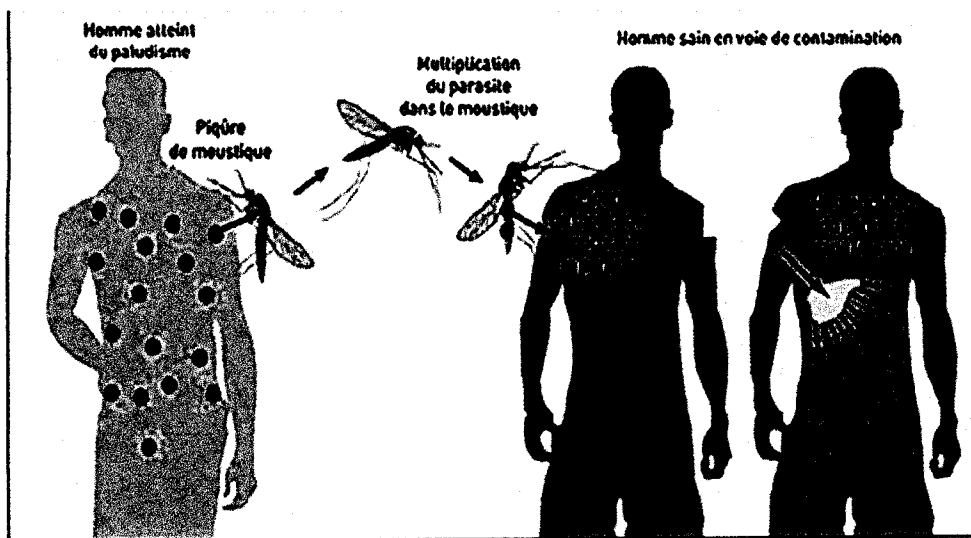


FIGURE 1.1 – Schéma explicatif du cycle de transmission

avec un pic pendant ou juste après la saison des pluies.

Un autre facteur important est l'immunité humaine, en particulier chez les adultes dans les zones de transmission modérée et intense. Une immunité se développe après des années d'exposition, mais elle ne confère jamais une protection totale, elle peut réduire le risque que l'infection cause des troubles sévères.

■ Symptômes :

Le paludisme est une affection fébrile aiguë, chez un sujet non immunisé, les symptômes apparaissent au bout de sept jour (généralement de 10 à 15 jours), après la piqûre d'une moustique infecté, Les premiers symptômes apparaissent [] :

- fièvres, maux de tête.
- frissons et des douleurs diffuses, abdominales, articulaires, musculaires.
- des troubles digestifs avec nausées, vomissements et diarrhées.

Peuvent être modéré et difficiles à attribuer au paludisme. S'il n'est pas traité dans les 24h, le paludisme à *P.falciparum* peut évoluer vers une affection sévère souvent mortelle.

Les enfants fortement atteints développent fréquemment un ou plusieurs des symptômes suivant : anémie, détresse respiratoire consécutive à une acidose métabolique ou paludisme cérébral, chez l'adulte, on peut observer fréquemment une atteinte multi-organique.

■ Origine de Paludisme [] :

Beaucoup de recherches ont été faites pour définir le réservoir de germes d'infection, ce qui a permis de mieux comprendre ce parasite mortel.

En 2009, Une équipe internationale a comparé le patrimoine génétique de ce parasite (*P.falciparum*) avec celui de *Plasmodium reichenowi*, qui infecte les *Chimpanzés*. Conclusion : le premier descend du second.

En 2010 Pour la première fois, un consortium international de chercheurs, dont une équipe de l'IRD (Institut de Recherche pour Développement) et de l'Université de Mont-



Chimpanzé

Gorille

Cercopithèque

pellier 1 montrent que le plus grand des primates le *Gorille* est à l'origine de l'infection de l'homme par *P. falciparum*, les scientifiques démontrent que les parasites du *gorille*, *P. praefalciparum* sont très proches génétiquement de ceux de l'homme.

En 2011, communication CNRS (Centre Nationale de la Recherche Scientifique) publie que l'agent de paludisme a été retrouvé chez le *Cercopithèque* un petit singe d'Afrique issu d'une lignée différente de celle du *Gorille* et du *Chimpanzé*.

■ Répartition géographique du paludisme :

La répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village []. Elle est très présente dans certaines régions du monde, comme représente la carte géographique 1.2.

% de population à risque

- 0 à 20 %
- △ 20 à 40 %
- 40 à 60 %
- 60 à 80 %
- 80 à 100 %
- Pas d'endémie
- Non concerné



© 2015 Global Malaria Mapper

FIGURE 1.2 – Carte du pourcentage de la population exposée au risque de paludisme par pays. Source []



FIGURE 1.3 – Carte du stade de contrôle de la maladie par pays. Source []

En Europe, le paludisme a été éradiqué y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les États de l'Europe de l'est et dans la partie européenne de la Turquie. En revanche, la Fédération de Russie région de Moscou est à surveiller car il y persisterait une transmission de paludisme dû à *P. vivax* espèce capable de se réimplanter temporairement dans tout le sud de l'Europe.

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne où co-existent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et de manière plus sporadique *P. malariae*. *P. vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'est. Par exemple en Afrique du Nord (Algérie) la transmission est faible essentiellement due à *P. vivax*, ainsi qu'au Cap-Vert et à l'île Maurice.

En Amérique du Nord, le paludisme a été éradiqué ; mais la transmission se poursuit en Amérique centrale (*P. vivax* essentiellement), mais les Caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut donc noter qu'il n'y a pas de paludisme dans certain départements.

En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* et au *P. vivax*.

Toute l'Asie du Sud-Est est touchée par une transmission due à *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multirésistantes à *P. vivax* et au *P. knowlesi*). Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes (sauf les villes indiennes).

La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes ; d'autres en sont totalement dépourvues.

Pour le moyen Orient, *P. falciparum* sévit sur la côte Ouest de la péninsule arabique et au Yémen. Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Jordanie, Liban, Koweït,

Qatar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres états.

A noter que l'on décrit parfois des cas de paludisme d'aéroport en lien avec l'importation de moustiques infestés dans les bagages ou les cabines des avions venant des zones d'endémies.

Mode et vie du vecteur moustique :

Il existe plus de 400 espèces de moustiques anophèles³, dont une trentaine sont des vecteurs très importants du paludisme. L'anophèle femelle pique quand elle a besoin d'absorber un repas de sang avant chaque ponte. Elle vit généralement entre deux semaines et un mois, sa durée de vie dépend des conditions climatiques, elle ne s'accouple qu'une seule fois. Après un accouplement le stock de *spermatozoïdes* déposé dans le corps de la femelle assure la fécondation de tous les œufs. Elle pond en moyenne 90 œufs une fois tous les deux à trois jours, elle ne pique qu'à partir du coucher de soleil (crépuscule à l'aube) avec un maximum d'activité entre 23h et 6h.

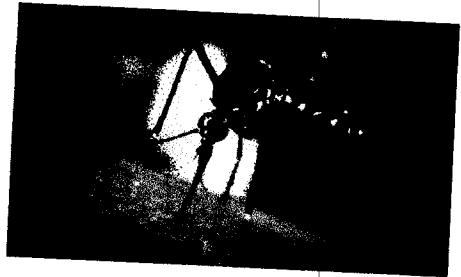


FIGURE 1.4 – Anophèle femelle

Les œufs sont pondus dans l'eau, ces œufs éclosent en larves puis deviennent des moustiques adultes, voir la figure 1.5. Les larves restent horizontalement à la surface de l'eau, et se nourrissent d'algues unicellulaires, leur évolution donnera des insectes adultes. Selon les conditions climatiques la durée du stade œuf au stade adulte peut varier entre une à trois semaines.

Remarque :
La plupart des moustiques mâles se nourrissent que de nectar de fleurs, et ne piquent jamais.

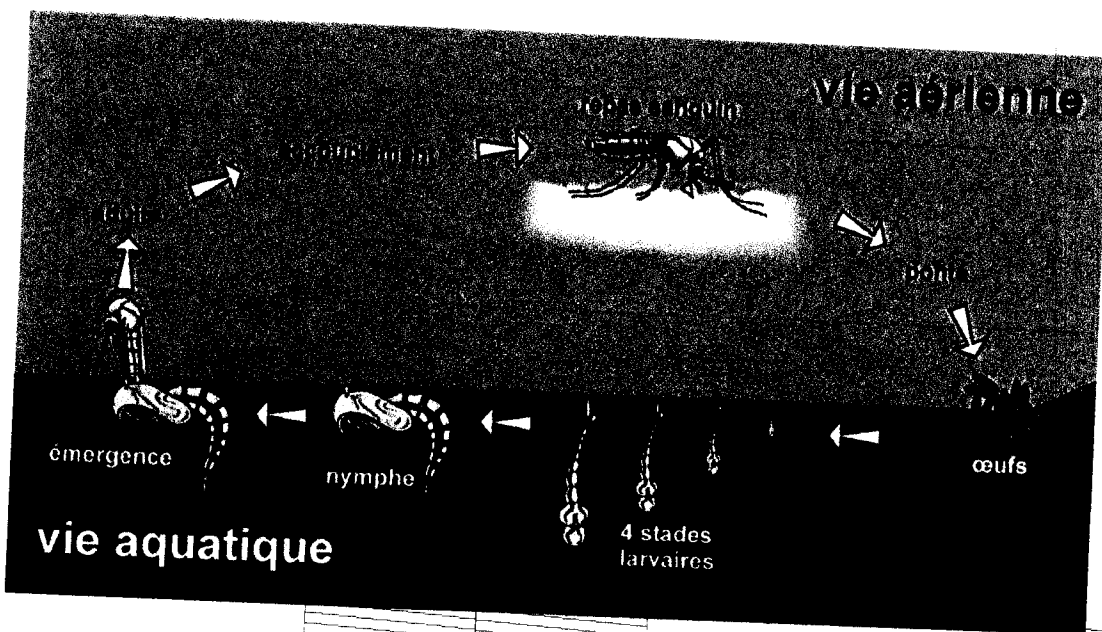


FIGURE 1.5 – cycle de vie du moustique

3. anophèle en grec *anôphelês* signifiant : inutile.

Cycle de vie du parasite :

Il existe plusieurs formes de paludisme, mais la biologie de l'agent responsable de cette maladie est généralement similaire et leur cycle de vie se déroule entre deux hôtes : la femelle d'un moustique anophèle et l'homme [,].

Les *plasmodies* changent constamment de taille, de morphologie et d'habitat, au cours de leur cycle biologique. Pour ce cycle l'homme est qu'un hôte intermédiaire, chez lequel s'effectue la multiplication asexuée. Le moustique est l'hôte définitif, chez lequel s'effectue la reproduction sexuée.

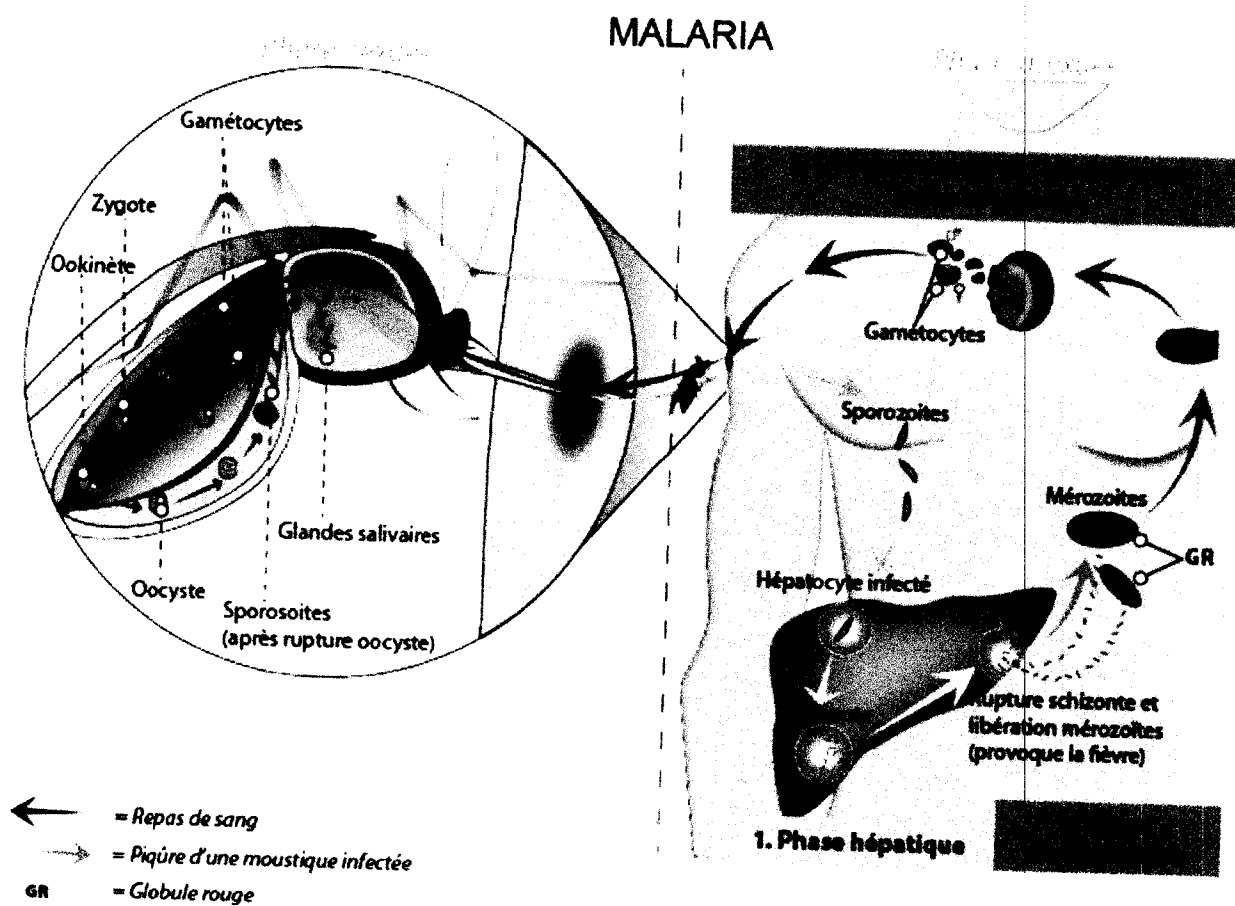


FIGURE 1.6 – Cycle de vie du parasite

Chez l'humain le parasite subit :

- 1) deux phases asexuées de multiplication distinctes appelées *shizogonie* :
 - dans les cellules du foie (phase *hépatique*).
 - dans les globules rouges dit aussi érythrocyte (phase *érythrocytaire*).
- 2) la formation de *gamétocytes*.

Chez le moustique le parasite subit :

- 1) le développement de gamètes.

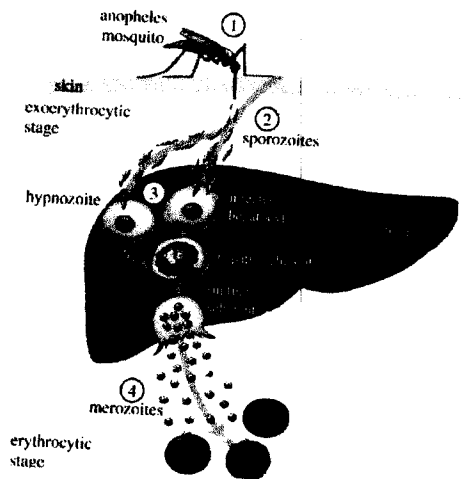
- 2) la fertilisation.
- 3) une phase asexuée de multiplication appelé *sporogonie*.
- 4) la maturation de *sporozoïtes*.

Explication de ces stades [] :

Les plasmodies pénètrent dans l'organisme humain sous forme de *sporozoïtes*. Cette forme de *sporozoïtes* du parasite est transmise du moustique à l'humain lorsque le moustique pique pour un repas de sang, quelque *sporozoïtes* sont injectés dans les vaisseaux sanguins de l'humain avec de la salive.

Ces *sporozoïtes* restent une trentaine de minutes dans le sang, durant ce temps la plus part sont détruits par le système immunitaire en particulier par les *macrophages*, et certains parviennent à atteindre les cellules du foie *hépatocytes*⁴.

A ce stade les *sporozoïtes* envahissent les cellules du foie ou ils débutent une période de reproduction asexuée durant 5 à 7 jours, (un *sporozoïte* peut engendrer de 10 milles à plus de 30 milles *mérozoïtes*); alors les *sporozoïtes* ils se nourrissent et deviennent des *schizontes*. Après 7 à 15 jours de maturation, ces *schizontes* éclatent les *hépatocytes* et libèrent des milliers de *mérozoïtes* dans le sang.



Les *mérozoïtes* passent alors du foie dans la circulation sanguine, ces *mérozoïtes* envahissent les globules rouges saines. A cette étape commence la reproduction asexuée des parasites à l'intérieur des globules rouges; le *mérozoïte* se transforme en anneau puis en *trophozoïte*,

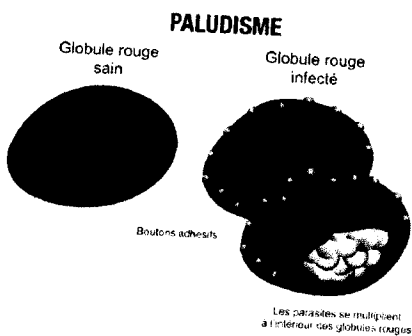


FIGURE 1.7 – Eclatement des globules rouges infectés

il donne alors naissance au *schizonte*. Celui-ci après segmentation montre une forme caractéristique de rosace, puis libère 16 à 32 *mérozoïtes* (pour *P. falciparum*) qui infectent alors d'autres cellules entre autres globules rouges, l'ensemble de ce cycle dure généralement entre 31h à 48h.

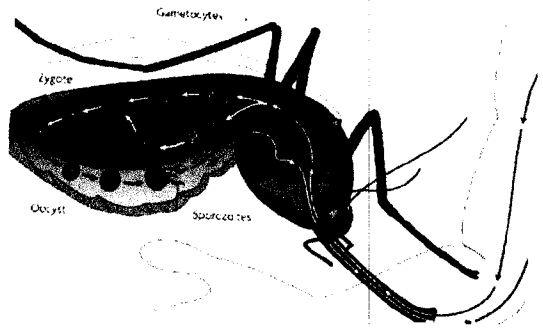
Ce processus est à l'origine des fièvres et des frissons symptomatiques de la malaria, lorsque la destruction (l'éclatement) des globules rouges dépasse un certain seuil, elle entraîne des convulsions, des difficultés respiratoires, le coma et la mort.

Certain *mérozoïtes* vont s'orienter vers la formation de *gamétocytes* mâles ou femelles; ici commence la phase sexuée de reproduction mais ceux-ci ne peuvent poursuivre leur développement que chez les moustiques.

Les *gamétocytes* sont pris par le moustique lorsqu'il pique l'humain pour son repas; dans l'estomac du moustique ces *gamétocytes* vont augmenter en volumes et vont quitter

4. Les *hépatocytes* sont des cellules du foie. Ce sont de véritables usines biochimiques, assurant de nombreuses fonctions métaboliques.

leurs enveloppes en 10 minutes généralement. Le gamète mâle (*microgamétocytes*) va produire 8 *microgamètes* flagelles mobile ; la fertilisation du *gamétocytes* femelle par le *gamétocytes* mâle va produire un œuf libre et mobile dit *ookinète*. Ce *ookinète* va s'établir comme *oocyste* sur la face interne du tube digestif. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet *oocyste*, produisant des centaines de *sporozoïtes*, qui vont migrer dans les glandes salivaires du moustique. "La maturation de l'*oocyste* ou *sporogonie* dure de 4 à 21 jours suivants les conditions climatiques".



La présence de *sporozoïtes* dans les glandes salivaires de l'anophèle boucle le cycle d'évolution du parasite.

Les rechutes tardives de paludisme observées par *P. vivax* et *P. ovale* sont dues à la possibilité pour ces espèces de subsister sous une forme latente "*hypnozoïte*" dans la cellule hépatique de l'homme.

L'immunité :

Il existe principalement trois sortes d'immunité, naturelle, acquise et congénitale, mais dans notre travail on s'intéresse à l'immunité acquise. Les individus qui ont une immunité acquise, tolèrent le parasite généralement après de nombreuses années d'infection chronique. Ils sont alors des porteurs asymptomatiques du parasite. Il s'agit d'un état de protection contre la maladie, mais non contre le parasite.

Les personnes qui ont acquis leur immunité peuvent abriter et tolérer les parasites du paludisme sans présenter de symptômes cliniques. Elles deviennent alors des porteuses asymptomatiques de parasites (sous forme de *gamétocytes*) mais ces parasites sont moins contagieux pour les moustiques selon le principe connu : "l'immunité bloquant la transmission".

Remarques :

- * En Afrique, les trois principaux complexes d'espèces vectrices sont : *A. funestus*, *A. gambiae* et *A. arabiensis*. Ce sont les vecteurs les plus redoutables. Tous vivent presque exclusivement en association proche avec l'homme (anthropophilie). La meilleure illustration de la puissance de *A. gambiae* comme vecteur est donnée par son introduction accidentelle au Brésil en 1931 par bateau. Il y a suscité en 1938 la pire épidémie, jamais enregistrée, en causant 14 000 morts en 8 mois. L'éradication de *A. gambiae* au Brésil a permis de réduire l'impact du paludisme, non seulement au Brésil, mais aussi aux Amériques. Le même scénario s'est produit en haute Égypte en 1941 [].
- * Certains auteurs estiment par exemple que la malaria peut se transmettre d'une personne à une autre par transfusion sanguine, par piqûre d'aiguilles contaminées ou par greffe d'organes, ou lorsqu'une femme enceinte infectée contamine son enfant par voie transplacentaire. Mais pour ce travail on considère que le paludisme est transmis à une personne susceptible par un vecteur (moustique) infectieux et on ignore ou néglige toute autre

forme possible de transmission.

* Plusieurs maladies génétiques sont antipaludéennes : La drépanocytose⁵, et La thalassémie⁶. Ces deux maladies empêchent le plasmodium d'infecter et de faire éclater les globules rouges de la personne atteinte [,].

5. La drépanocytose est une maladie génétique du sang, due à la mutation d'un gène codant une partie de l'hémoglobine. En modifiant la forme des globules rouges, elle affecte la circulation sanguine et se traduit par une anémie sévère (fatale avant l'âge adulte en l'absence de traitement), des douleurs aiguës et un fort risque d'infection.

6. La thalassémie regroupe des maladies du sang comme des anémies génétiques et héréditaires, dites récessives qui se caractérisent par un défaut de fabrication de l'hémoglobine.

Chapitre 2

Quelques modèles mathématiques sur la malaria

La modélisation mathématique des maladies infectieuses et spécialement le paludisme a déjà contribué à de grandes réussites dans le contrôle de cette maladie. Les modèles mathématiques de la propagation du paludisme remontent au début du siècle dernier (19^{ème} siècle). On présente dans ce chapitre quelques modèles de base, qui font référence jusqu'aujourd'hui, commençant par :

■ Modèle de Ronald Ross 1911 :

Ronald Ross (R. Ross) a écrit un modèle mathématique qui prédisait qu'en dessous d'un certain seuil critique de la densité des moustiques, cette maladie mortelle disparaît d'elle-même.

On suppose que la population des moustiques et celle des êtres humains sont divisés en deux compartiments :

Susceptibles : les individus ou les moustiques sains qui peuvent être infectés.

Infectés : les individus ou les moustiques qui sont infectés et peuvent transmettre la maladie.

avec retour dans la classe des susceptibles pour les humains, il s'agit donc d'un modèle de type S-I-S [] pour les humains, et de type S-I [] pour les moustiques.

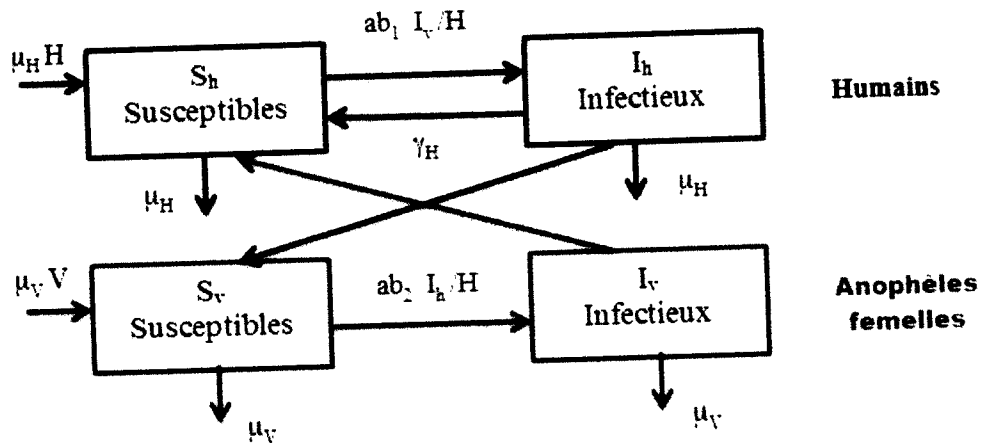


FIGURE 2.1 – Représentation graphique du modèle de Ross

tel que :

$S_H(t)$: la densité des humains susceptibles.
 $S_V(t)$: la densité des moustiques susceptibles.
 $I_H(t)$: la densité des humains infectés.
 $I_V(t)$: la densité des moustiques infectés.

Le modèle mathématique est donné comme suit ¹ :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_H}{dt} = \mu_H H - \mu_H S_H - ab_1 \frac{I_V}{H} S_H + \gamma_H I_H \\ \frac{dI_H}{dt} = ab_1 \frac{I_V}{H} S_H - (\mu_H + \gamma_H) I_H \\ \frac{dS_V}{dt} = \mu_V V - \mu_V S_V - ab_2 \frac{I_H}{H} S_V \\ \frac{dI_V}{dt} = ab_2 \frac{I_H}{H} S_V - \mu_V I_V \end{array} \right. \quad (2.1)$$

avec :

a : taux des piqûres à l'homme par unité de temps.
 b_1 : proportion des piqûres produisant une infection sur l'humain.
 b_2 : proposition des piqûres par lesquelles un moustique susceptible devient infecté.
 γ_H : taux de guérison pour les humains.
 μ_H : taux de mortalité des humains.
 μ_V : taux de mortalité des moustiques.
 H : la population totale des humains (cste).
 V : la population totale des moustiques (cste).

L'évolution de la fraction des individus dans les classes des infectés (I_H, I_V) a été étudié par R. Ross en utilisant deux équations différentielles ordinaires :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = rab_1 y(1-x) - mx \\ \frac{dy}{dt} = ab_2 x(1-y) - \mu_V y \end{array} \right. \quad (2.2)$$

où :

x : proportion des infectés humains $x = \frac{I_H}{H}$;
 y : proportion des infectés moustiques $y = \frac{I_V}{V}$;
 r : ratio du nombre de moustiques femelles/humains $r = \frac{V}{H}$;
 m : taux moyen de quitter la classe des infectés pour les humains.

Remarque :

Le modèle de R. Ross a été analysé par Lotka en 1923 dans un article de 121 pages [], mais comme on utilise des outils mathématiques plus développés l'analyse est plus simple actuellement. On peut trouver l'étude mathématique du modèle de R. Ross dans la littérature à titre d'exemple voir [].

1. ce modèle a été publié dans le livre de Ross "Prevention of Malaria " en 1911. Après avoir abouti à un modèle mathématique qui décrit un peu ce qui se passe en réalité.

■ **Modèle de Macdonald en 1926 :**

Macdonald a modifié le modèle de Ross en y intégrant les informations biologiques de latence dans les moustiques, suite au développement du parasite de la malaria. Il a aussi intégré la survivance des anophèles adultes, avec un modèle S-I-S pour la population humaine, comme le modèle de Ross [].

En supposant que la population de l'hôte et du vecteur sont divisés comme suit :

Pour les humains :
 S_h : humains susceptibles.
 I_h : humains infectés.

Pour les moustiques :
 S_v : moustiques susceptibles.
 E_v : moustiques exposés.
 I_v : moustiques infectés.

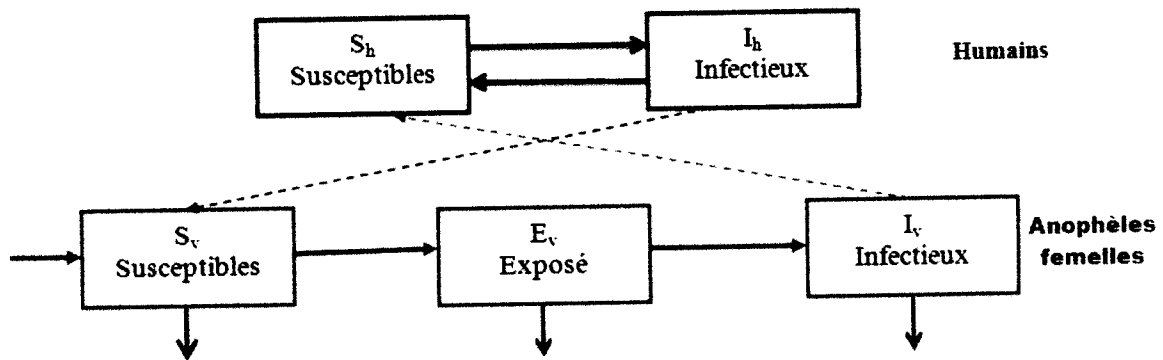


FIGURE 2.2 – Représentation graphique du modèle de Ross-Macdonald

Il a négligé la naissance et la mortalité chez la population des êtres humains car l'échelle de temps dans lequel, elles se produisent est plus grand à celui de la dynamique de la population des moustiques.

Il suppose également que la population humaine et celle des moustiques sont constante tel que :

$$H = S_h + I_h$$

$$V = S_v + I_v + E_v$$

Posons :

$$x : \text{proportion des humains infectés } y(t) = \frac{I_h(t)}{H}.$$

$$y : \text{proportion des moustiques infectés pas encore infectieux } x(t) = \frac{E_v(t)}{V}.$$

$$z : \text{proportion des moustiques infectieux } z(t) = \frac{I_v(t)}{V}.$$

Il propose le modèle suivant [] :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = mabz(t)(1 - x(t)) - \gamma x(t) \\ \frac{dy}{dt} = acx(t)(1 - y(t) - z(t)) - \mu y(t) - acx(t - \tau)(1 - y(t - \tau) - z(t - \tau))e^{-\mu\nu\tau} \\ \frac{dz}{dt} = acx(t - \tau)(1 - y(t - \tau) - z(t - \tau))e^{-\mu\nu\tau} - \mu_V z(t) \end{cases} \quad (2.3)$$

Où les paramètres sont donnés dans le tableau 2.1.

En utilisant les équations différentielles à retard on peut modéliser la période d'incubation (c'est le temps qu'il faut à un moustique infecté pour devenir infectieux) comme une durée fixe et en permettant une distribution exponentielle de la survie.

■ Modèle d'Anderson et May :

Anderson et May [] ont construit une extension des modèles de R. Ross et Macdonald, en introduisant la classe des exposés dans la population humaine. Cela a divisé la population hôte en trois compartiments (S_H, E_H, I_H), même chose pour la population des moustiques (S_V, E_V, I_V).

Leur modèle est composé de quatre équations différentielles ordinaires décrivant l'évolution, en fonction du temps, des classes exposés et infectés :

$$\begin{aligned} \frac{dE_H}{dt} &= abmI_V(t)(1 - E_H(t) - I_H(t)) \\ &\quad - abmI_V(t - \tau_H)[1 - E_H(t - \tau_H) - I_H(t - \tau_H)]e^{-(\gamma + \mu_H)\tau_H} \\ &\quad - \gamma E_H(t) - \mu_H E_H(t) \\ \frac{dI_H}{dt} &= abmI_V(t - \tau_H)[1 - E_H(t - \tau_H) - I_H(t - \tau_H)]e^{-(\gamma + \mu_H)\tau_H} \\ &\quad - \gamma I_H(t) - \mu_H I_H(t) \\ \frac{dE_V}{dt} &= acI_H(t)[1 - E_V(t) - I_V(t)] \\ &\quad - acI_H(t - \tau_V)[1 - E_V(t - \tau_V) - I_V(t - \tau_V)]e^{-\mu_V\tau_V} - \mu_V E_V(t) \\ \frac{dI_V}{dt} &= acI_H(t - \tau_V)[1 - E_V(t - \tau_V) - I_V(t - \tau_V)]e^{-\mu_V\tau_V} - \mu_V I_V(t) \end{aligned}$$

les paramètres du modèle sont donnés dans le tableau suivant :

a	nombre de piqûres par des moustiques par unité de temps ($temps^{-1}$).
b	probabilité de transmission de l'infection de moustiques infectieux à l'homme par piqûres.
c	probabilité de transmission de l'infection d'un homme infecté à un moustique par piqûre.
γ	taux de guérison moyen pour les humains.
m	nombre des femelles moustiques par humain (hôte) ($temps^{-1}$).
μ_H	taux de mortalité naturelle des hôtes ($temps^{-1}$).
μ_V	taux de mortalité des moustiques ($temps^{-1}$).
τ_V	la période de latence des moustiques (estimée entre 5 et 15 jours).
τ_H	la période de latence des humains, estimée entre 10 et 100 jours.

TABLE 2.1 – Table des paramètres

Après le travail de R. Ross, Kermack et Mckendrick ont repris son travail pour un modèle $S - I - R$ dans leur étude sur l'épidémie de peste ainsi sur le choléra ; cela permet à un nouveau modèle sur la malaria celui de Tumwiine et Mugisha.

■ Modèle de Tumwiine et Mugisha :

Ce modèle est de type S-I-R-S pour les hôtes et S-I pour les vecteurs, avec les hypothèses suivantes :

- ▶ Tous les individus ont le même taux de mortalité.
- ▶ Ils excluent dans leur modèle les moustiques à partir du moment où ils ne participent pas au cycle d'infection.

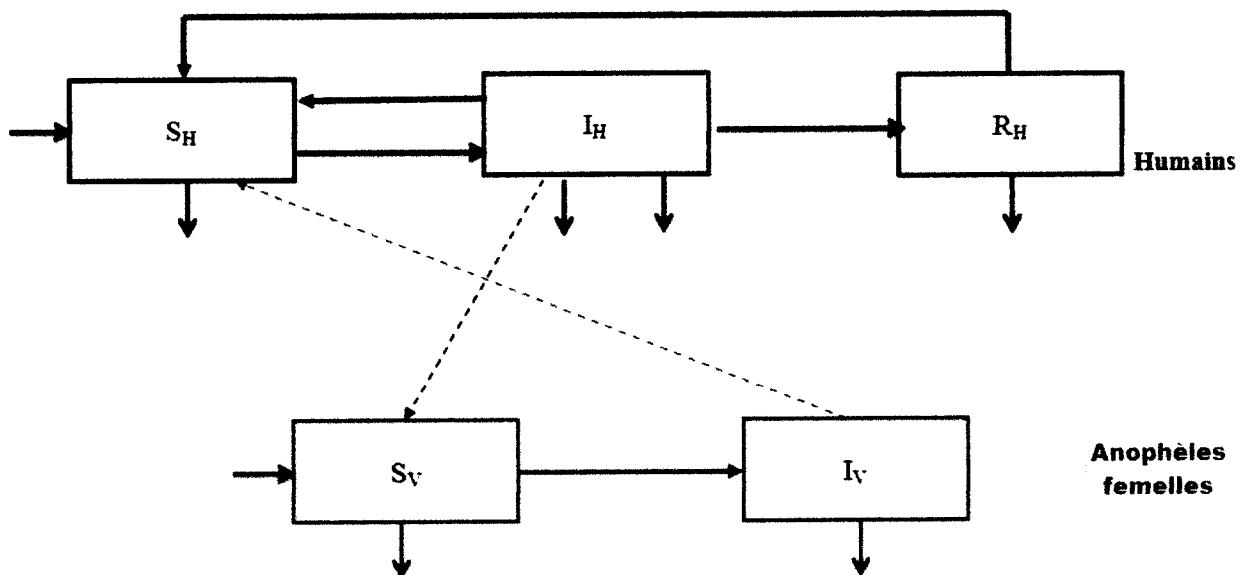


FIGURE 2.3 – Représentation graphique du modèle de Tumwiine et Mugisha

a	taux d'infection.
b	proportion de piqûres produisant une infection sur l'homme.
c	la probabilité qu'un moustique devient infectieux.
r	taux d'acquisition d'immunité pour l'humain.
δ	taux de mortalité du à la maladie chez l'homme.
μ_H	taux de mortalité naturelle des hôtes.
ν	taux de récupération des hôtes.
γ	taux perte d'immunité des hôtes.
λ_H	taux de natalité des hôtes.
λ_V	taux de natalité des moustiques.
μ_V	taux de mortalité des moustiques.
N_H	population totale des hôtes.
N_V	population totale des moustiques.

TABLE 2.2 – Table des paramètres du modèle de Tumwine et Mugisha

Leur modèle est donné comme suit [] :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_H}{dt} = \lambda_H N_H - \frac{ab}{N_H} S_H I_V + \nu I_H + \gamma R_H - \mu_H S_H \\ \frac{dI_H}{dt} = \frac{ab}{N_H} S_H I_V - (\nu + r + \delta + \mu_H) I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = r I_H - \gamma R_H - \mu_H R_H \\ \frac{dS_V}{dt} = \lambda_V N_V - \frac{ac}{N_H} S_V I_H - \mu_V S_V \\ \frac{dI_V}{dt} = \frac{ac}{N_H} S_V I_H - \mu_V I_V \end{array} \right. \quad (2.4)$$

Avec :

S_H, I_H, R_H représentent la densité des hôtes susceptibles, infectés et partiellement immunisés. S_V, I_V la densité des moustiques susceptibles et infectés.

Une modélisation mathématique approfondi sur la malaria est développé, jusqu'à arriver aux modèles *intra-hôtes* c'est à dire des modèles mathématiques qui décrivent l'évolution d'un parasite dans le corps humain, un des tout premiers modèles *intra-hôtes* a été proposé par Anderson, May, Gupta en 1989.

■ Modèle d'Anderson, May et Gupta :

L'objectif des modèles *intra-hôtes* du paludisme est décrire la dynamique des différents niveaux d'états du parasite, leur interaction avec les globules rouges parasités et les effecteurs d'immunité.

Un modèle de base des modèles *intra-hôtes* est celui de Anderson-May-Gupta (AMG), qui est donné comme suit [] :

$$\begin{cases} x' = \Lambda - \mu_x - \beta mx \\ y' = \beta mx - \mu_y y \\ m' = r\mu_y y - \mu_m m - \beta mx \end{cases} \quad (2.5)$$

Avec :

x : représente la concentration des globules rouges non infectés par micro litre,

y : représente la concentration des globules rouges infectés par micro litre,

m : représente la concentration de *mérozoïtes* libres dans le sang par micro litre.

Les paramètres :

μ_x μ_y μ_m sont les taux de mortalités des globules rouges sains, des globules rouges infectés et des *merozoïtes* libre respectivement.

β est le taux de contact entre les globules rouges sains et les *merozoïtes*.

Λ taux constant de la moelle épinière des globules rouges sains.

La mortalité, au dernier stade, d'un érythrocyte infecté aboutit à la libération de r *merozoïtes*.

C'est vrai que ce modèle n'a fait l'objet que de simulation numérique, mais les modèles dérivés sont nombreux ; à titre d'exemple (le modèle d'Anderson Hentzel [], le modèle de Barbara Hellriegel [],..).

■ Modèle structuré en âge d'Anderson et May :

Le fardeau du paludisme varie selon l'âge et le sexe chez les humains. Chez les enfants africains, la plupart des décès dus au paludisme se produisent sous l'âge de 5 ans. À la suite de l'exposition continue et la capacité de développer un certain degré d'immunité à la maladie, les Africains plus âgés ont un risque réduit.

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont mis l'accent sur cet aspect important en incluant l'immunité et la structure d'âge de la communauté humaine dans les modèles. Dans ce scénario, l'infection se déplace différemment au sein de différents groupes d'âges en fonction de leur statut immunitaire, et aussi avec le temps.

Un modèle structuré en âge a été inclus par Anderson et May dans le modèle de R. Ross simple, en considérant que la densité de la population des êtres humains dans la classe I_h est une fonction de l'âge a et le temps t , le modèle est donné comme suit [] :

$$\begin{cases} \frac{\partial I_h}{\partial t}(a, t) + \frac{\partial I_h}{\partial a}(a, t) = abI_m(t)[N(a) - I_h(a, t)] - (r + \mu_h)I_h(a, t) \\ \frac{dI_m}{dt}(t) = ac\bar{I}_h(M - I_m(t)) - \mu_m I_m(t) \end{cases} \quad (2.6)$$

Où :

$N(a)$: la densité des humaines d'age a .

M : la densité des moustiques.

r : taux de guérison.

Les paramètres a, b, c sont interprétés dans la tableau 2.1. Pour plus de détails sur le modèle 2.6 voir [].

Plusieurs modèles mathématiques ont été développés durant ces dernières années, et beaucoup de scénario ont été abordés.

- En considérant les effets de la migration et de visite sur la transmission du paludisme, en 2001 Torres-Sorando et Rodriguez ont développé un modèle basé sur le modèle de R. Ross, qui fait introduire l'importance de la migration dans la propagation de cette maladie [].
- A fin de simuler un scénario réaliste les chercheurs ont introduit même la stochasticté dans différentes variables et paramètres, car le cycle de vie de *plasmodium* et la densité de population des moustiques sont très dépendants, aussi beaucoup de facteurs sont de nature probabiliste.

Et jusqu'à maintenant les chercheurs continuent leurs recherche pour mieux comprendre la dynamique de cette maladie qui est encore mortelle.

Étant donnée une maladie, une des questions fondamentales est de savoir si elle peut se propager dans la population ou non, c'est à dire si elle peut causer des dégâts est devenir une épidémie, ou bien va t-elle disparaître au bout d'un certain temps. Ceci revient à calculer un paramètre clé en épidémiologie \mathcal{R}_0 .

■ Bref historique de \mathcal{R}_0 [,] :

A l'origine, le concept de \mathcal{R}_0 le taux de reproduction de base est issu de la démographie et de l'écologie. Le premier avoir introduit ce concept est Richard BÖCKH¹ en 1886. Dans le contexte démographique, la notion et le calcul de ce concept a été introduit par Dublin et Lotka (1925) et Kuczynski (1928). Si $\mathcal{F}(a)$ est la probabilité pour une femme de survivre à l'âge a , et $\beta(a)$ est le taux de naissance de filles, à l'âge a pour une femme alors

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{\infty} \mathcal{F}(a)\beta(a) da$$

C'est le nombre de filles engendrées par une femme au cours de sa vie. C'est le calcul en approximation fait par BÖCKH.

Plus récemment en épidémiologie, ce concept de seuil a été utilisé par R. Ross de façon élémentaire dans son *théorème du moustique*. R. Ross a développé un modèle et il a calculé le nombre de nouvelles infections par mois comme un produit de certains facteurs, il affirme que l'éradication du paludisme est possible dans une zone spécifique, à condition de faire baisser la densité des moustiques dans cette zone.

La seconde étape est le fameux théorème du seuil de Kermack et McKendrick² en 1927. Mais Ni R. Ross, ni Kermack et McKendrick n'ont attaché un nom ou symbole à leur concept de seuil.

Il faut attendre 1952 et George MacDonald³ pour voir apparaitre la notion de reproduction ; en 1974 en épidémiologie ce concept a été redécouvert avec K. Dietz et H. Hethcote. Le terme de taux de reproduction de base est définitivement établie lors du Dahlem Workshop Proceedings.

1. Richard BÖCKH (Boeck) né le 28 Mars 1824 à Berlin, mort le 5 Décembre 1907 à Berlin ; était le plus célèbre statisticien allemand à la fin du 19^{ème} siècle. C'était le directeur du bureau des statistiques de Berlin.

2. McKendrick était un médecin militaire. Il a servi sous les ordres de R. Ross, lors de la campagne d'éradication en Sierra Leone en 1901. C'est R. Ross qui a incité McKendrick à apprendre les mathématiques pour les appliquer aux problèmes médicaux.

3. MacDonald, directeur du Ross Institute baptisera.

Après un certain temps, la définition mathématique du \mathcal{R}_0 , a été introduite par Diekmann, Heesterbeek et Metz (1990). Alors que Van Den Driessche et Watmough (2002) ont introduit une méthode de calcul, par la la matrice de prochaine génération.

■ Définition :

\mathcal{R}_0 Le taux de reproduction de base représente le nombre moyen de cas secondaires générés par un individu infectieux durant sa période d'infectiosité; lors de l'introduction dans une population entièrement susceptible. On peut le définir pour un premier temps comme suit :

$$\mathcal{R}_0 = \beta cd$$

avec :

β probabilité de transmission de la maldie.

c : le nombre de contact.

d : temps moyen de la période d'infectiosité.

Si ce taux est inférieur à 1, chaque cas donne naissance en moyenne à moins d'un cas secondaire, le nombre de cas diminue à chaque génération et la chaîne de transmission finit par s'interrompre. Inversement, si $\mathcal{R}_0 > 1$, le nombre de cas s'accroît à chaque génération créant une situation endémique.

■ Méthode de Van den Driessche et Watmough pour calculer \mathcal{R}_0 :

On présente brièvement la méthode développée par Van den Driessche et Watmough pour le calcul de \mathcal{R}_0 pour des systèmes déterministes en dimension finie [].

Soit une épidémie modélisée par un système d'équations différentielles ordinaires, que l'on peut écrire sous la forme :

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x); \quad x_i(0) \geq 0 \text{ pour } i = 1, \dots, n; \quad x = (x_1, \dots, x_n)^T. \quad (A)$$

Supposons qu'il existe n compartiments dans lesquels les m premiers compartiments sont celles des infectés.

Soit : \mathbf{X}_s l'ensemble des états sans maladie, i.e.

$$\mathbf{X}_s = \{x \geq 0 : x_i = 0; \quad i = 1, \dots, m\}$$

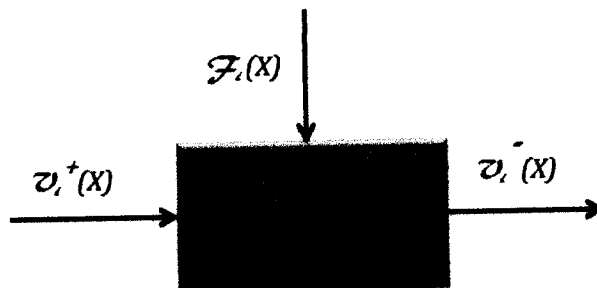


FIGURE 3.1 – le bilan de ce qui rentre et de ce qui sort d'un compartiment i

tel que :

$\mathcal{F}_i(x)$ le taux d'apparition de nouveaux cas d'infections (de toute sorte horizontale⁴ ou verticale⁵) dans le compartiment i .

$\mathcal{V}_i^+(x)$ le taux de de ce qui provient des autres compartiments au compartiment i , par toute autre cause (déplacement, guérison, vieillissement, etc ...).

$\mathcal{V}_i^-(x)$ le taux de ce qui quitte le compartiment i , exemple par mortalité, par changement de statut épidémiologique, par mouvement etc ...

Chaque fonction est supposée être au moins deux fois différentiable par rapport à la variable x .

Le système (A) peut se mettre sous la forme :

$$\dot{x}_i = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x) \quad (\text{A.1})$$

avec $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$.

Les fonctions \mathcal{F}_i ; \mathcal{V}_i^- ; \mathcal{V}_i^+ sont supposées vérifier les hypothèses (H_1) - (H_5) . Comme chaque fonction représente un transfert direct des individus, elles sont tous positives. Alors :

(H_1) Si $x \geq 0$ alors \mathcal{F}_i ; \mathcal{V}_i^+ ; $\mathcal{V}_i^- \geq 0$ pour $i = 1, \dots, n$.

Si un compartiment est vide, rien ne peut en sortir par mortalité, infection au autre moyen.

(H_2) Si $x_i = 0$ alors $\mathcal{V}_i^- = 0$. En particulier si $x \in \mathbf{X}_s$ alors $\mathcal{V}_i^- = 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

La condition suivante provient du simple fait que l'incidence de l'infection pour les compartiments des non infectés est nulles.

(H_3) $\mathcal{F}_i = 0$ pour $i > m$.

(H_4) Si $x \in \mathbf{X}_s$ alors $\mathcal{F}_i(x) = \mathcal{V}_i^+(x) = 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

(H_5) Si $\mathcal{F}(x) = 0$ alors toutes les valeurs propres de la matrice jacobienne $Df(x_0)$ ont des parties réelles positives à un point $x_0 \in \mathbf{X}_s$.

Sous les conditions précédentes, pour un $x_0 \in \mathbf{X}_s$; les matrices F et V sont définies par le lemme suivant ;

Lemme 1

Si x_0 est un équilibre sans maladie (DFE) du système (A.1) et $f_i(x)$ satisfaits (H_1) - (H_5) , alors les dérivés de $D\mathcal{F}(x_0)$ et $D\mathcal{V}(x_0)$ sont données par :

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

et

$$D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

4. transmission de la maladie d'un individu à un individu.
5. transmission de la maladie de la mère à son enfant.

où F et V sont deux matrices de taille $m \times m$ définies par :

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \text{ avec } 1 \leq i, j \leq m.$$

F est positive et V est une M-matrice non singulière et toutes les valeurs propres de J_4 sont de partie réel positive.

Démonstration : Soit x_0 un équilibre sans maladie i.e $x_0 \in \mathbf{X}_s$,

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \mathcal{F}_m}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_m}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{F}_m}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_m}{\partial x_n} \\ \frac{\partial \mathcal{F}_{m+1}}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_{m+1}}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{F}_{m+1}}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_{m+1}}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \mathcal{F}_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_n}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{F}_n}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{F}_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

En utilisant les hypothèses (H_3) et (H_4) $\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j} = 0$ si $i > m$ ou $j > m$.

$$D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \mathcal{V}_m}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_m}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{V}_m}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_m}{\partial x_n} \\ \frac{\partial \mathcal{V}_{m+1}}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_{m+1}}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{V}_{m+1}}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_{m+1}}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \mathcal{V}_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_n}{\partial x_m} & \frac{\partial \mathcal{V}_n}{\partial x_{m+1}} & \dots & \frac{\partial \mathcal{V}_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

De même, en utilisant (H_2) , (H_4) si $x \in \mathbf{X}_s$ alors $\mathcal{V}_i = 0$ pour $i \leq m$, par conséquent, $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} = 0$ pour $i \leq m$ et $j > m$. Cela montre la partition indiquée dans le lemme.

F est une matrice positive $F \geq 0$, car \mathcal{F} vérifie les hypothèses (H_1) , (H_5) .

Reste à montrer que V est une M-matrice non singulière, $V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]$.

Soit e_j un vecteur de la base euclidienne; autrement dit e_j est la $j^{\text{ème}}$ colonne de la matrice identité de taille $n \times n$. Ensuite, pour $j = 1 \dots, m$,

$$\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{V}_i(x_0 + h) - \mathcal{V}_i(x_0)}{h}$$

Pour $i = 1 \dots m$, $\mathcal{V}_i(x_0) = 0$, car de (H_2) $\mathcal{V}_i^-(x_0) = 0$, et de (H_4) $\mathcal{V}_i^+(x_0) = 0$ pour $i = 1 \dots m$.

Le DFE $x_0 \in \mathbf{X}_s$, alors ces m premiers éléments sont tous nuls, et si $i \neq j$ la $i^{\text{ème}}$ composante de $x_0 + he_j = 0$, de (H_2) on a si $x = 0$; $\mathcal{V}_i^- = 0$ et on sait que si $x \geq 0$; $\mathcal{V}_i^+ \geq 0$ alors $\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) \leq 0$; tous ça implique $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \leq 0$ pour $i \leq m$ et $i \neq j$. on conclue que V a le Z-signé pattern (voir la définition dans 5.5.1).

En utilisant l'hypothèse (H_5) , toutes les valeurs propres de V sont de parties réelles positives, ces deux conditions implique que V est une M-matrice non singulière; voir le lemme 3.

La condition (H_5) implique aussi que tous les valeurs propres de J_4 sont tous de parties réelles positives. ■

La matrice FV^{-1} est appelée opérateur de la prochaine génération.

Un élément (i, k) de F est interprété comme le nombre d'individus infectés dans le compartiment i engendré par un individu infecté initialement introduit dans le compartiment k

Un élément (i, k) de V^{-1} est interprété comme le temps passé dans le compartiment i d'un individu infecté initialement introduit dans le compartiment k

Un élément (i, k) de FV^{-1} est interprété comme le nombre de nouvelles infections attendues dans le compartiment i produit par un individu infecté présenté originellement dans le compartiment k .

Alors R_0 est défini comme le rayon spectral de l'opérateur de la prochaine génération i.e.

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1})$$

Théorème 1

Considérons le modèle de transmission d'une maladie donnée par (A) avec $f(x)$ satisfait les conditions (H_1) - (H_5) .

Si x_0 est un équilibre sans maladie (DFE) du modèle, alors :

- Si $\mathcal{R}_0 < 1$, le DFE x_0 est localement asymptotiquement stable (LAS).
- Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE x_0 est instable.

Démonstration : Soit J^* la matrice jacobienne du système du (A.1) calculé au point d'équilibre sans maladie,

$$J^* = \begin{pmatrix} F - V & 0 \\ -J_3 & -J_4 \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Notons par $J_1 = F - V$, l'équilibre sans maladie est localement stable si tous les valeurs propres de J^* ont toutes des parties réelles négatives. les valeurs propres de J^* sont celle de J_1 et $-J_4$.

Du lemme précédent les valeurs propres de $-J_4$ ont tous des parties réelles négatives, donc pour que l'équilibre sans maladie soit LAS il faut que tous les valeurs propres de J_1 soient négatives, rappelant que F est positive et V est une M-matrice non singulière et en utilisant le lemme 4, on déduit que DFE est LAS si seulement si $\mathcal{R}_0 < 1$.

Pour que le DFE soit instable il faut qu'il existe au moins une valeur propre de J_1 de partie réelle positive. on peut directement appliquer le lemme 6 de [], avec $H = V$ et $K = F$. ■

■ Le nombre de reproduction type T [,] :

On sait bien que le concept le plus utile dans l'épidémiologie mathématique des maladies infectieuses est le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 défini au dessus, il est aussi un indicateur utile de l'effort requis pour éliminer une infection. Par exemple, une infection sera éliminée au cours du temps, si une proportion de la population supérieure à $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ est protégé contre l'infection, en étant effectivement vaccinés à la naissance ou par d'autres moyens disponibles. Ce critère intéressant est basé sur l'hypothèse que la population est homogène et bien mélangée, mais peut être étendu à des populations ayant une structure plus complexe.

Si nous identifions n types d'hôte distinctes, on construit une matrice de nouvelle génération K de taille $n \times n$. La valeur de \mathcal{R}_0 est calculée comme étant le rayon spectral de K . Si on veut calculer l'effort de contrôle nécessaire pour éliminer une infection, nous construisons la matrice de nouvelle génération pour la population avec un contrôle, on définit un nouveau opérateur en fonction de K et l'effort requis pour éliminer la maladie, on le note K_c , après on détermine l'effort de contrôle qui assure $\rho(K_c) < 1$.

Mais malgré l'utilité du taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 , ce concept est moins utile lorsque l'effort de contrôle doit être ciblé à des types particuliers d'hôtes, ou si le cycle d'infection comprend un autre type tel qu'un vecteur, hôte intermédiaire ou réservoir d'infection. Comme par exemple la malaria, \mathcal{R}_0 est bien défini. Cependant, le nombre secondaire attendu d'humains infectés qui résultent d'un seul humain infecté est \mathcal{R}_0^2 , donc deux générations sont requis pour transmettre l'infection d'un humain à un humain, alors si un vaccin était disponible qui peut être administré à l'homme à la naissance, une proportion supérieure à $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0^2}$ doit être vaccinée pour éliminer l'infection ; par conséquent, l'application du seuil initial de $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ conduirait à une sous-estimation de l'effort de contrôle requis.

M.G.Roberts et J.A.P.Heesterbeek ont proposé une nouvelle quantité seuil, pour l'analyse de l'épidémiologie des maladies infectieuses, ils présentent une méthode pour estimer l'effort de contrôle nécessaire pour éliminer une maladie infectieuse lorsque le contrôle est appliqué à une sous-population spécifique d'hôtes, mais ils prennent compte du fait que l'infection passera par d'autres sous-populations (de la même espèce ou d'une autre espèce, dans la même zone ou dans une autre zone géographique) avant de provoquer des cas secondaires dans la sous-population d'intérêt.

Une question fondamentale c'est pourquoi définir ce nouveau seuil T ? On peut dire que ce seuil sa raison d'être, c'est quand il est question d'analyser des modèles ayant plusieurs types d'hôtes par exemple le cas du paludisme moustiques humains.

Description de la méthode :

Nous décrivons la méthode développée par Roberts et Heesterbeek ([1], [2]). On suppose qu'il existe n types d'hôtes distincts, et soit K la matrice de next génération. Considérons une infection qui a des multiples types d'hôtes, et on se concentre sans perte de généralité sur l'hôte de type 1.

On introduit un seul hôte infecté de type 1, dans une population totalement susceptibles, et on veut calculer le nombre de reproduction type T_1 , le but est d'appliquer la matrice K pour déterminer à la prochaine génération, le nombre attendu d'hôtes infectés de tous types des infections générées par l'individu infecté de type 1.

Notons par :

E_1 le vecteur unité dont la première composante égale à 1 et les autres nuls, et E_1^T la transposée de E_1 .

P_1 est la matrice de projection défini comme une matrice diagonale de taille $n \times n$ tel que

$$\begin{aligned} (P_1)_{11} &= 1 \\ (P_1)_{ij} &= 0 \quad \text{pour } i \neq 1 \text{ ou } j \neq 1. \end{aligned}$$

et donc $E_1^T P_1 = E_1^T$.

Le vecteur KE_1 représente la deuxième génération des infectés, donc :

- P_1KE_1 représente le nombre de nouveaux infectés de type 1.
- les nouveaux hôtes infectés de type 2, ..., n est $(I_n - P_1)KE_1$.

on réitère le processus, à la troisième génération, ayant mis de côté les infectés de type 1 de la deuxième génération, on applique P_1K au vecteur $(I_n - P_1)KE_1$ on obtient :

$PK(I_n - P_1)KE_1$ qui représente les infectés de type 1, obtenu à partir des infectés d'autres types.

Si on répète le processus pour plusieurs génération, en particulier à la $(j+1)^{eme}$ génération d'infection, on aura :

le nombre de hôtes infectés de type 2, ..., n est donné par :

$$((I_n - P_1)K)^j E_1 = (I_n - P_1)K((I_n - P_1)K)^{j-1} E_1$$

Le nombre d'hôtes infectés prévu de type 1 découlant du cycle de transmission sans faire participer le type d'hôte 1 dans la transmission intermédiaire est donné par :

$$E_1^T PK((I_n - P_1)K)^{j-1} E_1 = E_1^T K((I_n - P_1)K)^{j-1} E_1$$

D'où le nombre secondaire attendu d'individus infectés de type 1, généré par un seul individu infecté de type 1 est

$$T_1 = E_1^T M E_1$$

où

$$M = K \sum_{j=0}^{\infty} ((I_n - P_1)K)^j$$

Si le rayon spectrale de $((I_n - P_1)K)$ est inférieure à 1, alors la somme converge vers

$$T_1 = E_1^T K(I_n - (I_n - P_1)K)^{-1} E_1$$

Définition 1

Si $\rho((I_n - P_1)K) < 1$ alors le nombre de reproduction type T_1 est défini par :

$$T_1 = E_1^T K(I_n - (I_n - P_1)K)^{-1} E_1$$

Dans [] Hesterbeek énonce que si K est irréductible alors :

Proposition 1

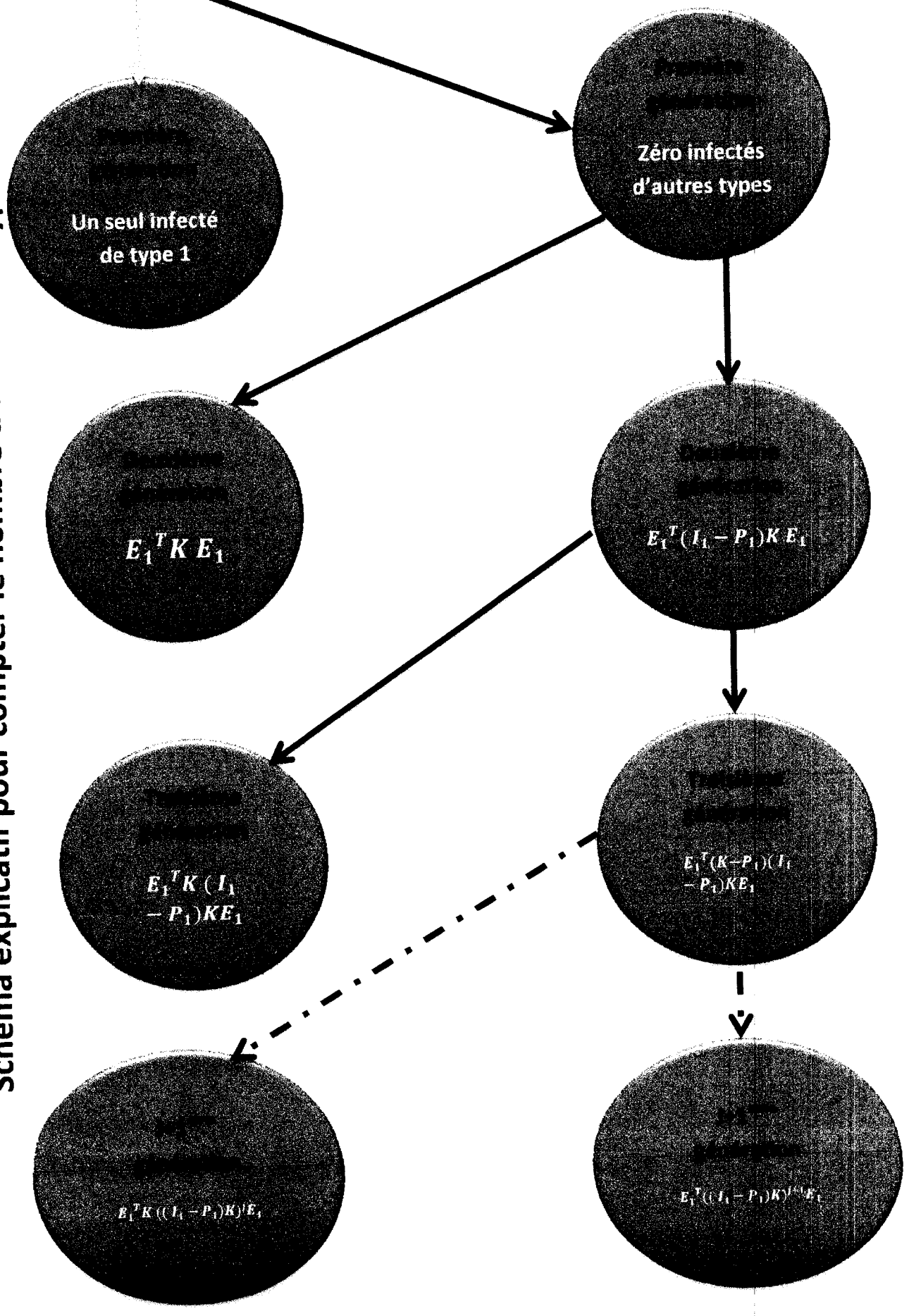
- i) $T_1 > 1$ si seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$
- ii) Une infection sera éliminée à travers le temps si une proportion de la population des hôtes de type 1 supérieure à $1 - \frac{1}{T_1}$ sont protégés par vaccination ou autre moyen.
- iii) un réservoir d'hôte autre que 1 existe si $\rho(I_n - P_1)K > 1$

La preuve est donnée dans [].

Schéma explicatif pour compter le nombre d'infecté de type 1 à chaque génération

Cette colonne c'est pour les infectés de type 1 qu'on obtient après chaque génération, en introduisant un seul infecté de type 1 au départ de processus

Cette colonne c'est pour compter le nombre d'infecté d'autre type à chaque génération.



Interprétations et Remarques :

- * T c'est le nombre de cas attendu chez les individus de type 1, causé par une seule personne infectée de type 1 dans une population complètement susceptible à la maladie, soit directement, ou à travers des chaînes d'infection en passant par toute la séquence des autres types.
- * L'exigence de convergence est que le rayon spectral $\rho(I_n - P_1)K$ est inférieur à 1, cela signifie que T est bien définie si les autres types $2, \dots, n$, auxquels l'effort de contrôle n'est pas destinés, ne peut pas soutenir eux-mêmes une épidémie. Notez que si ces types pourraient soutenir la maladie, donc aucun effort de contrôle visant seulement le type 1 serait en mesure de prévenir l'épidémie.
- * Dans un système homogène $\mathcal{R}_0 = T$, mais dans un système hétérogène, les deux quantités ne partagent leur comportement de seuil que à $\mathcal{R}_0 = T = 1$.

Généralisation :

Le résultat peut être généralisé en outre, en considérant la transmission de l'infection à partir d'un sous-ensemble de l types hôtes sur un total de n types d'hôtes, on peut prendre les l types d'hôtes comme les l premiers i.e $1, \dots, l$, sans perte de généralité. La quantité seuil T_l est alors le rayon spectral d'une $l \times l$ matrice définie par :

$$M_l = E_l^T K (I - (I - P_l)K)^{-1} E_l$$

Où :

- E_l une $n \times l$ matrice, tel que $(E_l)_{ii} = 1$ pour $i = 1, \dots, l$ et $(E_l)_{ij} = 0$ sinon.
- P_l une $n \times n$ matrice de projection, tel que $(P_l)_{ii} = 1$ pour $i = 1, \dots, l$ et $(P_l)_{ij} = 0$ sinon.

pour plus de détails voir []

Description de la méthode dans le cas d'une bifurcation Backward :

Pour un modèle comportant une bifurcation backward, réduire \mathcal{R}_0 en dessous de 1 n'est pas vraiment suffisant pour que le DFE soit globalement asymptotiquement stable, autrement dit ce n'est pas suffisant d'éradiquer la maladie en réduisant \mathcal{R}_0 en dessous de 1. (voir 4.5.5)
Supposons qu'il existe un seuil \mathcal{R}_c tel que si $\mathcal{R}_0 < \mathcal{R}_c < 1$ le DFE est GAS. $\mathcal{R}_c^{-1} \mathcal{R}_0 < 1$, et comme $\mathcal{R}_0 = \rho(K)$, alors on a l'équivalence suivante :

$$\mathcal{R}_c^{-1} \rho(K) < 1 \iff \rho(\mathcal{R}_c^{-1} K)$$

On note par $K_{new} = \mathcal{R}_c^{-1} K$ la nouvelle matrice de prochaine génération, les éléments de K_{new} s'interprètent de la même manière que les éléments de K .
Dans ce cas pour définir T_1 il suffit de remplacer K par K_{new} , pour cela, la série $\sum_{j=0}^{\infty} ((I_n - P_1)K_{new})^j$ converge si $\rho((I_n - P_1)K_{new}) < 1$ i.e $(I_n - P_1)K < \mathcal{R}_c < 1$, et donc

$$T_1 = E_1^T K_{new} (I_n - (I_n - P_1)K_{new})^{-1} E_1$$

Le contrôle des susceptibles :

Toujours on considère un infecté de type 1 sans perdre de généralité, un contrôle des susceptibles est un contrôle réduisant la proportion des susceptibles (par exemple : la vaccination, isolation,...) de type 1 disponible pour la transmission de la maladie d'un infecté de type 1 à tous les autres types d'hôtes $2, \dots, n$.
Soit v le contrôle effort requis $0 \leq v \leq 1$, pour éradiquer la maladie, le but est de réduire

le contact avec les gens capables d'être un hôte intermédiaire dans la transmission, donc la méthode consiste de remplacer les éléments de la première colonne de la matrice K par $(1 - v)K_{1j}$ pour tous $j = 1, \dots, n$, ceci permet d'obtenir une nouvelle matrice de next génération K_v correspondant à un nombre de reproduction type T_v ,

$$T_v = (1 - v)T_1$$

Donc l'effort requis pour le type 1 à fin d'éliminer l'épidémie dans toute la population satisfait $T_v < 1$. En conclusion on peut dire que toute l'épidémie est prévenu par le contrôle des susceptibles de type 1 si seulement si

$$v > 1 - \frac{1}{T_1}$$

Deuxième partie

Modèle du paludisme de type méta-population et stratégies de contrôle

■ Introduction :

Dans ce chapitre on développe un modèle mathématique basé sur les équations différentielles ordinaires, pour la transmission du paludisme entre le vecteur moustique et les êtres humains, en considérant que même les semi-immunes sont des porteurs du parasite dans sa forme *gamétocyte*, ils ont une probabilité de transmission du parasite aux moustiques susceptibles mais cette probabilité est différente que celle des humains infectés. Les semi-immunes pourraient être réinfectés directement, mais leur sensibilité est moins que les individus non immunisés. on suppose ici qu'ils doivent d'abord devenir susceptibles à

La transmission fréquence dépendante est courante pour les maladies directement transmissibles comme la rougeole ou les oreillons pour lesquelles le nombre de contacts est fixe. En effet, pour ces maladies, la transmission se fait par contact rapproché entre un individu susceptible et un individu infecté.

À noter qu'il existe bien d'autres formes de transmission, en particulier, on remarque que quel que soit le type de transmission, noter la présence de la constante de proportionnalité β appelé taux de contact infectieux. Il est important de se rendre compte que ce paramètre dépend des propriétés intrinsèques non seulement de la population hôte mais également de la maladie. Là encore, il existe de nombreuses expressions différentes de β .

Dans notre travail on définit deux forme d'incidence, commençant par une incidence qui est déjà introduite dans beaucoup d'article, parmi ces articles on utilise celui de Ngwa et Shu []. C'est la forme classique utilisée dans les modèles hôte-vecteur est donnée comme suit :

$$\Phi_H = \alpha \sigma_{V,H} I_V \frac{1}{H} \quad (4.1)$$

$$\Phi_V = \alpha \left(\sigma_{H,V} \frac{I_H}{H} + \hat{\sigma}_{H,V} \frac{R_H}{H} \right) \quad (4.2)$$

Φ_H la force de l'infection du moustique infectés à l'homme.

Φ_V la force d'infection de l'homme (semi-immuns et infectés) aux moustique susceptibles. Les paramètres de ces fonctions sont interprétées dans le tableau 4.1.

Explication :

Les nouveaux humains infectés :

- Pour qu'un individu devient infectieux il faut avoir été piqué, soi-même par un moustique infectieux.
- Le nombre moyen de piqûres que chaque moustique effectue sur un humain par unité de temps est \tilde{a} .
- Il y a I_V moustiques infectieux, ils vont induire $\tilde{a} \sigma_{V,H} I_V$ piqûres infectantes.
- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites sur un humain susceptible produiront un nouvel infectieux.
- La proportion des susceptibles humains est : S_H/H , où H est la population totale des humains.
- Par conséquent le nombre de nouveaux humains infectés est $\Phi_H S_H = \alpha \sigma_{V,H} I_V \frac{S_H}{H}$.

Les nouveaux moustiques infectés :

- Pour devenir infectieux il faut avoir piqué un humain infectieux ou semi-immune.
- Il y a $\frac{I_H}{H}$ humains infectés et $\frac{R_H}{H}$ semi-immune, qui peuvent induire à $\tilde{a} \sigma_{H,V} \frac{I_H}{H}$, et $\tilde{a} \hat{\sigma}_{H,V} \frac{R_H}{H}$ piqûres infectantes.
- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites par un moustique susceptible produiront un nouveau infecté.
- Par conséquent le nombre de nouveaux humains infectés est $\Phi_V S_V = \alpha \left(\sigma_{H,V} \frac{I_H}{H} + \hat{\sigma}_{H,V} \frac{R_H}{H} \right) I_V$.

On définit une deuxième forme utilisée dans les modèles hôte-vecteur donnée dans [] comme suit :

$$\begin{aligned}\Phi_H &= \frac{a_V a_H V}{a_V V + a_H H} \sigma_{VH} \frac{I_V}{V} \\ &= b_H(H, V) \sigma_{VH} \frac{I_V}{V}\end{aligned}\quad (4.3)$$

$$\begin{aligned}\Phi_V &= \frac{a_V a_H H}{a_V V + a_H H} \left(\sigma_{HV} \frac{I_H}{H} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{R_H}{H} \right) \\ &= b_V(H, V) \left(\sigma_{HV} \frac{I_H}{H} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{R_H}{H} \right)\end{aligned}\quad (4.4)$$

Φ_H la force d'infection des moustiques infectés aux susceptibles humains.

Φ_V représente la force d'infection des humains semi-immuns et des humains infectés aux moustique susceptibles.

Les paramètres de la fonction incidence sont interprétés comme suit :

$\sigma_{H,V}$	probabilité qu'une piqure par un moustique susceptible sur un humain infectieux transfère le parasite (dans sa forme <i>gametocyte</i>) au moustique.
$\hat{\sigma}_{H,V}$	probabilité de transmission du parasite (toujours dans sa forme <i>gametocyte</i>) d'un semi-immune au moustique susceptible.
$\sigma_{V,H}$	probabilité de transmission du parasite (dans sa forme <i>sporozoite</i>) d'un moustique infectieux aux humains.
a_H	le nombre maximum de piqûres qu'un humain peut recevoir par unité de temps.
a_V	nombre de fois qu'un moustique voudrait piquer un humain par unité de temps.
\bar{a}	nombre moyen de piqûres que chaque moustique effectue sur un humain par unité de temps.

TABLE 4.1 – Table des paramètres de la fonction incidence (force d'infection).

Remarque :

Cette deuxième forme est plus développée par rapport à la première forme car on a pu définir le contact \bar{a} .

Explication :

On s'intéresse donc à l'expression du nombre de contact.

* $a_V V$ est le nombre total de piqûres que les moustiques aimeraient réaliser dans l'unité de temps.

* $a_H H$ est la disponibilité des humains.

Le nombre total de contacts moustiques-humains est définie dans [] comme la moitié de la moyenne harmonique de $a_V V$ et $a_H H$.

Donc le nombre total de contacts de moustiques-humains dépend des populations des deux espèces.

Notons par b le nombre total de contact $b = b(H, V)$.

$$\begin{aligned}b &= \frac{1}{\frac{1}{a_V V} + \frac{1}{a_H H}} \\ &= \frac{a_V V a_H H}{a_V V + a_H H}\end{aligned}$$

On définit par :

$$b_H = \frac{b}{H} \quad (4.5)$$

$$b_V = \frac{b}{V} \quad (4.6)$$

b_H le nombre de piqûres par humain par unité de temps (nombre de piqûres que chaque moustiques effectue sur un humain)
 b_V le nombre de piqûres par moustique par unité de temps.

- Cette formule générale définit une sorte de moyenne entre la disponibilité des humains à piquer $a_H H$, et le nombre maximum de piqûres que les moustiques peuvent produire par unité de temps $a_V V$.
- Lorsque le nombre de moustiques est grand $V \rightarrow \infty$, cette formulation introduit la compétition entre les moustiques, et le taux correspondant de piqûres réduit à $a_H H$.
- Au contraire, lorsque le nombre de moustiques est bas, il n'y a pas de compétition entre les moustiques pour les piqûres et en plus chaque moustique pique autant qu'il veut, à cause de la disponibilité relative des humains. Le taux de piqûre correspondant alors est réduit à $a_V V$.

■ Formulation du modèle mathématique :

On suppose que la population des humains est divisée en trois classes et celle des moustique en deux classes comme présente la figure suivante :

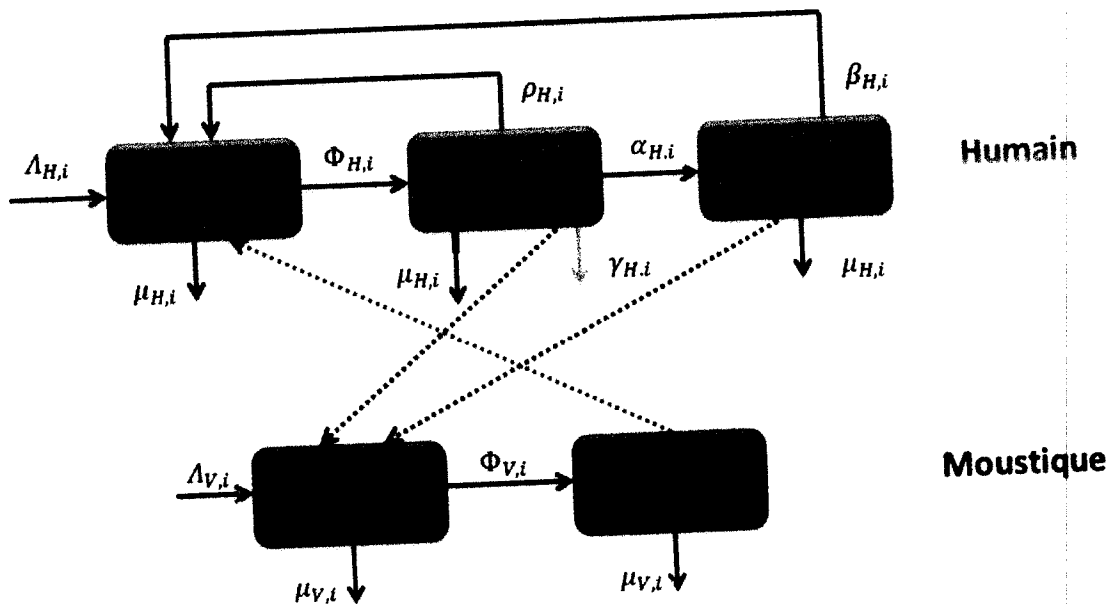


FIGURE 4.1 - Schéma de transmission du paludisme entre l'hôte humain et le vecteur moustique dans un patch i , $i = 1, \dots, n$. Les flèches en pointillés représentent exactement la direction de transmissions.

avec :

$S_{H,i}$ les susceptibles humains.

$I_{H,i}$ les infectés humains.

$R_{H,i}$ les semi-immunes humains.

$S_{V,i}$ les susceptibles moustiques.
 $I_{V,i}$ les infectés moustiques.

tel que :
 S : représente exactement les susceptibles (humains ou moustiques) qui sont apte à être infecté par le paludisme.
 I : pour les humains c'est les infectés qui héberge le parasite sous forme *gametocyte* ; pour les vecteurs c'est les infectés qui héberge le parasite sous la forme *sporozoïtes*.
 R : c'est les êtres humains ayant développé une certaine immunité acquise et ils sont capable de transmettre le parasite dans sa forme *gametocyte*.

On considère que pour la population humaine les infectés et les semi-immunes peuvent devenir à nouveau susceptible à contracter la maladie, alors que pour la population des moustiques il n' y a pas de retour vers la classe des susceptibles, car c'est admis par tous les entomologistes qu'un moustique s'il devient infecté il le restera toute sa vie.
 Soit la table des paramètres suivante :

Paramètres	interprétation biologique
$\Lambda_{H,i}$	recrutement dans la classe des susceptibles humains.
$\alpha_{H,i}$	taux de progression de la classe des infectés à la classe des semi-immunes.
$\rho_{H,i}$	taux de guérison
$\beta_{H,i}$	taux de récupération d'être infectieux.
$\gamma_{H,i}$	taux de perte d'immunité.
$\mu_{H,i}$	taux de mortalité du à la maladie chez les humains.
$\Lambda_{V,i}$	taux de mortalité naturelle des humains.
$\mu_{V,i}$	recrutement dans la classe des susceptibles moustiques.
	taux de mortalité naturelle des moustiques.

TABLE 4.2 - Paramètre du modèle et leur signification pour un patch $i, i = 1, \dots, n$.

Tous les paramètres sont strictement positifs sauf $\gamma_{H,i} \geq 0$.

En ignorant l'indice du patch s'il n y a pas d'ambiguïté puisque on parle d'un seul patch isolé, le modèle décrit la transmission du paludisme est donné comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_H}{dt} = \Lambda_H + \beta_H R_H + \rho_H I_H - \Phi_H S_H - \mu_H S_H \\ \frac{dI_H}{dt} = \Phi_H S_H - \alpha_H I_H - \rho_H I_H - \gamma_H I_H - \mu_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \alpha_H I_H - \beta_H R_H - \mu_H R_H \\ \frac{dS_V}{dt} = \Lambda_V - \Phi_V S_V - \mu_V S_V \\ \frac{dI_V}{dt} = \Phi_V S_V - \mu_V I_V \end{array} \right. \quad (1)$$

Avec les conditions initiales : $S_H(0) > 0$; $S_V(0) > 0$ et $I_H(0), R_H(0), I_V(0) \geq 0$.

On note par $H = S_H + I_H + R_H$ la population totale des êtres humains, et par $V = S_V + I_V$ la population totale des moustiques (vecteurs).

On a donc le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dH}{dt} = \Lambda_H - \mu_H H - \gamma_H I_H \\ \frac{dV}{dt} = \Lambda_V - \mu_V V \end{cases} \quad (I.1)$$

Existence et unicité de la solution :

Soit $\Omega = \mathbb{R}_+^{*2} \times \mathbb{R}_+^3$; les points dans Ω sont notés par $(S, I)^T$, avec $S = (S_H, S_V)$ et $I = (I_H, R_H, I_V)$.

On peut écrire le système (I) sous la forme suivante :

$$\frac{dS}{dt} = \psi_1(S, I) \quad (4.7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \psi_2(S, I) \quad (4.8)$$

En utilisant les équations 1 et 4 du système (I) on peut écrire l'équation de S comme suit :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \begin{pmatrix} \Lambda_H \\ \Lambda_V \end{pmatrix} - \overbrace{\begin{pmatrix} \Phi_H + \mu_H & 0 \\ 0 & \Phi_V + \mu_V \end{pmatrix}}^{A_1(S, I)} \begin{pmatrix} S_H \\ S_V \end{pmatrix} + \underbrace{\begin{pmatrix} \rho_H & \beta_H & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}}_{B_1(S, I)} \begin{pmatrix} I_H \\ R_H \\ I_V \end{pmatrix} \\ &= \Lambda + A_1(I, S)S + B_1(I, S)I \end{aligned}$$

Avec $\Lambda = (\Lambda_H, \Lambda_V)^T$.

Les équations 2, 3 et 4 du système (I), donnent :

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \overbrace{\begin{pmatrix} \Phi_H & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \Phi_V \end{pmatrix}}^{A_2(S, I)} \begin{pmatrix} S_H \\ S_V \end{pmatrix} - \underbrace{\begin{pmatrix} \epsilon_H & 0 & 0 \\ -\alpha_H & \delta_H & 0 \\ 0 & 0 & \mu_V \end{pmatrix}}_{B_2(S, I)} \begin{pmatrix} I_H \\ R_H \\ I_V \end{pmatrix} \\ &= A_2(I, S)S + B_2(I, S)I \end{aligned}$$

Avec $\epsilon_H = \alpha_H + \gamma_H + \rho_H + \mu_H$ et $\delta_H = \beta_H + \mu_H$.

Alors le système (I) s'écrit comme suit :

$$\begin{cases} \psi_1(S, I) = \Lambda + A_1(S, I)S + B_1(S, I)I \\ \psi_2(S, I) = A_2(S, I)S + B_2(S, I)I \end{cases} \quad (I.2)$$

Le théorème suivant assure l'existence et l'unicité globale de la solution.

Théorème 2

Pour toutes conditions initiales $(S(0), I(0)) \in \Omega$, le system (I) admet une solution unique positive et globale $(S(t), I(t))$ dans Ω .

Démonstration : L'unicité locale de la solution, découle de fait que $\psi = (\psi_1, \psi_2)$ est une fonction de classe C^1 dans Ω .

En utilisant la proposition 5 on montre que notre solution est positive.

$$\text{Si } S = 0 \quad \psi_1(0, I) = \Lambda + B_1(0, I) > 0 \Rightarrow I \geq 0$$

$$\text{Si } I = 0 \quad \psi_2(S, 0) = 0 \geq 0 \Rightarrow S \geq 0$$

Donc Ω est invariant par le système (I).

L'existence globale résulte de la bornitude de H et V :

De l'équation $\frac{dH}{dt}$ du système (I.1), et sachant que $I_H < H$ on obtient :

$$\Lambda_H - (\mu_H + \gamma_H)H \leq \frac{dH}{dt} \leq \Lambda_H - \mu_H H$$

Pour tous $t \geq 0$:

$$\min \left(H(0), \frac{\Lambda_H}{\mu_H + \gamma_H} \right) \leq H(t) \leq \max \left(H(0), \frac{\Lambda_H}{\mu_H} \right)$$

Pour $\frac{dV}{dt}$ du système (I.1) on a :

$$\frac{dV}{dt} + \mu_V V = \Lambda_V \implies \frac{d}{dt}(e^{\mu_V t} V) = \Lambda_V e^{\mu_V t}$$

Soit $V(0)$ la condition initiale, on obtient donc :

$$\min \left(V(0), \frac{\Lambda_V}{\mu_V} \right) \leq V(t) \leq \max \left(V(0), \frac{\Lambda_V}{\mu_V} \right)$$

Ceci termine la démonstration du Théorème.

■ Étude mathématique

Dans cette section, on commence par montrer que le modèle (I) admet un unique état d'équilibre sans maladie. On étudie aussi la stabilité de cet état d'équilibre, et on démontre l'existence d'équilibre endémique, et la possibilité d'avoir une bifurcation backward c'est à dire l'existence d'équilibres endémiques même dans le cas où $\mathcal{R}_0 < 1$.

■ Équilibre sans maladie DFE

L'équilibre sans maladie est une solution constante du système (I), dans lequel il n'y a pas de maladie i.e $I = 0$. Sa correspond à la solution S^* des équations algébriques suivantes :

$$\begin{cases} \Lambda_H - \mu_H S_H = 0 \\ \Lambda_V - \mu_V S_V = 0 \end{cases}$$

L'équilibre sans maladie est donné par : $(S_H^*, S_V^*, I_H^*, R_H^*, I_V^*) = \left(\frac{\Lambda_H}{\mu_H}, \frac{\Lambda_V}{\mu_V}, 0, 0, 0 \right)$

Calcul \mathcal{R}_0

$\mathcal{R}_0 = \rho(K)$, un simple calcul donne :

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\Phi_H^{I_V} \frac{\Lambda_H}{\mu_H} \frac{1}{\mu_V} \left(\Phi_V^{I_H} \frac{\Lambda_V}{\mu_V} \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{R_H} \frac{\Lambda_V}{\mu_V} \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} \right)}$$

Stabilité de l'équilibre sans maladie :

Stabilité locale :

La stabilité locale du $(S^*, 0)$ est gouvernée par le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 .

Théorème 3

Si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors l'équilibre sans maladie $(S^*, 0)$ est localement asymptotiquement stable tandis que pour $\mathcal{R}_0 > 1$ il est instable.

La preuve de ce théorème est similaire à celle du théorème 1.

Stabilité globale :

Pour la stabilité globale de DFE $(S^*, 0)$ toujours dans le cas $\gamma_H = 0$, on veut montrer que :

$$\text{Si } \mathcal{R}_0 < 1 \quad I(t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0 = \quad \forall \quad I(0) \geq 0 \quad (4.9)$$

$I(t) = (I_H(t), R_H(t), I_V(t))^T$ donc on s'intéresse aux équations des infectés (infectieux, semi-immune).

Réécrivant les équations de I_H, R_H, I_V

$$\begin{cases} \frac{dI_H}{dt} = \Phi_H S_H - \epsilon_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \alpha_H I_H - \delta_H R_H \\ \frac{dI_V}{dt} = \Phi_V S_V - \mu_V I_V \end{cases} \quad (I.2)$$

Proposition 2

Supposons que :

- 1) $H(0) \leq \frac{\Lambda_H}{\mu_H}$
- 2) $V(0) \leq \frac{\Lambda_V}{\mu_V}$
- 3) $\gamma_H = 0$

Alors si $\mathcal{R}_0 < 1$ l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable.

Démonstration : On peut écrire les forces d'infection (4.1) et (4.2) comme suit :

$$\Phi_H = \Phi_H^{I_V} I_V \quad (4.10)$$

$$\Phi_V = \Phi_V^{I_H} I_H + \Phi_V^{R_H} R_H \quad (4.11)$$

Notons par $A = F - V$, où F et V sont définis dans la section 4.5.2.

$$A = \begin{pmatrix} -\epsilon_H & 0 & \Phi_H^{I_V} S_H^* \\ \alpha_H & -\delta_H & 0 \\ \Phi_V^{I_H} S_V^* & \Phi_V^{R_H} S_V^* & -\mu_V \end{pmatrix} \quad (4.12)$$

En utilisant les conditions 1) et 2) de la proposition 2; le système (1.2) s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{dI_H}{dt} \leq \Phi_H^{I_V} I_V S_H^* - \epsilon_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} \leq \alpha_H I_H - \delta_H R_H \\ \frac{dI_V}{dt} \leq \Phi_V^{I_H} I_H S_V^* + \Phi_V^{R_H} R_H S_V^* - \mu_V I_V \end{cases} \quad (1.3)$$

Le système s'écrit comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} \leq AI \\ I(0) \geq 0 \end{cases} \quad (4.13)$$

en utilisant le principe de comparaison, avec le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = Ay \\ y(0) = I(0) \end{cases} \quad (4.14)$$

Il suit du lemme 4, $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = 0$, car A a des valeurs propres tous de parties réelles négatives d'après le lemme. Par comparaison, $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$. ■

Dans la partie suivant on démontre qu'une bifurcation backward peut apparaitre, dans le cas où $\gamma_H \neq 0$.

Existence de bifurcation Backward

Les bifurcations backward ont été étudiées dans des modèles épidémiques dans deux domaines principaux : la vaccination, où ils se posent souvent en présence d'une perte de l'immunité (Arino et al. 2003), et certains modèles vecteur-hôte (Chitnis et al. 2006).

La bifurcations Backward se produise généralement quand il y a plusieurs types d'individus infectés et qu'une ou plusieurs de ces classes infectés peut revenir directement à la classe des susceptibles. Dans le cas classique selon que le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 soit supérieur ou inférieur à 1, le point d'équilibre sans maladie est instable ou stable. Mais comme on le verra dans ce chapitre, cet propriété peut être "tordu" à cause de la présence d'une bifurcation backward.

Étude de l'existence d'une bifurcation backward pour un seul patch isolé :

Dans cette section, on étudie l'existence d'équilibres endémiques pour le modèle (I). En utilisant la première forme de forces d'infections donnée par (4.1) et (4.2), même travail peut se faire avec la deuxième forme, réécrivant le modèle :

$$\begin{cases} \frac{dS_H}{dt} = \Lambda_H + \beta_H R_H + \rho_H I_H - \mu_H S_H - \alpha \sigma_{VH} \frac{I_V}{H} S_H \\ \frac{dI_H}{dt} = \alpha \sigma_{VH} \frac{I_V}{H} S_H - \epsilon_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \alpha_H I_H - \delta_H R_H \\ \frac{dS_V}{dt} = \Lambda_V - \mu_V S_V - \alpha \left(\sigma_{HV} \frac{I_H}{H} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{R_H}{H} \right) S_V \\ \frac{dI_V}{dt} = \alpha \left(\sigma_{HV} \frac{I_H}{H} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{R_H}{H} \right) S_V - \mu_V I_V \end{cases} \quad (I.4)$$

réécrivant aussi l'expression de :

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\alpha_1^2 \sigma_{VH} \left(\sigma_{HV} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{\alpha_H}{\delta_H} \right) \frac{\Lambda_V \mu_H}{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V^2}} \quad (4.15)$$

Le résultat principal est donné dans le théorème suivant :

Théorème 4

Le système (I.4) peut avoir jusqu'à trois équilibres biologiquement possible.

- (i) *L'équilibre sans maladie est toujours un point d'équilibre frontière.*
- (ii) *Si $\mathcal{R}_0 > 1$ le système possède un unique équilibre endémique positif.*
- (iii) *Si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors :*
 - a) *si $A_2 \leq 0$ alors il n'y a pas d'équilibre endémique positif.*
 - b) *si $A_2 > 0$ alors :*

notre système (I.4) a deux équilibres endémiques positifs si seulement si

$$-\frac{A_1}{2A_2} < I_H^*$$

et

$$A_1^2 - 4A_2A_0 \geq 0$$

i.e

$$R_0^2 > \max\left(\frac{2I_H^* \gamma_H \mu_V (\Lambda_H - I_H^* \gamma_H)}{\Lambda_H^2 \mu_V + a I_H^* \mu_H (\Lambda_H - 2I_H^* \gamma_H)}, \quad (4.16)\right.$$

$$\left. \frac{4\mu_V^2 \gamma_H I_H^* (\Lambda_H - I_H^* \gamma_H)}{(\Lambda_H \mu_V)^2 + (a \mu_H I_H^*)^2 + 2\mu_V \mu_H a I_H^* (\Lambda_H - 2I_H^* \gamma_H)} \right) \quad (4.17)$$

En plus si $A_1^2 - 4A_2A_0 = 0$ i.e $\mathcal{R}_0^2 = \frac{4\mu_V^2 \gamma_H I_H^* (\Lambda_H - I_H^* \gamma_H)}{(\Lambda_H \mu_V)^2 + (a \mu_H I_H^*)^2 + 2\mu_V \mu_H a I_H^* (\Lambda_H - 2I_H^* \gamma_H)}$ alors les deux équilibres sont égaux.

Démonstration : Les équilibres positifs non triviaux du système (1.4) sont solutions de :

$$\Lambda_H + \beta_H R_H + \rho_H I_H - \mu_H S_H - \frac{\alpha_1 \sigma_{VH} I_V S_H}{S_H + I_H + R_H} S_H = 0 \quad (4.18)$$

$$\frac{\alpha_1 \sigma_{VH} I_V S_H}{S_H + I_H + R_H} S_H - \epsilon_H I_H = 0 \quad (4.19)$$

$$\alpha_H I_H - \delta_H R_H = 0 \quad (4.20)$$

$$\Lambda_V - \mu_V S_V - \frac{\alpha_1 (\sigma_{HV} I_H + \hat{\sigma}_{HV} R_H)}{S_H + I_H + R_H} S_V = 0 \quad (4.21)$$

$$\frac{\alpha_1 (\sigma_{HV} I_H + \hat{\sigma}_{HV} R_H)}{S_H + I_H + R_H} S_V - \mu_V I_V = 0 \quad (4.22)$$

de l'équation (4.20) on aura $R_H = \frac{\alpha_H}{\delta_H} I_H$

Si on somme (4.18) et (4.19) et en remplaçant R_H par son expression on aura :

$$S_H = \frac{\Lambda_H}{\mu_H} - \frac{\mu_H + \gamma_H + \frac{\alpha_H}{\mu_H}}{\mu_H} I_H$$

suivant les mêmes étapes on obtient :

$$S_V = \frac{\Lambda_V}{\mu_V} - I_V$$

en remplaçant S_V et R_H par leur expressions dans l'équation (4.22) on obtient :

$$\frac{\alpha_1 (\sigma_{HV} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{\alpha_H}{\delta_H}) I_H (\frac{\Lambda_V}{\mu_V} - I_V)}{S_H + (1 + \frac{\alpha_H}{\delta_H}) I_H} = \mu_V I_V$$

un simple calcul on tombe sur :

$$I_V = \Gamma_1(I_H) = \frac{\alpha_1 (\sigma_{HV} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{\alpha_H}{\delta_H}) I_H \frac{\Lambda_V}{\mu_V}}{\frac{\mu_V}{\mu_H} \Lambda_H + I_H (-\frac{\mu_V}{\mu_H} \gamma_H + \alpha_1 (\sigma_{HV} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{\alpha_H}{\delta_H}))}$$

De l'équation (4.18) on a :

$$I_V = \Gamma_2(I_H) = \frac{\epsilon_H \frac{\Lambda_H}{\mu_H + \gamma_H + \frac{\alpha_H \mu_H}{\delta_H}}}{\alpha_1 \sigma_{VH} \Lambda_H} \frac{\Lambda_H - \gamma_H I_H}{\frac{\Lambda_H}{\mu_H + \gamma_H + \frac{\alpha_H \mu_H}{\delta_H}} - I_H} I_H.$$

Notons par :

$$\Sigma = \alpha_1 (\sigma_{HV} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{\alpha_H}{\delta_H})$$

et

$$I_H^* = \frac{\Lambda_H}{\mu_H + \gamma_H + \frac{\alpha_H \mu_H}{\delta_H}}$$

I_H est solution de l'équation :

$$\Gamma_1(I_H) = \Gamma_2(I_H) \quad (4.23)$$

Enfin on aboutit aux expressions suivantes :

$$S_H = \frac{\Lambda_H}{\mu_H I_H^*} (I_H^* - I_H) \quad (4.24)$$

$$R_H = \frac{\alpha_H}{\delta_H} I_H \quad (4.25)$$

$$S_V = \frac{\Lambda_V}{\mu_V} - I_V \quad (4.26)$$

$$I_V = \Gamma_k(I_H) \quad \text{avec} \quad k = 1, 2 \quad (4.27)$$

avec I_H solution de (4.23).

Pour que $(S_H, I_H, R_H, S_V, I_V)$ soit un équilibre positif, il faut que $I_H \in [0, I_H^*)$.

Pour trouver l'équilibre, il faut résoudre l'équation (4.23) pour $I_H \in [0, I_H^*)$. Un simple calcul conduit à :

$$I_H(A_2 I_H^2 + A_1 I_H + A_0) = 0 \quad (4.28)$$

avec :

$$\begin{aligned} A_2 &= \frac{\epsilon_H I_H^* \gamma_H}{\Lambda_H} \left(\frac{\mu_V}{\mu_H} \gamma_H - \Sigma \right) \\ &= \frac{\epsilon_H I_H^* \gamma_H}{\Lambda_H} \left(\frac{\mu_V}{\mu_H} \gamma_H - a \mathcal{R}_0^2 \right) \\ A_1 &= \Sigma \frac{\Lambda_V \alpha_1 \sigma_{VH}}{\mu_V} - \epsilon_H I_H^* \left(\frac{2\mu_V}{\mu_H} \gamma_H - \Sigma \right) \\ &= \mathcal{R}_0^2 \left[\frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V}{\mu_H} + a \epsilon_H I_H^* \right] - \epsilon_H I_H^* \frac{2\mu_V \gamma_H}{\mu_H} \\ A_0 &= \frac{\Lambda_H \mu_V \epsilon_H I_H^*}{\mu_H} (1 - \mathcal{R}_0^2) \end{aligned}$$

où :

$$\begin{aligned} a &= \frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V^2}{\alpha_1 \sigma_{VH} \Lambda_V \mu_H} \\ \mathcal{R}_0^2 &= \frac{\Sigma}{a} \end{aligned}$$

Si $I_H = 0$ on a l'équilibre sans maladie DFE.

Soit $I_H \in (0, I_H^*)$, on pose :

$$f(I_H) = A_2 I_H^2 + A_1 I_H + A_0$$

I_H est solution de :

$$f(I_H) = 0 \iff A_2 I_H^2 + A_1 I_H + A_0 = 0 \quad (4.29)$$

On sépare cette étape en deux cas :

1- $\mathcal{R}_0 > 1$

i) Si $\gamma_H = 0$:

$$f(I_H) = \mathcal{R}_0^2 \left[\frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V}{\mu_H} + a \epsilon_H I_H^* \right] I_H + A_0$$

$$f(I_H) = 0 \iff \mathcal{R}_0^2 \left[\frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V}{\mu_H} + a \epsilon_H I_H^* \right] I_H + A_0 = 0$$

Alors

$$I_H = -\frac{A_0}{\mathcal{R}_0^2 \left[\frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V}{\mu_H} + a \epsilon_H I_H^* \right]} = -(1 - \mathcal{R}_0^2) \frac{\Lambda_H \mu_V \epsilon_H I_H^*}{\mu_H \mathcal{R}_0^2 \left[\frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V}{\mu_H} + a \epsilon_H I_H^* \right]} > 0$$

Donc il existe un unique équilibre strictement positif.

ii) Si $\gamma_H \neq 0$

calculons $f(I_H^*)$, pour des raisons de simplification on calcule $\frac{\xi^2}{\Lambda_H} f(I_H^*)$, où :

$$\xi = \mu_H + \gamma_H + \frac{\alpha_H \mu_H}{\delta_H}.$$

$$\begin{aligned} \frac{\xi^2}{\Lambda_H} f(I_H^*) &= \frac{\xi^2}{\Lambda_H} (A_2 (I_H^*)^2 + A_1 I_H^* + A_0) \\ &= A_2 \Lambda_H + A_1 \xi + \frac{\mu_V \epsilon_H \Lambda_H \xi}{\mu_H} (1 - \mathcal{R}_0^2) \\ &= \frac{c_H I_H^* \gamma_H}{\Lambda_H} \left(\frac{\mu_V}{\mu_H} \gamma_H - \Sigma \right) \Lambda_H + \Sigma \frac{\Lambda_V \alpha_1 \sigma_V H}{\mu_V} \xi - \epsilon_H I_H^* \left(\frac{2\mu_V}{\mu_H} \gamma_H - \Sigma \right) \xi \\ &\quad + \frac{\mu_V \epsilon_H \Lambda_H \xi}{\mu_H} (1 - \mathcal{R}_0^2) \\ &= \frac{\epsilon_H \gamma_H \Lambda_H}{\xi} \left(\frac{\mu_V \gamma_H}{\mu_H} - \Sigma \right) + \epsilon_H \Lambda_H \left(\frac{\mu_V \xi}{\mu_H} - \frac{2\mu_V \gamma_H}{\mu_H} + \Sigma \right) \\ &= \epsilon_H \Lambda_H \left(\frac{\gamma_H}{\xi} \left(\frac{\mu_V \gamma_H}{\mu_H} - \Sigma \right) + \frac{\mu_V \xi}{\mu_H} - \frac{2\mu_V \gamma_H}{\mu_H} + \Sigma \right) \\ &= \epsilon_H \Lambda_H \left(\Sigma \left(1 - \frac{\gamma_H}{\xi} \right) + \frac{\mu_V}{\mu_H} \left(-2\gamma_H + \xi + \frac{\gamma_H^2}{\xi} \right) \right) \\ &= \epsilon_H \Lambda_H \left(\Sigma \left(1 - \frac{\gamma_H}{\xi} \right) + \frac{\mu_V}{\xi \mu_H} \left(1 - \frac{\gamma_H}{\xi} \right)^2 \right) \\ &= \epsilon_H \Lambda_H \left(\frac{\Sigma}{\xi} \left(\mu_H + \frac{\alpha_H \mu_H}{\delta_H} \right) + \frac{\mu_V}{\xi \mu_H} \left(1 - \frac{\gamma_H}{\xi} \right)^2 \right) > 0 \end{aligned}$$

donc $f(I_H^*) > 0$.

$$\begin{aligned} f : (0, I_H^*) &\longrightarrow \mathbb{R} \\ I_H &\longrightarrow f(I_H) \end{aligned}$$

f est continue, $f(0) < 0$ et $f(I_H^*) > 0$, on applique le théorème des valeurs intermédiaires, alors il existe au moins un réel $c \in (0, I_H^*)$ tel que $f(c) = 0$. D'où l'existence d'un équilibre endémique.

2- $\mathcal{R}_0 < 1$

i) Si $\gamma_H = 0$

$$f(I_H) = \mathcal{R}_0^2 \left[\frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V}{\mu_H} + a \epsilon_H I_H^* \right] I_H + A_0$$

$f(I_H) = 0$ n'a pas de solution strictement positive dans l'intervalle $(0, I_H^*)$ car $A_0 > 0$, et le seul équilibre existant est le DFE qui GAS (voir proposition 2).

ii) Si $\gamma_H \neq 0$

On a $f(0) = A_0 > 0$ et $f(I_H^*) > 0$ donc on ne peut rien conclure, on passe à l'étude de :

$$f(I_H) = A_2 I_H^2 + A_1 I_H + A_0$$

$$\begin{aligned} \Delta &= A_1^2 - 4A_0A_2 \\ &= \mathcal{R}_0^4 \left[\left(\frac{\epsilon_H \Lambda_H \mu_V}{\mu_H} + a \epsilon_H I_H^* \right)^2 - 4a \frac{\mu_V \epsilon_H^2 I_H^{*2} \gamma_H}{\mu_H} \right] - 4\mathcal{R}_0^2 \left[\frac{\mu_V^2 \epsilon_H^2 I_H^* \gamma_H}{\mu_H^2} (\Lambda_H - I_H^* \gamma_H) \right] \\ &= \mathcal{R}_0^2 (A \mathcal{R}_0^2 - 4B) \end{aligned}$$

* Si $\Delta < 0$ pas de solution pour l'équation (4.29).

* Si $\Delta > 0$

$$f'(I_H) = 2A_2 I_H + A_1.$$

$$f'(I_H) = 0 \implies \bar{I}_H = -\frac{A_1}{2A_2}.$$

Si $\bar{I}_H \in (0, I_H^*)$ alors : (car on veut résoudre $f(I_H) = 0$ dans l'intervalle $(0, I_H^*)$)

$$\begin{aligned} f(\bar{I}_H) &= f\left(-\frac{A_1}{2A_2}\right) \\ &= A_2 \frac{A_1^2}{4A_2^2} - \frac{A_1^2}{2A_2} + A_0 \\ &= -\frac{1}{A_2} (A_1^2 - 4A_0A_2) \end{aligned}$$

• Si $A_2 < 0$, $f(\bar{I}_H) = -\frac{\Delta}{A_2} \geq 0$.

donc pas de solution strictement positive dans $(0, I_H^*)$, par conséquent pas d'équilibre non trivial dans ce cas.

• Si $A_2 = 0$,

$$f(I_H) = A_1 I_H + A_0$$

On voit bien qu'on a pas une solution strictement positive dans ce cas, et alors pas d'équilibre non trivial.

• Si $A_2 > 0$, $f(\bar{I}_H) = -\frac{\Delta}{A_2} < 0$.

Table de variation de f dans ce cas est donnée comme suit :

I_H	0	s_1	\bar{I}_H	s_2	I_H^*
$f'(I_H)$		-	0	+	
$f(I_H)$	> 0	0	< 0	0	> 0

On a deux solutions strictement positives s_1, s_2 dans $(0, I_H^*)$, d'où l'existence de deux équilibres endémiques.

Si $\Delta = 0$ c'est deux solution coïncident.

Stabilité locale de l'équilibre endémique dans le cas ou $\gamma_H = \hat{\sigma}_{HV} = 0$

Dans ce cas notre système s'écrit comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dS_H}{dt} = \Lambda_H + \beta_H R_H + \rho_H I_H - \mu_H S_H - \alpha \sigma_{VH} \frac{I_V}{H} S_H \\ \frac{dI_H}{dt} = \alpha \sigma_{VH} \frac{I_V}{H} S_H - \epsilon_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \alpha_H I_H - \delta_H R_H \\ \frac{dS_V}{dt} = \Lambda_V - \mu_V S_V - \alpha \sigma_{HV} \frac{I_H}{H} S_V \\ \frac{dI_V}{dt} = \alpha \sigma_{HV} \frac{I_H}{H} S_V - \mu_V I_V \end{cases} \quad (1.5)$$

Pour $\gamma_H = 0$ les équations de la population totale sont les suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dH}{dt} = \Lambda_H - \mu_H H \\ \frac{dV}{dt} = \Lambda_V - \mu_V V \end{cases} \quad (1.6)$$

Ce système admet un unique point d'équilibre $(H^*, V^*) = (\frac{\Lambda_H}{\mu_H}, \frac{\Lambda_V}{\mu_V})$, et qui GAS.

Dans ce cas en utilisant le Théorème 3.1 de Vidyasagar [], on peut réduire la dimension de notre système (1.5), en un système de dimension 3 comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dI_H}{dt} = \alpha \sigma_{VH} \frac{S_H}{H} I_V (H^* - I_H - R_H) - \epsilon_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \alpha_H I_H - \delta_H R_H \\ \frac{dI_V}{dt} = \alpha \sigma_{HV} \frac{I_H}{H} S_V (V^* - I_V) - \mu_V I_V \end{cases} \quad (1.7)$$

Les équations de l'équilibre endémique sont les suivantes :

$$\begin{cases} \Phi_H^*(H^* - I_H^* - R_H^*) - \epsilon_H I_H^* = 0 \\ \alpha_H I_H^* - \delta_H R_H^* = 0 \\ \Phi_V^*(V^* - I_V^*) - \mu_V I_V^* = 0 \end{cases}$$

L'équilibre endémique est donné par :

$$\begin{aligned} I_H^* &= \frac{\sigma_2 I_V^* (H^* - R_H^*)}{\epsilon_H + \sigma_2 I_V^*} \\ &= \frac{\delta_H (\sigma_1 \sigma_2 V^* H^* - \epsilon_H \mu_V)}{\sigma_1 \sigma_2 V^* (\alpha_H + \delta_H) + \sigma_1 \epsilon_H \delta_H} \\ R_H^* &= \frac{\alpha_H}{\delta_H} I_H^* \\ I_V^* &= \frac{\sigma_1 I_H^* V^*}{\sigma_1 I_H^* + \mu_V} \end{aligned}$$

Cet équilibre existe si $\sigma_1 + \sigma_2 V^* H^* - \epsilon_H \mu_V > 0$, équivalent à dire si $\mathcal{R}_0^2 > 1$.

Proposition 3

Si $\mathcal{R}_0 > 1$ l'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable.

Démonstration : La jacobienne au point d'équilibre endémique (S_H^*, I_H^*, I_V^*) est donnée comme suit :

$$J(S_H^*, I_H^*, I_V^*) = \begin{pmatrix} -\Phi_H^* - \epsilon_H & -\Phi_H^* & \Phi_H^{I_V} (H^* - I_H^* - R_H^*) \\ \alpha_H & -\delta_H & 0 \\ \Phi_V^{I_H} (V^* - I_V^*) & 0 & -\Phi_V^* - \mu_V \end{pmatrix}$$

Pour montrer la stabilité locale de EE, on utilise le lemme suivant [] :

Lemme 2

Soit M une matrice réelle de taille 3×3 . Si $\text{tr}(M)$, $\det(M)$ et $\det(M^{[2]})$ sont tous négatives, alors tous les valeurs propres de la matrice M sont de partie réelle négative.

La matrice additive de la jacobienne est donnée comme suit [] :

$$J^{[2]} = \begin{pmatrix} -\Phi_H^* - \epsilon_H - \delta_H & 0 & -\Phi_H^{I_V} (H^* - I_H^* - R_H^*) \\ 0 & -\Phi_H^* - \epsilon_H - \Phi_V^* - \mu_V & -\Phi_H^* \\ \Phi_V^{I_H} (V^* - I_V^*) & \alpha_H & -\delta_H - \Phi_V^* - \mu_V \end{pmatrix}$$

On remarque qu'on peut écrire $\Phi_H^* = \Phi_H^{I_V} I_V^*$ et $\Phi_V^* = \Phi_V^{I_H} I_H^*$ et en utilisant les équations de l'équilibre endémique, on obtient :

$$\begin{aligned} \Phi_H^{I_V} I_V^* (H^* - I_H^* - R_H^*) &= \epsilon_H I_H^* \implies \Phi_H^{I_V} (H^* - I_H^* - R_H^*) = \epsilon_H \frac{I_H^*}{I_V^*} \\ \Phi_V^{I_H} I_H^* (V^* - I_V^*) &= \mu_V I_V^* \implies \Phi_V^{I_H} (V^* - I_V^*) = \mu_V \frac{I_V^*}{I_H^*} \end{aligned}$$

Après un simple calcul et en utilisant les égalités précédentes on trouve que :

$$\begin{aligned} \det(J) &= -\Phi_H^* (\Phi_V^* + \mu_V) (\delta_H + \alpha_H) - \Phi_V^* \delta_H \epsilon_H \\ \text{tr}(J) &= -\Phi_H^* - \epsilon_H - \delta_H - \Phi_V^* - \mu_V \end{aligned}$$

Passant par les mêmes étapes on trouve le résultat suivant pour la matrice additive :

$$\det(J^{[2]}) = -(\Phi_H^* + \epsilon_H + \delta_H)\Phi_H^* \alpha_H - (\Phi_{II}^* + \epsilon_{II} + \delta_{II})(\Phi_{II}^* + \epsilon_{II} + \Phi_V^*) - (\Phi_{II}^* + \epsilon_{II} + \Phi_V^*)[\mu_V(\Phi_{II}^* + \delta_{II}) + (\Phi_{II}^* + \epsilon_{II} + \delta_{II})(\Phi_{II}^* + \epsilon_{II} + \Phi_V^*)]$$

Comme la trace de J et son déterminant sont négatifs, en plus le déterminant de la matrice additive est négatif, donc cela implique que EE est LAS. ■

Le nombre de reproduction type T et stratégie de contrôle :

Introduction :

Pour contrôler la malaria, \mathcal{R}_0 doit être < 1 où \mathcal{R}_c , selon que la bifurcation est forward ou backward à $\mathcal{R}_0 = 1$ respectivement. Dans plusieurs cas on peut appliquer des stratégies de contrôle à fin que \mathcal{R}_0 soit inférieur à 1 (ou \mathcal{R}_c), pour les humains par exemple il y a l'utilisation de moustiquaire, le traitement prophylactique, ou un vaccin dé qu'il existe. Par contre pour les moustiques les mesures de contrôle impliquant pulvérisation résiduelle intérieur et la réduction des sites de reproduction. Une meilleur stratégie est de contrôler la malaria en ciblant un seul type d'hôte pour cela on calcule le nombre de reproduction type T.

Soit $\Omega = \{H, V\}$ l'ensemble des hôtes, pour un contrôle optimal on cible un des hôtes. Pour simplifier les calculs on suppose que $\mathcal{R}_c = 1$.

Un contrôle ciblant une population spécifique :

On dirige notre contrôle, en premier temps vers la population humaine et on s'intéresse à calculer le nombre de reproduction type T dans ce cas comme suit :

$$T_H = E_H^T \tilde{K} (I - (I - P_H) \tilde{K})^{-1} E_H \quad (4.30)$$

avec :

$$\tilde{K} = \begin{pmatrix} 0 & \Phi_H^{IV} S_H^* \frac{1}{\mu_V} \\ \Phi_V^{IH} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{RH} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} & 0 \end{pmatrix}$$

\tilde{K} a les mêmes propriétés comme K mais plus simple a manipuler, en plus $\mathcal{R}_0 = \rho(\tilde{K}) = \rho(K)$

$$\begin{aligned} E_H^T \tilde{K} &= (1, 0) \begin{pmatrix} 0 & \Phi_H^{IV} S_H^* \frac{1}{\mu_V} \\ \Phi_V^{IH} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{RH} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} & 0 \end{pmatrix} \\ &= \left(0, \Phi_H^{IV} \frac{S_H^*}{\mu_V} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} (I - P_H) \tilde{K} &= \left[\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \right] \begin{pmatrix} 0 & \Phi_H^{IV} S_H^* \frac{1}{\mu_V} \\ \Phi_V^{IH} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{RH} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} & 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \Phi_V^{IH} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{RH} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$$(I - (I - P_H)\tilde{K})^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\Phi_V^{I_H} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} - \Phi_V^{R_H} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} & 1 \end{pmatrix}^{-1}$$

$$(I - (I - P_H)\tilde{K})^{-1} E_H = \begin{pmatrix} 1 \\ \Phi_V^{I_H} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{R_H} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} \end{pmatrix}$$

enfin :

$$\begin{aligned} T_H &= E_H^T \tilde{K} (I - (I - P_H)\tilde{K})^{-1} E_H \\ &= \begin{pmatrix} 0, \phi_H^{I_V} \frac{S_H^*}{\mu_V} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ \Phi_V^{I_H} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{R_H} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} \end{pmatrix} \\ &= \phi_H^{I_V} \frac{S_H^*}{\mu_V} \left(\Phi_V^{I_H} S_V^* \frac{1}{\epsilon_H} + \Phi_V^{R_H} S_V^* \frac{\alpha_H}{\epsilon_H \delta_H} \right) \end{aligned}$$

T_H représente le nombre des humains infectés engendré par un seul humain infecté introduit dans une population totalement saine (la population contient les deux hôtes). En utilisant les mêmes étapes de calcul on change juste E_H par E_V et la matrice de projection P_H par P_V on obtient T_V pour la population des moustiques est égale à T_H celui des êtres humains.

Remarque :

On a exactement $\mathcal{R}_0^2 = T_H = T_V$.

Stratégie de contrôle :

Un contrôle proposé est de réduire la densité des susceptibles humain (resp. moustique) qui sont disponible pour la transmission du parasite d'un être humain (resp. moustique) infecté à tous les hôtes (moustiques et humains). Choisissons v comme le contrôle requis pour réduire la densité des susceptibles.

Donc la question qui se pose est : Quelle est la proportion S_X à protéger à fin d'éradiquer la malaria? avec ($X = H$ ou V).

Calcul de T_v :

T_v : le nombre de reproduction type spécifique à l'hôte X lorsqu'on introduit un contrôle v dirigé vers les susceptibles de type X , avec $0 \leq v \leq 1$.

la méthode déjà décrite dans le chapitre 3, consiste à remplacer les éléments de de \tilde{K}_{Xj} de la colonne $X = H, V$ i.e $X = 1, 2$ de la matrice \tilde{K} pour $j = 1, 2$.

Ce qui permet d'obtenir une matrice de next génération \tilde{K}_v a un nombre de reproduction T_v définit par :

$$T_v = (1 - v)T_X.$$

Donc l'effort requis pour éliminer l'épidémie dans toute la population satisfait

$$T_v < 1.$$

En ciblant seulement une sous population X , la malaria disparaître, si seulement si :

$$v > 1 - \frac{1}{T_X}.$$

Donc la proportion des susceptibles S_X à protéger pour éradiquer la maladie doit être supérieure à $\frac{1}{T_X}$.

Modèle mathématique pour plusieurs patches

■ Introduction :

Les voyageurs quels que soient leur destination, sont fréquemment victimes de problèmes de santé, un de ces problèmes est le paludisme. Il existe actuellement plusieurs pays touchés par cette maladie, qui sont visités annuellement par plus de 125 millions de voyageurs [].

Les personnes qui contractent le paludisme pendant leur voyage peuvent être eux même une source de transmission de la maladie, lors de leur retour. C'est à dire ils peuvent devenir des porteurs du parasite dans sa forme *gametocyte*.

Dans ce chapitre on développe l'article [] cité dans les références, qui décrit la propagation de cette maladie entre plusieurs régions dit patches, avec des humains qui peuvent déplacer d'un patch i vers un patch j pour tous $i = 1, \dots, n$, mais on néglige le déplacement des moustiques, car c'est admis qu'ils ne peuvent explorer que quelques km durant leur vie ; on suppose également que les humains ne changent pas leur statut pendant le voyage, puisque le temps mit pour voyager est très petit par rapport à la durée d'incubation.

■ Modèle mathématique :

On sépare cette sous-section comme suit :

■ Le cas de plusieurs patches non connectés :

Dans un premier cas on suppose que l'espace est divisé en n patches non connectés autrement dit il n'y a pas de déplacement entre les patches.

Dans chaque patch pour $i = 1, \dots, n$ on divise la population des êtres humains en trois classes et celle des moustiques en deux classes. En adoptant les mêmes notations comme auparavant.

Les paramètres pour chaque patches sont définis dans le tableau 4.2, tous les paramètres sont strictement positifs sauf $\gamma_{H,i} \geq 0$.

Notons par :

$H_i(t)$ la densité totale des êtres humains dans le patch i à l'instant t :

$$H_i(t) = S_{H,i}(t) + I_{H,i}(t) + R_{H,i}(t)$$

$V_i(t)$ la densité totale des moustiques dans le patch i à l'instant t :

$$V_i(t) = S_{V,i}(t) + I_{V,i}(t)$$

Utilisant les formules de force d'infection du chapitre 4, on assume que $\Phi_{H,i}, \Phi_{V,i}$ dépendent uniquement des individus présents dans le patch i et pas d'autre patch $i \neq j$, c'est à dire l'infection concerne seulement les hôtes (moustiques, êtres humains) présent dans le patch i .

Pour chaque patch $i, i = 1, \dots, n$, on a le modèle suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_{H,i}}{dt} = \Lambda_{H,i} + \beta_{H,i}R_{H,i} + \rho_{H,i}I_{H,i} - \mu_{H,i}S_{H,i} - \Phi_{H,i}S_{H,i} \\ \frac{dI_{H,i}}{dt} = \Phi_{H,i}S_{H,i} - \alpha_{H,i}I_{H,i} - \rho_{H,i}I_{H,i} - \mu_{H,i}I_{H,i} - \gamma_{H,i}I_{H,i} \\ \frac{dR_{H,i}}{dt} = \alpha_{H,i}I_{H,i} - \beta_{H,i}R_{H,i} - \mu_{H,i}R_{H,i} \\ \frac{dS_{V,i}}{dt} = \Lambda_{V,i} - \mu_{V,i}S_{V,i} - \Phi_{V,i}S_{V,i} \\ \frac{dI_{V,i}}{dt} = \Phi_{V,i}S_{V,i} - \mu_{V,i}I_{V,i} \end{array} \right. \quad (\text{II})$$

Avec les conditions initiales : $S_{H,i}(0) > 0; S_{V,i}(0) > 0$ et $I_{H,i}(0), R_{H,i}(0), I_{V,i}(0) \geq 0$.
En additionnant les équations du système (II); on obtient le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_i}{dt} = \Lambda_{H,i} - \mu_{H,i}H_i - \gamma_{H,i}I_{H,i} \\ \frac{dV_i}{dt} = \Lambda_{V,i} - \mu_{V,i}V_i \end{array} \right. \quad (\text{II.1})$$

On remarque que si $\gamma_{H,i} = 0$ pour $i = 1, \dots, n$ c'est à dire qu'il n'y a pas de mortalité due à la maladie, ce type de dynamique est largement utilisé dans la littérature biologique. Donc pour toute condition initiale $H_i(0), V_i(0)$; on peut résoudre facilement les deux équations différentielles, on obtient :

$$\begin{aligned} H_i(t) &= \frac{\Lambda_{H,i}}{\mu_{H,i}}(1 - e^{-\mu_{H,i}t}) + H_i(0)e^{-\mu_{H,i}t} \\ V_i(t) &= \frac{\Lambda_{V,i}}{\mu_{V,i}}(1 - e^{-\mu_{V,i}t}) + V_i(0)e^{-\mu_{V,i}t} \end{aligned}$$

Par conséquent, lorsque $t \rightarrow \infty$,

$$H_i(t) \rightarrow \frac{\Lambda_{H,i}}{\mu_{H,i}}; \quad V_i(t) \rightarrow \frac{\Lambda_{V,i}}{\mu_{V,i}}$$

Si on note par H la population totale des êtres humains et V la population totale des moustiques, on aura le système suivant :

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= \sum_{i=1}^n \frac{dH_i}{dt} \\ &= \sum_{i=1}^n (\Lambda_{H,i} - \mu_{H,i}H_i - \gamma_{H,i}I_{H,i}) \\ \frac{dV}{dt} &= \sum_{i=1}^n \frac{dV_i}{dt} \\ &= \sum_{i=1}^n (\Lambda_{V,i} - \mu_{V,i}V_i) \end{aligned}$$

Le cas de plusieurs patches connectés :

Dans cette section, On construit un modèle de type méta-population. Un modèle de type méta-population c'est un modèle qui inclue explicitement la dynamique dans chaque patchs. Les humains sont repartis sur plusieurs patchs disant n , où ils peuvent se déplacer d'un patch i vers un patch j pour tous $i, j = 1, \dots, n$.

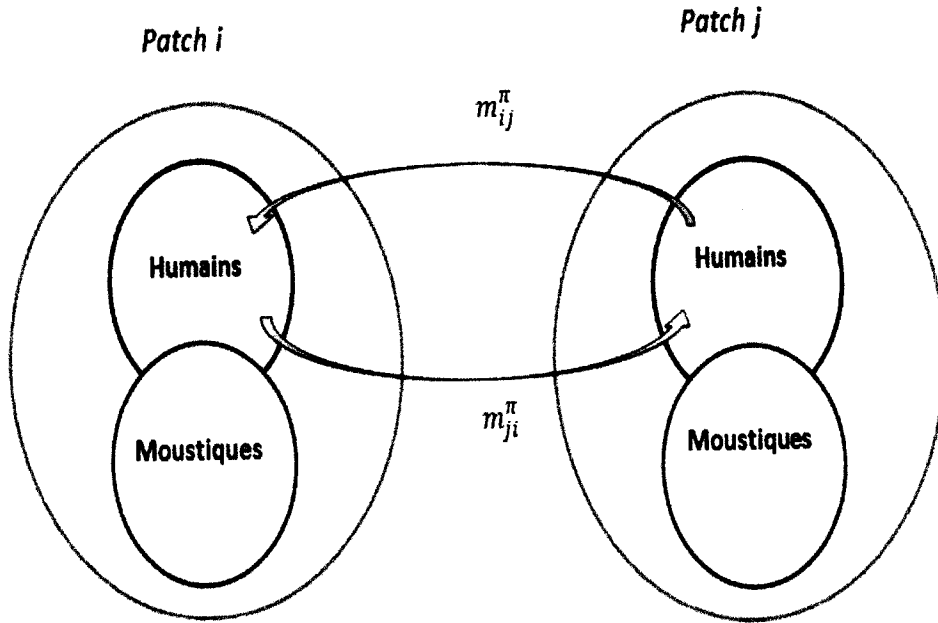


FIGURE 5.1 – Interaction entre deux patchs $i, j, i, j = 1, \dots, n$.

On note par m_{ij}^{π} le taux de migration (supposé constant) des êtres humains d'un patch j à un patch $i \forall i = 1, \dots, n$.

Soient $M^{\pi} = [m_{ij}^{\pi}]$, $\pi = S, I, R$ les matrices de migrations. On garde toujours les mêmes notations comme auparavant.

Pour chaque patchs $i, i = 1, \dots, n$, on a le modèle suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_{H,i}}{dt} = \Lambda_{H,i} + \beta_{H,i}R_{H,i} + \rho_{H,i}I_{H,i} - \mu_{H,i}S_{H,i} - \Phi_{H,i}S_{H,i} \\ \quad + \sum_{j=1}^n m_{ij}^S S_{H,j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^S S_{H,i} \\ \frac{dI_{H,i}}{dt} = \Phi_{H,i}S_{H,i} - \alpha_{H,i}I_{H,i} - \rho_{H,i}I_{H,i} - \mu_{H,i}I_{H,i} - \gamma_{H,i}I_{H,i} \\ \quad + \sum_{j=1}^n m_{ij}^I I_{H,j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^I I_{H,i} \\ \frac{dR_{H,i}}{dt} = \alpha_{H,i}I_{H,i} - \beta_{H,i}R_{H,i} - \mu_{H,i}R_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^R R_{H,j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^R R_{H,i} \\ \frac{dS_{V,i}}{dt} = \Lambda_{V,i} - \mu_{V,i}S_{V,i} - \Phi_{V,i}S_{V,i} \\ \frac{dI_{V,i}}{dt} = \Phi_{V,i}S_{V,i} - \mu_{V,i}I_{V,i} \end{array} \right. \quad (III)$$

Avec les conditions initiales : $S_{H,i}(0) > 0$; $S_{V,i}(0) > 0$ et $I_{H,i}(0), R_{H,i}(0), I_{V,i}(0) \geq 0$, pour tous $i = 1, \dots, n$.

En additionnant les équations du modèle (III), on obtient :

$$\begin{cases} \frac{dH_i}{dt} = \Lambda_{H,i} - \mu_{H,i}H_i - \gamma_{H,i}I_{H,i} + \sum_{\pi=S,I,R}^n \left(-\sum_{j=1}^n m_{ji}^{\pi} \pi_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^{\pi} \pi_{H,j} \right) \\ \frac{dV_i}{dt} = \Lambda_{V,i} - \mu_{V,i}V_i \end{cases} \quad (\text{III.1})$$

Le type du modèle de migration qu'on a utilisé dans ce chapitre ne tiendra pas compte du patch de résidence d'un individu et par conséquent ne met pas en évidence d'où vient un individu considéré, mais considérera seulement le lieu où il se trouve à un instant t donné, les humains déplacés s'identifient aux humains dans le patch d'arrivée, donc les matrices de migrations qu'on a utilisé, elles sont appropriées aux mouvements à longue durée (la migration des humains).

Gardant les mêmes notations pour la population totale des êtres humains et des moustiques, on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= \sum_{i=1}^n \frac{dH_i}{dt} \\ &= \sum_{i=1}^n (\Lambda_{H,i} - \mu_{H,i}H_i - \gamma_{H,i}I_{H,i}) \\ &\quad + \sum_{i=1}^n \left(\sum_{\pi=S,I,R}^n \left(-\sum_{j=1}^n m_{ji}^{\pi} \pi_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^{\pi} \pi_{H,j} \right) \right) \end{aligned}$$

$$\frac{dH}{dt} = \sum_{i=1}^n (\Lambda_{H,i} - \mu_{H,i}H_i - \gamma_{H,i}I_{H,i})$$

$$\frac{dV}{dt} = \sum_{i=1}^n (\Lambda_{V,i} - \mu_{V,i}V_i)$$

Car

$$\sum_{i=1}^n \left(\sum_{\pi=S,I,R}^n \left(-\sum_{j=1}^n m_{ji}^{\pi} \pi_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^{\pi} \pi_{H,j} \right) \right) = 0$$

Existence et unicité de la solution :

Soit $\Omega = \mathbb{R}_+^{2n} \times \mathbb{R}_+^{3n}$; les points dans Ω sont notés par $(S, I)^T$, avec $S = (S_{H,i}, S_{V,i})$ et $I = (I_{H,i}, R_{H,i}, I_{V,i})$ pour $i = 1, \dots, n$.

On peut écrire le système (II) (resp.(III)) sous la forme suivante :

$$\frac{dS}{dt} = \psi_1(S, I) \quad (5.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \psi_2(S, I) \quad (5.2)$$

Notons par :

$$\Lambda_H = (\Lambda_{H,1}, \dots, \Lambda_{H,n})^T; \Lambda_V = (\Lambda_{V,1}, \dots, \Lambda_{V,n})^T.$$

$$S_H = (S_{H,1}, \dots, S_{H,n})^T; I_H = (I_{H,1}, \dots, I_{H,n})^T; R_H = (R_{H,1}, \dots, R_{H,n})^T.$$

$$S_V = (S_{V,1}, \dots, S_{V,n})^T; I_V = (I_{V,1}, \dots, I_{V,n})^T.$$

Déterminons la formule de ψ_1 et ψ_2 , dans les deux cas suivants :

1) Plusieurs patches non connectés : En utilisant les équations 1 et 4 du système (II), on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \begin{pmatrix} \Lambda_H \\ \Lambda_V \end{pmatrix} - \overbrace{\begin{pmatrix} \text{diag}(\mu_{H,i} + \Phi_{H,i}) & 0 \\ 0 & \text{diag}(\mu_{V,i} + \Phi_{V,i}) \end{pmatrix}}^{A_1(S,I)} \begin{pmatrix} S_H \\ S_V \end{pmatrix} \\ &\quad + \underbrace{\begin{pmatrix} \text{diag}(\rho_{H,i}) & \text{diag}(\beta_{H,i}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}}_{B_1(S,I)} \begin{pmatrix} I_H \\ R_H \\ I_V \end{pmatrix} \\ &= \Lambda + A_1(I, S)S + B_1(I, S)I \end{aligned}$$

Les équations 2, 3 et 5 du système (II) conduisent à :

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \overbrace{\begin{pmatrix} \text{diag}(\Phi_{H,i}) & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \text{diag}(\Phi_{V,i}) \end{pmatrix}}^{A_2(S,I)} \begin{pmatrix} S_H \\ S_V \end{pmatrix} + \underbrace{\begin{pmatrix} -\text{diag}(\epsilon_{H,i}) & 0 & 0 \\ \text{diag}(\alpha_{H,i}) & -\text{diag}(\delta_{H,i}) & 0 \\ 0 & 0 & -\text{diag}(\mu_{V,i}) \end{pmatrix}}_{B_2(S,I)} \begin{pmatrix} I_H \\ R_H \\ I_V \end{pmatrix} \\ &= \Lambda + A_2(I, S)S + B_2(I, S)I \end{aligned}$$

Le système (II) s'écrit comme suit :

$$\begin{cases} \psi_1(S, I) = \Lambda + A_1(S, I)S + B_1(S, I)I \\ \psi_2(S, I) = A_2(S, I)S + B_2(S, I)I \end{cases} \quad (\text{II.2})$$

2) Plusieurs patches connectés :

En suivant les mêmes étapes comme auparavant avec le système (III), on obtient les équations de S et I suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \begin{pmatrix} \Lambda_H \\ \Lambda_V \end{pmatrix} + \overbrace{\begin{pmatrix} M^S - \text{diag}(\mu_{H,i} + \Phi_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^S) & 0 \\ 0 & -\text{diag}(\mu_{V,i} + \Phi_{V,i}) \end{pmatrix}}^{A_1(S,I)} \begin{pmatrix} S_H \\ S_V \end{pmatrix} \\ &\quad + \underbrace{\begin{pmatrix} \text{diag}(\rho_{H,i}) & \text{diag}(\beta_{H,i}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}}_{B_1(S,I)} \begin{pmatrix} I_H \\ R_H \\ I_V \end{pmatrix} \\ &= \Lambda + A_1(I, S)S + B_1(I, S)I \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \overbrace{\begin{pmatrix} \text{diag}(\Phi_{H,i}) & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \text{diag}(\Phi_{V,i}) \end{pmatrix}}^{A_2(S,I)} \begin{pmatrix} S_H \\ S_V \end{pmatrix} \\ &+ \underbrace{\begin{pmatrix} M^I - \text{diag}(\epsilon_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^I) & 0 & 0 \\ \text{diag}(\alpha_{H,i}) & M^R - \text{diag}(\delta_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^R) & 0 \\ 0 & 0 & -\text{diag}(\mu_{V,i}) \end{pmatrix}}^{B_2(S,I)} \begin{pmatrix} I_H \\ R_H \\ I_V \end{pmatrix} \\ &= \Lambda + A_2(I, S)S + B_2(I, S)I \end{aligned}$$

donc le système (III) s'écrit :

$$\begin{cases} \psi_1(S, I) = \Lambda + A_1(S, I)S + B_1(S, I)I \\ \psi_2(S, I) = A_2(S, I)S + B_2(S, I)I \end{cases} \quad (\text{III.2})$$

Le théorème suivant assure l'existence et l'unicité globale de la solution pour les deux systèmes (II), (III).

Théorème 5

Pour toutes conditions initiales $(S(0), I(0)) \in \Omega$, le système (II) (resp. (III)) admet une solution unique positive et globale $(S(t), I(t))$ dans Ω .

Démonstration : En utilisant le théorème de Cauchy-Lipschitz, on prouve l'existence et l'unicité locale de la solution, car $\psi = (\psi_1, \psi_2)$ est une fonction de classe C^1 dans Ω .

La solution est positive car :

Si $S = 0$ alors $\psi_1(0, I) = \Lambda + B_1(0, I) > 0 \Rightarrow I \geq 0$.

Si $I = 0$ alors $\psi_2(S, 0) = A_2(S, 0) \geq 0 \Rightarrow S \geq 0$.

Donc Ω est invariant par le système (II) (resp. (III)).

Rappelant que pour les deux systèmes (II), (III), les équations de la population totale des deux hôtes sont données par ;

$$\frac{dH}{dt} = \sum_{i=1}^n (\Lambda_{H,i} - \mu_{H,i}H_i - \gamma_{H,i}I_{H,i}) \quad (5.3)$$

$$\frac{dV}{dt} = \sum_{i=1}^n \Lambda_{V,i} - \sum_{i=1}^n \mu_{V,i}V_i \quad (5.4)$$

De $I_{H,i} < H_i$, découle que :

$$\sum_{i=1}^n \Lambda_{H,i} - \sum_{i=1}^n (\mu_{H,i} + \gamma_{H,i})H_i \leq \frac{dH}{dt} \leq \sum_{i=1}^n \Lambda_{H,i} - \sum_{i=1}^n \mu_{H,i}H_i$$

On obtient facilement l'inégalité suivante :

$$\sum_{i=1}^n \Lambda_{H,i} - \max_{1 \leq i \leq n} (\mu_{H,i} + \gamma_{H,i})H \leq \frac{dH}{dt} \leq \sum_{i=1}^n \Lambda_{H,i} - \min_{1 \leq i \leq n} \mu_{H,i}H$$

On résout cette dernière équation, on aura pour tout $t \geq 0$:

$$\min \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{H,i}}{\max_{1 \leq i \leq n} (\mu_{H,i} + \gamma_{H,i})}, H(0) \right\} \leq H(t) \leq \max \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{H,i}}{\min_{1 \leq i \leq n} \mu_{H,i}}, H(0) \right\}$$

En utilisant les mêmes étapes comme précédemment avec l'équation (5.4), on aura l'inégalité suivante pour tout $t \geq 0$

$$\min \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{V,i}}{\max_{1 \leq i \leq n} (\mu_{V,i})}, V(0) \right\} \leq V(t) \leq \max \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{V,i}}{\min_{1 \leq i \leq n} (\mu_{V,i})}, V(0) \right\}$$

Donc H et V qui représentent la densité des humains et des moustiques respectivement sont bornées. ■

Ceci termine la démonstration du Théorème.

■ Étude mathématique

■ l'équilibre sans maladie DFE :

L'équilibre sans maladie du système (II) correspond à la solution S^* du système d'équation algébrique suivant :

$$\begin{cases} \psi_1(S^*, 0) = 0 \\ \psi_2(S^*, 0) = 0 \end{cases}$$

Notons par $S_H^* = (S_{H,1}^*, \dots, S_{H,n}^*)^T$; $S_V^* = (S_{V,1}^*, \dots, S_{V,n}^*)^T$.

On sépare cette section en deux cas comme suit :

Plusieurs patches non connectés :

Le cas où il n'y a pas de migration $M^\pi = 0$ pour tous $\pi = S, I, R$.
Notant par $G_H = \text{diag}(\mu_{H,i})$; $G_V = \text{diag}(\mu_{V,i})$ pour tous $i = 1, \dots, n$.

Théorème 6

Le système (II) possède un unique état d'équilibre sans maladie $(S^*, 0)$ dans Ω . De plus, les matrices G_V et G_H sont inversibles et nous avons $S_H^* = G_H^{-1} \Lambda_H$ et $S_V^* = G_V^{-1} \Lambda_V$.

Démonstration : Soit $(S^*, 0)$ l'équilibre sans maladie de notre système (II.2). Donc $(S^*, 0)$ est solution du système :

$$\begin{aligned} \psi_1(S^*, 0) &= 0 \\ \psi_2(S^*, 0) &= 0 \end{aligned}$$

cela est équivalent à

$$\Lambda + A_1(S^*, 0)S^* = 0$$

alors :

$$\begin{pmatrix} \Lambda_H \\ \Lambda_V \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \text{diag}(\mu_{H,i}) & 0 \\ 0 & \text{diag}(\mu_{V,i}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_H^* \\ S_V^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\Lambda_H - G_H S_H^* = 0 \tag{5.5}$$

$$\Lambda_V - G_V S_V^* = 0 \tag{5.6}$$

l'équation (5.5) nous donne :

$$S_H^* = G_H^{-1} \Lambda_H = \left(\frac{\Lambda_{H,1}}{\mu_{H,1}}, \dots, \frac{\Lambda_{H,n}}{\mu_{H,n}} \right)^T$$

et puisque $\mu_{H,i}, \Lambda_{H,i} > 0$ pour tous $i = 1, \dots, n$ alors $S_H^* > 0$.
De l'équation (5.6), nous obtenons :

$$S_V^* = G_V^{-1} \Lambda_V = \left(\frac{\Lambda_{V,1}}{\mu_{V,1}}, \dots, \frac{\Lambda_{V,n}}{\mu_{V,n}} \right)^T$$

$\mu_{V,i}, \Lambda_{V,i} > 0$ pour tous $i = 1, \dots, n$ alors $S_V^* > 0$. ■

Plusieurs patchs connectés :

Maintenant on suppose qu'on a une migration entre les patchs, et on cherche à déterminer l'équilibre sans maladie. Notons par :

$$S_H^* = (S_{H,1}^*, \dots, S_{H,n}^*)^T; S_V^* = (S_{V,1}^*, \dots, S_{V,n}^*)^T.$$

$$L_H = \text{diag}(\mu_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^S) - M^S; L_V = \text{diag}(\mu_{V,i}) \text{ pour tous } i = 1, \dots, n.$$

Théorème 7

Le système (III) possède un unique état d'équilibre sans maladie $(S^*, 0)$ dans Ω . De plus, les matrices L_V et L_H sont inversibles et nous avons $S_H^* = L_H^{-1} \Lambda_H$ et $S_V^* = L_V^{-1} \Lambda_V$.

Démonstration : Soit $(S^*, 0)$ l'équilibre sans maladie de notre système (III). $(S^*, 0)$ est solution du système :

$$\psi_1(S^*, 0) = 0 \quad (5.7)$$

$$\psi_2(S^*, 0) = 0 \quad (5.8)$$

avec ψ_1, ψ_2 sont donnés dans (III.2).

(5.7) est équivalent à $\Lambda + A_1(S^*, 0)S^* = 0$, alors :

$$\begin{pmatrix} \Lambda_H \\ \Lambda_V \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \text{diag}(\mu_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^S) - M^S & 0 \\ 0 & \text{diag}(\mu_{V,i}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_H^* \\ S_V^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\Lambda_H - L_H S_H^* = 0 \quad (5.9)$$

$$\Lambda_V - L_V S_V^* = 0 \quad (5.10)$$

en résolvant l'équation (5.10), nous obtenons :

$$S_V^* = L_V^{-1} \Lambda_V = \left(\frac{\Lambda_{V,1}}{\mu_{V,1}}, \frac{\Lambda_{V,2}}{\mu_{V,2}}, \dots, \frac{\Lambda_{V,n-1}}{\mu_{V,n-1}}, \frac{\Lambda_{V,n}}{\mu_{V,n}} \right)$$

Et comme $\mu_{V,i}, \Lambda_{V,i} > 0$ pour tous $i = 1, \dots, n$ alors $S_V^* > 0$

Pour (5.9), observons que les éléments or diagonaux de L_H sont négatifs

$$\begin{aligned} L_H &= \text{diag}(\mu_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^S) - M^S \\ &= \begin{pmatrix} \mu_{H,1} + \sum_{j=1}^n m_{j1}^S & -m_{12}^S & \dots & -m_{1n}^S \\ -m_{21}^S & \mu_{H,2} + \sum_{j=1}^n m_{j2}^S & \dots & -m_{2n}^S \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -m_{n1}^S & -m_{n2}^S & \dots & \mu_{H,n} + \sum_{j=1}^n m_{jn}^S \end{pmatrix} \end{aligned}$$

On a aussi la somme de chaque colonne de $L_H = \mu_{H,i} > 0$ pour $i = 1, \dots, n$; cela implique que L_H est une matrice à diagonale strictement dominante donc en utilisant le

théorème 12, on prouve que L_H est une M-matrice non singulière. Alors il existe une unique solution de (5.9) donnée par $S_H^* = L_H^{-1} \Lambda_H$. Puisque $\Lambda_H > 0$, à partir des résultats sur la théorie des M-matrices énoncés dans [1], Chap.6, Theorem 2.7], on a $I_H^{-1} > 0$. D'où $L_H^{-1} \Lambda_H > 0$ on obtient donc l'existence et l'unicité du DFE du système (III). ■

La structure de la matrice de la prochaine génération :

Dans cette section on donne seulement la forme de l'opérateur de la prochaine génération pour plusieurs patches connectés, car le cas de plusieurs patches non connectés est un cas particulier avec $M^\pi = 0$ pour $\pi = S, I, R$.

Écrivant ψ_2 comme $\psi_2 = \mathcal{F}(I) - \mathcal{V}(I)$; rappelons que la variable des infectés I vérifié $\frac{dI}{dt} = \psi_2(S, I)$.

Où les fonctions $\mathcal{F}(I)$ et $\mathcal{V}(I)$ dans ce cas sont données comme suit :

$$\mathcal{F}(I) = (\Phi_{h,1} S_{H,1}, 0, \Phi_{V,1} S_{V,1}, \dots, \Phi_{H,n} S_{H,n}, 0, \Phi_{V,n} S_{V,n})^T$$

$$\mathcal{V}(I) = - \begin{pmatrix} \sum_{j=1}^n m_{1j}^I I_{H,j} - (\epsilon_{H,1} + \sum_{j=1}^n m_{j1}^I) I_{H,1} \\ \alpha_{H,1} I_{H,1} + \sum_{j=1}^n m_{1j}^R R_{H,j} - (\delta_{H,1} + \sum_{j=1}^n m_{j1}^R) R_{H,1} \\ -\mu_{V,1} I_{V,1} \\ \vdots \\ \vdots \\ \sum_{j=1}^n m_{nj}^I I_{H,j} - (\epsilon_{H,n} + \sum_{j=1}^n m_{jn}^I) I_{H,n} \\ \alpha_{H,n} I_{H,n} + \sum_{j=1}^n m_{nj}^R R_{H,j} - (\delta_{H,n} + \sum_{j=1}^n m_{jn}^R) R_{H,n} \\ -\mu_{V,n} I_{V,n} \end{pmatrix}$$

\mathcal{F} et \mathcal{V} deux fonctions vérifient les hypothèses (H_1) - (H_5) . Gardant les mêmes notations du chapitre 3, soient alors $F = D\mathcal{F}|_{(S^*,0)}$ et $V = D\mathcal{V}|_{(S^*,0)}$ les matrices jacobiens des fonctions \mathcal{V} et \mathcal{F} calculées au point d'équilibre sans maladie; alors FV^{-1} est bien définie, c'est la matrice de la prochaine génération.

Rappelant que les fonctions d'incidences données par (4.1), (4.2) et (4.3), (4.4), sont :

$$\Phi_{H,i} = \Phi_{H,i}(S_{H,i}, S_{V,i}, I_{H,i}, R_{H,i}, I_{V,i}); \quad \Phi_{V,i} = \Phi_{V,i}(S_{H,i}, S_{V,i}, I_{H,i}, R_{H,i}, I_{V,i}).$$

Un simple calcul de dérivées partielles des fonctions d'incidences au point d'équilibre sans maladie donne :

$$\frac{\partial \Phi_{H,i}}{\partial I_{H,j}} \Big|_{(S^*,0)} = 0 \quad \frac{\partial \Phi_{H,i}}{\partial R_{H,j}} \Big|_{(S^*,0)} = 0 \quad \forall i, j \quad \text{et} \quad \frac{\partial \Phi_{H,i}}{\partial I_{V,j}} \Big|_{(S^*,0)} = 0 \quad \forall i \neq j$$

$$\frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,j}} \Big|_{(S^*,0)} = 0 \quad \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial R_{H,j}} \Big|_{(S^*,0)} = 0 \quad \forall i \neq j \quad \text{et} \quad \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{V,j}} \Big|_{(S^*,0)} = 0 \quad \forall i, j$$

Notons par :

$$\Phi_{H,i}^{I_{V,i}} = \frac{\partial \Phi_{H,i}}{\partial I_{V,i}} \Big|_{(S^*,0)}; \quad \Phi_{V,i}^{I_{H,i}} = \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)}; \quad \Phi_{V,i}^{R_{H,i}} = \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial R_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)};$$

F et V sont des matrices de taille $3n \times 3n$, que nous réécrivons par bloque sous la forme d'une $n \times n$ matrice de 3×3 sous-matrices comme suit :

$F = \text{diag}(F_{ii})$ pour $i = 1, \dots, n$ où

$$F_{ii} = \begin{pmatrix} \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)} & \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)} & \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)} \\ 0 & 0 & 0 \\ \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)} & \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)} & \frac{\partial \Phi_{V,i}}{\partial I_{H,i}} \Big|_{(S^*,0)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \Phi_{H,i}^{I_{V,i}} S_{H,i}^* \\ 0 & 0 & 0 \\ \Phi_{V,i}^{I_{H,i}} S_{V,i}^* & \Phi_{V,i}^{R_{H,i}} S_{V,i}^* & 0 \end{pmatrix} \quad (5.11)$$

et $V = (V_{ij})_{1 \leq i, j \leq n}$ est définie comme suit :

$$V_{ij} = \begin{pmatrix} -m_{ij}^I & 0 & 0 \\ 0 & -m_{ij}^R & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{si } i \neq j \quad (5.12)$$

et

$$V_{ii} = \begin{pmatrix} \epsilon_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^I & 0 & 0 \\ -\alpha_{H,i} & \delta_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^R & 0 \\ 0 & 0 & \mu_{V,i} \end{pmatrix} \quad (5.13)$$

Pour calculer $K = FV^{-1}$, on doit passer par le calcul de l'inverse de V , sachant qu'elle est de taille $3n \times 3n$ (it's hard but not impossible). Alors pour éviter ce calcul qui n'est pas évident, on doit obligatoirement approfondir dans les détails de la matrice K .

Soit K_{ij} un bloque de taille 3×3 de K pour $1 \leq i, j \leq n$,

$$K_{ij} = \begin{bmatrix} (I_{H,i} \leftrightarrow I_{H,j}) & (I_{H,i} \leftrightarrow R_{H,j}) & (I_{H,i} \leftrightarrow I_{V,j}) \\ (R_{H,i} \leftrightarrow I_{H,j}) & (R_{H,i} \leftrightarrow R_{H,j}) & (R_{H,i} \leftrightarrow I_{V,j}) \\ (I_{V,i} \leftrightarrow I_{H,j}) & (I_{V,i} \leftrightarrow R_{H,j}) & (I_{V,i} \leftrightarrow I_{V,j}) \end{bmatrix}$$

La notation $Y \leftrightarrow X$ indique que un individu du compartiment X infecte un individu du compartiment Y par exemple $I_{V,i} \leftrightarrow R_{H,i}$ un humain infecté du patch i infecte un moustique du même patch.

La matrice K_{ij} ainsi donnée d'écrit la prochaine génération d'infection des vecteurs et des hôtes dans le patch i , produit par les vecteurs et les hôtes introduits initialement dans le patch j , donc connaître la structure de K est très utile, car elle nous permet de bien comprendre comment l'infection se propage dans la population des deux hôtes.

Théorème 8

Les éléments de la matrice K prennent la forme suivante pour $i = 1, \dots, n$:

$$K_{ij} = \begin{cases} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ (I_{V,i} \leftrightarrow I_{H,j}) & (I_{V,i} \leftrightarrow R_{H,j}) & 0 \end{bmatrix} & \text{si } i \neq j \end{cases} \quad (5.14)$$

$$K_{ii} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & (I_{H,i} \leftrightarrow I_{V,i}) \\ 0 & 0 & 0 \\ (I_{V,i} \leftrightarrow I_{H,i}) & (I_{V,i} \leftrightarrow R_{H,i}) & 0 \end{bmatrix} \quad (5.15)$$

Explication :

Car un humain (resp moustique) n'infecte pas directement un humain (resp moustique) pour tous $i, j = 1, \dots, n$.

Comme on a déjà supposé que l'immunité bloque la transmission, alors $R_{H,i} \leftrightarrow I_{V,j} = 0 \forall i, j$.

Pour $I_{H,i} \leftrightarrow I_{V,j} = \begin{cases} 0 & \text{si } i \neq j \\ I_{H,i} \leftrightarrow I_{V,i} & \text{si } i = j \end{cases}$ car les moustiques ne se déplacent pas.

Démonstration : Remarquons que V ainsi défini appartient à $\mathcal{G}(\mathcal{U})$ ($\mathcal{G}(\mathcal{U})$ est défini dans l'annexe B.2) ; car V_{ij} défini dans (5.12) $\in \mathcal{H}$ et V_{ii} défini dans (5.13) $V_{ii} \in \mathcal{J}$ Donc la matrice V est un élément de $\mathcal{U}(\mathcal{G})$. Il suit que l'inverse V^{-1} reste dans l'ensemble $\mathcal{U}(\mathcal{G})$, en appliquant le lemme 5 on peut conclure la preuve du Théorème 8 par de simples calculs du produit FV^{-1} . ■

Donc K a bien la forme indiquée dans le Théorème 8.

Calcul de \mathcal{R}_0

Après avoir défini la matrice de la prochaine génération K , le nombre de reproduction de base est donnée par $\mathcal{R}_0 = \rho(K)$, pour simplifier les calculs, on utilise le corollaire suivant :

Corollaire 1

Soit \tilde{K} une $n \times n$ matrice, défini par bloque de 2×2 matrice dont ses éléments sont extraits des éléments de la matrice K , défini pour $i, j = 1, \dots, n$ par :

$$\tilde{K}_{ij} = \begin{cases} \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ (I_{V,i} \leftrightarrow I_{H,j}) & 0 \end{bmatrix} & \text{si } i \neq j \end{cases} \quad (5.16)$$

$$\tilde{K}_{ii} = \begin{bmatrix} 0 & (I_{H,i} \leftrightarrow I_{V,i}) \\ (I_{V,i} \leftrightarrow I_{H,i}) & 0 \end{bmatrix} \quad (5.17)$$

Soit $P_K(\lambda)$ (resp. $P_{\tilde{K}}(\lambda)$) le polynôme caractéristique de la matrice K (resp. \tilde{K}). Nous avons

$$P_K(\lambda) = (-\lambda)^n P_{\tilde{K}}(\lambda).$$

La démonstration de ce corollaire découle de la multi-linéarité du déterminant. Nous pouvons facilement montrer que

$$\det(K - \lambda I_{3n}) = (-1)^{2n^2} (-\lambda)^n \det(K_\lambda I_{2n}) = (-\lambda)^n P_{\tilde{K}}(\lambda)$$

pour tous $n \geq 1$.

L'utilité du corollaire 1 est de simplifier les calculs, puisque les deux matrices K et \tilde{K} ont les mêmes valeurs propres non-nuls, par conséquent, ils ont le même rayon spectrale, alors $\mathcal{R}_0 = \rho(\tilde{K})$.

Notons par :

$$\begin{aligned} k_{H_j, V_i} &= I_{V_i} \leftrightarrow I_{H_j} \\ k_{H_i, V_i} &= I_{V_i} \leftrightarrow I_{H_i} \\ k_{V_i, H_i} &= I_{H_i} \leftrightarrow I_{V_i} \end{aligned}$$

Les éléments k_{rs} de \tilde{K} représentent le nombre attendu de cas secondaires dans l'hôte s produit par un seul hôte infecté de type r introduit dans une population complètement susceptible.

On calcule \mathcal{R}_0 pour les deux cas particuliers suivants :

Plusieurs patches non connectés :

On suppose que les patches sont isolés les uns des autres i.e $M^\pi = 0$ pour $\pi = S, I, R$. A partir du Théorème 6, on a

$$S_V^* = \left(\frac{\Lambda_{V,1}}{\mu_{V,1}}, \frac{\Lambda_{V,2}}{\mu_{V,2}}, \dots, \frac{\Lambda_{V,n-1}}{\mu_{V,n-1}}, \frac{\Lambda_{V,n}}{\mu_{V,n}} \right)$$

et

$$S_H^* = \left(\frac{\Lambda_{H,1}}{\mu_{H,1}}, \frac{\Lambda_{H,2}}{\mu_{H,2}}, \dots, \frac{\Lambda_{H,n-1}}{\mu_{H,n-1}}, \frac{\Lambda_{H,n}}{\mu_{H,n}} \right)$$

$F = \text{diag}(F_{ii})$ donnée dans (5.11) et $V = \text{diag}(V_{ii})$ avec :

$$V_{ii} = \begin{pmatrix} \epsilon_{H,i} & 0 & 0 \\ -\alpha_{H,i} & \delta_{H,i} & 0 \\ 0 & 0 & \mu_{V,i} \end{pmatrix} \quad (5.18)$$

Après un simple calcul de FV^{-1} , on aura la structure de la matrice $\tilde{K} = \text{diag}(\tilde{K}_{ii})$, avec :

$$\begin{aligned} \tilde{K}_{ii} &= \begin{bmatrix} 0 & k_{V_i, H_i} \\ k_{H_i, V_i} & 0 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 0 & \Phi_{H_i, i}^{I_{V_i}} S_{H_i, i}^* \frac{1}{\mu_{V_i}} \\ \Phi_{V_i, i}^{I_{H_i}} S_{V_i, i}^* \frac{1}{\epsilon_{H_i}} + \Phi_{V_i, i}^{R_{H_i}} S_{V_i, i}^* \frac{\alpha_{H_i, i}}{\epsilon_{H_i} \delta_{H_i}} & 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

avec :
 k_{V_i, H_i} un moustique infecté du path i infecte un humain du même patch.
 k_{H_i, V_i} un humain infecté (infectieux) du patch i infecte un moustique du patch i .
 Si on note par $\mathcal{R}_{0,i}$ le nombre de reproduction dans chaque patch i , alors :

$$\mathcal{R}_{0,i} = \sqrt{\Phi_{H,i}^{I_{V,i}} S_{H,i}^* \frac{1}{\mu_{V,i}} \left(\Phi_{V,i}^{I_{H,i}} S_{V,i}^* \frac{1}{\epsilon_{H,i}} + \Phi_{V,i}^{R_{H,i}} S_{V,i}^* \frac{\alpha_{H,i}}{\epsilon_{H,i} \delta_{H,i}} \right)} \quad (5.19)$$

Par conséquent, pour le système complet, on obtient l'expression de \mathcal{R}_0 comme suit : \mathcal{R}_0
 est défini par :

$$\mathcal{R}_0 = \max_{1 \leq i \leq n} \mathcal{R}_{0,i}. \quad (5.20)$$

Notons, que cela ne veut pas dire que la maladie devient persistante dans tous les patches lorsque $\mathcal{R}_0 \geq 1$. Puisque les patches sont déconnectés, le comportement dans un patch donné est déterminé par la valeur du nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_{0,i}$ dans ce patch i .

En fait pour obtenir un équilibre sans maladie instable dans le sens classique, on a besoin que le $\min_{1 \leq i \leq n} \mathcal{R}_{0,i} \geq 1$.

Deux patches connectés :

L'équilibre sans maladie est donné par :

$$(S_{H,1}^*, S_{H,2}^*)^T = \left(\frac{\mu_{H,2} \Lambda_{H,1} + m_{12}^S (\Lambda_{H,1} + \Lambda_{H,2})}{\mu_{H,1} (\mu_{H,2} + m_{12}^S) + \mu_{H,2} m_{21}^S}, \frac{\mu_{H,1} \Lambda_{H,2} + m_{21}^S (\Lambda_{H,1} + \Lambda_{H,2})}{\mu_{H,1} (\mu_{H,2} + m_{12}^S) + \mu_{H,2} m_{21}^S} \right)^T$$

La matrice de la prochaine génération \tilde{K} est donnée par :

$$\tilde{K} = \begin{pmatrix} 0 & k_{V_1 H_1} & 0 & 0 \\ k_{H_1 V_1} & 0 & k_{H_2 V_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{V_2 H_2} \\ k_{H_1 V_2} & 0 & k_{H_2 V_2} & 0 \end{pmatrix}$$

Pour trouver \mathcal{R}_0 , on doit calculer les valeurs propres de la matrice \tilde{K} .
 Le polynôme caractéristique de \tilde{K} est :

$$\lambda^4 - \lambda^2 (k_{H_1 V_1} k_{V_1 H_1} + k_{H_2 V_2} k_{V_2 H_2}) - k_{H_1 V_2} k_{V_2 H_2} k_{H_2 V_1} k_{V_1 H_1}$$

le rayon spectrale de \tilde{K} , est la valeur propre la plus grande en valeur absolue, il est donné par :

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{1}{2} (k_{H_1 V_1} k_{V_1 H_1} + k_{H_2 V_2} k_{V_2 H_2}) + \sqrt{\frac{1}{4} (k_{H_1 V_1} k_{V_1 H_1} + k_{H_2 V_2} k_{V_2 H_2})^2 + k_{H_1 V_2} k_{V_2 H_2} k_{H_2 V_1} k_{V_1 H_1}}}$$

où :

$$\begin{aligned}
k_{V_1 I_1} &= \Phi_{H,1}^{I_{V,1}} S_{H,1}^* \frac{1}{\mu_{V,1}} \\
k_{H_1 V_1} &= \frac{\Phi_{V,1}^{I_{H,1}} S_{V,1}^* (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I)}{(\epsilon_{H,1} \epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}} + \frac{\Phi_{V,1}^{R_{H,1}} S_{V,1}^* [\alpha_{H,1} (\delta_{H,2} + m_{12}^R) (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I + m_{21}^I) + \alpha_{H,2} m_{21}^I m_{12}^R]}{(\epsilon_{H,1} (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}) (\delta_{H,1} (\delta_{H,2} + m_{12}^R) + m_{21}^R \delta_{H,2})} \\
k_{H_2 V_1} &= \frac{\Phi_{V,1}^{I_{H,1}} S_{V,1}^* m_{12}^I}{\epsilon_{H,1} (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}} + \frac{\Phi_{V,1}^{R_{H,1}} S_{V,1}^* (\alpha_{H,1} m_{12}^I (\delta_{H,2} + m_{12}^R) + \alpha_{H,2} m_{12}^R (\epsilon_{H,1} + m_{21}^I))}{(\epsilon_{H,1} (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}) (\delta_{H,1} (\delta_{H,2} + m_{12}^R) + m_{21}^R \delta_{H,2})} \\
k_{V_2 I_2} &= \Phi_{H,2}^{I_{V,2}} S_{H,2}^* \frac{1}{\mu_{V,2}} \\
k_{H_1 V_2} &= \frac{\Phi_{V,2}^{I_{H,2}} S_{V,2}^* m_{21}^I}{\epsilon_{H,1} (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}} + \frac{\alpha_{H,1} m_{21}^R (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + \alpha_{H,2} m_{21}^I (\delta_{H,1} + m_{21}^R)}{(\epsilon_{H,1} (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}) (\delta_{H,1} (\delta_{H,2} + m_{12}^R) + m_{21}^R \delta_{H,2})} \\
k_{H_2 V_2} &= \frac{\Phi_{V,2}^{I_{H,2}} S_{V,2}^* (\epsilon_{H,1} + m_{21}^I)}{\epsilon_{H,1} (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}} + \frac{\Phi_{V,2}^{R_{H,2}} S_{V,2}^*}{(\epsilon_{H,1} (\epsilon_{H,2} + m_{12}^I) + m_{21}^I \epsilon_{H,2}) (\delta_{H,1} (\delta_{H,2} + m_{12}^R) + m_{21}^R \delta_{H,2})}
\end{aligned}$$

Stabilité de l'équilibre sans maladie :

Stabilité locale :

La stabilité locale du $(S^*, 0)$ est assurée par le théorème suivant :

Théorème 9

Si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors l'équilibre sans maladie $(S^*, 0)$ est localement asymptotiquement stable tandis que pour $\mathcal{R}_0 > 1$ il est instable.

La preuve de ce théorème est similaire à celle du théorème 1.

Stabilité globale :

pour la stabilité globale de DFE $(S^*, 0)$, on cherche un moyen pour pouvoir montrer que :

$$Si \mathcal{R}_0 < 1 \quad I(t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0 = \quad \forall \quad I(0) \geq 0 \quad (5.21)$$

$I(t) = (I_{H,1}(t), R_{H,1}(t), I_{V,1}(t), \dots, I_{H,n}(t), R_{H,n}(t), I_{V,n}(t))^T$, donc on s'intéresse aux équations des infectés (infectieux, semi-immunes).

$$\begin{cases}
\frac{dI_{H,i}}{dt} = \Phi_{H,i} S_{H,i} - \epsilon_{H,i} I_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^I I_{H,j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^I I_{H,i} \\
\frac{dR_{H,i}}{dt} = \alpha_{H,i} I_{H,i} - \beta_{H,i} R_{H,i} - \mu_{H,i} R_{H,i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^R R_{H,j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^R R_{H,i} \\
\frac{dI_{V,i}}{dt} = \Phi_{V,i} S_{V,i} - \mu_{V,i} I_{V,i}
\end{cases} \quad (III.3)$$

Proposition 4

Pour tout $i = 1, \dots, n$ supposons qu'on a :

- 1) $\delta_{H,i} = 0$
- 1) $S_{H,i} \leq S_{H,i}^*$
- 2) $S_{V,i} \leq S_{V,i}^*$

Si $\mathcal{R}_0 < 1$, alors l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable.

Démonstration : En choisissant la première forme de force d'infection, la démonstration est similaire à celle de la proposition 2. ■

Conclusion :
 $(S^*, 0)$ est GAS si $\mathcal{R}_0 < 1$ et $\gamma_{H,i} = 0$ pour tous $i = 1, \dots, n$. Mais pour $\gamma_{H,i} \neq 0$ pour $i = 1, \dots, n$ le point $(S^*, 0)$, n'est pas toujours globalement asymptotiquement stable et une bifurcation backward peut se produire (voir la section suivante).

■ Existence de bifurcation Backward

On a montré l'existence d'une bifurcation backward dans le cas d'un seul patch, ainsi l'équilibre endémique peut exister même lorsque $\mathcal{R}_0 < 1$ sous certaines conditions. Par conséquent, des petits changements dans les paramètres (ou conditions initiales) du modèle peuvent impliquer des changements importants dans le comportement dynamique de la maladie.

On peut généraliser ce résultat pour les deux cas suivants :

Existence de bifurcation backward pour plusieurs patches non connectés :

Dans le cas où $\mathcal{R}_0 < 1$ si l'un des n patches vérifie les conditions du théorème du chapitre 4, disant le patch l alors on a une bifurcation backward à $\mathcal{R}_0 = 1$; et donc l'existence d'un équilibre endémique pour au moins ce patch l noté $(S_{H,l}^*, S_{V,l}^*, I_{H,l}^*, I_{V,l}^*, R_{H,l}^*)$. Ce qui implique que tous le système a un état d'équilibre endémique.

Existence de la bifurcation backward pour plusieurs patches connectés :

L'existence d'une telle bifurcation peut apparaitre même dans le cas de plusieurs patches connectés.

Considérant une faible migration, nous réécrivons le modèle (III) à l'état d'équilibre en fonction de M et de x sous la forme :

$$\Psi(M, x) = 0$$

Avec : $M = (M^S, M^I, M^R)$ et $x = (S, I)$.

En isolant les patches i.e. $M = 0$, nous supposons que l'équation $\Psi(0, x) = 0$ admet une unique solution x_0 même si $\mathcal{R}_0(0) < 1$, où nous avons indiqué explicitement la dépendance de \mathcal{R}_0 par rapport à M .

Maintenant si les patches sont connectés, avec de faibles migrations de sorte que $\mathcal{R}_0(M) < 1$ alors, Si $\frac{\partial \Psi}{\partial x}|_{(0, x_0)}$ est inversible, en utilisant le théorème des fonctions implicites, on conclut l'existence d'un équilibre endémique.

En utilisant le même raisonnement, on montre aisément l'existence d'équilibres endémiques pour $\mathcal{R}_0(M) > 1$ (M assez petit).

Conclusion :

Pour $\mathcal{R}_0 < 1$ il peut y avoir des équilibres endémiques sous certaines conditions, donc si on veut appliquer un contrôle pour éradiquer la maladie on doit prendre ça en considération.

Stratégie de contrôle et réservoir d'infection :

Un contrôle ciblant toute la population humaine ou celle des moustiques peut donner des résultats, mais il est très difficile et coûteux pour l'appliquer à tous les types d'hôtes dans les n patchs (hôtes : moustiques et les humains) ; alors il est plus efficace de cibler des sous-populations où des patchs spécifiques la où le contrôle sera le plus efficace. La première chose à faire c'est d'identifier ces patchs (ou sous-populations), pour ensuite proposer des stratégies optimales à fin d'éradiquer la maladie.

La question qui se pose est : Est-ce-que le paludisme peut être éradiquer en ciblant un sous ensemble J avec un certain contrôle ? tel que J est un sous ensemble de l'ensemble $\Omega = \{H_1, V_1, \dots, H_n, V_n\}$.

Le nombre de reproduction type T :

En utilisant toujours la technique introduite dans les articles [], [], et qui été détaillé dans le chapitre 3, pour calculer le nombre de reproduction T .

Soit T_J le rayon spectrale de M_J défini dans le cas où $\mathcal{R}_c = 1$ par :

$$M_J = E_J^T \tilde{K} (I_{2n} - (I_{2n} - P_J) \tilde{K})^{-1} E_J$$

rappelons que :

E_J et P_J sont des matrices de projection de taille $2n \times \text{cardinal}(J)$ et $2n \times 2n$, respectivement, satisfaisant $(E_J)_{jj} = (P_J)_{jj} = 1$ pour $j \in J$ et $(E_J)_{jj} = (P_J)_{jj} = 0$ sinon. (L'indice j désigne ici la position des éléments de J dans l'ensemble Ω).

Il est affirmé dans les deux articles [,] que $T_J = \rho(M_J)$ est bien défini si les autres types d'hôtes $\Omega \setminus J$ ne peuvent pas eux-mêmes soutenir une épidémie, c'est à dire T_J est bien défini si $\rho((I_{2n} - P_J)) < 1$.

Par conséquent, la réduction de T_J en dessous de 1 est suffisante pour réduire \mathcal{R}_0 en dessous de 1, qui peut être réaliser en ciblant seulement un sous ensemble J de Ω . Cette hypothèse est valable lorsque l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable quand $\mathcal{R}_0 < 1$ (ou \mathcal{R}_c dans le cas d'une bifurcation backward).

Stratégie de contrôle :

Cas de plusieurs patchs non connectés :

On distingue deux cas pour cette section :

1) Si $\mathcal{R}_c < 1$.

Supposons qu'on a une bifurcation backward, c'est à dire il existe un \mathcal{R}_c tel que :

- Si $\mathcal{R}_0 < \mathcal{R}_c < 1$ il n'y a pas d'équilibre endémique.

- Si $\mathcal{R}_c < \mathcal{R}_0 < 1$ il y a deux équilibres endémiques.

Donc pour que le DFE soit globalement asymptotiquement stable, il faut réduire \mathcal{R}_0 en dessous de \mathcal{R}_c .

On se met dans le cas où le DFE est GAS, i.e $\mathcal{R}_0 < \mathcal{R}_c < 1$ alors $\mathcal{R}_c^{-1} \mathcal{R}_0 < 1$. avec $\mathcal{R}_0 = \rho(\tilde{K})$, donc

$$\mathcal{R}_c^{-1} \rho(\tilde{K}) < 1 \iff \rho(\mathcal{R}_c^{-1} \tilde{K}) < 1$$

On définit une nouvelle matrice de la prochaine génération notée par $K_{new} = \mathcal{R}_c^{-1} \tilde{K}$, les éléments de K_{new} ont la même interprétation comme les éléments de \tilde{K} .

T_J est défini en utilisant la nouvelle matrice de la prochaine génération K_{new} , en remplaçant simplement \tilde{K} par K_{new} dans l'expression de M_J , voir chapitre 3.

$$T_J = E_J^T K_{new} [I_{2n} - (I_{2n} - P_J) K_{new}]^{-1} E_J$$

T_J est bien défini si $\rho((I_{2n} - P_J) K_{new}) < 1$.

- En ciblant une sous-population de la population humaine :

Comme les patches ne sont pas connectés, on applique un contrôle ciblant une sous-population de la population totale des humains, soit par exemple $J = \{H_i\}$.

$$E_J^T = (0, \dots, 0, \underbrace{1}_{\text{position de } H_i}, 0, \dots, 0); \quad P_J = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \underbrace{1}_{\text{jème}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

E_J, P_J sont deux matrices de taille $2n \times 1, 2n \times 2n$, respectivement. Un simple calcul, donne :

$$T_J = (\mathcal{R}_c^{-1} \mathcal{R}_{0,i})^2 \quad (5.22)$$

T_J est bien défini à condition que le rayon spectrale de la matrice

$$(I_{2n} - P_J) K_{new} < 1 \quad \text{i.e.} \quad (I_{2n} - P_J) \tilde{K} < \mathcal{R}_c < 1.$$

Application :

Soit par exemple $J = \{H_1\}$, alors,

$$E_J^T = (1, 0, 0, 0); \quad P_J = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$K_{new} = \begin{pmatrix} 0 & \mathcal{R}_c^{-1} k_{V_1 H_1} & 0 & 0 \\ \mathcal{R}_c^{-1} k_{H_1 V_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mathcal{R}_c^{-1} k_{V_2 H_2} \\ 0 & 0 & \mathcal{R}_c^{-1} k_{H_2 V_2} & 0 \end{pmatrix}$$

Après un simple calcul, on obtient :

$$E_J^T K_{new} = (0, \mathcal{R}_c^{-1} k_{V_1 H_1}, 0, 0) \quad \text{et} \quad (I_4 - (I_4 - P_J) K_{new})^{-1} E_J = (1, \mathcal{R}_c^{-1} k_{H_1 V_1}, 0, 0)^T$$

donc

$$T_J = E_J^T K_{new} (I_4 - (I_4 - P_J) K_{new})^{-1} E_J \quad (5.23)$$

$$= (\mathcal{R}_c^{-1})^2 k_{V_1 H_1} k_{H_1 V_1} \quad (5.24)$$

$$= (\mathcal{R}_c^{-1})^2 \phi_{H_1}^{I_{V_1}} \frac{S_{H_1}^*}{\mu_{V_1}} \left(\Phi_{V_1}^{I_{H_1}} S_{V_1}^* \frac{1}{\epsilon_{H_1}} + \Phi_{V_1}^{R_{H_1}} S_{V_1}^* \frac{\alpha_{H_1}}{\epsilon_{H_1} \delta_{H_1}} \right) \quad (5.25)$$

$$= (\mathcal{R}_c^{-1} \mathcal{R}_{0,1})^2 \quad (5.26)$$

T_J est bien défini si le rayon spectrale de la matrice $(I_4 - P_J) K_{new} < 1$.

$$(I_4 - P_J) K_{new} = \begin{pmatrix} 0 & \mathcal{R}_c^{-1} k_{V_1 H_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mathcal{R}_c^{-1} k_{V_2 H_2} \\ 0 & 0 & \mathcal{R}_c^{-1} k_{H_2 V_2} & 0 \end{pmatrix}$$

$\rho((I_4 - P_J) K_{new}) = \mathcal{R}_c^{-1} \mathcal{R}_{0,2}$ Pour que le seuil calculé T_{H_1} soit bien défini, il faut que $\mathcal{R}_{0,2} < \mathcal{R}_c$, i.e le patch 2 ne soit pas lui même un réservoir d'infection.

- En ciblant une sous-population de la population des moustiques :

Soit dans ce cas $J = \{V_i\}$, on suit les mêmes étapes comme auparavant, on obtient :

$$\begin{aligned} T_J &= E_J^T K_{new} (I_{2n} - (I_{2n} - P_J) K_{new})^{-1} E_J \\ &= (\mathcal{R}_c^{-1} \mathcal{R}_{0,i})^2 \end{aligned}$$

Le seuil T_J est bien défini dans ce cas si $\rho(I_{2n} - P_J) K_{new} < 1$.

2) Si $\mathcal{R}_c = 1$.

- Ciblant une sous-population humaine :
on remplace dans ce cas \mathcal{R}_c par 1, dans l'équation (5.22) on trouve :

$$\begin{aligned} T_{H_i} &= E_{H_i}^T \tilde{K} (I_{2n} - (I_{2n} - P_{H_i}) \tilde{K})^{-1} E_{H_i} \\ &= \mathcal{R}_{0,i}^2 \end{aligned}$$

- En ciblant une sous-population de la population des moustiques :
on trouve :

$$\begin{aligned} T_{V_i} &= E_{V_i}^T \tilde{K} (I_{2n} - (I_{2n} - P_{V_i}) \tilde{K})^{-1} E_{V_i} \\ &= \mathcal{R}_{0,i}^2 \end{aligned}$$

Conclusion :

On remarque que si $\mathcal{R}_c = 1$ alors le nombre de reproduction type T_{V_i} et T_{H_i} vérifie l'égalité suivante,

$$T_{H_i} = T_{V_i} = \mathcal{R}_{0,i}^2$$

\mathcal{R}_{0i}^2 est le nombre d'humains (resp. moustiques) infectés par un seul humain (resp. moustique) infecté introduit dans une population d'humains et moustiques totalement susceptible durant toute sa période d'infectiosité.

Par contre \mathcal{R}_{0i} est le nombre d'humain ou moustique infecté par un seul humain ou moustique infecté durant toute sa période d'infectiosité, dans une population d'humains et de moustique totalement susceptibles.

Cas de plusieurs patchs connectés :

Pour simplifier les calculs on suppose que $\mathcal{R}_c = 1$.

Un contrôle ciblant la population humaine :

On veut appliquer un contrôle pour éradiquer la malaria en ciblant seulement la population humaine, soit donc : $J_H = \{H_1, \dots, H_n\} \in \Omega$.

Calculons $M_{J_H} = E_{J_H}^T \tilde{K} (I_{2n} - (I_{2n} - P_{J_H}) \tilde{K})^{-1} E_{J_H}$.

où :

$$E_{J_H} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{pmatrix}; \quad P_{J_H} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Des calculs simples montrent que :

$$M_{J_H} = \begin{pmatrix} k_{H_1 V_1} k_{V_1 H_1} & \dots & k_{H_1 V_n} k_{V_n H_n} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ k_{H_n V_1} k_{V_1 H_1} & \dots & k_{H_n V_n} k_{V_n H_n} \end{pmatrix}$$

Si on note par $\mathcal{R}_{H_i H_j} = k_{H_i V_j} k_{V_j H_j}$, la matrice M_{J_H} s'écrit alors :

$$M_{J_H} = [\mathcal{R}_{H_i H_j}]_{1 \leq i, j \leq n}$$

$\mathcal{R}_{H_i H_j}$ est interprété comme le nombre attendu d'humains infectés du patch j , généré par un seul humain infecté du patch i introduit dans la population des hôtes (moustiques et humains) complètement susceptible durant sa période d'infectiosité.

T_{J_H} le rayon spectrale de M_{J_H} est bien défini, si seulement si :

$$\rho(I_4 - P_{J_H}) \tilde{K} < 1$$

On a :

$$(I_{2n} - P_{J_H})\tilde{K} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ k_{H_1V_1} & 0 & \cdots & k_{H_nV_1} & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ k_{H_1V_n} & 0 & \cdots & k_{H_nV_n} & 0 \end{pmatrix}$$

Le polynôme caractéristique de cette matrice est ;

$$\begin{aligned} P_\lambda &= \det((I_{2n} - P_{J_H})\tilde{K} - \lambda I_{2n}) \\ &= (\lambda)^{2n} \end{aligned}$$

donc $\rho(I_{2n} - P_{J_H})\tilde{K} = 0 < 1$, ceci confirme que le seuil T_{J_H} est bien défini. Alors de la propriété i) du proposition 1, on a :

$$T_{J_H} < 1 \iff \mathcal{R}_0 < 1$$

Par suite, T_{J_H} peut être utiliser comme une quantité seuil pour tous le système. On conclut qu'un contrôle dirigé uniquement vers la population humaine, permettant d'éradiquer la maladie est réalisable théoriquement.

Un contrôle ciblant la population des moustiques :

La malaria peut être aussi contrôlé, en ciblant la population des moustiques.

Soit $J_V = \{V_1, \dots, V_n\}$, on suit les mêmes étapes comme le cas précédent, pour calculer M_{J_V} .

Avec :

$$E_{J_H} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad P_{J_H} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Après un simple calcul, on obtient :

$$M_{J_V} = \begin{pmatrix} k_{V_1H_1}k_{H_1V_1} & \cdots & k_{V_1H_n}k_{H_nV_1} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ k_{V_nH_n}k_{H_nV_n} & \cdots & k_{V_nH_1}k_{H_1V_n} \end{pmatrix}$$

Pour simplifier la notation on pose :

$$\mathcal{R}_{V_iV_j} = k_{V_iH_i}k_{H_iV_j}$$

On peut donc écrire,

$$M_{J_V} = [\mathcal{R}_{V_iV_j}]_{1 \leq i, j \leq n}$$

T_{J_V} est bien défini car $\rho((I_{2n} - P_{J_V})\tilde{K}) = 0 < 1$, de nouveau $T_{J_V} < 1 \iff \mathcal{R}_0 < 1$

$$T_{J_V} = \rho(M_{J_V})$$

Condition suffisante pour qu'un patch soit un réservoir d'infection :

Rappelons qu'on a :

$$M_{J_H} = [\mathcal{R}_{H_i H_j}]_{1 \leq i, j \leq n}$$

$$M_{J_V} = [\mathcal{R}_{V_i V_j}]_{1 \leq i, j \leq n}$$

Avec $\mathcal{R}_{H_i H_j} = k_{H_i V_j} k_{V_j H_i}$ et $\mathcal{R}_{V_i V_j} = k_{V_i H_i} k_{H_i V_j}$. On remarque que les deux matrices M_{J_H} et M_{J_V} ont la même diagonale. Notons par $P_\lambda(M_{J_H})$, $P_\lambda(M_{J_V})$ les polynômes caractéristiques de M_{J_H} , M_{J_V} , respectivement. On démontre que :

$$P_\lambda(M_{J_H}) = P_\lambda(M_{J_V})$$

M_{J_H} et M_{J_V} ont le même polynôme caractéristique, et par suite elles ont les mêmes valeurs propres, donc

$$T_{J_H} = \rho(M_{J_H}) = T_{J_V} = \rho(M_{J_V})$$

Remarquons que M_{J_H} est une matrice positive car tous ces éléments sont positifs, posons

$$D = \text{diag}(\mathcal{R}_{H_i H_i})_{1 \leq i \leq n}$$

Alors $D \leq M_{J_H}$ i.e $D_{ij} \leq (M_{J_H})_{ij}$ pour tout $i, j = 1, \dots, n$.

Corollaire 2

Les deux matrices D et M_{J_H} vérifient l'inégalité suivante.

$$\rho(D) \leq \rho(M_{J_H}) \iff \max_{1 \leq i \leq n} \mathcal{R}_{H_i H_i} \leq T_{J_H}$$

Démonstration : $D = \text{diag}(\mathcal{R}_{H_i H_i})_{1 \leq i \leq n}$ et $M_{J_H} = [\mathcal{R}_{H_i H_j}]_{1 \leq i, j \leq n}$, D et M_{J_H} sont positives i.e $D_{ij}, (M_{J_H})_{ij} \geq 0$ pour $i, j = 1 \dots, n$.

$D \leq M_{J_H}$ et $\|D\| = \max_{1 \leq i \leq n} \sum_{j=1}^n |D_{ij}|$, donc $\sum_{j=1}^n |D_{ij}| \leq \sum_{j=1}^n |(M_{J_H})_{ij}|$. Ceci implique $\|D\| \leq \|M_{J_H}\|$. ■

En utilisant le corollaire 2, on déduit que :

- Si $T_{J_H} < 1$, alors $\max_{1 \leq i \leq n} \mathcal{R}_{H_i H_i} < 1$.
- Si $\min_{1 \leq i \leq n} \mathcal{R}_{H_i H_i} \geq 1$, alors $T_{J_H} \geq 1$.

Par conséquent, s'il existe un patch l dans $\{1, 2, \dots, n\}$ tel que $\mathcal{R}_{H_l H_l} \geq 1$, alors le patch l est un réservoir d'infection.

Application et simulation numérique

Mouvement d'une zone endémique vers une zone non-endémique :

Dans cette section, on donne un exemple d'application de notre modèle, dans le cas de deux patchs connectés. On simplifie les calculs en prenant $\mathcal{R}_c = 1$.

$$M_{J_H} = \begin{pmatrix} k_{H_1 V_1} k_{V_1 H_1} & k_{H_2 V_1} k_{V_1 H_1} \\ k_{H_1 V_2} k_{V_2 H_2} & k_{H_2 V_2} k_{V_2 H_2} \end{pmatrix}$$

et

$$\begin{aligned} T_{J_H} &= \frac{1}{2} \left(\mathcal{R}_{H_1 H_1} + \mathcal{R}_{H_2 H_2} + \sqrt{(\mathcal{R}_{H_1 H_1} - \mathcal{R}_{H_2 H_2})^2 + 4\mathcal{R}_{H_2 H_1} \mathcal{R}_{H_1 H_2}} \right) \\ &= \mathcal{R}_0^2 \end{aligned}$$

On peut aussi calculer T_{H_i} pour $i = 1, 2$

$$T_{H_i} = E_{H_i}^T (I_4 - (I_4 - P_{H_i} \tilde{K}))^{-1} E_{H_i}$$

on trouve :

$$\begin{aligned} T_{H_1} &= \mathcal{R}_{H_1 H_1} + \frac{\mathcal{R}_{H_2 H_1} \mathcal{R}_{H_1 H_2}}{1 - \mathcal{R}_{H_2 H_2}} \\ T_{H_2} &= \mathcal{R}_{H_2 H_2} + \frac{\mathcal{R}_{H_2 H_1} \mathcal{R}_{H_1 H_2}}{1 - \mathcal{R}_{H_2 H_2}} \end{aligned}$$

et en plus :

$$(I_4 - P_{H_1}) \tilde{K} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{H_1 V_1} & 0 & k_{H_2 V_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{H_1 V_1} \\ k_{H_1 V_2} & 0 & k_{H_2 V_2} & 0 \end{pmatrix}; \quad (I_4 - P_{H_2}) \tilde{K} = \begin{pmatrix} 0 & k_{V_1 H_1} & 0 & 0 \\ k_{H_1 V_1} & 0 & k_{H_2 V_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{H_1 V_2} & 0 & k_{H_2 V_2} & 0 \end{pmatrix}$$

- Pour que T_{H_1} soit bien défini il faut que $\rho((I_4 - P_{H_1}) \tilde{K}) = \mathcal{R}_{H_2 H_2} < 1$, c'est à dire il faut que la patch 2 ne soit pas un réservoir d'infection.
- Pour que T_{H_2} soit bien défini il faut que $\rho((I_4 - P_{H_2}) \tilde{K}) = \mathcal{R}_{H_1 H_1} < 1$, c'est à dire il faut que la patch 1 ne soit pas un réservoir d'infection.

Supposons, par exemple que le patch 1 est la zone non-endémique, donc $\mathcal{R}_{H_1 H_1} < 1$. Il en résulte que T_{H_2} est bien définie et une proportion $S_{H_2} > 1 - \frac{1}{T_{H_2}}$ des individus susceptibles du patch 2 doivent être protégés pour éradiquer le paludisme dans les deux patchs.

Simulation numérique :

On veut analyser numériquement le modèle (III). En particulier, pour le cas du mouvement des êtres humains entre une zone endémique et une zone non-endémique, donc on doit avoir un ensemble raisonnable de données, on trouve dans la littérature [, ,].

Soit les matrices de migrations suivantes :

$$M^S = \begin{pmatrix} 0 & 0.00003 \\ 0.00001 & 0 \end{pmatrix} M^R = \begin{pmatrix} 0 & 0.000054 \\ 0.00001 & 0 \end{pmatrix} M^I = \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{100} m_{12}^R \\ \frac{1}{100} m_{21}^R & 0 \end{pmatrix}$$

Patch 1	Patch 2
$\Lambda_{H,1} = 4.0$	$\Lambda_{H,2} = 3.0$
$\alpha_{H,1} = 0.0035$	$\alpha_{H,2} = 0.0035$
$\rho_{H,1} = 0.0083$	$\rho_{H,2} = 0.035$
$\beta_{H,1} = 2.7 \times 10^{-3}$	$\beta_{H,2} = 5.5 \times 10^{-4}$
$\gamma_{H,1} = 9 \times 10^{-5}$	$\gamma_{H,2} = 9 \times 10^{-5}$
$\mu_{H,1} = 4.5 \times 10^{-5}$	$\mu_{H,2} = 6.08 \times 10^{-5}$
$\Lambda_{V,1} = 700$	$\Lambda_{V,2} = 2000$
$\mu_{V,1} = 0.04$	$\mu_{V,2} = 0.04$

TABLE 5.1 – Valeurs des paramètres pour deux patches.

Patch 1	Patch 2
$\sigma_{H_1V_1} = 0.24$	$\sigma_{H_2V_2} = 0.48$
$\hat{\sigma}_{H_1V_1} = 0.024$	$\hat{\sigma}_{H_2V_2} = 0.048$
$\sigma_{V_1H_1} = 0.022$	$\sigma_{V_2H_2} = 0.022$
$a_{H_1} = 6.0$	$a_{H_2} = 19.0$
$a_{V_1} = 0.6$	$a_{V_2} = 0.7$
$\tilde{a}_1 \in [0.13, 0.47]$	$\tilde{a}_2 \in [0.13, 0.47]$

TABLE 5.2 – Valeurs des paramètres pour deux patches (force d'infection).

	Sans migration	Avec migration
Patch 1	(88889, 0, 0, 17500, 0)	(96549, 0, 0, 17500, 0)
Patch 2	(49342, 0, 0, 50000, 0)	(43673, 0, 0, 50000, 0)

L'équilibre sans maladie ($S_{H,i}^*, I_{H,i}^*, R_{H,i}^*, S_{V,i}^*, I_{V,i}^*$), est représenté dans le tableau suivant :

En considérant les mêmes conditions initiales, et les mêmes valeurs des paramètres biologiques, on fait deux simulations, une dans le cas où il n'y a pas de migration i.e $M^S = M^I = M^R = 0$, et l'autre dans le cas où les deux patches sont connectés, pour pouvoir observer l'impact de la migration sur la propagation de cette maladie.

Patch 1 la figure (5.2) montre la disparition du paludisme lorsqu'il n'y a pas de migrations des humains, alors que sur la figure (5.3) on observe l'apparition du paludisme due au déplacement remarquable des semi-immunes, qui augmente dans le patch d'arriver.

Patch 2 la figure (5.2) montre que la maladie est endémique dans le cas où il n'y a pas de migrations, et on remarque une diminution des semi-immunes, dans ce patch dû à la migration, voir la figure (5.3) : lorsqu'il y a un mouvement, on remarque que la densité des moustiques devient plus importante.

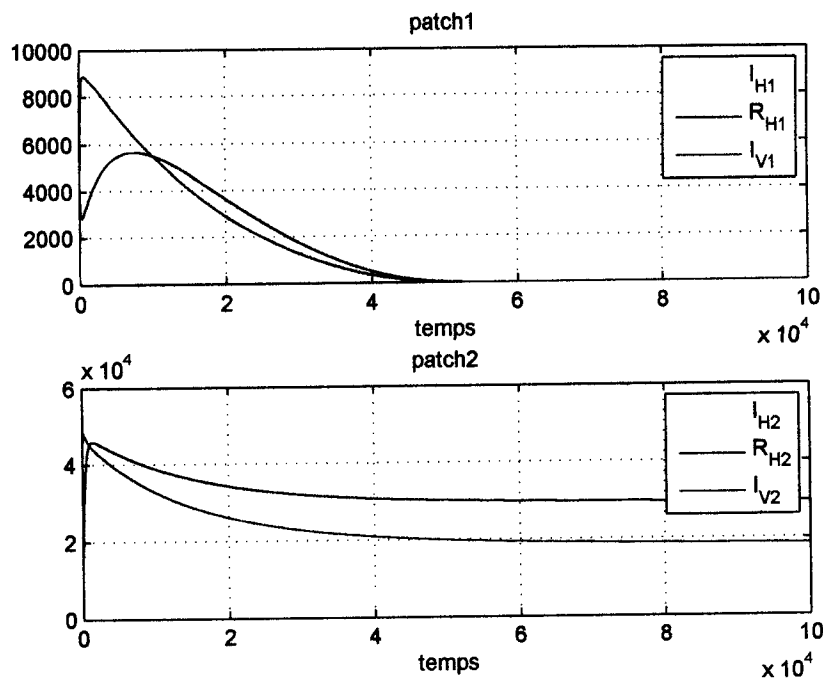


FIGURE 5.2 – Simulation numérique du modèle (II), pour deux patches non connectés sans contrôle administré dans la population de deux hôtes.

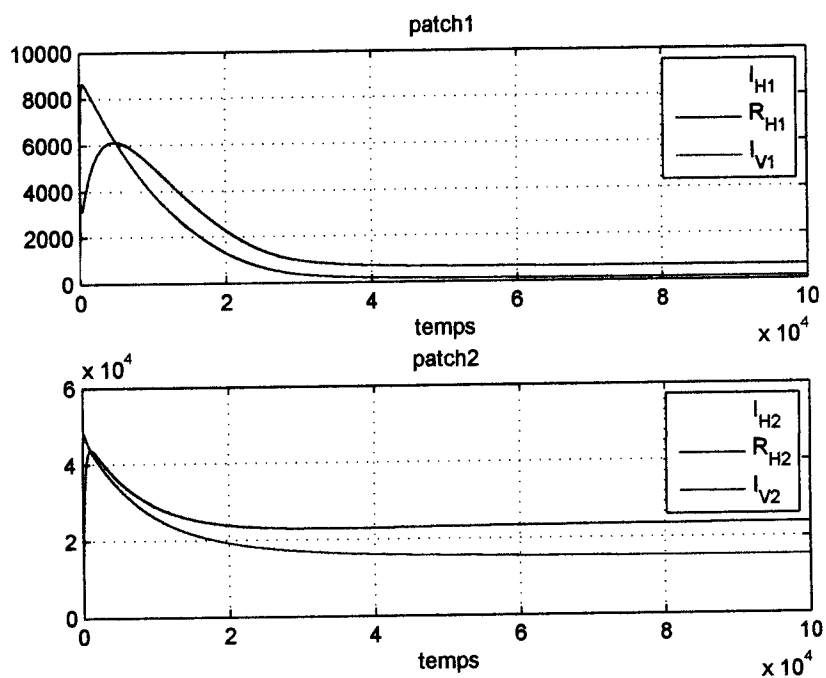


FIGURE 5.3 – Simulation numérique du modèle (III), pour deux patches connectés sans contrôle administré dans la population de deux hôtes.

Conclusion général :

Dans ce mémoire, on a présenté la biologie du paludisme et toutes les informations importantes sur le vecteur responsable de la transmission, les différents types de *palsmodium*, ainsi qu'une section détaillée du cycle du parasite, qui entraîne l'infection. ce qui a permis de mettre en évidence l'interaction entre les humains, les moustiques et le parasite. Toute un chapitre était sacrifié pour les modèles de base du paludisme, cela nous a aidé pour identifier deux éléments essentielles, la négligence des migrations des porteurs asymptomatiques de parasites, et la considération d'un seul type d'hôte infecté dans la population humaine qui peut transmettre la maladie. Un chapitre était inclus sur la définition, l'interprétation et le calcul mathématique de deux termes clés en épidémiologie : le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 qui définit le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération des infections et le nombre de reproduction type T_i est bien défini sous certaine condition par $T_i = \rho(M_i)$ avec M_i une matrice qui dépend de la matrice de prochaine génération.

Pour tenir compte des hypothèses négligées auparavant, on a étudié et analysé un modèle mathématique déterministe proposé par J. Arino et al [], qui décrit la dynamique de transmission du paludisme, entre plusieurs régions ou même les semi-immunes peuvent transmettre la maladie, pour cela l'espace était subdivisé en n régions géographiques appelées patchs, puis dans chaque patchs i ($i = 1 \dots, n$) la population humaine a été subdivisée en trois classes : susceptibles, infectés et semi-immuns et la population des moustiques en deux classes : susceptibles et infectés.

Avant de présenter le modèle final sur les n patchs, on a d'abord commencé par exposer la modélisation de la transmission du paludisme entre humains et moustiques dans un patch i isolé, puis on a passé au modèle de n patchs non connectés, et enfin nous avons pris en considération la migration des humains d'un patch à un autre, cela a conduit à un modèle de transmission pour l'ensemble de tous les patchs par un système de $5n$ équations différentielles ordinaires. Une démonstration détaillée était faite pour prouver que tous les modèles ainsi définis, mathématiquement et épidémiologiquement sont bien posés. Pour l'analyse mathématique on a commencé par démontrer que le modèle admet un unique point d'équilibre sans maladie DFE. La stabilité locale de ce point est administrée par le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , mais il n'est pas toujours globalement asymptotiquement stable. Pour l'équilibre endémique tous ce qu'on a pu faire c'est de montrer la stabilité locale pour un cas spécifique. Pour des valeurs numériques des paramètres biologiques, on prouve qu'une bifurcation backward peut se produire, dans le cas d'un patch isolé, pour une valeur de $\gamma_H = 9 \times 10^{-3}$. Ensuite l'apparition d'une telle bifurcation a été prouvée pour n patchs non connectés et même n patchs connectés. Le calcul de \mathcal{R}_0 et T_i pour un patch isolé était simple, car la matrice de la prochaine génération K avait une forme simple, alors que ce n'était pas le cas pour plusieurs patchs, où on l'a obtenu après avoir approfondi dans le processus de transmission de cette maladie, mais sa structure a été théoriquement approuvée. On a aussi étudié la possibilité de contrôler

la maladie à travers un ou plusieurs types d'hôtes même si il existe $2n$ hôtes (humains et moustiques). Les calculs fait nous ont permis de donner des conditions suffisantes pour qu'un patch soit un réservoir d'infection. En utilisant le nombre de reproduction type T_i , on a pu identifier la ou le contrôle de la maladie est plus efficace, ainsi une stratégie de contrôle a été proposé en ciblant seulement la population des susceptibles.

A la fin, pour prouver les résultats théoriques obtenus, des simulations numériques ont été faites, une pour un patch isolé à fin de montrer l'existence de la bifurcation backward, l'autre pour observer l'impact du paludisme sur le mouvement des êtres humains entre une zone endémique et une zone non-endémique. Cela a permis de conclure que la mobilité des porteurs sains (semi-immunes) constitue une source de transmission du paludisme d'une zone à une autre.

Annexe A

Parasite :

c'est un être vivant animale ou végétale qui pendant une partie ou la totalité de son existence vit aux dépends d'un autre organisme appelé Hôte.

Hôte :

Organisme vivant qui héberge un agent pathogène, il y a deux type d'hôte :

- hôte intermédiaire : il héberge la forme asexuée ou larvaire de parasite, c'est la ou le cycle évolutif du parasite doit obligatoirement passer pour arriver chez l'hôte définitif ou final.

- hôte définitif : quand il héberge la forme asexuée ou adulte du parasite.

Il y a deux type de parasite :

- ★ unicellulaires : appelés également *protozoaires*.

- ★ pluricellulaires : appelés également *metozoaires* (ex Ténia)

Plasmodium :

Est un *hematozoaire* c'est à dire un organisme unicellulaire et parasite des globules rouges du sang, c'est l'origine du paludisme.

Les Protozoaires :

sont des organismes unicellulaires, pouvant s'associer en colonies, qui paraissent former des êtres pluricellulaires. Les Protozoaires vivent exclusivement dans l'eau ou du moins dans la terre humide ; dès que l'humidité vient à manquer, ils s'enkystent jusqu'à ce que les conditions redeviennent favorables à la vie. Ils jouent un rôle important dans la nature. Ils détruisent, pour s'en nourrir, une foule de bactéries pathogènes et surtout d'agents de putréfaction, en même temps que certains sont les agents de maladies qui peuvent être très dévastatrices (paludisme, notamment, qui est dû à un *Sporozoaire*, le Plasmodium).

Les sporozoïtes :

Dans le cycle vital des protozoaires, les *sporozoïtes* sont des cellules qui infectent de nouveaux hôtes. Par exemple, chez les parasites qui provoquent le paludisme, les *sporozoïtes* sont des cellules qui quittent le moustique et pénètrent dans le foie, où elles se multiplient. Les cellules infectées par les *sporozoïtes* éclatent, libérant des *méozoïtes*.

gamétocytes :

Sont des cellule germinale produisant, par le processus de la gamétogenèse, un gamète fécondant, ovule ou *spermatozoïde*. Cellule répandue dans le sang des paludéens, à partir

de laquelle se forme le gamète du parasite du paludisme.

Les maladies à transmission vectorielle :

Sont des maladies pour lesquelles l'agent pathogène (virus, bactérie ou parasite) est transmis d'un individu infecté (un hôte vertébré : homme ou animale) à un autre par l'intermédiaire *arthropode* (insecte).

Fièvre tierce :

Une fièvre intermittente dont les épisodes reviennent le 3^{ème} jour.

Fièvre quarte :

Une fièvre intermittente de caractérisant par le survenu chaque 4 jours.

Immunité acquise :

État immunitaire (permanent en zone endémique) conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 ans), provoqué et entretenu par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte.

Un kyste :

est une poche fixée sur ou dans un tissu organique ou un organe, de taille et de structure variables, mais qui n'a pas de communication avec l'extérieur. Il peut contenir un gaz, une substance liquide ou semi-liquide, ou plus rarement solide.

L'oocyste :

correspond à l'œuf encapsulé chez des protozoaires dit sporozoaires (ou apicomplexés). Ces êtres unicellulaires, dont fait partie le Plasmodium, responsable du paludisme, connaissent un cycle de vie complexe se composant de plusieurs phases. Le stade oocyste s'intercale entre le stade ookinète (juste après fécondation) et avant le stade sporocyste, à la fin duquel les sporozoites infectieux sont libérés.

métapopulation :

On parle de métapopulation pour désigner un ensemble de populations d'une même espèce séparé par des barrières géographiques entre lesquelles il existe des échanges plus ou moins abondants et fréquents ; les espèces restent interconnectées entre elles.

En savoir plus sur les définitions sur :

- * <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/parasite>
- * <http://www.aquaportail.com/definition-1266-parasite.html>
- * <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/>
- * <http://www.cosmovisions.com/protozoaires.htm>
- * <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tapopulation>

Annexe B

Ronald Ross

Médecin britannique, né en 1857 à Almora (Inde), mort en 1932 à Londres. Attaché à l'armée des Indes (1881), il débute en 1892 ses travaux sur la malaria (paludisme). En Inde, Ross parvient à démontrer le caractère parasitaire de cette maladie et son mode de transmission par des moustiques (1897), confirmant l'hypothèse avancée par Laveran quelque quinze ans plus tôt. Le mérite de Ross est d'avoir isolé le moustique vecteur, un anophèle, d'avoir identifié l'hématozoaire responsable, et d'avoir reconstitué les différentes phases de développement du parasite dans la genèse de la maladie. Ces recherches ont été approuvées par de nombreuses autorités médicales notamment par Koch, Daniels, Bignami, Celli, Christophers, Stephens, Annett, Austen, Ruge, Ziemann, et bien d'autres. Après avoir supervisé des activités de lutte antipaludique à l'île Maurice, il publie son premier modèle de transmission du paludisme, avant de faire connaître son modèle le plus célèbre basé sur les équations différentielles. Ces travaux lui vaudront le prix Nobel de physiologie et médecine en 1902.



■ Quelque théorèmes et notes mathématiques [,] :

■ Définitions :

Définition 2

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice ayant ses valeurs propres $\lambda_1, \dots, \lambda_n \in \mathbb{C}$.

- Le rayon spectral de A noté par $\rho(A)$ est défini par :

$$\rho(A) = \max_{1 \leq i \leq n} |\lambda_i|$$

- L'abscisse spectrale de A noté par $s(A)$ est définie par :

$$s(A) = \max_{1 \leq i \leq n} \operatorname{Re}(\lambda_i)$$

Définition 3

Une matrice $B = [b_{ij}]$ a le Z-signe pattern si $b_{ij} \leq 0, \forall i \neq j$.

Définition 4 (M-Matrice)

On dira qu'une matrice $A = (a_{ij})_{i,j=1,\dots,n} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est une M-Matrice si tous ses coefficients extra-diagonaux sont négatifs, c'est-à-dire $a_{ij} \leq 0$ pour tout les i, j avec $i \neq j$ et s'il existe $k \geq 0$ et B une matrice tel que $B = [b_{ij}]$ avec $b_{ij} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R}) \forall i, j$ tels que $A = kI - B$ et $k \geq \rho(B)$, avec I est la matrice identité. Si $k > 0$ alors A est dite une M-Matrice non singulière.

Définition 5

Soit A une M -matrice, on appelle décomposition régulière de A toute décomposition de la forme

$$A = F - V$$

Avec F et V sont deux matrices tel que $F \geq 0$ i.e $F_{(ij)} \geq 0$, et V est une M -matrice asymptotiquement stable (équivalent à dire V est inversible).

Théorèmes, propositions et lemmes [,] :

Théorème 10 (Original mosquito theorem)

1. Whatever the original number of malaria cases in the locality may have been, the ultimate endemic malaria ratio will tend to settle down to a fixed figure, dependent on the number of Anophelines and the other factors - that is, if these factors remains constant all the time.
2. If the number of Anophelines is sufficiently high, the ultimate malaria ratio (m) will become fixed at some figure between 0 and 1 (that is between 0 and 100). If the number of Anophelines is sufficiently low (say below 40 per person), the ultimate malaria ratio will tend to zero that is, the disease will tend to die out. (In this calculation a negative malaria ratio, that is, one which is less than nothing, must be interpreted as meaning zero).
3. A small change in the constants (e.g. the Anopheline factor) may produce a great change in the malaria.

Proposition 5

Considérant un système d'équations différentielle dans \mathbb{R}^n ,

$$\dot{x} = F(t, x)$$

Avec $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$, $F(t, x) = (F_1(t, x), \dots, F_n(t, x))$, où F est une fonction défini pour tous $t \geq 0$, $x \in \mathbb{R}^n$. Supposons que F a la propriété tel que les solutions des problèmes a valeur initiale $x(t_0) = x_0$ existent et sont uniques pour tous $x_0 \in [0, \infty)^n$, $t_0 \geq 0$. De plus, supposons que pour tous $j = \dots, n$, $t \geq 0$, on a ;

$$F_j(t, x) \geq 0 \text{ pour tous } x \in [0, \infty)^n, x_j = 0, t \geq 0.$$

Alors $x(t) \in [0, \infty)^n$ pour tous $t \geq t_0 \geq 0$ pour lequel elle est défini, pour tous $x(t_0) \in [0, \infty)^n$.

Théorème 11 (théorème de Hadamard)

Soit $M \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$, si M est à diagonal strictement dominante alors M est inversible.

Théorème 12

Soit $A = (a_{ij})_{i,j=1,\dots,n} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ ayant tous ces éléments extra diagonaux négatifs i.e $a_{ij} \leq 0$ pour tout les $i \neq j$. Si la somme de chaque colonne de A est positive, alors A est une M -Matrice non-singulière.

Lemme 3

Si une matrice B a le Z -signe pattern et $s(B) > 0$ alors B est une M -matrice non singulière.

Lemme 4

Si F est positive et V est une M -matrice inversible, alors $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) < 1$ si et seulement si toutes les valeurs propres de $A = (F - V)$ ont des parties réelles négatives.

■ La structure de la matrice de next génération [] :

Pour pouvoir démontrer le théorème 8. On commence par définir deux sous-ensembles \mathcal{J} et \mathcal{H} de $\mathcal{M}_3(\mathbb{R})$ comme suit :

$$\mathcal{J} = \left\{ J(a, b, c, d) = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ b & c & 0 \\ 0 & 0 & d \end{bmatrix}, \quad a, b, c, d \in \mathbb{R} \right\}$$

$$\mathcal{H} = \left\{ H(a, b, c) = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ b & c & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad a, b, c \in \mathbb{R} \right\}$$

Les ensembles \mathcal{J} et \mathcal{H} vérifient les propriétés suivantes :

- (P₁) $\mathbf{I}_3 = J(1, 0, 1, 1) \in \mathcal{J}$
- (P₂) \mathcal{J} et \mathcal{H} sont stable par addition et multiplication.
- (P₃) pour tous $(J, H) \in \mathcal{J} \times \mathcal{H}$, $J \cdot H = H \cdot J \in \mathcal{H}$, $J + H \in \mathcal{J}$.

Posons :

$$\mathcal{G} = \{G \in \mathcal{M}_{3n}(\mathbb{R}) : G_{ls} \in \mathcal{H} \text{ pour tous } l \neq s \text{ et } G_{ll} \in \mathcal{J}\} \quad (27)$$

$$U(\mathcal{G}) = \mathcal{G} \cap GL_{3n}(\mathbb{R}). \quad (28)$$

On a donc le résultat suivant :

Lemme 5

l'ensemble \mathcal{G} forme une sous-algèbre de l'algèbre $\mathcal{M}_{3n}(\mathbb{R})$. De plus le sous-ensemble $U(\mathcal{G})$ de \mathcal{G} forme un sous-groupe du groupe des matrices inversibles $GL_{3n}(\mathbb{R})$ [].

Table des figures

1.1	Schéma explicatif du cycle de transmission	8
1.2	Carte du pourcentage de la population exposée au risque de paludisme par pays. Source []	9
1.3	Carte du stade de contrôle de la maladie par pays. Source []	10
1.4	Anophèle femelle	11
1.5	cycle de vie du moustique	12
1.6	Cycle de vie du parasite	13
1.7	Eclatement des globules rouges infectés	16
2.1	Représentation graphique du modèle de Ross	18
2.2	Représentation graphique du modèle de Ross-Macdonald	20
2.3	Représentation graphique du modèle de Tumwiine et Mugisha	25
3.1	le bilan de ce qui rentre et de ce qui sort d'un compartiment i	25
4.1	Schéma de transmission du paludisme entre l'hôte humain et le vecteur moustique dans un patch $i, i = 1, \dots, n$. Les flèches en pointillés représentent exactement la direction de transmissions.	38
4.2	Simulation numérique du modèle (I), pour deux valeurs de γ_H sans contrôle administré dans la population de deux hôtes.	54
5.1	Interaction entre deux patches $i, j, i, j = 1, \dots, n$	57
5.2	Simulation numérique du modèle (II), pour deux patches non connectés sans contrôle administré dans la population de deux hôtes.	78
5.3	Simulation numérique du modèle (III), pour deux patches connectés sans contrôle administré dans la population de deux hôtes.	78

Liste des tableaux

2.1	Table des paramètres	20
2.2	Table des paramètres du modèle de Tunwiine et Mugisha	21
4.1	Table des paramètres de la fonction incidence (force d'infection).	37
4.2	Paramètre du modèle et leur signification pour un patch i , $i = 1, \dots, n$	39
5.1	Valeurs des paramètres pour deux patchs.	77
5.2	Valeurs des paramètres pour deux patchs (force d'infection).	77

Bibliographie

- [1] A. Berman, R. J. Plemmons, *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. Academic Press, New York 1994.
- [2] A. Laveran
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/alphonse-laveran/>
- [3] A. Lotka Contributions to the analysis of malaria epidemiology. I. General part. *Amer J Hyg* 3 (Suppl. 1), (1923), pp. 1–121.
- [4] A. V. S. Hill, J. Elvin, A. C. Willis, M. Aidoo, C. E. Allsopp, F. M. Gotch, X. M. Gao, M. Takiguchi, B. M. Greenwood, A. R. Townsend, A. J. McMichael, and H. C. Whittle, Molecular analysis of the association of HLA-B $\bar{5}$ 3 and resistance to severe malaria. *Nature* 360 (1992), pp. 434–439.
- [5] B. Hellriegel, Modelling the immune response to malaria with ecological concepts : short-term behaviour against long-term equilibrium. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 250 (1992), pp. 249–256.
- [6] Carte géographique
<http://www.rfi.fr/science/20150423-infographies-paludisme-afrique-journee-mondiale-oms->
- [7] C. Connell and P. Vanden Driessche, Global Analysis of Two Tuberculosis Models. *Journal of Dynamics and Differential Equations*, (2004) 1,139-166.
- [8] Cycle du parasite
- <http://www.cnrs.fr/Cnrspresse/n390/html/n390a09.htm>
- <http://www.mmv.org/malaria-medicines/parasite-lifecycle>
- [9] Découverte du parasite du paludisme
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/paludisme-decouverte-du-parasite/>
- [10] Dictionnaire <http://dictionnaire.education/fr/larvicide>
- [11] D. Bernoulli, S. Blower, An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in Medical Virology*, (2004), 14 (5) : 275–288.
- [12] D. Baudon, F. J. Louis, G. Martet. En Afrique, le paludisme urbain est le paludisme de demain, *Med. Trop.* 56 (1996), pp. 323–325.
- [13] D. J. Rordriguez and L. Torres-Sorandpo. Models of Infectious Diseases in Spatially Heterogeneous Environments, *Bulletin of Mathematical Biology* (2001) 63, 547–571.
- [14] F. Brauer, C. Castillo-Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Second Edition, Springer New York Dordrecht Heidelberg London, (2010).
- [15] G. A. Ngwa and W. S. Shu, A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito populations. *Mathematical and Computer Modelling* 32 (2000), pp. 747–763.
- [16] G. Sallet, cours, INRIA & IRD EPICASA09, avril 2010.
- [17] G. Sallet, Modélisation et simulation en épidémiologie, INRIA & IRD 2010.

- [18] H. M. Yang, Malaria transmission model for different levels of acquired immunity and temperature-dependent parameters (vector), *Revista de Saúde Pública*, 34 (2000), pp. 223–231.
- [19] H. M. Yang and M. U. Ferreira, Assessing the effects of global warming and local social and economic conditions on the malaria transmission, *Revista de Saúde Pública*, 34 (2000), pp. 214–222.
- [20] J. A. P. Heesterbeek and M. G. Roberts, The type-reproduction number T in models for infectious disease control, *Math. Biosci.* 206 (2007), pp. 3–10, DOI : 10.1016/j.mbs.2004.10.013.
- [21] J. Arino, A. Ducrot et P. Zongo. Ametapopulation model for malaria with transmission-blocking partial immunity in hosts (2011), *J. Math. Biol.*, DOI : 10.1007/s00285-011-0418-4.
- [22] J. Tumwiine, J. Y. T. Mugisha et L. S. Luboob. A mathematical model for the dynamics of malaria in human host and mosquito vector with temporary immunity, *Applied Mathematics and Computation*, (2007), 189 1953–1965.
- [23] Le paludisme et sa répartition géographique
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
- [24] Les types de plasmodiums
[-http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/paludisme](http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/paludisme)
[-http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/paludisme](http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/paludisme)
- [25] M. G. Roberts and J. A. P. Heesterbeek, A new method to estimate the effort required to control an infectious disease, *The Royal Society* (2003), DOI : 10.1098/rspb.2003.2339.
- [26] M. Vidyasagar, Decomposition techniques for large-scale systems with nonadditive interactions : stability and stabilizability, *IEEE Trans. Automat. Control* 25 (1980) 773–779.
- [27] M. Y. Lie et al. Global dynamics of SEIR model with varying total population size. *Mathematical Biosciences* 160(1999) 191-213.
- [28] N. Chitnis, J. M. Cushing and J. M. Hyman, Determining Important Parameters in the Spread of Malaria Through the Sensitivity Analysis of a Mathematical Model, *Society for Mathematical Biology*, DOI : 10.1007/s11538-008-9299-0, (2008).
- [29] N. Chitnis. Introduction to Mathematical Epidemiology. Further Examples, *Universität Basel, Mathematisches Institut, Swiss Tropical and Public Health Institute. Autumn Semester 2011.*
- [30] N. Bacaër, *A short history of Mathematical Population Dynamics.* Springer (2011).
- [31] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases : Model Building, Analysis and Interpretation*, ISBN : 978-0-471-49241-2, (2000).
- [32] OMS <http://www.who.int/malaria/travellers/fr/>, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
- [33] Origine du paludisme :
 * <http://www.larecherche.fr/actualite/sante/origine-du-paludisme-01-10-2009-7666>
 * <https://www.ird.fr/la-mediatheque/fiches-d-actualite-scientifique/356-le-gorille-est-a-l-origine-du-paludisme#note1>

* <http://www2.care.fr/pretse/comunique/2723.htm>

- [34] Parasite du paludisme
- <http://e-sante.futura-sciences.com/globales-rouges-responsable-paludisme.html>
- [35] P. Vanden Driessche and J. Watmough, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Bioscience*, (2002), 180.
- [36] R. M. Anderson, R. M. May, and S. Gupta, Non-linear phenomena in host-parasite interactions. *Parasitology*, 99 Suppl (1989), pp. S59-79.
- [37] R. Ross, Report on the prevention of malaria in Mauritius. London, Waterlow and Sons, 1908.
- [38] R. Ross, The logical basis of the sanitary policy of mosquito reduction. *Science*, (1905), 22 (570) : 689-699.
- [39] R. Ross, The prevention of malaria, 2nd edition. London, John Murray, 1911.
- [40] S. Mandal, R. R. Sarkar et S. Sinha. Mathematical models of malaria, *Malaria Journal*, 10, a review (2011), DOI : 10.1186/1475-2875-10-202.
- [41] S. J. Allen, A. O'Donnell, N. D. E. Alexander, M. P. Alpers, T. E. A. Peto, J.B. Clegg and D.J. Weatherall, alpha+ Thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (1997), pp. 14736-4741.
- [42] W. Hethcote, The Mathematics of Infectious Diseases; *SIAM Review*, The mathematics of infectious diseases, 42 (2000), pp. 599-653.