



HAL
open science

Modélisation mathématique de la dynamique de la transmission du paludisme

Pascal Zongo

► **To cite this version:**

Pascal Zongo. Modélisation mathématique de la dynamique de la transmission du paludisme. Mathématiques [math]. université de Ouagadougou, 2009. Français. NNT : . tel-00419519

HAL Id: tel-00419519

<https://theses.hal.science/tel-00419519>

Submitted on 24 Sep 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE OUAGADOUGOU

UFR Sciences Exactes et Appliquées
Laboratoire d'Analyse Numérique d'Informatique
et de Biomathématiques (LANIBIO)

T H È S E

pour obtenir le titre de

Docteur

de l'Université de Ouagadougou

Spécialité : **Mathématiques appliquées et calcul
scientifique**

Thème : **Modélisation mathématique de la dynamique
de transmission du paludisme**

Présentée par Pascal ZONGO

Préparée à l' INRIA Sud-Ouest Bordeaux et le LANIBIO

Date : 28 mai 2009

Directeurs de thèse

- Blaise SOMÉ LANIBIO, Université de Ouagadougou (Burkina Faso)
- Arnaud DUCROT INRIA Sud Ouest Bordeaux et Université de Bordeaux 2 (France)

Rapporteurs

- Michel LANGLAIS INRIA Sud Ouest Bordeaux et Université de Bordeaux 2 (France)
- Benjamin MAMPASSI Université de Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal)
- Théodore TAPSOBA Université de Bobo Dioulasso (Burkina Faso)

Composition du Jury

Président

- Albert OUÉDRAOGO Université de Ouagadougou (Burkina Faso)

Membres

- Benjamin MAMPASSI Université de Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal)
- Théodore TAPSOBA Université de Bobo Dioulasso (Burkina Faso)
- Arnaud DUCROT INRIA Sud Ouest Bordeaux et Université de Bordeaux 2 (France)
- Blaise SOMÉ LANIBIO, Université de Ouagadougou (Burkina Faso)
- Sodiomon B. SIRIMA Centre Nat. de Rech. et de Form. sur le Paludisme (Burkina Faso)

Remerciements

Je remercie tout d'abord le DIEU tout puissant pour m'avoir donné la santé, l'intelligence et le courage pour mener à terme ce travail.

Ma gratitude s'exprime également à l'endroit de mon co-directeur de thèse Arnaud Ducrot, de l'INRIA Sud-Ouest Bordeaux et l'Université de Bordeaux 2, pour sa grande disponibilité, sa patience, et ses directives pour cette thèse.

Mes remerciements s'adressent à mon directeur de thèse Blaise Somé, de l'Université de Ouagadougou, pour m'avoir soutenu.

Je remercie infiniment toute l'équipe ANUBIS de l'INRIA Sud-Ouest Bordeaux (personnel, secrétaires) pour le soutien matériel, scientifique et pour le financement de mon premier séjour à Bordeaux.

Ma reconnaissance va également au professeur Jacques Henry, directeur de l'équipe ANUBIS de l'INRIA-Sud Ouest Bordeaux pour l'ensemble de son appui dont l'énumération blesserait sa modestie. Qu'il trouve en ce travail, le fruit de ses sacrifices qui m'ont permis d'obtenir un financement pour cette thèse.

Ma gratitude à Michel Langlais, de l'INRIA Sud-Ouest Bordeaux et l'Université de Bordeaux 2 (France), Théodore Tapsoba, de l'Université de Bobo Dioulasso (Burkina Faso), et enfin Benjamin Mampassi, de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal), pour avoir accepté de rapporter ce travail malgré leur emploi du temps chargé.

Je n'oublie pas les membres du jury en particulier le président du jury, Albert Ouédraogo de l'Université de Ouagadougou ainsi que les autres membres, Sodiemon B. Sirima, du Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme à Ouagadougou.

Mes remerciements s'adressent également à Julien Arino, de l'Université de Manitoba au Canada qui a contribué scientifiquement à la réalisation de cette thèse.

Je remercie l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF), pour le financement de mes deux dernières années de thèse et qui m'a permis d'effectuer la mobilité entre l'Université de Ouagadougou et l'Université de Bordeaux 2 avec l'INRIA Sud Ouest Bordeaux.

Sans oublier mes camarades de laboratoires. Un merci en particulier à Délphine Picart, Chahrazed Benosman, Gouba Élisée, Zoromé Malick... avec qui nous avons dû surmonter plusieurs obstacles.

Enfin que toute la Famille Zongo et mon ami Kafando Constantin Michel trouvent dans ce travail le fruit de leurs encouragements.

Table des matières

Introduction générale	3
1 Biologie et épidémiologie du paludisme	7
1.1 Agent responsable et son cycle de vie	7
1.2 Mode et vie du vecteur moustique	9
1.3 Traitement préventif ou curatif	9
1.4 Immunité acquise contre le paludisme	10
1.5 Répartition géographique du paludisme	11
1.6 Perspectives de vaccins contre paludisme	12
1.7 Programme de contrôle optimal du paludisme	13
I Modèle structuré en statut immunitaire	15
2 Construction du modèle	17
2.1 Introduction	17
2.2 Elaboration du modèle	18
2.2.1 Les hypothèses	19
2.2.2 Dynamique des deux populations en l'absence de maladie	22
2.2.3 Interaction entre non-immuns, semi-immuns et moustiques	23
2.2.4 Force d'infection	24
2.2.5 Modèle	25
2.3 Existence de solutions	25
2.4 Conclusion	28
3 Analyse mathématique	29
3.1 Introduction	29
3.2 Etat d'équilibre sans maladie	30
3.3 Nombre de reproduction R_0	31
3.3.1 Détermination de R_0	31
3.3.2 Interprétation épidémiologique de R_0	34
3.3.3 Stabilité locale de l'état d'équilibre sans maladie	35
3.4 Équilibre endémique et analyse de la bifurcation à $R_0 = 1$	37
3.5 Conclusion	44
3.6 Appendice : Calcul de h	45

4	Effort requis pour le contrôle du paludisme	47
4.1	Introduction	47
4.2	Nombre de reproduction type T	48
4.2.1	Contraste entre T et R_0 pour les modèles classiques	48
4.2.2	Calcul de T pour le nouveau modèle	49
4.3	Stratégie de contrôle	50
4.4	Discussion	51
4.5	Conclusion	52
5	Simulation numérique	53
5.1	Introduction	53
5.2	Estimation des paramètres du modèle	53
5.3	Analyse numérique de la bifurcation	57
5.3.1	Bifurcation forward	57
5.3.2	Bifurcation Backward	59
5.4	Comportement général du modèle	59
5.5	Conclusion	62
II	Modèle de type métapopulation et stratégies de contrôle	65
6	Présentation du modèle	67
6.1	Introduction	67
6.2	Concepts de la théorie des métapopulations	68
6.3	Construction du modèle	69
6.3.1	Patches isolés	69
6.3.2	Patches connectés	73
6.4	Existence locale et globale de solutions	75
6.5	Conclusion	76
7	Analyse mathématique	77
7.1	Introduction	77
7.2	État d'équilibre sans maladie	77
7.3	Nombre de reproduction R_0	78
7.3.1	Cas général : n patches connectés	78
7.3.2	Stabilité de l'équilibre sans maladie	80
7.3.3	Structure de l'opérateur de la prochaine génération	81
7.3.4	Cas particuliers	84
7.4	Equilibre endémique et analyse de la bifurcation à $R_0 = 1$	86
7.4.1	Cas de n patches non connectés	86
7.4.2	Cas de n patches connectés	90
7.5	Conclusion	91

8	Réservoir d'infection et stratégie de contrôle	93
8.1	Introduction	93
8.2	Nombre de reproduction type T	94
8.3	Identification de réservoirs d'infection	94
8.3.1	Contrôle par la population humaine	94
8.3.2	Contrôle par la population de moustiques	95
8.3.3	Condition suffisante pour qu'un patch soit un réservoir d'infection	95
8.3.4	Cas de patches isolés	96
8.4	Applications	96
8.4.1	Mouvement d'une zone endémique vers une zone non-endémique	96
8.4.2	Mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine	97
8.5	Conclusion	99
9	Simulation numérique	101
9.1	Introduction	101
9.2	Simulation du mouvement entre zone endémique et zone non-endémique	101
9.3	Simulation du mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine	103
9.4	Analyse numérique de la bifurcation	108
9.5	Conclusion	110
	Conclusion générale et perspectives	113
A	Quelques méthodes et notes en mathématiques	119
A.1	Quelques notes en mathématiques	119
A.2	Méthode de Van den Driessche et Watmough pour le calcul de R_0	120
A.3	Nombre de reproduction type T	121
A.3.1	Description de la méthode	121
A.3.2	S -contrôle	122
A.3.3	Adaptation de la méthode : cas d'une bifurcation Backward	122
	Bibliographie	127

Introduction générale

Le paludisme est une maladie parasitaire transmise par des moustiques. A l'origine, on croyait que cette maladie provenait des zones marécageuses, d'où l'appellation "paludisme" dérivé du mot latin "paludis" qui signifiait marais [28, 74]. Elle est aussi appelée Malaria dérivée du mot italien "mal'aria" qui veut dire mauvais air [74]. En 1880, des scientifiques découvrent que l'agent responsable du paludisme est un parasite unicellulaire appelé plasmodium. Par la suite, ils ont découvert que le parasite était transmis d'une personne à une autre par les piqûres d'un moustique femelle du genre anophèle. Le paludisme est l'une des trois principales causes de mortalité d'origine infectieuse. L'OMS estime qu'il touche entre 300 et 500 millions de personnes dans le monde, dont 90% en Afrique sub-saharienne [75]. La biologie et l'épidémiologie du paludisme seront détaillées au Chapitre 1.

Avec le réchauffement climatique, les zones libérées ou autrefois à l'abri du paludisme risquent d'être re-infectées ou infectées. Par conséquent, prévoir de façon précise la dynamique de transmission du paludisme est nécessaire. Un modèle mathématique permettra de simuler quantitativement ces situations, de tester diverses hypothèses. Il aidera également à optimiser le choix d'une stratégie de contrôle ou d'éradication.

La modélisation mathématique du paludisme a commencé depuis 1911 avec le modèle de Ross [67], par la suite, d'importantes extensions ont été apportées par MacDonald [52]. L'un des plus grands progrès de la modélisation du paludisme est l'inclusion de l'immunité acquise proposée par Dietz, Molineaux et Thomas [24]. Puis viennent les travaux sur l'immunité acquise développés par Aron [8] et Bailey [12]. Quelques travaux ont également inclus des effets environnementaux [47, 76, 77], la diffusion de la résistance aux médicaments [11, 41, 60], l'évolution de l'immunité [42], le traitement et l'impact des stratégies de vaccination [20], ainsi que le délai de la période d'incubation [68]. Ngwa et Shu [59] et Ngwa [58] ont proposé un modèle compartimental pour étudier la propagation du paludisme en utilisant des équations différentielles ordinaires (ODE) avec un groupe de sensible-Exposed-Infectious-Recovered-Susceptible (SEIRS) pour les humains et un groupe de Susceptible-Exposed-Infectious (SEI) pour les moustiques. La particularité de ce modèle réside dans le fait que les individus dans la classe R "recovered" supposés être à l'abri de la maladie (ne souffrent pas de maladie grave et ne peuvent pas mourir de la maladie) ont un niveau bas de parasites dans leur organisme et sont légèrement infectieux pour les moustiques sensibles. Au delà d'une certaine période, ces individus retournent à la classe sensible. Les moustiques sensibles s'infectent à travers un contact avec un humain infectieux ou un humain dans la classe Recovered avec une certaine probabilité. Les moustiques et les humains quittent la population à travers une mortalité naturelle à densité dépendante. Cela a permis au modèle de tenir compte de la variabilité démographique des deux populations (humaine et moustiques) qui est un facteur très important dans la dynamique de transmission du paludisme sur une grande échelle de temps. Ce facteur était négligé par les modèles précédents. Par conséquent ils ne pouvaient pas prévoir l'évolution du paludisme sur

une longue période. En 2006, Chitnis et al. [17, 18] proposent un modèle similaire au modèle de Ngwa et Shu. Trois éléments diffèrent de celui de Ngwa et Shu : la considération d'une immigration constante dans la classe des humains sensibles, la négligence du retour direct des humains infectieux dans la classe des sensibles. Enfin, l'élément le plus important est la modélisation d'une nouvelle force d'infection.

Bien que la modélisation mathématique du paludisme ait débuté en 1911 et qu'il ait eu des raffinements, plusieurs facteurs sont toujours ignorés. Nous présentons deux de ces facteurs que nous avons modélisés dans cette thèse :

- *La considération d'un seul type d'hôte dans la population humaine.* Pourtant, l'hôte humain se différencie selon sa sensibilité après une piqûre par un moustique infectieux, de son temps d'incubation après une infection au parasite et enfin, de son infectiosité à un moustique sensible. En effet, la sensibilité, l'incubation et l'infectiosité de l'hôte humain dépend de son degré d'immunité ainsi que certains facteurs génétiques cf. Paragraphe 1.4 pour plus de détails. C'est ce qui nous a motivé à développer un premier modèle mathématique déterministe qui subdivise l'hôte humain en deux grands types : "non-immuns" (les vulnérables) et "semi-immuns" (non vulnérables) selon le degré de l'immunité de l'individu cf. Chapitre 2. Ce modèle nous permettra d'analyser au Chapitre 3, les possibilités de contrôle du paludisme à travers un sous-groupe spécifique de la population tels que les non-immuns, semi-immuns ou les moustiques en fonction de la zone étudiée (zones de basse, intermédiaire et haute transmission).

- *La négligence de l'immigration des porteurs sains.* Dans de nombreuses études, c'est la mobilité des moustiques qui est souvent prise en compte (cf. [11, 45, 69]). Pourtant, les moustiques se déplacent à l'échelle locale et ne peuvent explorer que quelques kilomètres dans leur vie. Par conséquent, ces types de modèles ne peuvent pas être utilisés pour étudier la propagation du paludisme sur une longue distance. La mobilité humaine (à grande échelle d'espace) est quant à elle très souvent négligée pour modéliser la propagation du paludisme. Dans [10, 65], des modèles mathématiques ont été développés en tenant compte du déplacement humains. Ce sont des modèles qui ne font pas de distinction entre les individus malades et les porteurs sains. Pourtant, des études sur le paludisme montrent que 60% à 90% des personnes en zone endémique sont des porteurs sains (cf. par exemple [17, 19, 26, 59]). C'est ce qui nous a motivé à développer un second modèle qui permet d'étudier l'impact de l'immigration des porteurs sains, qui constituent un grand réservoir d'infection. Nous construisons un modèle de type métapopulation qui entraîne un mouvement explicite des individus entre différentes localités. Ce concept est relativement nouveau (cf. [5, 7, 45, 69]). L'idée fondamentale est de subdiviser la région spatiale considérée en un nombre fini de taches (patches) d'habitat qui peuvent représenter des districts, des villes, ou des pays etc. La maladie est transportée d'un patch à un autre par les individus voyageant entre ces patches. Ces modèles déterministes spatiaux ont des avantages car ils permettent des investigations analytiques et/ou numériques [5, 7, 45, 69]. Notre

but est d'étudier la propagation du paludisme d'une région à une autre à travers un modèle basé sur des ODEs. Identifier les réservoirs d'infection puis étudier la possibilité de contrôler la maladie à travers un de ces réservoirs ou un sous-ensemble de l'ensemble des réservoirs. Grâce à cet étude spatio-temporelle, des campagnes de lutte antipaludique pourront axer leurs interventions sur les emplacements correspondants aux principaux points de départ de la transmission.

Cette thèse est articulée en deux grandes parties : la première partie (Chapitre 2-5) porte sur la construction et l'analyse mathématique d'un modèle structuré en statut immunitaire. Au Chapitre 2, nous construisons un modèle en "compartiments" pour structurer la population en degré d'immunité. Dans le Chapitre 3, nous analyserons mathématiquement et épidémiologiquement le modèle développé. Dans le Chapitre 4, nous étudierons l'effort requis pour le contrôle du paludisme à travers certaines sous-populations. Finalement, le Chapitre 5 présentera quelques simulations numériques du modèle, basées sur des paramètres réalistes.

La deuxième partie, composée de quatre chapitres (Chapitre 6-9), est réservée à la construction et à l'analyse mathématique d'un modèle structuré en espace discret. Au Chapitre 6, nous construisons un modèle de type métapopulation pour décrire le mouvement explicite des humains entre plusieurs zones géographiques. Au Chapitre 7, nous analysons mathématiquement le modèle ainsi développé. Le Chapitre 8 sera consacré à l'identification des réservoirs d'infection. Enfin, le Chapitre 9 va porter sur l'analyse numérique du modèle.

Nous concluons ce travail par quelques discussions biologiques et quelques perspectives.

Notre apport scientifique dans cette thèse a déjà fait l'objet d'une publication (cf. [26]) et un autre article est en préparation (cf. [6]).

Biologie et épidémiologie du paludisme

Sommaire

1.1	Agent responsable et son cycle de vie	7
1.2	Mode et vie du vecteur moustique	9
1.3	Traitement préventif ou curatif	9
1.4	Immunité acquise contre le paludisme	10
1.5	Répartition géographique du paludisme	11
1.6	Perspectives de vaccins contre paludisme	12
1.7	Programme de contrôle optimal du paludisme	13

La biologie et l'épidémiologie du paludisme sont très utiles pour l'élaboration des modèles développés dans les parties I et II. Ce chapitre sera essentiellement consacré sur la généralité du paludisme.

1.1 Agent responsable et son cycle de vie

L'agent responsable du paludisme est un parasite unicellulaire appelé plasmodium. Il existe quatre espèces pathogènes pour l'homme, responsables de quatre formes de paludisme : le *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. falciparum*.

- Le *Plasmodium vivax* est le plus répandu et sévit en zone tropicale et subtropicale. Il est responsable de formes bénignes du paludisme.
- Le *Plasmodium falciparum* est l'espèce qui provoque les formes les plus graves de paludisme. Il est distribué dans toute la ceinture tropicale du globe (Amérique du sud, Afrique et Asie du sud-est)
- Le *Plasmodium malariae* est beaucoup plus rare. Il peut se développer sous les tropiques comme en zone tempérée. De nos jours, sa distribution est sporadique et surtout tropicale. Il est responsable de la fièvre quarte.
- Le *Plasmodium ovale* est l'espèce la plus rare. On le trouve en Afrique tropicale et en Asie du sud-est. Il provoque des formes bénignes du paludisme.

La biologie de ces espèces est généralement similaire et leur cycle de vie se déroule entre deux hôtes : la femelle d'un moustique appelée anophèle et l'homme (voir dans Figure 1.1).

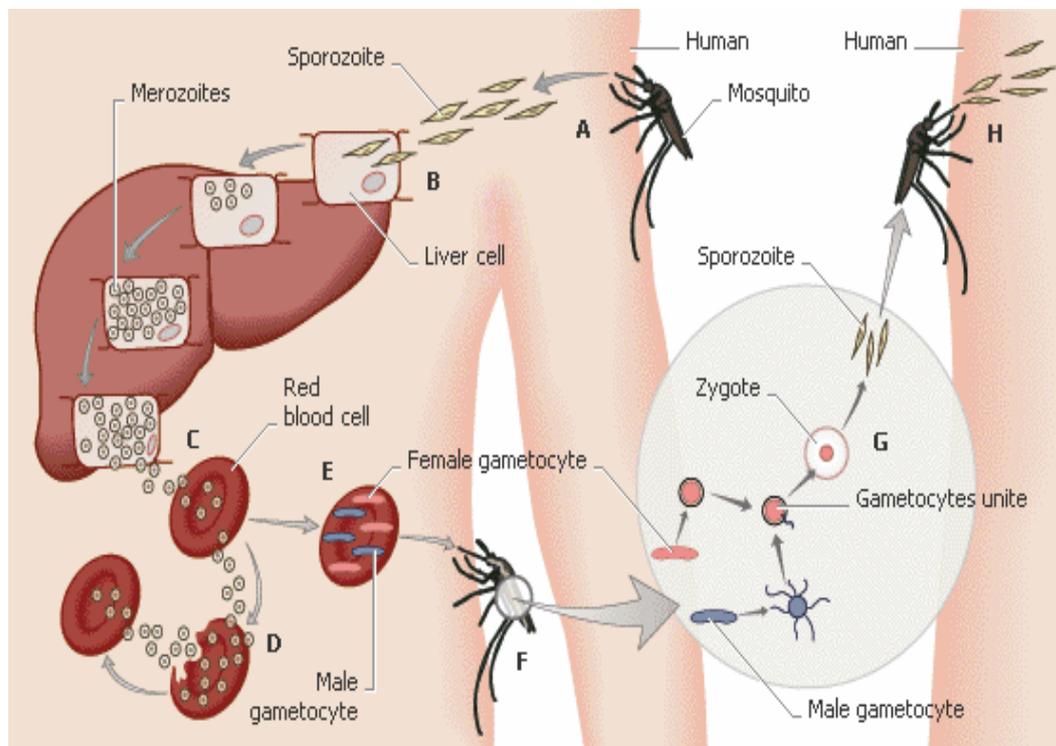


FIG. 1.1 – Cycle de vie du parasite chez le moustique et chez l'Homme. Source Encarta 2008 [48].

Au cours de leur cycle biologique, les plasmodies changent constamment de taille, de morphologie et d'habitat. L'homme intervient dans ce cycle en tant qu'hôte intermédiaire, chez lequel s'effectue la multiplication asexuée. L'hôte définitif est le moustique, chez lequel s'effectue la reproduction sexuée.

Dans l'organisme humain

Les plasmodies pénètrent dans l'organisme humain sous la forme de sporozoïtes, au cours d'une piqûre par un moustique infectieux. Les sporozoïtes sont transportés par la circulation sanguine jusqu'au foie, dans les cellules duquel ils se multiplient. Libérés dans le sang sous forme de mérozoïtes, ils envahissent les globules rouges et deviennent des schizontes. La multiplication de ces schizontes entraîne l'éclatement des globules rouges : c'est ce qui provoque les accès de fièvre paludéenne. Les schizontes peuvent alors infecter d'autres globules rouges ou se transformer en gamétocytes mâles et femelles (cellules précurseurs des cellules sexuelles, ou gamètes).

Dans l'organisme du moustique

Un moustique se contamine par piqûre, en absorbant du sang contenant des gamétocytes. Dans le tube digestif de l'insecte, ceux-ci se transforment en gamètes. La fécondation d'un gamète femelle par un gamète mâle produit un zygote (cellule oeuf), qui se développe en sporozoïte. Les sporozoïtes se déplacent ensuite dans les glandes salivaires du moustique, d'où ils pourront contaminer un nouvel individu lors d'une piqûre.

1.2 Mode et vie du vecteur moustique

L'anophèle est un moustique des régions chaudes et tempérées. Il en existe environ 600 espèces dont 70 peuvent transmettre le paludisme. La plupart des moustiques mâles se nourrissent essentiellement de nectar de fleurs et de suc de fruits et ne piquent jamais. La femelle quant à 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 et 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 oeufs. Elle pond en moyenne 90 oeufs une fois tous les deux à trois jours. Elle pique généralement la nuit (du crépuscule à l'aube). Les oeufs sont pondus dans l'eau stagnante ou mouvante (une petite flaque peut suffire) selon les espèces. L'éclosion de ces oeufs donne des larves aquatiques qui restent horizontalement à la surface de l'eau. Ces larves se nourrissent d'algues unicellulaires. Leur évolution donnera des insectes adultes aériens. Selon les conditions climatiques, la durée du stade oeuf au stade adulte peut varier entre une à trois semaines.

1.3 Traitement préventif ou curatif

Les médicaments utilisés dans le traitement préventif ou curatif du paludisme portent le nom générique d'antipaludiques (ou antimalariques). Ils sont classés selon la localisation de leur action dans le cycle de vie des plasmodies qui passent par les stades successifs suivants : sporozoïte (forme injectée par le moustique), mérozoïte (forme libérée par le foie), schizonte (forme de multiplication dans les globules rouges) et gamétocyte (future cellule reproductrice). Sur cette base, on distingue deux grands types d'antipaludéens : les schizontocides agissant sur les schizontes et les gamétocytocides agissant sur les gamétocytes. Les premiers types permettent de lutter contre les symptômes du paludisme et les seconds d'empêcher la transmission du parasite. Les molécules qui s'attaquent aux mérozoïtes sont pour l'instant très rarement utilisées à cause de leur forte toxicité pour le foie. Les principales molécules antipaludéennes sont la quinine, la chloroquine, la méfloquine, l'halofantrine, l'atovaquone et le progua-

nil. Elles agissent en bloquant certaines réactions métaboliques du parasite au stade schizonte. La quinine est historiquement le premier antipaludéen à avoir été utilisé.

L'utilisation massive de molécules antipaludéennes a entraîné et continue d'entraîner l'apparition de souches de plasmodies résistantes à ces traitements. La chimio-résistance des parasites constitue par conséquent un des obstacles qui entravent les programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Pour surmonter les phénomènes de résistance, on utilise généralement des combinaisons de molécules qui n'ont pas le même mode d'action. Les molécules utilisées en prévention et en traitement sont les mêmes, seules les posologies diffèrent : elles sont plus faibles en usage préventif. Les traitements préventifs ont pour but d'empêcher le développement de la maladie en cas d'infection, ils n'empêchent en aucun cas l'infection en cas de piqûre par un moustique porteur. Il est donc indispensable de se protéger contre les piqûres de moustiques par le port de vêtements couvrants et de répulsifs anti-moustiques, et par l'utilisation d'accessoires adaptés (moustiquaires par exemple).

1.4 Immunité acquise contre le paludisme

L'immunité est l'ensemble des facteurs et des processus qui protègent l'organisme contre les micro-organismes et les substances antigéniques étrangères ou anormales et qui prennent place notamment au niveau du système immunitaire (voir. Microsoft Encarta 2008). Il existe principalement deux sortes d'immunité : l'immunité innée et l'immunité acquise. Nous nous intéresserons ici à l'immunité acquise.

Dans les régions endémiques, les hommes sont régulièrement infectés et finissent par être naturellement immunisés : on parlera alors d'immunité acquise. Ces individus 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. Cette immunité reste précaire, puisqu'elle disparaît après un ou deux ans passés hors de la zone d'endémie [40]. Cette mémoire immunologique protectrice peut également dépasser des dizaines d'années pour des individus passés hors de la zone de transmission [8, 9, 12, 21]. Par l'intermédiaire de la mémoire immunologique des cellules, la perte de l'immunité peut être rapidement rétablie lorsque l'individu commence à être ré-exposé à l'infection. 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* (cf.[25, 38, 62]). Les nouveau-nés (à partir d'une mère immun) sont protégés en raison du transfert passif des anticorps maternels à travers le placenta dès les premiers mois (3-6 mois) de la vie. Après ses premiers mois, ils sont vulnérables à des épisodes cliniques de paludisme jusqu'à ce qu'ils construisent leur propre immunité [37] et [70].

Des facteurs génétiques peuvent protéger un individu du paludisme. Plusieurs maladies génétiques sont antipaludéennes : la drépanocytose et la thalassémie. Ces deux maladies empêchent le plasmodium d'infecter et de faire éclater les globules rouges de la personne atteinte (cf. [1, 33, 51, 57, 56]).

1.5 Répartition géographique du paludisme

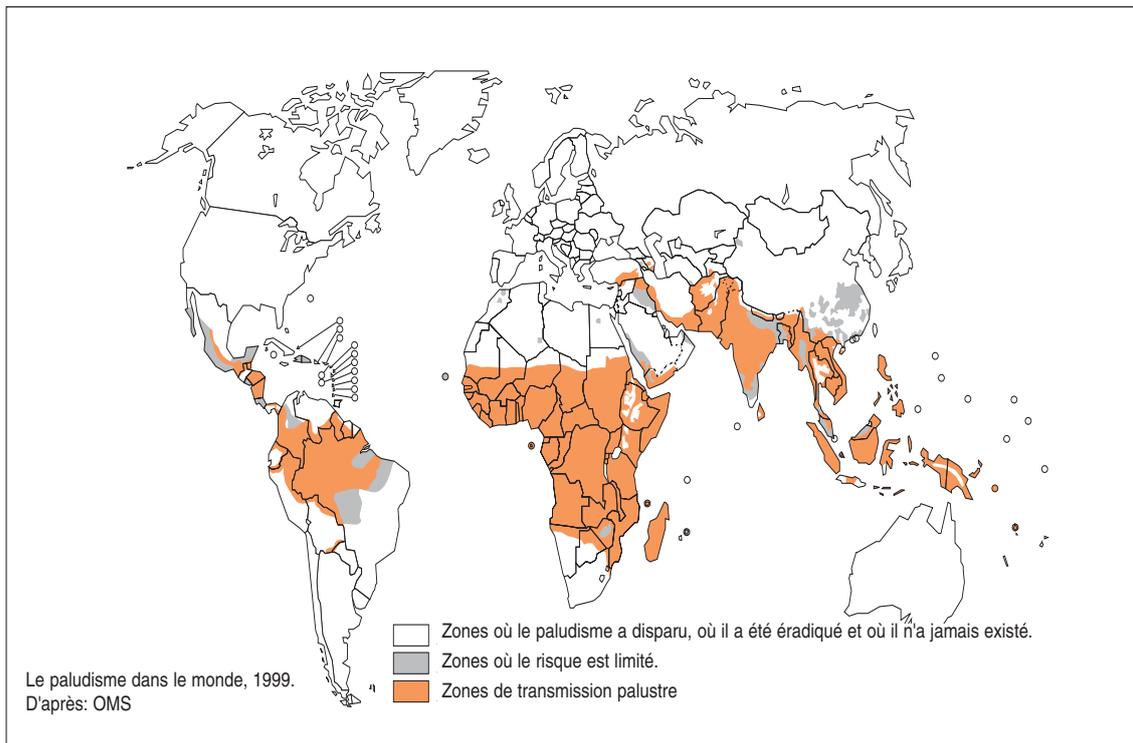


FIG. 1.2 – La situation du paludisme dans le monde. Source [28].

On distingue trois principales zones de transmission du paludisme cf. [14] : une zone à paludisme stable caractérisée par une transmission intense et permanente (la quasi totalité des zones équatoriales et des zones tropicales), une zone à paludisme instable caractérisée par une transmission faible et épisodique (les zones sahéniennes et les savanes sèches) et une zone de stabilité intermédiaire caractérisée par une transmission saisonnière. La répartition géographique du paludisme dans le monde est montrée dans la Figure 1.2.

Dans les zones équatoriales telles que les forêts et savanes post-forestières en Afrique centrale, la transmission anophélienne est intense et permanente, pouvant atteindre 1000 piqûres infectées par personne et par an. C'est ce qui permet l'acquisition précoce de l'immunité vers l'âge de 5 ans. La morbidité s'étale sur toute l'année et les formes

graves de paludisme sont fréquentes chez le jeune enfant mais rares chez l'adulte, ce dernier étant habituellement prémuni.

Dans les zones tropicales telles que les savanes humides d'Afrique de l'ouest et de l'est, la transmission est à recrudescence saisonnière longue (6 à 8 mois), avec 100 à 400 piqûres infectées par homme et par an. La prémunition apparaît plus tardivement, vers l'âge de 10 ans. La morbidité est plus importante en saison des pluies (environ 80 % des cas de fièvre chez l'enfant). Les formes graves de paludisme sont décrites jusqu'à un âge plus avancé.

Dans les zones sahéliennes, la transmission est à recrudescence saisonnière courte (inférieure à 6 mois), avec 2 à 20 piqûres infectées par homme et par an. En saison de transmission, près de 70 % des fièvres sont d'origine palustre. La prémunition est beaucoup plus longue à apparaître, expliquant les nombreux cas de neuropaludisme chez l'adulte.

Dans les zones situées au dessus de 1000 m d'altitude, la période de transmission est très courte et il peut y avoir des années sans transmission. Il n'y a pas acquisition de prémunition. Le paludisme s'exprime sous forme d'épidémies apparaissant en période de transmission et pouvant toucher la quasi totalité de la population.

1.6 Perspectives de vaccins contre paludisme

Au cours des dix dernières années, la mise au point de vaccins contre le paludisme sont en phase de développement clinique ou préclinique. Plusieurs essais cliniques sont en cours mais aucun candidat vaccin n'a connu une efficacité suffisante et durable. Néanmoins, il est rassurant de savoir qu'un certain niveau d'immunité clinique antipalustre pouvait être induit par vaccination cf. [66]. Les candidats vaccins ciblent différentes stades du cycle de vie de *Plasmodium falciparum*. L'effet du vaccin et le type de réponse immune dépendent fortement de ces stades.

- *Vaccins contre les stades pré-érythrocytaires* (cf. Figure 1.3) : ce sont des vaccins qui doivent induire des réponses immunes visant les sporozoïtes ou les schizontes hépatiques. L'intérêt de ces types de vaccins est d'empêcher toute libération de mérozoïtes dans le sang. Par conséquent, ils peuvent éventuellement diminuer l'incidence des accès palustres ainsi que des formes graves du paludisme.

- *Vaccins contre les stades sanguins asexués* (cf. Figure 1.3) : ce sont des vaccins qui visent soit à empêcher l'invasion des hématies et donc à contrôler les densités plasmodiales circulantes, soit à empêcher l'évolution des infections vers les formes cliniques et potentiellement graves de la maladie.

- *Vaccins bloquant la transmission* (cf. Figure 1.3) : des vaccins dirigés contre des antigènes des stades sexués peuvent empêcher la fécondation dans l'estomac de l'anophèle et bloquer le développement du parasite. Ces types de vaccins ne viseraient pas à protéger l'individu vacciné mais à limiter la transmission des parasites de l'homme

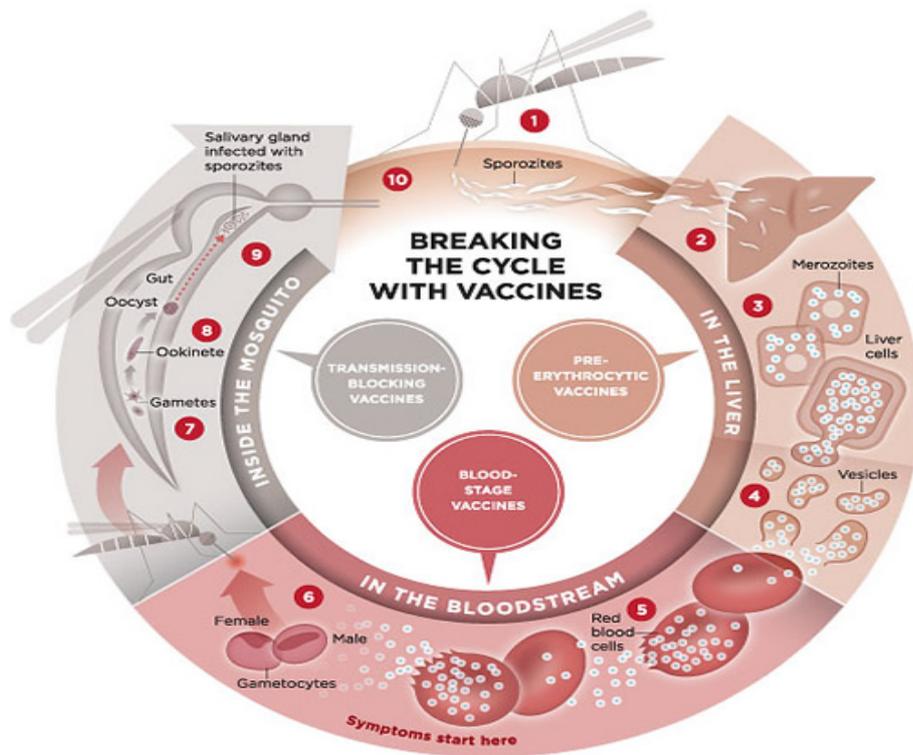


FIG. 1.3 – Cycle des plasmodies humains et antigènes candidats vaccins [49].

au vecteur et du vecteur à l'homme.

1.7 Programme de contrôle optimal du paludisme

Un programme de base de lutte contre le paludisme associe généralement cinq éléments [16] : un système de surveillance de la santé, des services curatifs, préventifs, un logiciel pour la participation de la communauté et une capacité à effectuer des études (recherche opérationnelle). En bref, un système de surveillance de la santé est nécessaire pour suivre les changements temporels dans l'incidence de la maladie, de mettre en garde contre les épidémies, et d'évaluer l'impact des efforts de contrôle. Les interventions préventives sont essentielles pour limiter le paludisme. En effet, les seuls services de soins curatifs ne peuvent pas limiter la morbidité et la mortalité. La prévention comprend une combinaison de l'usage préventif de médicaments antipaludiques, l'usage de mesures de protection personnelle, l'épandage d'insecticides qui peuvent être toxiques pour les écosystèmes et provoquer l'apparition d'insectes résistants, l'introduction de moustiquaires traitées à l'insecticide et la lutte contre les vecteurs. La lutte contre les moustiques passe par l'assèchement des marais ou leur transformation en eaux courantes et la destruction des points d'eau stagnante en particulier aux alentours

des habitations. Ces mesures sont toutefois difficiles à appliquer dans les pays où sévit la sécheresse ou dans les régions où les installations sanitaires sont déficientes.

La mise au point de ces cinq éléments de base de lutte contre le paludisme requière une véritable synergie entre tous les acteurs impliqués. Notre contribution est de développer des modèles préventifs.

Première partie

Modèle structuré en statut immunitaire

Construction du modèle

Sommaire

2.1	Introduction	17
2.2	Elaboration du modèle	18
2.2.1	Les hypothèses	19
2.2.2	Dynamique des deux populations en l'absence de maladie	22
2.2.3	Interaction entre non-immuns, semi-immuns et moustiques	23
2.2.4	Force d'infection	24
2.2.5	Modèle	25
2.3	Existence de solutions	25
2.4	Conclusion	28

2.1 Introduction

Dans le présent chapitre, nous développons un modèle mathématique déterministe pour la transmission du paludisme en considérant deux types d'hôtes dans la population humaine. Le premier type appelé "non-immun" est supposé être vulnérable parce qu'il peut souffrir et/ou mourir du paludisme. Il regroupe toutes les personnes qui n'ont jamais acquis une certaine immunité contre le paludisme. Le concept de l'immunité étant basé sur la mémoire immunologique des cellules, le second type appelé "semi-immun" est supposé avoir acquis au moins une certaine immunité contre le paludisme dans sa vie même s'il l'a perdue. le second type est supposé être non vulnérable et donc ne peut pas mourir¹ du paludisme mais peut uniquement en souffrir. Dans le présent chapitre ainsi que dans les Chapitres 3-5 qui suivront, nous noterons par, e , et, a , respectivement l'indice des non-immuns et des semi-immuns. Nous utilisons un modèle de type $(S_e E_e I_e S_e)$ pour les non-immuns jusqu'à ce qu'ils deviennent des semi-immuns et suivent un modèle de type $(S_a E_a I_a R_a S_a)$. Nous utilisons un modèle de type $(S_v E_v I_v)$ pour la population de moustiques (cf. Figure 2.1).

¹Bien que ce type d'hôte peut mourir de la maladie, le taux de mortalité est très faible de sorte qu'on puisse négliger ce taux afin de simplifier le modèle.

Remarque 2.1. Dans une zone endémique, les enfants de moins de 5 ans sont en majorité les plus vulnérables au paludisme (voir par exemple [37, 54, 61, 70, 75]). Cela est dû au fait qu'ils n'ont pas encore acquis leur propre immunité et sont donc considérés comme des non-immuns. De même, les adultes vivants dans une zone non-endémique telles que l'Afrique de l'est, l'Amérique du sud et l'Asie sont considérés comme des non-immuns selon notre définition. En effet, des études récentes ont montré que les enfants et les adultes ont le même risque d'infection au paludisme cf. [2, 13]. C'est ce qui nous a motivé à ne pas tenir compte de l'âge de l'individu mais de son statut immunologique pour structurer la population humaine.

Au paragraphe 2.2, nous développerons le modèle mathématique structuré en statut immunitaire suivant les définitions de ce Chapitre 2. Avant de clore ce chapitre, nous montrerons que le modèle ainsi développé est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé au paragraphe 2.3.

2.2 Elaboration du modèle

Nous commençons par adopter dans notre modèle des définitions opérationnelles. Pour cela, nous rappelons d'abord que dans le cycle évolutif du parasite (plasmodium), c'est la forme **gamétocyte** chez l'Homme (resp. la forme **sporozoïte** chez le moustique) qui transmet l'infection aux moustiques (resp. aux humains).

Définition 2.1.

1. **Un sensible** : individu apte à contracter le paludisme et de devenir infecté.
2. **Un latent** : individu qui ayant contracté le paludisme ne le transmet pas encore.
3. **Un infectieux** : individu qui héberge un niveau élevé de parasites sous la forme gamétocyte dans son organisme et peut souffrir et/ou mourir du paludisme.
4. **Un immun** : individu ayant acquis une certaine immunité naturelle face à la maladie après de multiples infections. Il tolère le parasite sous la forme gamétocyte dans son sang. Il est supposé être légèrement infectieux.

Un individu (humain ou moustique) sera considéré **malade** du paludisme s'il est soit à l'étape latent, infectieux ou immun relativement aux humains et soit à l'étape latent ou infectieux relativement aux moustiques.

Afin d'écrire le modèle, nous divisons la population humaine en deux grands types : le premier appelé non-immun est divisé en trois compartiments : sensible S_e , latent E_e et infectieux I_e . Le second, appelé semi-immun, est divisé en quatre compartiments : sensible S_a , latent E_a , infectieux I_a et immun R_a (voir Figure 2.1). La taille totale de la population humaine à chaque instant t est notée par

$$N_h(t) = S_e(t) + S_a(t) + E_e(t) + E_a(t) + I_e(t) + I_a(t) + R_a(t).$$

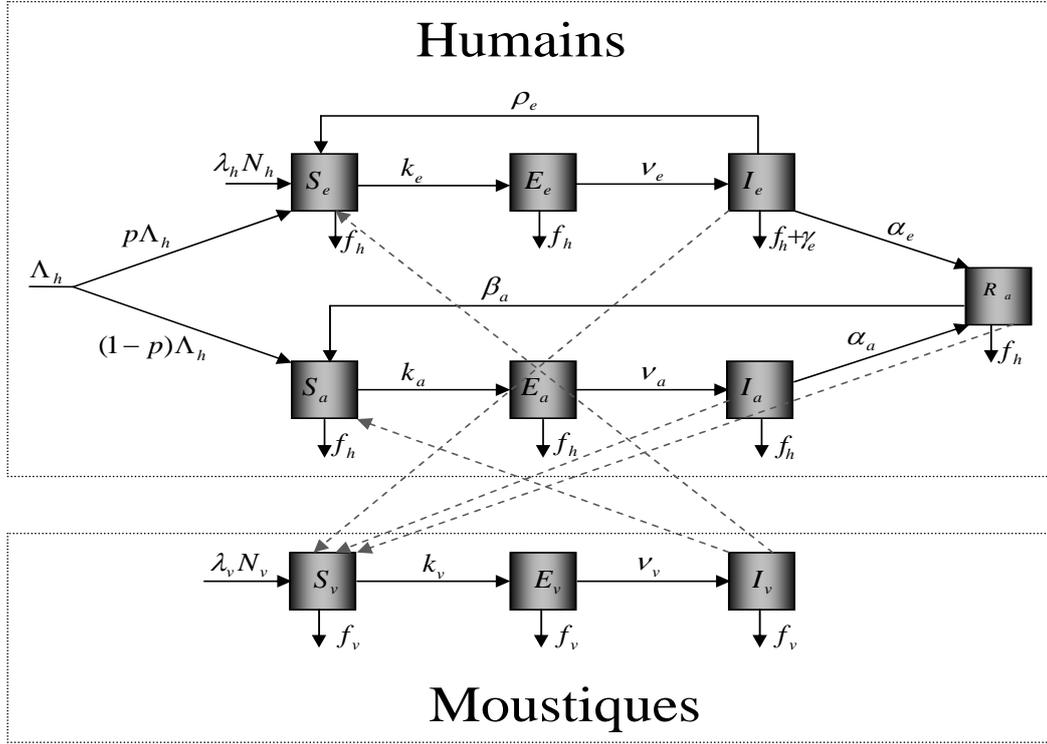


FIG. 2.1 – Une représentation compartimentale du modèle mathématique de transmission du paludisme. Les flèches en pointillés indiquent la direction de l'infection : d'un moustique infectieux vers un sensible semi-immun ou non-immun. Ensuite d'un humain (semi-immun infectieux, semi-immun immun, non-immun infectieux) vers un moustique sensible.

Nous divisons la population de moustiques en trois compartiments : sensible S_v , latent E_v , and infectieux I_v . La taille totale de la population de moustiques à chaque instant t est notée par

$$N_v(t) = S_v(t) + E_v(t) + I_v(t).$$

Nous résumons dans les Tableaux 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 2.5, les paramètres qui seront décrits dans le modèle.

2.2.1 Les hypothèses

(H1) : on suppose une immigration des humains dans la classe des non-immuns sensibles avec un taux $p \cdot \Lambda_h$ et une immigration des humains dans la classe des semi-immuns sensibles avec un taux $(1-p) \cdot \Lambda_h$ où $p \in [0, 1]$ est la probabilité qu'un humain immigrant soit un non-immun, $(1-p)$ est la probabilité pour un immigrant d'être un non-immun et Λ_h est le taux d'immigration constant des humains à chaque instant t .

TAB. 2.1 – Paramètres pour le vecteur moustique

Par.	Description biologique
ν_v	taux de passage de la classe latente à la classe infectieuse.
$1/\nu_v$	durée moyenne du stade latent chez les moustiques
λ_v	taux de natalité des moustiques.
μ_v	partie indépendante (de la taille) du taux de mortalité naturelle des moustiques.
μ_{2v}	partie dépendante (de la taille) du taux de mortalité naturelle des moustiques.

TAB. 2.2 – Paramètres de contact entre non-immuns, semi-immuns et moustiques

Par.	Description biologique
n_a	nombre moyen de piqûres que fait un moustique par unité de temps.
c_{ve}	probabilité qu'une piqûre par un moustique infectieux sur un non-immun sensible transfère l'infection au non-immun.
c_{va}	probabilité qu'une piqûre par un moustique infectieux sur un semi-immun sensible transfère l'infection au semi-immun.
c_{ev}	probabilité qu'une piqûre par un moustique sensible sur un non-immun infectieux transfère l'infection au moustique.
c_{av}	probabilité qu'une piqûre par un moustique sensible sur un semi-immun infectieux transfère l'infection au moustique.
\tilde{c}_{av}	probabilité qu'une piqûre par un moustique sensible sur un semi-immun immun transfère l'infection au moustique.

TAB. 2.3 – Paramètres communs aux types d'hôtes non-immuns et semi-immuns

Par.	Description biologique
Λ_h	taux d'immigration constant des humains.
λ_h	taux de natalité des humains.
μ_{2h}	partie dépendante (de la taille) du taux de mortalité naturelle des humains.
μ_h	partie indépendante (de la taille) du taux de mortalité naturelle des humains.
p	probabilité qu'un immigré soit un non-immun.
$1 - p$	probabilité qu'un immigré soit un semi-immun.

TAB. 2.4 – Paramètres pour le type d’hôte non-immun

Par.	Description biologique
ν_e	taux de passage de la classe latente à la classe infectieuse.
$1/\nu_e$	durée moyenne du stade latent chez les non-immuns
α_e	taux de passage de la classe infectieuse à la classe immun (semi-immun).
γ_e	taux de mortalité induite par le paludisme aux non-immuns.
ρ_e	taux de guérison (retour à la classe sensible) des non-immuns infectieux.

TAB. 2.5 – Paramètres pour le type d’hôte semi-immun

Par.	Description biologique
ν_a	taux de passage de la classe latente à la classe infectieuse.
$1/\nu_a$	durée moyenne du stade latent chez les semi-immuns
α_a	taux de passage de la classe infectieuse à la classe immun.
β_a	taux de perte d’immunité des semi-immuns immuns.

(H2) : nous négligeons l’immigration des humains latents, des infectieux et des immuns comme dans [18].

(H3) : le seul mode de contamination est la piqûre de moustiques (Il n’y a pas de transmission verticale par exemple il n’y a pas de contamination par transfusion sanguine)

(H4) : tous les nouveaux nés sont supposés être sensibles à la naissance dans les deux populations.

(H5) : comme dans [59] et [18], la mortalité naturelle f_h (resp. f_v) est supposée être linéairement dépendante de la densité de la population. De plus, on suppose que f_h (resp. f_v) est une fonction strictement croissante et différentiable par rapport à son argument et prend la forme suivante $f_h(N_h) = \mu_h + \mu_{2h}N_h$ (resp. $f_v(N_v) = \mu_v + \mu_{2v}N_v$).

(H6) : on néglige le taux de mortalité induite par le paludisme pour les types d’hôtes semi-immuns.

(H7) : les probabilités c_{ve} , c_{va} , c_{ev} , c_{av} et \tilde{c}_{av} sont dans l’intervalle $[0,1]$, les paramètres λ_h , λ_v , ν_e , ν_a , ν_v , α_e , α_a , ρ_e , β_a , μ_v , μ_{2v} , μ_h , μ_{2h} , n_a et Λ_h sont supposés être strictement positifs excepté le taux de mortalité induite, $\gamma_e \geq 0$.

2.2.2 Dynamique des deux populations en l'absence de maladie

Avant d'écrire le modèle mathématique, commençons par décrire la dynamique des deux populations (humaine et moustiques) en l'absence de maladie. On suppose que lorsque *l'immigration des humains est négligeable*, la dynamique des deux populations en absence de maladie est décrite par les équations logistiques suivantes :

$$\frac{dN_h}{dt} = \lambda_h N_h - f_h(N_h)N_h, \quad (2.1a)$$

$$\frac{dN_v}{dt} = \lambda_v N_v - f_v(N_v)N_v. \quad (2.1b)$$

Ces équations peuvent se mettre sous la forme suivante :

$$\frac{dN_h}{dt} = (\lambda_h - \mu_h) \left(1 - \frac{\mu_{2h}N_h}{\lambda_h - \mu_h} \right) N_h, \quad (2.2a)$$

$$\frac{dN_v}{dt} = (\lambda_v - \mu_v) \left(1 - \frac{\mu_{2v}N_v}{\lambda_v - \mu_v} \right) N_v \quad (2.2b)$$

où $(\lambda_h - \mu_h)/\mu_{2h}$ (resp. $(\lambda_v - \mu_v)/\mu_{2v}$) représente la capacité limite de l'habitat à l'équilibre pour la population humaine (resp. pour la population de moustiques) et $\lambda_h - \mu_h > 0$ (resp. $\lambda_v - \mu_v > 0$) est le taux de croissance de la population humaine (resp. de moustiques).

Maintenant en supposant *qu'il existe une immigration non négligeable* Λ_h des humains dans la classe des sensibles, alors l'équation (2.1a) se réécrit sous la forme suivante :

$$\frac{dN_h}{dt} = \Lambda_h + \lambda_h N_h - f_h(N_h)N_h \quad (2.3)$$

Pour toute condition initiale $N_h(0)$, on obtient explicitement

$$N_h(t) = \frac{\left(a + \tanh \left(\frac{1}{2} t \sqrt{4 \Lambda_h \mu_{2h} + a^2} - \operatorname{arctanh} \left(\frac{-2 \mu_{2h} N_h(0) + a}{\sqrt{4 \Lambda_h \mu_{2h} + a^2}} \right) \right) \right) \sqrt{4 \Lambda_h \mu_{2h} + a^2}}{2 \mu_{2h}},$$

où $a = \lambda_h - \mu_h$. De même pour toute condition initiale $N_v(0)$, on obtient explicitement

$$N_v(t) = \frac{(\lambda_v - \mu_v)N_v(0)}{\mu_{2h}N_v(0) + (\lambda_v - \mu_v - \mu_{2h}N_v(0))e^{-(\lambda_v - \mu_v)t}}.$$

Il est clair que lorsque $t \rightarrow \infty$, alors

$$N_h(t) \rightarrow \frac{\lambda_h - \mu_h + \sqrt{(\lambda_h - \mu_h)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h}}{2\mu_{2h}}$$

et

$$N_v(t) \rightarrow \frac{\lambda_v - \mu_v}{\mu_{2v}} \quad \text{pour tout } \lambda_v > \mu_v.$$

Remarque 2.2. *L'équation logistique a été proposée pour la première fois par Verhulst en 1838 et développée par Pearl en 1920 (cf. [73]). Elle est basée sur une croissance exponentielle, mais prend en compte qu'une population ne croît pas au-delà d'une certaine limite naturelle : c'est la capacité limite de l'habitat à l'équilibre. La formule la plus générale des modèles logistiques est celle donnée par Zhou et Hethcote [78] et énoncée comme suit : $dN/dt = [B(N) - D(N)]N$ et N est la densité de la population à l'instant t où les suppositions sur $B(N)$ et $D(N)$ sont telles que la solution approche la capacité limite de l'habitat.*

2.2.3 Interaction entre non-immuns, semi-immuns et moustiques

Les non-immuns entrent dans la classe des sensibles, S_e , soit par naissance au taux λ_h soit à travers une immigration constante au taux constant $p \cdot \Lambda_h$ ou par une migration d'un non-immun au taux ρ_e . Les semi-immuns entrent dans la classe des sensibles, S_a , soit par immigration au taux $(1 - p) \cdot \Lambda_h$ ou par migration des semi-immuns présents dans la classe R_a au taux β_a . Les moustiques entrent dans la classe des sensibles, S_v , uniquement par naissance au taux λ_v .

Quand un moustique infectieux (dans la classe I_v) pique un non-immun (resp. semi-immun) sensible, le parasite entre dans l'organisme du non-immun (resp. semi-immun) avec une certaine probabilité c_{ve} (resp. c_{va}) et le non-immun (resp. semi-immun) entre dans la classe, E_e , (resp. E_a). Après un certain temps, le non-immun (resp. semi-immun) passe de la classe latente à la classe, I_e , (resp. I_a) au taux ν_e (resp. ν_a). Les non-immuns infectieux peuvent retourner dans la classe, S_e , au taux ρ_e s'ils n'ont pas encore acquis leur immunité ou migrent dans la classe, R_a , au taux α_e après plusieurs années d'infection chronique. Selon la mémoire immunologique, l'immunité des semi-immuns infectieux présents dans la classe I_a peut être rapidement restaurée quand ils commencent à être ré-exposés à l'infection. Par conséquent, nous supposons que les semi-immuns infectieux se déplacent dans la classe des immuns, R_a , au taux α_a avant de devenir sensible. Les individus dans la classe R_a , peuvent perdre leur immunité s'ils n'ont pas une exposition continue à l'infection et donc peuvent retourner dans la classe des sensibles, S_a . Les non-immuns quittent la population à travers une mortalité naturelle (à densité dépendante), f_h et à travers une mortalité due au paludisme au taux, γ_e . Mais les semi-immuns quittent la population seulement à travers la mortalité naturelle, f_h .

Quand un moustique sensible pique un non-immun infectieux, (resp. semi-immun, resp. immun) le parasite entre dans l'organisme du moustique avec une certaine probabilité c_{ev} (resp. c_{av} , resp. \tilde{c}_{av})² et le moustique migre de la classe des sensibles à la

² La probabilité de transmission de l'infection à partir d'un semi-immun infectieux est plus basse que celle d'un non-immun infectieux ($c_{ev} \geq c_{av}$) et la probabilité de l'infection à partir d'un humain

classe des latentes E_v . Les moustiques latents deviennent infectieux et entrent dans la classe I_v après un temps donné et y restent à vie. Les moustiques quittent la population à travers une mortalité naturelle à densité dépendante au taux f_v .

2.2.4 Force d'infection

En utilisant une incidence similaire que celle utilisée dans le modèle de Ngwa et Shu [59], nous définissons respectivement la force d'infection des moustiques aux semi-immuns, k_a , des moustiques aux non-immuns, k_e , des semi-immuns et des non-immuns aux moustiques, k_v , comme suit :

$$k_a = c_{va}n_a \frac{I_v}{N_h} \quad (2.4a)$$

$$k_e = c_{ve}n_a \frac{I_v}{N_h} \quad (2.4b)$$

$$k_v = c_{av}n_a \frac{I_a}{N_h} + c_{ev}n_a \frac{I_e}{N_h} + \tilde{c}_{av}n_a \frac{R_a}{N_h}. \quad (2.4c)$$

En effet, nous commençons par rappeler que n_a est le nombre de piqûres que fait un moustique (sur les humains) par unité de temps. Alors la quantité $n_a N_v$ sera le nombre total de piqûres infligées aux N_h humains. Notons par $\tilde{n}_a(N_h, N_v)$ le nombre de piqûres reçues par chaque humain par unité de temps. $\tilde{n}_a(N_h, N_v)N_h$ sera le nombre total de piqûres reçues par les humains. Pour que le nombre de piqûres soit conservé, alors la relation suivante doit être vérifiée :

$$\tilde{n}_a(N_h, N_v)N_h = n_a N_v.$$

Il suit

$$\tilde{n}_a(N_h, N_v) = n_a \frac{N_v}{N_h}.$$

Comme I_v/N_v représente la proportion des moustiques infectieux aux humains (semi-immuns ou non-immuns) avec une probabilité de transmission de l'infection aux semi-immuns c_{va} (resp. non-immuns c_{ve}), alors on déduit aisément les forces d'infection k_a et k_e comme suit :

$$k_a = \tilde{n}_a(N_h, N_v)c_{va} \frac{I_v}{N_v} = n_a \frac{N_v}{N_h} c_{va} \frac{I_v}{N_v} = c_{va}n_a \frac{I_v}{N_h},$$

$$k_e = \tilde{n}_a(N_h, N_v)c_{ve} \frac{I_v}{N_v} = n_a \frac{N_v}{N_h} c_{ve} \frac{I_v}{N_v} = c_{ve}n_a \frac{I_v}{N_h}.$$

De la même façon, nous avons également défini k_v , comme la somme des forces d'infection venant des semi-immuns infectieux, $c_{av}n_a I_a/N_h$, venant des non-immuns infectieux $c_{ev}n_a I_e/N_h$ et venant des humains immuns $\tilde{c}_{av}n_a R_a/N_h$. Par conséquent,

immun est plus basse qu' à partir d'un semi-immun infectieux ($c_{av} \geq \tilde{c}_{av}$) (cf. [25, 38, 62]).

- non-immuns sensible infectés par unité de temps valent $k_e S_e$
- semi-immuns sensible infectés par unité de temps valent $k_a S_a$
- moustiques sensible infectés par unité de temps valent $k_v S_v$

2.2.5 Modèle

En faisant un bilan de masse à travers les compartiments, nous écrivons les équations décrivant la propagation du paludisme sous la forme :

$$\frac{dS_e}{dt} = p\Lambda_h + \lambda_h N_h + \rho_e I_e - f_h(N_h)S_e - k_e(t)S_e, \quad (2.5a)$$

$$\frac{dS_a}{dt} = (1-p)\Lambda_h + \beta_a R_a - f_h(N_h)S_a - k_a(t)S_a, \quad (2.5b)$$

$$\frac{dE_e}{dt} = k_e(t)S_e - (\nu_e + f_h(N_h))E_e, \quad (2.5c)$$

$$\frac{dE_a}{dt} = k_a(t)S_a - (\nu_a + f_h(N_h))E_a, \quad (2.5d)$$

$$\frac{dI_e}{dt} = \nu_e E_e - (\alpha_e + \gamma_e + \rho_e + f_h(N_h))I_e, \quad (2.5e)$$

$$\frac{dI_a}{dt} = \nu_a E_a - (\alpha_a + f_h(N_h))I_a, \quad (2.5f)$$

$$\frac{dR_a}{dt} = \alpha_e I_e + \alpha_a I_a - (\beta_a + f_h(N_h))R_a, \quad (2.5g)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \lambda_v N_v - f_v(N_v)S_v - k_v(t)S_v, \quad (2.5h)$$

$$\frac{dE_v}{dt} = k_v(t)S_v - (\nu_v + f_v(N_v))E_v, \quad (2.5i)$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \nu_v E_v - f_v(N_v)I_v. \quad (2.5j)$$

En additionnant les équations (2.5a)-(2.5g) (resp. (2.5h)-(2.5j)), nous obtenons l'équation pour la population totale des humains (resp. moustiques) :

$$\frac{dN_h}{dt} = \Lambda_h + \lambda_h N_h - f_h(N_h)N_h - \gamma_e I_e, \quad (2.6a)$$

$$\frac{dN_v}{dt} = \lambda_v N_v - f_v(N_v)N_v. \quad (2.6b)$$

2.3 Existence de solutions

Pour montrer que le modèle est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé, nous commençons à réécrire le modèle en termes de proportions. Ainsi, nous

effectuons les changements de variables suivants :

$$\begin{aligned}
s_e &= \frac{S_e}{N_h}, & e_e &= \frac{E_e}{N_h}, & i_e &= \frac{I_e}{N_h}, \\
s_a &= \frac{S_a}{N_h}, & e_a &= \frac{E_a}{N_h}, & i_a &= \frac{I_a}{N_h}, & r_a &= \frac{R_a}{N_h}, \\
s_v &= \frac{S_v}{N_v}, & e_v &= \frac{E_v}{N_v}, & i_v &= \frac{I_v}{N_v},
\end{aligned} \tag{2.7}$$

de sorte que :

$$\begin{aligned}
(s_e + s_a) + (e_e + e_a) + (i_e + i_a) + r_a &= 1, \\
s_v + e_v + i_v &= 1.
\end{aligned} \tag{2.8}$$

En utilisant ce qui précède, les taux d'infections (2.4) deviennent :

$$k_a = c_{va}n_a i_v \cdot \frac{N_v}{N_h}, \tag{2.9a}$$

$$k_e = c_{ve}n_a i_v \cdot \frac{N_v}{N_h}, \tag{2.9b}$$

$$k_v = c_{av}n_a i_a + c_{ev}n_a i_e + \tilde{c}_{av}n_a r_a. \tag{2.9c}$$

Si nous introduisons les variables suivantes

$$\begin{aligned}
M_1 &= \frac{\Lambda_h}{N_h}p + \lambda_h, & M_2 &= \frac{\Lambda_h}{N_h} + \lambda_h, & M_3 &= \frac{\Lambda_h}{N_h} + \nu_e + \lambda_h, \\
M_4 &= \frac{\Lambda_h}{N_h} + \nu_a + \lambda_h, & M_5 &= \frac{\Lambda_h}{N_h} + \lambda_h + \alpha_e + \gamma_e + \rho_e, \\
M_6 &= \frac{\Lambda_h}{N_h} + \lambda_h + \alpha_a, & M_7 &= \frac{\Lambda_h}{N_h} + \lambda_h + \beta_a, & M_8 &= \nu_v + \lambda_v,
\end{aligned} \tag{2.10}$$

alors les équations (2.5)-(2.6) deviennent :

$$\frac{ds_e}{dt} = M_1(t) - M_2(t)s_e + \rho_e i_e + \gamma_e i_e s_e - k_e(t)s_e, \quad (2.11a)$$

$$\frac{de_e}{dt} = k_e(t)s_e + \gamma_e i_e e_e - M_3(t)e_e, \quad (2.11b)$$

$$\frac{de_a}{dt} = k_a(t) \cdot (1 - s_e - (e_e + e_a) - (i_e + i_a) - r_a) + \gamma_e i_e e_a - M_4(t)e_a, \quad (2.11c)$$

$$\frac{di_e}{dt} = \nu_e e_e + \gamma_e i_e^2 - M_5(t)i_e, \quad (2.11d)$$

$$\frac{di_a}{dt} = \nu_a e_a + \gamma_e i_e i_a - M_6(t)i_a, \quad (2.11e)$$

$$\frac{dr_a}{dt} = \alpha_e i_e + \alpha_a i_a + \gamma_e i_e r_a - M_7(t)r_a, \quad (2.11f)$$

$$\frac{de_v}{dt} = k_v(t) \cdot (1 - e_v - i_v) - M_8 e_v, \quad (2.11g)$$

$$\frac{di_v}{dt} = \nu_v e_v - \lambda_v i_v, \quad (2.11h)$$

$$\frac{dN_h}{dt} = \Lambda_h + \lambda_h N_h - f_h(N_h)N_h - \gamma_e i_e N_h, \quad (2.11i)$$

$$\frac{dN_v}{dt} = \lambda_v N_v - f_v(N_v)N_v. \quad (2.11j)$$

Nous supposons que les conditions initiales appartiennent à Ω , avec $\Omega := \Omega_1 \times \Omega_2$ où

$$\Omega_1 = \left\{ (s_e, e_e, e_a, i_e, i_a, r_a, e_v, i_v) \in [0, 1]^8 \mid \begin{array}{l} 0 \leq e_v + i_v \leq 1, \\ 0 \leq s_e + e_e + e_a + i_e + i_a + r_a \leq 1 \end{array} \right\}. \quad (2.12)$$

et pour $\lambda_v > \mu_v$,

$$\Omega_2 = \left\{ (N_h, N_v) \in \mathbb{R}^2 \mid \begin{array}{l} 0 < N_h \leq \frac{\lambda_h - \mu_h + \sqrt{(\lambda_h - \mu_h)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h}}{2\mu_{2h}}, \\ 0 < N_v \leq \frac{\lambda_v - \mu_v}{\mu_{2v}} \end{array} \right\}. \quad (2.13)$$

Nous notons les points de Ω par $x = (s_e, e_e, e_a, i_e, i_a, r_a, e_v, i_v, N_h, N_v)^t$. Alors nous réécrivons le système (2.11) sous la forme

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x), \quad i = 1, \dots, 10. \quad (2.14)$$

Maintenant, nous pouvons énoncer le résultat suivant :

Théorème 2.1. *Si le taux de natalité à densité dépendante λ_v est plus grand que la partie du taux de mortalité à densité indépendante μ_v , pour toute condition initiale dans Ω , le système (2.11) possède une unique solution globalement définie et qui reste dans Ω pour tout temps $t \geq 0$.*

Démonstration. L'existence locale des solutions découle directement de la régularité de la fonction $f = (f_1, \dots, f_{10})$ qui est de classe C^1 dans Ω . Il reste à montrer que Ω est positivement invariant par le système (2.11) pour tout $t \geq 0$. Nous commençons à montrer que Ω_1 est positivement invariant pour $(N_h, N_v) \in \Omega_2$. Il est facile de voir que si $x_i = 0$, alors $x'_i = dx_i/dt = f_i(x) \geq 0$, $i = 1, \dots, 8$. Il suit que si $e_v + i_v = 0$ alors $e'_v + i'_v \geq 0$, si $s_e + e_e + e_a + i_e + i_a + r_a = 0$ alors $s'_e + e'_e + e'_a + i'_e + i'_a + r'_a \geq 0$. Tandis que, si $e_v + i_v = 1$ alors $e'_v + i'_v = -\lambda_v < 0$, si $s_e + e_e + e_a + i_e + i_a + r_a = 1$ alors

$$s'_e + e'_e + e'_a + i'_e + i'_a + r'_a = \frac{\Lambda_h}{N_h}(p-1) - \beta_a r_a < 0 \quad \text{car } p \in [0, 1].$$

Maintenant, nous montrons que Ω_2 est positivement invariant pour tout $(s_e, e_e, e_a, i_e, i_a, r_a, e_v, i_v) \in \Omega_1$. Pour tout $m_h, m_v > 0$ assez petit, si $N_h = m_h$, alors $N'_h > 0$ parce que $N'_h = \Lambda_h + \lambda_h m_h - \mu_h m_h - \mu_{2h} m_h^2 - \gamma_e i_e m_h \rightarrow \Lambda_h > 0$ comme $m_h \rightarrow 0$; si $N_v = m_v$, alors $N'_v = m_v(\lambda_v - \mu_v - \mu_{2v} m_v) > 0$ si et seulement si $\lambda_v > \mu_v + \mu_{2v} m_v$. Il suit que pour $m_v \rightarrow 0$, $N'_v > 0$ parce que nous avons supposé que $\lambda_v > \mu_v$. Il est facile de voir à partir de l'équation (2.11j) que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} N_v(t) \leq (\lambda_v - \mu_v) / \mu_{2v}.$$

Comme $\gamma_e i_e N_h \geq 0$ alors à partir de l'équation (2.11i), on obtient

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} N_h(t) \leq (\lambda_h - \mu_h + \sqrt{(\lambda_h - \mu_h)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h}) / \mu_{2h}.$$

Ces dernières inégalités montrent que les solutions sont bornées pour tout $t \geq 0$. Nous pouvons conclure que les solutions du modèle existent globalement dans Ω . \square

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé un modèle mathématique déterministe pour la transmission du paludisme faisant participer la population humaine et la population de moustiques. Nous avons divisé l'hôte humain en deux grands groupes : non-immun et semi-immun. Nous avons montré que le modèle est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé. Dans le prochain chapitre, nous procéderons à une étude quantitative et qualitative du modèle élaboré dans ce chapitre.

Analyse mathématique

Sommaire

3.1	Introduction	29
3.2	Etat d'équilibre sans maladie	30
3.3	Nombre de reproduction R_0	31
3.3.1	Détermination de R_0	31
3.3.2	Interprétation épidémiologique de R_0	34
3.3.3	Stabilité locale de l'état d'équilibre sans maladie	35
3.4	Équilibre endémique et analyse de la bifurcation à $R_0 = 1$	37
3.5	Conclusion	44
3.6	Appendice : Calcul de h	45

3.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous analysons l'existence et la stabilité d'équilibres pour le modèle formulé au chapitre précédent. Nous faisons d'abord un rappel : considérons une maladie modélisée par une équation différentielle de la forme $dx_i/dt = f_i(x)$, $x_i(0) = c_{i0} \geq 0$ avec $i = 1, \dots, n$ où $x = (x_1, \dots, x_n)^t$. Un point d'équilibre de ce système est une solution à l'état stationnaire, $x_i \geq 0$, $i = 1, \dots, n$, c'est à dire les solutions du système $f_i(x) = 0$.

Définition 3.1. (*Points d'équilibre endémique et DFE*)

(a) *Un point d'équilibre endémique est une solution d'équilibre où la maladie persiste dans la population.*

(b) *Un point d'équilibre sans maladie couramment appelé DFE (Disease-Free Equilibrium) est un point d'équilibre où il n'y a pas de maladie dans la population.*

Afin de contrôler l'évolution du paludisme, nous allons rechercher des conditions sur les paramètres de transmission qui garantiront l'existence d'une DFE localement stable et la non existence d'un état d'équilibre endémique stable.

3.2 Etat d'équilibre sans maladie

Il y aura absence de maladie dans les trois populations si les proportions $e_e, e_a, i_e, i_a, r_a, e_v$ et i_v sont nulles. Soit x_{dfe} (resp. X_{dfe}) le point d'équilibre avec les variables en proportion (resp. d'origine) d'individus pour le modèle (2.11) (resp. (2.5)). Le théorème suivant nous donne l'existence et l'unicité de ce point. Étant donné que les modèles (2.5) et (2.11) sont équivalents, alors x_{dfe} et X_{dfe} le sont aussi.

Théorème 3.1. *Le modèle du paludisme (2.5) ou (2.11) possède un unique point d'équilibre sans maladie dans Ω où*

$$x_{dfe} = (s_e^*, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, N_h^*, N_v^*) \quad (3.1a)$$

$$X_{dfe} = (S_e^*, 0, 0, S_a^*, 0, 0, 0, S_v^*, 0, 0) \quad (3.1b)$$

et

$$N_h^* = \frac{\lambda_h - \mu_h + \sqrt{(\lambda_h - \mu_h)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h}}{2\mu_{2h}}, \quad N_v^* = \frac{\lambda_v - \mu_v}{\mu_{2v}}, \quad (3.2a)$$

$$s_e^* = \frac{\frac{\Lambda_h}{N_h^*}p + \lambda_h}{\frac{\Lambda_h}{N_h^*} + \lambda_h}, \quad s_a^* = 1 - s_e^*, \quad (3.2b)$$

$$S_e^* = s_e^*N_h^*, \quad S_a^* = s_a^*N_h^*, \quad (3.2c)$$

$$S_v^* = s_v^*N_v^* = 1 \cdot N_v^*. \quad (3.2d)$$

Démonstration. Soit x_{dfe} un point d'équilibre sans maladie pour le modèle (2.11). Il n'y a pas de maladie dans la population humaine (resp. de moustiques) si $e_e = e_a = i_e = i_a = r_a = 0$ (resp. $e_v = i_v = 0$). Si nous substituons ces valeurs nulles dans les équations d'équilibre, $f_i = 0, i = 1 \dots 10$, nous trouvons que l'unique point d'équilibre pour s_e dans Ω_1 à partir de l'équation (2.11a) est s_e^* ; pour N_h dans Ω_2 à partir de l'équation (2.11i) est N_h^* ; et enfin pour N_v dans Ω_2 à partir de l'équation (2.11j) est N_v^* . Par conséquent, l'unique point d'équilibre sur Ω est x_{dfe} .

Soit X_{dfe} le point d'équilibre avec les variables d'origines pour le modèle (2.5). En substituant x_{dfe} dans l'équation (2.7) et en utilisant le fait que $s_a^* = 1 - s_e^*$ et $s_v^* = 1$, d'après l'équation (2.8), on obtient :

$$X_{dfe}(S_e, E_e, I_e, S_a, E_a, I_a, R_a, S_v, E_v, I_v) = (S_e^*, 0, 0, S_a^*, 0, 0, 0, S_v^*, 0, 0), \text{ où}$$

$$S_e^* = s_e^*N_h^*, S_a^* = s_a^*N_h^* \text{ et } S_v^* = N_v^*. \quad \square$$

Dans tout ce qui suivra, nous simplifierons les notations des variables d'équilibre à la DFE. Par conséquent, nous introduisons

$$M_i^* = M_i(N_h^*), i = 1, \dots, 8, \quad f_h^* = f_h(N_h^*), \quad f_v^* = f_v(N_v^*) \quad \text{à partir de l'équation (2.10).}$$

Remarquons aussi que

$$f_h^* = \frac{\Lambda_h}{N_h^*} + \lambda_h \quad \text{et} \quad f_v^* = \lambda_v \quad (3.3)$$

à partir de l'équation (2.11i) et (2.11j) respectivement à la DFE. Il suit :

$$\begin{aligned} M_3^* &= f_h^* + \nu_e, & M_4^* &= f_h^* + \nu_a, & M_5^* &= f_h^* + \alpha_e + \gamma_e + \rho_e, \\ M_6^* &= f_h^* + \alpha_a, & M_7^* &= f_h^* + \beta_a, & M_8^* &= M_8 = \nu_v + \lambda_v. \end{aligned} \quad (3.4)$$

3.3 Nombre de reproduction R_0

Les seuils pour les modèles mathématiques en épidémiologie fournissent des conditions critiques pour lesquelles une épidémie se développe ou disparaît. Les épidémiologistes classent le potentiel infectieux des maladies transmissibles selon un paramètre communément noté, R_0 . Cette quantité est un seuil qui peut apporter une idée sur la dynamique de transmission d'une maladie et peut également orienter les stratégies visant à contrôler sa propagation. Elle est généralement appelée *nombre de reproduction de base*. R_0 est l'un des concepts clé que les mathématiques ont apporté dans la théorie des épidémies. A l'origine, le concept de R_0 a été développé pour des études en démographie cf. [32]. Il était indépendamment utilisé pour les maladies vectorielles telles que le paludisme [52, 67] et les maladies directement transmises d'une personne à une autre [39], voir l'historique dans [32]. De nos jours, elle est largement utilisée dans l'étude des maladies infectieuses. La définition de R_0 diffère selon que l'on est en démographie, écologie ou en épidémiologie [32]. En épidémiologie, R_0 est le nombre moyen d'individus infectés par un seul individu infecté, dans une population complètement sensible, durant sa période entière d'infection. Le corollaire immédiat de cette définition est le suivant :

- si $R_0 < 1$, alors chaque individu infecté génère en moyenne moins d'un nouvel individu infecté pendant sa période infectieuse, et nous pouvons nous attendre à ce que l'infection soit éliminée.
- si $R_0 > 1$, alors chaque individu infecté génère en moyenne plus d'un nouvel infecté, et la maladie est capable d'envahir la population.

3.3.1 Détermination de R_0

Dans les modèles mathématiques continus, le nombre de reproduction est déterminé par le rayon spectral de l'opérateur de la prochaine génération. En particulier, pour les modèles à dimension finie, il peut être déterminé par la valeur propre dominante de la matrice jacobienne évaluée au point d'équilibre sans maladie [22, 23, 72]. Pour le cas d'un modèle simple (par exemple un modèle comportant un seul compartiment infectieux), R_0 est intuitivement donné par le produit du *nombre de contacts par unité de temps*, de la *probabilité de transmission* et de la *durée moyenne de la période*

infectieuse. Mais pour des modèles hétérogènes, il est difficile d'estimer le nombre de contacts par unité de temps, la probabilité de transmission ainsi que la durée moyenne de la période infectieuse (voir des exemples dans [35]). L'approche par la méthode de la prochaine génération des infections introduite par Diekmann et al. [22, 23] et élucidé pour les systèmes différentiels ordinaires dans [72], est une méthode générale de dérivation de R_0 pour ces types de cas.

Malgré la complexité de notre modèle, nous pouvons déterminer la matrice de la prochaine génération par construction (cf. par exemple [50]). Cela résulte du fait qu'il existe un unique DFE voir Théorème 3.1. L'avantage de cette méthode est qu'elle nous donne un résultat facilement interprétable épidémiologiquement. Nous savons qu'il existe trois types d'hôtes indicés par e pour les non-immuns, a pour les semi-immuns et v pour les moustiques. Nous formons l'opérateur K comme suit :

$$K = \begin{bmatrix} K_{ee} & K_{ae} & K_{ve} \\ K_{ea} & K_{aa} & K_{va} \\ K_{ev} & K_{av} & K_{vv} \end{bmatrix},$$

où chaque élément K_{rs} représente le nombre attendu de cas secondaire d'hôte de type s produit par un seul hôte primaire infecté de type r dans une population complètement sensible. Comme il n'y a pas de transmission de l'infection entre non-immuns, entre semi-immuns, entre non-immuns et semi-immuns, mais seulement la transmission d'un non-immun aux moustiques, des moustiques aux non-immuns, des semi-immuns aux moustiques et des moustiques aux semi-immuns, alors $K_{ee} = K_{aa} = K_{vv} = K_{ae} = K_{ea} = 0$. Par conséquent, K se simplifie comme suit :

$$K = \begin{bmatrix} 0 & 0 & K_{ve} \\ 0 & 0 & K_{va} \\ K_{ev} & K_{av} & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.5)$$

Comme les éléments K_{rs} ont un concept de, R_0 , ces éléments peuvent être dérivés explicitement comme le *produit de la probabilité de survie jusqu'à l'état infectieux, le nombre de contact par unité de temps, la probabilité de transmission par contact et la durée moyenne de la période infectieuse.* (voir [35].)

Nous calculons heuristiquement les éléments $K_{ev}, K_{av}, K_{ve}, K_{va}$ de K . Nous rappelons que la DFE est un état d'équilibre où il n'y a pas de maladie dans les trois populations d'hôtes. Cela signifie que la population est entièrement sensible. Les classes infectieuses correspondent aux variables I_e, I_a, R_a, I_v . Les classes infectées mais non infectieuses correspondent aux variables E_e, E_a, E_v . Un nouvel infecté peut être introduit soit dans les non-immuns sensibles, ou dans les semi-immuns sensibles ou dans les moustiques sensibles.

- Premièrement, nous introduisons un seul non-immun infecté dans une population à la DFE (ie. tous les semi-immuns et les moustiques sont supposés sensibles). Remarquons que ce non-immun peut infecter un moustique s'il survit dans la classe E_e et entre

respectivement dans les classes infectieuses I_e et R_a . Ce non-immun sort de la classe E_e avec une probabilité de survie, $\nu_e/(f_h^* + \nu_e)$, et entre dans la classe, I_e , où il pourrait infecter un moustique sensible s'il y a un contact infectieux avec une probabilité c_{ev} et un nombre de contact, $n_a S_v^*/N_h^*$, avec une durée moyenne de la période infectieuse, $1/(f_h^* + \alpha_e + \gamma_e + \rho_e)$, dans cette classe. Ce non-immun peut devenir semi-immun en entrant dans la classe R_a avec une probabilité $\nu_e/(f_h^* + \nu_e) \cdot \alpha_a/(f_h^* + \alpha_e + \gamma_e + \rho_e)$; où il pourrait encore infecter un moustique à condition qu'il y ait un contact infectieux avec une probabilité c_{av} et un nombre de contact, $n_a S_v^*/N_h^*$, avec une période infectieuse, $1/(f_h^* + \beta_a)$, dans cette classe. En résumé, nous pouvons écrire K_{ev} comme la somme du nombre de moustiques infectés par la classe I_e que nous notons par, $K_{ev}^{I_e}$ et par la classe R_a que nous notons par $K_{ev}^{R_a}$, i.e.

$$K_{ev} = K_{ev}^{I_e} + K_{ev}^{R_a}, \quad \text{où} \quad (3.6a)$$

$$K_{ev}^{I_e} = \frac{\nu_e}{f_h^* + \nu_e} \cdot n_a \frac{S_v^*}{N_h^*} \cdot c_{ev} \cdot \frac{1}{f_h^* + \alpha_e + \gamma_e + \rho_e}, \quad (3.6b)$$

$$K_{ev}^{R_a} = \frac{\nu_e}{f_h^* + \nu_e} \frac{\alpha_e}{f_h^* + \alpha_e + \gamma_e + \rho_e} \cdot n_a \frac{S_v^*}{N_h^*} \cdot \tilde{c}_{av} \cdot \frac{1}{f_h^* + \beta_a}. \quad (3.6c)$$

• Maintenant, nous introduisons un seul nouvel infecté semi-immun dans une population à la DFE (i.e. tous les non-immuns et les moustiques sont supposés sensibles). En utilisant un raisonnement similaire que précédemment, nous pouvons écrire K_{av} comme la somme du nombre de moustiques infectés par la classe I_a que nous notons par, $K_{av}^{I_a}$ et par la classe R_a que nous notons par $K_{av}^{R_a}$, i.e.

$$K_{av} = K_{av}^{I_a} + K_{av}^{R_a}, \quad \text{où} \quad (3.7a)$$

$$K_{av}^{I_a} = \frac{\nu_a}{f_h^* + \nu_a} \cdot n_a \frac{S_v^*}{N_h^*} \cdot c_{av} \cdot \frac{1}{f_h^* + \alpha_a}, \quad (3.7b)$$

$$K_{av}^{R_a} = \frac{\nu_a}{f_h^* + \nu_a} \frac{\alpha_a}{f_h^* + \alpha_a} \cdot n_a \frac{S_v^*}{N_h^*} \cdot \tilde{c}_{av} \cdot \frac{1}{f_h^* + \beta_a}. \quad (3.7c)$$

• Pour finir, nous considérons que les semi-immuns et les non-immuns sont entièrement sensibles et nous introduisons un seul nouveau moustique infecté dans la population. Pour déterminer K_{ve} , (resp. K_{va}), remarquons que ce moustique sort de la classe E_v avec une probabilité de survie, $\nu_v/(f_v^* + \nu_v)$, et entre dans la classe, I_v , où il pourra infecter un non-immun (resp. semi-immun) sensible s'il y a lieu un contact infectieux avec une probabilité c_{ve} (resp. c_{va}) et un nombre de contact, $n_a S_e^*/N_h^*$ (resp. $n_a S_a^*/N_h^*$), avec une durée moyenne d'infection, $1/f_v^*$, dans la classe I_v . Nous définissons :

$$K_{ve} = \frac{\nu_v}{f_v^* + \nu_v} \cdot n_a \frac{S_e^*}{N_h^*} \cdot c_{ve} \cdot \frac{1}{f_v^*}, \quad (3.8a)$$

$$K_{va} = \frac{\nu_v}{f_v^* + \nu_v} \cdot n_a \frac{S_a^*}{N_h^*} \cdot c_{va} \cdot \frac{1}{f_v^*}. \quad (3.8b)$$

La valeur de R_0 est mathématiquement définie comme étant le rayon spectral de K (voir [23]). Par conséquent, nous pouvons énoncer la proposition suivante :

Proposition 3.1. *Le nombre de reproduction pour le modèle du paludisme (2.5) est explicitement donné par la formule (3.9) où K_{ve} , K_{va} , K_{ev} et K_{av} sont respectivement définies par les équations (3.8a), (3.8b), (3.6) et (3.7) :*

$$R_0 = \sqrt{K_{ve} \cdot K_{ev} + K_{va} \cdot K_{av}}. \quad (3.9)$$

3.3.2 Interprétation épidémiologique de R_0

Considérons une population humaine à la DFE sans semi-immuns, cela signifie que tous les semi-immuns sensibles sont protégés par un vaccin ou un autre type de contrôle. Cela peut également correspondre à une zone où il n'y a pas de semi-immuns à la DFE (exemple $p = 1$). Par conséquent, $S_a^* = 0$ et $S_e^* = N_h^*$ i.e. $s_e^* = 1$ permettant de prendre $K_{va} = 0$ dans l'équation (3.8b). Il suit $R_0 = \sqrt{K_{ve}^1 \cdot K_{ev}}$ où nous avons noté $K_{ve}^1 = K_{ve}$ lorsque $s_e^* = 1$.

Maintenant, considérons une population humaine à la DFE sans non-immuns. $S_e^* = 0$, permettant de prendre $K_{ve} = 0$ dans l'équation (3.8a). Il suit $R_0 = \sqrt{K_{va}^1 \cdot K_{av}}$ et $K_{va}^1 = K_{va}$ quand $s_a^* = 1$.

Nous pouvons définir un nombre de reproduction pour une infection due à la transmission *semi-immun-moustique-semi-immun* noté par R_{0a}^1 , et pour une infection due à la transmission *non-immun-moustique-non-immun* noté par R_{0e}^1 de sorte que R_{0e}^1 approche le nombre moyen de non-immuns ou de moustiques infectés par un seul non-immun ou moustique durant sa période entière d'infection dans une population (non-immuns et moustiques) qui est complètement sensible en supposant qu'il n'y a pas de semi-immuns dans la population à la DFE ; et R_{0a}^1 , approche le nombre moyen de semi-immuns ou de moustiques infectés par un seul semi-immun ou moustique durant sa période entière d'infection dans une population (semi-immuns et moustiques) qui est entièrement sensible en supposant qu'il n'y a pas de non-immuns dans la population à la DFE. Il est clair que $R_{0e}^1 = \sqrt{K_{ve}^1 \cdot K_{ev}}$ et $R_{0a}^1 = \sqrt{K_{va}^1 \cdot K_{av}}$.

En notant $R_{0a} = \sqrt{s_a^*} R_{0a}^1$ et $R_{0e} = \sqrt{s_e^*} R_{0e}^1$, nous pouvons interpréter R_{0a} , comme le poids de transmission *semi-immun-moustique-semi-immun* due à la sensibilité des semi-immuns et R_{0e} , comme le poids de transmission pour la transmission *non-immun-moustique-non-immun* due à la sensibilité des semi-immuns.

Par conséquent, en utilisant l'équation (3.9), nous pouvons écrire R_0 en fonction des deux poids de transmission R_{0e} et R_{0a} comme suit :

$$R_0 = \sqrt{R_{0e}^2 + R_{0a}^2} \quad (3.10)$$

Dans tout ce qui suivra, nous simplifions les notations pour R_{0a}^2 et R_{0e}^2 en les

écrivait en fonction de M_i^* , $i = 1 \dots 8$ définis par l'équation (3.4).

$$R_{0a}^2 = \underbrace{\frac{\nu_v}{M_8^*} \cdot n_a s_a^* \cdot c_{va} \cdot \frac{1}{\lambda_v}}_{K_{va}} \times \underbrace{\frac{\nu_a}{M_4^*} \cdot \frac{1}{M_6^*} \cdot \frac{N_v^*}{N_h^*}}_{K_{av}} \cdot \left(n_a c_{av} + n_a \tilde{c}_{av} \alpha_a \frac{1}{M_7^*} \right), \quad (3.11a)$$

$$R_{0e}^2 = \underbrace{\frac{\nu_v}{M_8^*} \cdot n_a s_e^* \cdot c_{ve} \cdot \frac{1}{\lambda_v}}_{K_{ve}} \times \underbrace{\frac{\nu_e}{M_3^*} \cdot \frac{1}{M_5^*} \cdot \frac{N_v^*}{N_h^*}}_{K_{ev}} \cdot \left(n_a c_{ev} + n_a \tilde{c}_{av} \alpha_e \frac{1}{M_7^*} \right). \quad (3.11b)$$

3.3.3 Stabilité locale de l'état d'équilibre sans maladie

La stabilité locale de l'état d'équilibre sans maladie, X_{dfe} , est gouvernée par le nombre de reproduction R_0 . Ce théorème suivant confirme ce résultat :

Théorème 3.2. *L'état d'équilibre sans maladie, X_{dfe} , est localement et asymptotiquement stable lorsque $R_0 < 1$. Tandis qu'il est instable pour $R_0 > 1$.*

Le théorème ci-dessus montre que l'introduction d'un petit nombre d'individu proche de l'état sans maladie ne conduit pas au développement d'une épidémie pour $R_0 < 1$.

Démonstration. Nous commençons à réécrire le système (2.5) sous la forme

$$dI/dt = \Psi_1(I, S), \quad (3.12a)$$

$$dS/dt = \Psi_2(I, S). \quad (3.12b)$$

où $S = (S_e, S_a, S_v)$ et $I = (E_e, I_e, E_a, I_a, R_a, E_v, I_v)$. Le point d'équilibre sans maladie, X_{dfe} pour le système (2.5) correspond au point $(0, S^*)$. Soit \mathcal{A} la matrice jacobienne de la fonction $\Psi := (\Psi_1, \Psi_2)$ évaluée à la DFE $(0, S^*)$. En utilisant les notations dans l'équation (3.4), après des calculs, nous obtenons

$$\mathcal{A} = \begin{bmatrix} \mathcal{A}_1 - \mathcal{A}_2 & 0 \\ \mathcal{A}_4 & \mathcal{A}_3 \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

où

$$\mathcal{A}_1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{ve} n_a \frac{S_e^*}{N_h^*} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{va} n_a \frac{S_a^*}{N_h^*} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c_{ev} n_a \frac{S_v^*}{N_h^*} & 0 & c_{av} n_a \frac{S_v^*}{N_h^*} & \tilde{c}_{av} n_a \frac{S_v^*}{N_h^*} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$\mathcal{A}_2 = \begin{bmatrix} M_3^* & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\nu_e & M_5^* & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & M_4^* & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\nu_a & M_6^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_e & 0 & -\alpha_a & M_7^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & M_8^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\nu_v & \lambda_v \end{bmatrix},$$

$$\mathcal{A}_3 = \begin{bmatrix} \tilde{\mathcal{A}}_3 & 0 \\ 0 & \lambda_v - \mu_{2v}S_v^* - f_v^* \end{bmatrix}$$

avec $\tilde{\mathcal{A}}_3 = \begin{bmatrix} \lambda_h - \mu_{2h}S_e^* - f_h^* & \lambda_h - \mu_{2h}S_e^* \\ -\mu_{2h}S_a^* & -\mu_{2h}S_a^* - f_h^* \end{bmatrix},$

La DFE est localement et asymptotiquement stable si toutes les valeurs propres de la matrice \mathcal{A} ont chacune une partie réelle négative et instable si la matrice \mathcal{A} a au moins une valeur propre possédant une partie réelle positive. Comme $\lambda_v = f_v^*$, à partir de l'équation (3.3), les valeurs propres de \mathcal{A} sont $-\mu_{2v}S_v^* < 0$ et celles des matrices $\tilde{\mathcal{A}}_3$ et $\mathcal{A}_1 - \mathcal{A}_2$. Des manipulations algébriques montrent que

$$\text{Tr}(\tilde{\mathcal{A}}_3) = -(\lambda_h + \mu_h + 3\sqrt{(\lambda_h - \mu_h)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h})/2 < 0$$

et

$$\det(\tilde{\mathcal{A}}_3) = f_h^* \sqrt{(\lambda_h - \mu_h)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h} > 0.$$

Ainsi, toutes les valeurs propres de $\tilde{\mathcal{A}}_3$ ont des parties réelles strictement négatives. Nous pouvons conclure que la stabilité de la DFE dépend uniquement des valeurs propres de la matrice $\mathcal{A}_1 - \mathcal{A}_2$.

Observons que la matrice \mathcal{A}_2 a ses éléments hors diagonale négatifs et la somme des éléments de chaque colonne de \mathcal{A}_2 est positive. Par conséquent \mathcal{A}_2 est une M -matrice non singulière d'après le Théorème A.1. De plus, \mathcal{A}_1 est une matrice non-négative, ainsi, en utilisant les résultats dans [72, proof of theorem 2] nous avons l'équivalence

$$s(\mathcal{A}_1 - \mathcal{A}_2) < 0 (> 0) \Leftrightarrow \rho(\mathcal{A}_1 \mathcal{A}_2^{-1}) < 1 (> 1)$$

où $s(Q)$ désigne le maximum de la partie réelle de toutes les valeurs propres d'une matrice Q . Puisque

$$\mathcal{A}_1 \mathcal{A}_2^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & K_{ve} & K_{17} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & K_{va} & K_{37} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ K_{ev} & K_{62} & K_{av} & K_{64} & K_{65} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (3.14)$$

où K_{ve} , K_{va} , K_{ev} et K_{av} sont respectivement définis dans les équations (3.8a), (3.8b), (3.6) et (3.7), alors de simples calculs montrent que

$$\rho(\mathcal{A}_1 \mathcal{A}_2^{-1}) = R_0$$

définie dans la proposition 3.1. Nous pouvons conclure que si $R_0 < 1$ alors l'état d'équilibre sans maladie est localement asymptotiquement stable. Tandis qu'il est instable lorsque $R_0 > 1$. □

3.4 Équilibre endémique et analyse de la bifurcation à $R_0 = 1$

La complexité du système (2.11) ne nous permet pas d'obtenir une formule explicite d'un point d'équilibre endémique. Par conséquent, nous donnons un critère simple pour l'existence d'équilibre endémique pour R_0 proche de 1. Nous utilisons des résultats de bifurcation énoncés par exemple dans [27, Appendix 2]. Avant d'énoncer ces résultats, nous réécrivons d'abord les équations d'équilibre pour le modèle (2.11) en deux dimensions. Nous rappelons qu'un équilibre endémique \bar{x} est obtenu en résolvant le système

$$f(\bar{x}) = 0 \tag{3.15}$$

où $f = (f_1 \dots f_{10})$ est définie par l'équation (2.14).

Lemme 3.1. *Le système (3.15) peut être réduit en deux dimensions sous la forme*

$$F(\bar{u}) = 0, \quad \bar{u} = (\bar{i}_a, \bar{i}_e) \in U \subset \mathbb{R}^2, \tag{3.16}$$

où U est un voisinage ouvert de $0 \in \mathbb{R}^2$ et F est une fonction de classe C^∞ sur U . De plus pour chaque $\delta > 0$ suffisamment petit, chaque solution $\bar{u} \in U^+ := U \cap (0, \delta)^2$ de l'équation $F(\bar{u}) = 0$ correspond à une unique solution $\bar{x} = \bar{x}(\bar{u}) \in \Omega \setminus \{x_{df_e}\}$ du système (3.15).

Démonstration. Pour prouver ce lemme, nous introduisons plusieurs fonctions et des sous-ensembles de \mathbb{R}^2 .

$$N : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}_+^*, \quad N(x, y) = \frac{\lambda_h - \mu_h - \gamma_e y + \sqrt{(\lambda_h - \mu_h - \gamma_e y)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h}}{2\mu_{2h}},$$

et selon la définition (2.10), nous posons

$$M : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}_+^{*8}, \quad M(x, y) = (M_1(x, y), \dots, M_8(x, y)),$$

avec

$$\begin{aligned}
M_1(x, y) &= \frac{\Lambda_h}{N(x, y)}p + \lambda_h, & M_2(x, y) &= \frac{\Lambda_h}{N(x, y)} + \lambda_h, & M_3(x, y) &= \frac{\Lambda_h}{N(x, y)} + \nu_e + \lambda_h, \\
M_4(x, y) &= \frac{\Lambda_h}{N(x, y)} + \nu_a + \lambda_h, & M_5(x, y) &= \frac{\Lambda_h}{N(x, y)} + \lambda_h + \alpha_e + \gamma_e + \rho_e, \\
M_6(x, y) &= \frac{\Lambda_h}{N(x, y)} + \lambda_h + \alpha_a, & M_7(x, y) &= \frac{\Lambda_h}{N(x, y)} + \lambda_h + \beta_a, & M_8 &= \nu_v + \lambda_v.
\end{aligned} \tag{3.17}$$

Finalelement, posons

$$\begin{aligned}
\mathcal{O}_1 &= \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : M_7(x, y) - \gamma_e y \neq 0\}, \\
\mathcal{O}_2 &= \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : M_2(x, y) - \gamma_e y \neq 0\}, \\
\mathcal{O}_3 &= \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : \nu_e M_1(x, y) + \rho_e \nu_e y - y(M_3(x, y) - \gamma_e y)(M_5(x, y) - \gamma_e y) \neq 0\}.
\end{aligned}$$

Maintenant, considérons $\bar{x} = (\bar{s}_e, \bar{e}_e, \bar{e}_a, \bar{i}_e, \bar{i}_a, \bar{r}_a, \bar{e}_v, \bar{i}_v, \bar{N}_h, \bar{N}_v) \in \Omega$ de sorte que $f(\bar{x}) = 0$. Ainsi, en utilisant l'équation (2.11j), nous obtenons explicitement la solution positive pour la population de moustiques comme suit

$$\bar{N}_v = \frac{\lambda_v - \mu_v}{\mu_{2v}}. \tag{3.18}$$

A partir de l'équation (2.11i), nous obtenons

$$\bar{N}_h = N(\bar{i}_a, \bar{i}_e). \tag{3.19}$$

A partir de l'équation (2.11f), nous déduisons que $(\bar{i}_a, \bar{i}_e) \in \mathcal{O}_1$ et que

$$\bar{r}_a = R^a(\bar{i}_a, \bar{i}_e), \tag{3.20}$$

où nous avons posé

$$R^a : \mathcal{O}_1 \rightarrow \mathbb{R}, \quad R^a(x, y) = \frac{\alpha_e y - \alpha_a x}{M_7(x, y) - \gamma_e y}.$$

A partir des équations (2.11d) et (2.11e), nous obtenons

$$(\bar{e}_e; \bar{e}_a) = (E^e(\bar{i}_a, \bar{i}_e); E^a(\bar{i}_a, \bar{i}_e)), \tag{3.21}$$

où nous avons posé $(E^e, E^a) : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$

$$(E^e(x, y); E^a(x, y)) = \left(\frac{M_5(x, y) - \gamma_e y}{\nu_e} \cdot y; \frac{M_6(x, y) - \gamma_e y}{\nu_a} \cdot x \right)$$

En ajoutant les équations (2.11a) et (2.11b), nous trouvons \bar{s}_e en fonction de \bar{i}_e comme suit

$$\bar{s}_e = S^e(\bar{i}_a, \bar{i}_e), \tag{3.22}$$

où nous avons posé $S^e : \mathcal{O}_2 \rightarrow \mathbb{R}$ avec

$$S^e(x, y) = \frac{\nu_e M_1(x, y) + \rho_e \nu_e y - y(M_3(x, y) - \gamma_e y)(M_5(x, y) - \gamma_e y)}{\nu_e(M_2(x, y) - \gamma_e y)}.$$

De l'équation (2.11h), il découle que

$$\bar{i}_v = \frac{\nu_v}{\lambda_v} \bar{e}_v. \quad (3.23)$$

En utilisant les équations (2.11b) et (3.21), on obtient

$$\bar{k}_e = \frac{(M_3(\bar{i}_a, \bar{i}_e) - \gamma_e \bar{i}_e)(M_5(\bar{i}_a, \bar{i}_e) - \gamma_e \bar{i}_e) \bar{i}_e}{\nu_e \bar{s}_e}. \quad (3.24)$$

En injectant l'équation (3.23) dans la définition (2.9), nous tirons aisément

$$\bar{e}_v = E^v(\bar{i}_a, \bar{i}_e)$$

avec $E^v : \mathcal{O}_3 \rightarrow \mathbb{R}$ définie par

$$E^v(x, y) = \frac{\lambda_v N(x, y)(M_3(x, y) - \gamma_e y)(M_5(x, y) - \gamma_e y)y}{c_{ve} n_a \nu_e \nu_v \bar{N}_v S^e(x, y)}.$$

En remplaçant \bar{e}_v dans l'équation (3.23), nous déduisons que

$$\bar{i}_v = I^v(\bar{i}_a, \bar{i}_e) \quad (3.25)$$

où $I^v : \mathcal{O}_3 \rightarrow \mathbb{R}$ est définie par $I^v(x, y) = \nu_v E^v(x, y) / \lambda_v$. Maintenant, nous réécrivons les forces d'infection définies par l'équation (2.4) en fonction de \bar{i}_e et \bar{i}_a comme suit

$$(\bar{k}_v, \bar{k}_e, \bar{k}_a) = (K^v, K^e, K^a)(\bar{i}_a, \bar{i}_e),$$

où nous avons posé $K^v : \mathcal{O}_1 \rightarrow \mathbb{R}$ et $(K^e, K^a) : \mathcal{O}_3 \rightarrow \mathbb{R}^2$

$$K^v(x, y) = \left(c_{av} n_a + \frac{\tilde{c}_{av} n_a \alpha_a}{M_7(x, y) - \gamma_e y} \right) x + \left(c_{ev} n_a + \frac{\tilde{c}_{av} n_a \alpha_e}{M_7(x, y) - \gamma_e y} \right) y, \quad (3.26a)$$

$$K^e(x, y) = c_{ve} n_a \frac{\nu_v}{\lambda_v} \frac{\bar{N}_v}{N(x, y)} E^v(x, y), \quad (3.26b)$$

$$K^a(x, y) = \frac{c_{va}}{c_{ve}} K^e(x, y). \quad (3.26c)$$

Finalement, en combinant les équations (3.18), (3.19), (3.20), (3.21), (3.22), (3.25) et (3.26) avec (2.11c) et (2.11g), alors le couple (\bar{i}_a, \bar{i}_e) vérifie l'équation suivante :

$$F(\bar{i}_a, \bar{i}_e) = 0,$$

où $F = (F_1, F_2) : \mathcal{O} := \mathcal{O}_1 \cap \mathcal{O}_2 \cap \mathcal{O}_3 \rightarrow \mathbb{R}^2$ est définie par

$$\begin{cases} F_1(x, y) = K^a(x, y) (1 - S^e(x, y) - E^e(x, y) - E^a(x, y) - y - x - R^a(x, y)) \\ \quad + (\gamma_e y - M_4(x, y)) E^a(x, y), \\ F_2(x, y) = K^v(x, y) \left(1 - \frac{M_8(x, y)}{\lambda_v} E^v(x, y) \right) - M_8(x, y) E^v(x, y). \end{cases}$$

On conclut partiellement que si $\bar{x} \in \Omega$ vérifie l'équation $f(\bar{x}) = 0$ alors $(\bar{i}_a, \bar{i}_e) \in \mathcal{O}$ et $F(\bar{i}_a, \bar{i}_e) = 0$. De plus, il est clair que la fonction $F : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}^2$ est de classe C^∞ . D'autre part, considérons $u = (x, y) \in \mathcal{O}$ tel que $F(u) = 0$. Plus loin, en posant

$$\bar{X}(x, y) = \left((S^e, E^e, E^a)(x, y), y, x, (R^a, E^v, I^v, N)(x, y), \frac{\lambda_v - \mu_v}{\mu_{2v}} \right) \in \mathbb{R}^{10},$$

et en utilisant le même raisonnement que ci-dessus, on montre aisément que $f(\bar{X}(x, y)) = 0$. Pourtant \bar{X} n'est pas nécessairement un état stationnaire ayant un sens biologique. Pour résoudre ce problème, nous considérons le sous ensemble

$$U = \{(u \in \mathcal{O} \cap (0, 1)^2 : \bar{X}(x, y) \in \Omega\}.$$

Pour compléter la démonstration de ce lemme, il suffit de prouver que cet ensemble est non vide. Pour cela, nous pouvons facilement remarquer que quand $\delta > 0$ est assez petit, alors

$$(0, \delta)^2 \subset U.$$

Ce dernier résultat complète la preuve du Lemme 3.1. \square

Maintenant, nous allons utiliser les résultats du lemme ci-dessus pour analyser la bifurcation à R_0 proche de 1. Nous commençons à énoncer un résultat général et nous terminons par un exemple d'application. Pour cela, nous réécrivons l'équation (3.16) sous la forme

$$F(\bar{u}, \theta) \equiv 0, \tag{3.27}$$

où $\theta \in \mathbb{R}$ est un paramètre de bifurcation. Ce paramètre peut s'obtenir à partir d'un seul paramètre particulier ou à partir de plusieurs paramètres du modèle. Pour simplifier, nous supposons que θ s'obtient à partir d'un seul paramètre du modèle. Nous supposons que :

(A1) : $\theta \in V \subset \mathbb{R}$ où V est un voisinage de $\theta = 0$.

(A2) : la fonction F est définie sur un voisinage $U \times V$ de $0 \in \mathbb{R}^3$ et est de classe C^2 sur $U \times V$.

(A3) : $F(0, \theta) = 0 \quad \forall \theta \in V$.

De plus, en gardant à l'esprit que θ est dépendant d'au moins un paramètres du modèle, cela nous permettra de définir une fonction $\theta \rightarrow R_0(\theta)$ qui est supposée

satisfaire

(A4) : quand $\theta = 0$ alors $R_0(0) = 1$.

(A5) : la fonction $\theta \rightarrow R_0(\theta)$ est dérivable au point $\theta = 0$ et $\frac{dR_0}{d\theta}|_{\theta=0} \neq 0$.

(A5') : la fonction $\theta \rightarrow R_0(\theta)$ est dérivable au point $\theta = 0$ et $\frac{dR_0}{d\theta}|_{\theta=0} > 0$.

A partir du Théorème 3.1, il existe un unique état d'équilibre sans maladie, d'où le point $\bar{u} = 0 \in \mathbb{R}^2$ correspond à x_{dfe} . Ainsi, selon l'hypothèse (A3), (u_{dfe}, θ) est une solution de l'équation (3.27) qui correspond à l'état d'équilibre sans maladie pour le système original. Ici, nous avons posé $u_{dfe}(\bar{i}_a, \bar{i}_e) = (0, 0)$. Maintenant, nous sommes en mesure de montrer que lorsque θ rencontre zéro, une bifurcation transcritique peut se produire et nous analyserons le sens de cette bifurcation. Pour cela, nous commençons par énoncer le résultat suivant :

Lemme 3.2. *Supposons que les conditions (A1)–(A4) sont satisfaites. Alors, quitte à réduire la taille de V , pour chaque $\theta \in V$, la matrice $A(\theta) = D_{\bar{u}}F(0, \theta)$ possède deux valeurs propres simples $\sigma_1(\theta)$ et $\sigma_2(\theta)$ qui dépendent continûment de θ et tels que $\sigma_1(0) = 0$ et $\sigma_2(0) < 0$. De plus si la condition (A5) est aussi satisfaite, quitte à réduire V , la fonction $\theta \rightarrow \sigma_1(\theta)$ vérifie*

$$\sigma_1(\theta) \neq 0 \quad \forall \theta \in V \setminus \{0\}.$$

Démonstration. A partir du Lemme 3.1, $F(\bar{u}, \theta)$ est continuellement différentiable au moins trois fois par rapport à la variable \bar{u} sur U . Par conséquent nous pouvons calculer $D_{\bar{u}}F(u_{dfe}, \theta)$.

$$D_{\bar{u}}F(u_{dfe}, \theta) = \begin{bmatrix} -\frac{M_4^* M_6^*}{\nu_a} & \frac{c_{va} s_a^* M_3^* M_5^*}{c_{ve} \nu_e s_e^*} \\ n_a c_{av} + n_a \tilde{c}_{av} \cdot \alpha_a \frac{1}{M_7^*} & -\frac{\lambda_v M_3^* M_5^* M_8^* N_h^*}{c_{ve} n_a \nu_v \nu_e s_e^* N_v^*} \cdot (1 - R_{0e}^2) \end{bmatrix}, \quad (3.28)$$

Nous notons par $A(\theta) = D_{\bar{u}}F(u_{dfe}, \theta)$ et évaluons le déterminant et la trace de la matrice, $A(\theta)$. Nous obtenons

$$\det A(\theta) = \frac{\lambda_v M_3^* M_4^* M_5^* M_6^* M_8^* N_h^*}{c_{ve} n_a \nu_v \nu_e \nu_a s_e^* N_v^*} \cdot (1 - R_0^2), \quad (3.29a)$$

$$\text{Tr}A(\theta) = -\left(\frac{M_4^* M_6^*}{\nu_a} + \frac{\lambda_v M_3^* M_5^* M_8^* N_h^*}{c_{ve} n_a \nu_v \nu_e s_e^* N_v^*} \cdot (1 - R_{0e}^2) \right). \quad (3.29b)$$

La matrice, $A(\theta)$, possède deux valeurs propres pour tout $\theta \in V$. Soit $\sigma_1(\theta)$ et $\sigma_2(\theta)$ ces deux valeurs propres définies par

$$\sigma_1(\theta) = \frac{\text{Tr}A(\theta) + \sqrt{(\text{Tr}A(\theta))^2 - 4 \det A(\theta)}}{2}, \quad (3.30a)$$

$$\sigma_2(\theta) = \frac{\text{Tr}A(\theta) - \sqrt{(\text{Tr}A(\theta))^2 - 4 \det A(\theta)}}{2}. \quad (3.30b)$$

A partir de la condition **(A4)** nous avons $R_0 = 1$ pour $\theta = 0$ et ainsi $\det A(0) = 0$. Puisque $R_0^2 = R_{0a}^2 + R_{0e}^2$ nous obtenons $R_{0a}^2 = 1 - R_{0e}^2 \geq 0$ et $\text{Tr}A(0) < 0$. A partir des équations (3.30a) et (3.30b), nous avons $\sigma_2(0) = \text{Tr}A(0) < 0$ et $\sigma_1(0) = 0$. Cela signifie que les valeurs propres sont simples et peuvent être prolongées par continuité pour θ proche de zéro. Cela conclut la première assertion du Lemme 3.2.

Supposons maintenant que la condition **(A5)** est aussi satisfaite. Alors quitte à réduire la taille de V , nous pouvons supposer que pour $\theta \in V$, $R_0(\theta) = 1$ si et seulement si $\theta = 0$. Ainsi, à partir de l'équation (3.29a), nous avons $\theta \in V$ et le produit $\sigma_1(\theta)\sigma_2(\theta) = \det A(\theta) = 0$ implique que $\theta = 0$. Ce dernier résultat conclut la preuve du Lemme 3.2. \square

Considérons maintenant v et v^{**} les vecteurs propres positifs à droite et gauche respectivement pour la matrice $A(0)$ correspondants à la valeur propre nulle $\sigma_1(0)$ et normalisés par $v^T v = v^{**} v = 1$. Si nous posons

$$h = v^{**} D_{\bar{u}}^2 F(u_{df_e}, 0) \langle v, v \rangle,$$

nous pouvons énoncer ce théorème suivant :

Théorème 3.3. *Supposons que les conditions **(A1)**–**(A5)** sont satisfaites. Si $h \neq 0$ alors il existe un voisinage $\mathcal{U} \subset U$ de $\bar{u} = 0$ et un voisinage $\mathcal{V} \subset V$ de $\theta = 0$ tel que $\forall \theta \in \mathcal{V}$, l'équation (3.15) possède une solution $\bar{u}(\theta) \in \mathcal{U} \cap (0, 1)^2$ si et seulement si $h\sigma_1(\theta) < 0$.*

Démonstration. En utilisant le théorème de bifurcation de Jonathan Dushoff et *al.* énoncé dans [27, Appendix 2], nous déduisons à partir du Lemme 3.2 qu'il existe un voisinage $\mathcal{U} \subset U$ de $\bar{u} = 0$ et un voisinage $\mathcal{V} \subset V$ de $\theta = 0$ tel que $\forall \theta \in \mathcal{V}$, l'équation (3.15) possède une solution $\bar{u}(\theta) \in \mathcal{U}$ si et seulement si $\sigma_1(\theta) \neq 0$. De plus, c'est aussi une conséquence du théorème de bifurcation de Jonathan Dushoff et *al.* que la solution $\bar{u}(\theta) \in \mathcal{U}$ est strictement positive si et seulement si $h\sigma_1(\theta) < 0$. Ce dernier résultat complète la preuve du Théorème 3.3. \square

Nous sommes maintenant en mesure d'étudier la direction de la solution bifurquée $\bar{u}(\theta)$.

Corollaire 3.1. *Supposons que les conditions **(A1)**–**(A4)** et **(A5')** sont satisfaites. Alors il existe $\eta > 0$ tels que*

1. *Si $h < 0$, alors il existe un équilibre endémique $\bar{x} \in \Omega$ proche de l'équilibre sans maladie, x_{df_e} pour $1 < R_0 < 1 + \eta$.*
2. *Si $h > 0$, alors il existe un équilibre endémique $\bar{x} \in \Omega$ proche de l'équilibre sans maladie, x_{df_e} pour $1 - \eta < R_0 < 1$.*

Démonstration. En supposant que la condition (A5') est satisfaite, quitte à réduire la taille de V , il existe $\delta > 0$ tels que

$$[-\delta, \delta] \subset V, \quad \sigma_2(\theta) < 0, \quad \text{et} \quad \frac{dR_0(\theta)}{d\theta} > 0 \quad \forall \theta \in [-\delta, \delta]. \quad (3.31)$$

Maintenant à partir de l'équation (3.29), nous savons que le produit $\sigma_1(\theta)\sigma_2(\theta)$ possède le même signe que $1 - R_0^2(\theta)$. D'où $\sigma_1(\theta)$ a le même signe que $R_0(\theta) - 1$, qui est positif pour $\theta \in (0, \delta]$ et négatif pour $\theta \in [-\delta, 0)$. Si nous supposons par exemple que $h > 0$, alors nous obtenons à partir de la deuxième assertion du Théorème 3.3 aussi bien que du Lemme 3.1 qu'un équilibre endémique existe si et seulement si $h\sigma_1(\theta) < 0$ pour $\theta \in [-\delta, 0)$. En posant $\eta = 1 - R_0(-\delta)$, nous déduisons finalement qu'un équilibre endémique existe pour $R_0 \in (1 - \eta, 1)$. Le même raisonnement peut être fait si l'on suppose que $h < 0$. Cela complète la preuve du corollaire. \square

L'expression analytique de h est explicitement obtenue dans le Paragraphe 3.6 en Annexe. Son expression a été obtenue difficilement et sa forme ne nous permet pas d'obtenir son signe.

Maintenant, nous donnons un exemple d'application du théorème ci-dessus.

Exemple 3.1. *Nous choisissons le nombre de piqûre, n_a , comme un paramètre de bifurcation. Afin d'introduire le paramètre θ , rappelons que R_0 dépend linéairement de n_a . Plus précisément nous avons*

$$R_0 = n_a \widehat{R} \quad \text{avec} \quad \widehat{R} = \sqrt{\widehat{R}_{0a}^2 + \widehat{R}_{0e}^2},$$

où

$$\begin{aligned} \widehat{R}_{0a}^2 &= \frac{\nu_v}{M_8^*} \cdot s_a^* \cdot c_{va} \cdot \frac{1}{\lambda_v} \frac{\nu_a}{M_4^*} \cdot \frac{1}{M_6^*} \cdot \frac{N_v^*}{N_h^*} \cdot \left(c_{av} + \tilde{c}_{av} \alpha_a \frac{1}{M_7^*} \right) \\ \widehat{R}_{0e}^2 &= \frac{\nu_v}{M_8^*} \cdot s_e^* \cdot c_{ve} \cdot \frac{1}{\lambda_v} \frac{\nu_e}{M_3^*} \cdot \frac{1}{M_5^*} \cdot \frac{N_v^*}{N_h^*} \cdot \left(c_{ev} + \tilde{c}_{av} \alpha_e \frac{1}{M_7^*} \right). \end{aligned}$$

Par conséquent, en posant $n_0 = 1/\widehat{R}$, nous pouvons réécrire le nombre de piqûre comme suit

$$n_a = n_0 + \theta.$$

En substituant n_a par $n_0 + \theta$ dans l'équation (3.16), nous obtenons l'équation (3.27). De plus, remarquons que

$$R_0(\theta) = (n_0 + \theta)\widehat{R},$$

et les conditions (A4)–(A5') suivent directement. Par conséquent, nous pouvons affirmer que le Théorème (3.3) peut s'appliquer avec ce paramètre. Au Chapitre 5, nous utiliserons ce même exemple pour vérifier numériquement les résultats obtenus dans tout ce paragraphe. On discutera sur le signe du paramètre h (voir Figure 5.1).

Pour donner une interprétation biologique aux résultats ci-dessus, remarquons que lorsque $h < 0$, en augmentant légèrement R_0 au dessus de 1 par un petit changement des paramètres du modèle, une branche d'équilibres positifs apparaît. Mais si nous diminuons légèrement R_0 en dessous de 1, il n'y a pas d'équilibres endémiques. Ce type de bifurcation est souvent appelé une bifurcation supercritique ou bifurcation forward. Maintenant, lorsque $h > 0$, nous obtenons une branche d'équilibres positifs lorsque R_0 est légèrement plus petit que 1. Ce type de bifurcation est aussi appelé une bifurcation backward ou sous-critique.

Pour résumer, si nous utilisons directement le nombre de reproduction, R_0 , pour contrôler le paludisme, nous devons abaisser R_0 en dessous de 1 pour éliminer la maladie si $h < 0$. Mais si $h > 0$, R_0 devrait être abaissé en dessous d'une autre quantité seuil que nous notons par $R_c < 1$ pour contrôler le paludisme.

Nous rappelons que dans la littérature, la plupart des modèles développés en épidémiologie exhibe généralement une bifurcation forward à $R_0 = 1$. Ce n'est que récemment que des auteurs ont trouvé des modèles conduisant à une bifurcation sous-critique (backward) à $R_0 = 1$ (cf. [17, 30, 34, 44, 43, 55, 72]). Les conséquences de la présence d'une telle bifurcation résident dans le fait que pour un ensemble de paramètres donnés, plusieurs états d'équilibres localement stables peuvent exister même lorsque $R_0 < 1$. Et pour un petit changement des valeurs de ces paramètres, un changement significatif dans la dynamique peut se produire.

3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons analysé mathématiquement et épidémiologiquement le modèle (2.11) développé au chapitre précédent. Nous avons commencé par montrer que ce modèle admet un unique état d'équilibre sans maladie. Ensuite, nous avons obtenu une formule explicite pour le nombre de reproduction, R_0 , qui est obtenu par la méthode de la prochaine génération. Nous avons montré que la stabilité locale de l'état d'équilibre sans maladie, x_{dfe} est gouvernée par le nombre de reproduction. Nous avons défini le poids de transmission *semi-immun-moustique-semi-immun*, R_{0a} , et le poids de transmission *non-immun-moustique-non-immun*, R_{0e} . Puis, nous avons établi que le nombre de reproduction, R_0 , est la racine carrée de la somme des carrés de ces poids de transmission pour les deux types d'interaction.

Nous avons analysé l'existence d'équilibre endémique pour le modèle (2.11). Mais du fait de la complexité du modèle, nous n'avons pas pu obtenir explicitement un état d'équilibre endémique. Nous avons donné un simple critère pour l'existence d'équilibres endémiques pour le modèle (2.11) pour R_0 proche de 1, dépendant également d'un paramètre h que nous avons explicitement donné en Appendices 3.6. Pour la bifurcation forward *i.e.* $h < 0$, il existe des équilibres endémiques proches du point d'équilibre sans maladie, x_{dfe} uniquement pour $R_0 > 1$. Pour la bifurcation backward, *i.e.* $h > 0$, il

existe des équilibres endémiques proches du point d'équilibre sans maladie, x_{dfe} même lorsque $R_0 < 1$.

3.6 Appendice : Calcul de h

Pour calculer $h := v^{**} D_u^2 F(u_{dfe}, 0) \langle v, v \rangle$, nous commençons par évaluer le vecteur propre à droite v et le vecteur propre à gauche v^{**} de la matrice $A(0)$ vérifiant la condition $v^T v = v^{**} v = 1$. Pour cela, posons

$$x_1 = k_{va} \cdot \frac{\nu_a}{M_4^* M_6^*}, \quad x_2 = k_{ve} \cdot \frac{\nu_e}{M_3^* M_5^*}, \quad x_1^{**} = k_{av}, \quad x_2^{**} = \frac{N_v^*}{N_h^*}.$$

Ainsi, nous considérons

$$v_1 = \frac{x_1}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2}}, \quad v_2 = \frac{x_2}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2}} \quad (3.32a)$$

$$v_1^{**} = \frac{\sqrt{x_1^2 + x_2^2}}{x_1^{**} x_1 + x_2^{**} x_2} \cdot x_1^{**}, \quad v_2^{**} = \frac{\sqrt{x_1^2 + x_2^2}}{x_1^{**} x_1 + x_2^{**} x_2} \cdot x_2^{**}, \quad (3.32b)$$

et nous vérifions facilement que $v := (v_1, v_2)^T$ et $v^{**} := (v_1^{**}, v_2^{**})$ sont respectivement des vecteurs propres à gauche et à droite de la matrice $A(0)$ satisfaisant $v^T v = v^{**} v = 1$.

Il reste à calculer $D_u^2 F(u_{dfe}, \theta)$. Les calculs montrent que

$$\frac{\partial^2 F_1}{\partial i_a^2}(u_{dfe}, \theta) = \frac{\partial^2 F_2}{\partial i_a^2}(u_{dfe}, \theta) = 0 \text{ et}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 F_1}{\partial i_a \partial i_e}(u_{dfe}, \theta) &= \frac{\partial^2 F_1}{\partial i_e \partial i_a}(u_{dfe}, \theta) = -\frac{c_{va}}{c_{ve}} \cdot \frac{M_3^* M_5^*}{\nu_e s_e^*} \left(\frac{M_6^*}{\nu_a} + \frac{\alpha_a}{M_7^*} + 1 \right) \\ &\quad - \frac{\gamma_e}{\nu_a} (\xi - 1) (M_6^* + M_4^*), \end{aligned}$$

$$\frac{\partial^2 F_2}{\partial i_a \partial i_e}(u_{dfe}, \theta) = \frac{\partial^2 F_2}{\partial i_e \partial i_a}(u_{dfe}, \theta) = -\frac{\gamma_e (\xi - 1) \cdot \tilde{c}_{av} n_a \alpha_a}{M_7^{*2}} - \frac{M_3^* M_5^* M_8^*}{\varepsilon^* s_e^* \nu_e} \cdot \frac{G_a}{\lambda_v},$$

$$\frac{\partial^2 F_1}{\partial i_e^2}(u_{dfe}, \theta) = -\frac{2c_{va}}{c_{ve}} \cdot \frac{M_3^* M_5^*}{\nu_e s_e^*} \left[\frac{s_e^{(e)}}{s_e^*} + \frac{M_5^*}{\nu_e} + \frac{\alpha_e}{M_7^*} + 1 + s_a^* \gamma_e \left(\frac{1}{M_3^*} + \frac{1}{M_5^*} \right) \right],$$

$$\frac{\partial^2 F_2}{\partial i_e^2}(u_{dfe}, \theta) = -\frac{2\gamma_e (\xi - 1) \cdot \tilde{c}_{av} n_a \alpha_e}{M_7^{*2}}$$

$$-\frac{2M_3^* M_5^* M_8^*}{\varepsilon^* s_e^* \nu_e} \left(\frac{G_e}{\lambda_v} - \frac{\gamma_e \xi N_h^*}{\Lambda_h} - \frac{s_e^{(e)}}{s_e^*} - \frac{\gamma_e}{M_3^*} - \frac{\gamma_e}{M_5^*} \right),$$

où

$$\begin{aligned}\xi &= \frac{2\Lambda_h}{N_h^* \sqrt{(\lambda_h - \mu_h)^2 + 4\mu_{2h}\Lambda_h}}, \quad \varepsilon^* = c_{ve} n_a \frac{\nu_v N_v^*}{\lambda_v N_h^*}, \\ G_e &= c_{ev} n_a + \tilde{c}_{av} n_a \alpha_e \frac{1}{M_7^*}, \quad G_a = c_{av} n_a + \tilde{c}_{av} n_a \alpha_a \frac{1}{M_7^*}, \\ s_e^{(e)} &= \frac{1}{\nu_e M_2^*} (\gamma_e \nu_e \xi + \nu_e \rho_e - M_3^* M_5^* - \gamma_e \nu_e s_e^* (\xi - 1)).\end{aligned}\tag{3.33}$$

Finalement lorsque θ tend vers 0,

$$\begin{aligned}h &= v_2 \left(2 \frac{\partial^2 F_1}{\partial i_a \partial i_e} (u_{dfe}, 0) v_1^{**} v_1 + \frac{\partial^2 F_1}{\partial i_e^2} (u_{dfe}, 0) v_1^{**} v_2 \right) \\ &+ v_2 \left(2 \frac{\partial^2 F_2}{\partial i_a \partial i_e} (u_{dfe}, 0) v_2^{**} v_1 + \frac{\partial^2 F_2}{\partial i_e^2} (u_{dfe}, 0) v_2^{**} v_2 \right).\end{aligned}$$

Nous réécrivons h sous la forme $h = v_2(v_1^{**} A + v_2^{**} B)$ où

$$\begin{aligned}A &= 2 \frac{\partial^2 F_1}{\partial i_a \partial i_e} (u_{dfe}, 0) v_1 + \frac{\partial^2 F_1}{\partial i_e^2} (u_{dfe}, 0) v_2 \text{ et} \\ B &= 2 \frac{\partial^2 F_2}{\partial i_a \partial i_e} (u_{dfe}, 0) v_1 + \frac{\partial^2 F_2}{\partial i_e^2} (u_{dfe}, 0) v_2.\end{aligned}$$

Des manipulations algébriques produisent

$$\begin{aligned}A &= -2v_1 \cdot \left[\frac{c_{va}}{c_{ve}} \cdot \frac{M_3^* M_5^*}{\nu_e s_e^*} \left(\frac{M_6^*}{\nu_a} + \frac{\alpha_a}{M_7^*} + 1 \right) + \frac{\gamma_e}{\nu_a} (\xi - 1) (M_6^* + M_4^*) \right] \\ &- 2v_2 \cdot \frac{c_{va}}{c_{ve}} \cdot \frac{M_3^* M_5^*}{\nu_e s_e^*} \left[\frac{s_e^{(e)}}{s_e^*} + \frac{M_5^*}{\nu_e} + \frac{\alpha_e}{M_7^*} + 1 + s_a^* \gamma_e \left(\frac{1}{M_3^*} + \frac{1}{M_5^*} \right) \right],\end{aligned}\tag{3.34}$$

$$\begin{aligned}B &= -2v_1 \left(\frac{\gamma_e (\xi - 1) \tilde{c}_{av} n_a \alpha_a}{M_7^{*2}} + \frac{M_3^* M_5^* M_8^*}{\varepsilon^* s_e^* \nu_e} \cdot \frac{G_a}{\lambda_v} \right) \\ &- 2v_2 \left[\frac{\gamma_e (\xi - 1) \tilde{c}_{av} n_a \alpha_e}{M_7^{*2}} + \frac{M_3^* M_5^* M_8^*}{\varepsilon^* s_e^* \nu_e} \left(\frac{G_e}{\lambda_v} - \frac{\gamma_e \xi N_h^*}{\Lambda_h} - \frac{s_e^{(e)}}{s_e^*} - \frac{\gamma_e}{M_3^*} - \frac{\gamma_e}{M_5^*} \right) \right],\end{aligned}\tag{3.35}$$

où $\xi, s_e^{(e)}, G_e, G_a$ et ε^* sont définis dans l'équation (3.33).

Effort requis pour le contrôle du paludisme

Sommaire

4.1	Introduction	47
4.2	Nombre de reproduction type T	48
4.2.1	Contraste entre T et R_0 pour les modèles classiques	48
4.2.2	Calcul de T pour le nouveau modèle	49
4.3	Stratégie de contrôle	50
4.4	Discussion	51
4.5	Conclusion	52

4.1 Introduction

Au Chapitre 1, nous avons présenté les différentes méthodes utilisées pour la lutte contre le paludisme. Le chapitre précédent nous a montré que le nombre de reproduction R_0 est un indicateur seuil pour l'élimination du paludisme. Nous devons abaisser R_0 (resp. R_c) en dessous de 1 pour prévenir le paludisme lorsque $h < 0$ (resp. $h > 0$). Dans chaque cas, nous devons appliquer simultanément un contrôle sur tous les sous-groupes (non-immunes, semi-immunes et moustiques) afin de réduire R_0 (resp. R_c) en dessous de 1. Étant donné qu'il est très difficile et coûteux de contrôler le paludisme à travers tous les sous-groupes, nous nous sommes posés la question suivante : peut-on prévenir le paludisme par l'intermédiaire d'un sous-groupe spécifique, comme les semi-immunes, les non-immunes, les moustiques, les semi-immunes et les non-immunes, les semi-immunes et les moustiques, ou enfin les non-immunes et les moustiques? Pour répondre à cette question, nous évaluons le nombre de reproduction type T, spécifique à chaque type d'hôte au paragraphe 4.2. Ensuite nous terminons au paragraphe 4.3 par les conséquences.

4.2 Nombre de reproduction type T

Pour toute maladie infectieuse transmise au moins entre deux types d'hôtes telle que le paludisme, Roberts et Heesterbeek (cf. [31, 64]) ont montré que le concept de R_0 défini par l'approche de la prochaine génération serait un mauvais indicateur lorsqu'un contrôle est dirigé sur un type d'hôte spécifique afin d'éradiquer la maladie dans toute la population des types hôtes. Ils suggèrent par conséquent un nombre de reproduction spécifique à chaque type d'hôte qu'ils appellent "nombre de reproduction type T". Cette quantité est interprétée comme le nombre attendu d'individus infectés de type 1, généré par un seul individu infecté de type 1 dans une population complètement sensible soit directement ou indirectement (à travers une chaîne d'infection). Ce concept est très récent puisqu'il a été introduit en 2003 [64] et a été nommé "nombre de reproduction type T" en 2007 [31].

Cette technique permet d'identifier le réservoir d'infection parmi les types d'hôtes. Dans ce paragraphe, nous rappelons la méthode de dérivation du nombre de reproduction type T que nous appliquons à notre modèle.

4.2.1 Contraste entre T et R_0 pour les modèles classiques

Nous rappelons que les modèles mathématiques existants sur le paludisme ne considèrent que deux types d'hôtes à savoir, les humains et les moustiques. Également, nous rappelons qu'à l'origine [52, 67], le taux de reproduction du paludisme est défini comme étant le nombre attendu d'humains infectés par un seul humain dans une population complètement sensible. Cette définition a été utilisée par plusieurs auteurs [52, 58, 59, 67]. Remarquons que cette définition coïncide exactement avec le nombre de reproduction type T_1 si nous considérons les humains comme type d'hôte 1. Mathématiquement ces deux quantités diffèrent. Et pourtant les deux définitions sont toujours employées. Ces deux définitions dépendent de l'objectif visé par le modélisateur. La plupart de ces auteurs utilisent l'approche par l'opérateur de la prochaine génération pour déterminer R_0 mais ils calculent des nombres de reproduction type. Roberts et al. ont levé le contraste entre ces deux quantités que nous résumons succinctement. Nous commençons à écrire l'opérateur de la prochaine génération comme suit :

$$K = \begin{bmatrix} 0 & K_{vh} \\ K_{hv} & 0 \end{bmatrix}$$

où K_{vh} est le nombre d'humains infectés par un seul moustique dans une population complètement sensible d'humains et de moustiques et K_{hv} est le nombre de moustiques infectés par un seul humain dans une population complètement sensible d'humains et de moustiques. Par définition, le taux de reproduction de base, R_0 , est le rayon spectral de la matrice K . Il suit

$$R_0 = \sqrt{K_{vh}K_{hv}}. \quad (4.1)$$

Notons T_h (resp. T_v) le nombre de reproduction type spécifique à l'hôte humain (resp. moustique). Utilisons la définition de T donnée en Annexe A.3 par l'équation (A.3).

pour tout $l = h, v$,

$$T_l = E'_l(R_c^{-1}K) [I - (I - P_l)(R_c^{-1}K)]^{-1} E_l,$$

où

$$P_h = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, P_v = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix},$$

$$E_h = (1 \ 0), E_v = (0 \ 1).$$

E'_l désigne la transposée du vecteur E'_l . Les calculs nous donnent

$$T_h = T_v = \frac{K_{vh}}{R_c} \frac{K_{hv}}{R_c} = \frac{R_0^2}{R_c^2}. \quad (4.2)$$

Pour interpréter ces résultats, supposons que la première génération des infections arrive des humains aux moustiques et la seconde des moustiques aux humains. Le nombre d'humains infectés par un seul humain infectieux sera T_h durant sa période entière d'infection, dans une population complètement sensible. Par contre, le nombre d'individus (humains ou moustiques) infectés par un seul individu (humain ou moustique) infecté durant sa période entière d'infection, dans une population complètement sensible sera la quantité, $\sqrt{T_h}$. Cela est dû au fait qu'on suppose que deux générations sont requises pour transmettre une infection et $\sqrt{T_h}$ sera donné par la moyenne géométrique de K_{vh}/R_c et de K_{hv}/R_c .

4.2.2 Calcul de T pour le nouveau modèle

En utilisant la méthode développée par Roberts et Heesterbeek [31, 64] (cf. Annexe A.3 pour les détails), nous évaluons les nombres de reproduction type T_e, T_a, T_v , respectivement pour chaque type d'hôte : non-immun, semi-immun et moustique. Soit I la 3×3 matrice identité, $\rho(Q)$ le rayon spectral d'une matrice Q .

En utilisant l'équation (A.3) en Annexe A.3,

$$T_l = E'_l(R_c^{-1}K) [I - (I - P_l)(R_c^{-1}K)]^{-1} E_l,$$

pour tout $l = a, e, v$.

Dans ce cas,

$$P_e = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, P_a = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, P_v = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

$$E_e = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}, E_a = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, E_v = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

et K est la matrice de la prochaine génération définie dans l'équation (3.5). T_l est bien définie si le type d'hôte $k \neq l$ (autre que le type d'hôte l) ne peut pas soutenir une épidémie. Mathématiquement, T_l est bien définie si $\rho((I - P_l)R_c^{-1}K) < 1$. En effet, si T_l est bien définie, réduire T_l en dessous de 1 est suffisant pour réduire R_0 en dessous de 1 en dirigeant seulement un contrôle sur un hôte spécifique l .

Le même raisonnement peut être appliqué pour $h < 0$ en posant $R_c = 1$.

Les expressions de T_e , T_a et T_v sont obtenues comme suit :

$$T_e = \frac{R_{0e}^2}{R_c^2 - R_{0a}^2} \quad \text{et} \quad \rho((I - P_e)K) = R_{0a}, \quad (4.3a)$$

$$T_a = \frac{R_{0a}^2}{R_c^2 - R_{0e}^2} \quad \text{et} \quad \rho((I - P_a)K) = R_{0e}, \quad (4.3b)$$

$$T_v = \frac{R_0^2}{R_c^2} \quad \text{et} \quad \rho((I - P_v)K) = 0. \quad (4.3c)$$

Il est clair que T_e est bien définie si $R_{0a} < R_c$. T_a est aussi bien définie si et seulement si $R_{0e} < R_c$. Comme $\rho((I - P_v)K) = 0 < 1$, T_v est toujours bien définie sans condition sur les semi-immuns et les non-immuns, nous pouvons résumer les résultats suivants :

- (i) Dans une zone où $R_{0e} < R_c$ et $R_{0a} < R_c$ de sorte que $1 < R_0 < R_c\sqrt{2}$ ou $1 < T_v < 2$, il suffit de diriger un contrôle sur l'un des trois types d'hôtes pour éliminer le paludisme.
- (ii) Dans une zone où $R_{0e} < R_c$ et $R_{0a} > R_c$, il suffit de diriger un contrôle sur les types d'hôtes semi-immuns ou moustiques pour éliminer le paludisme.
- (iii) Dans une zone où $R_{0a} < R_c$ et $R_{0e} > R_c$, il suffit de diriger un contrôle sur les types d'hôtes non-immuns ou moustiques pour éradiquer le paludisme.
- (iv) Dans une zone où $R_{0e} > R_c$ et $R_{0a} > R_c$, nous avons simplement besoin d'orienter un contrôle sur le type d'hôte moustique ou en dirigeant simultanément un contrôle sur les types d'hôtes semi-immuns et non-immuns.

4.3 Stratégie de contrôle

Rappelons que les éléments de la matrice de la prochaine génération, notés par K_{jl} , représentent le nombre attendu de cas secondaire d'hôte de type l produit par un seul hôte primaire de type j dans une population complètement sensible. Supposons que le programme de lutte contre le paludisme soit destiné à réduire le nombre de sensibles dans un type d'hôte spécifique donné l , $l = a, e, v$ suivant les conditions (i-iv). Supposons que le contrôle agit linéairement sur les éléments de K_{jl} , en réduisant

linéairement le nombre de sensibles du type d'hôte l pour tout $l, j = a, e, v$. Une proportion

$$s_l > 1 - 1/T_l$$

des sensibles du type d'hôte l a besoin d'être protégé (par le contrôle) afin d'éliminer le paludisme avec le temps dans les trois populations (cf. Annexe A.3 pour les détails). Pour le type semi-immun ou non-immun, une stratégie de contrôle de ce type est réalisable en utilisant des moustiquaires imprégnés d'insecticides ou un traitement prophylactique intermittent ou un vaccin. Concernant les moustiques, les mesures de lutte anti-vectorielle tels que les moustiquaires imprégnés en associations à la pulvérisation à grande échelle avec des insecticides sont faisables (bien que coûteux).

Dans une zone où la condition (i) est satisfaite, il suffit de protéger à tout moment une proportion des semi-immuns plus grande que $1 - 1/T_a$ ou une proportion des non-immuns plus grande que $1 - 1/T_e$, ou éliminer une proportion des moustiques plus grande que $1 - 1/T_v$.

Dans une zone où la condition (ii) est satisfaite, il suffit de protéger à tout moment une proportion des semi-immuns plus grande que $1 - 1/T_a$ ou éliminer une proportion des moustiques plus grande que $1 - 1/T_v$.

Dans une zone où la condition (iii) est satisfaite, il suffit de protéger à tout moment une proportion des non-immuns plus grande que $1 - 1/T_e$ ou éliminer une proportion des moustiques plus grande que $1 - 1/T_v$.

Dans une zone où la condition (iv) est satisfaite, il suffit d'éliminer à tout moment une proportion des moustiques plus grande que $1 - 1/T_v$ à la naissance pour éradiquer la maladie ou protéger simultanément les non-immuns et les semi-immuns.

4.4 Discussion

Dans ce paragraphe nous explorons la réalisation naturelle des conditions (ii) et (iii) dépendant de la zone étudiée. Par conséquent, nous avons besoin de rappeler quelques résultats obtenus au paragraphe 3.3.

$R_{0e} = \sqrt{s_e^*} R_{0e}^1$ et $R_{0a} = \sqrt{s_a^*} R_{0a}^1$ où $s_e^* = (p\Lambda_h/N_h^* + \lambda_h)/(\Lambda_h/N_h^* + \lambda_h)$, $s_a^* = ((1-p)\Lambda_h/N_h^*)/(\Lambda_h/N_h^* + \lambda_h)$ tel que $s_e^* + s_a^* = 1$ à partir de l'équation (3.2).

• Réalisation naturelle de la condition (ii).

Considérons une zone où le taux de natalité des humains, λ_h , est très bas de sorte qu'il puisse être négligé. Seulement, l'immigration des humains supporte la population humaine. Mathématiquement si $\lambda_h \rightarrow 0$, alors $s_e^* \rightarrow p$ et $s_a^* \rightarrow 1 - p$. Ainsi, si la plupart des immigrants voyagent sur une longue distance en quittant d'une zone endémique et vont dans une zone non-endémique, alors $p \rightarrow 0$. Il suit $R_{0e} < 1$. Nous

devons diriger le contrôle sur les semi-immuns pour prévenir la maladie. D'où si un vaccin était disponible, on a besoin de vacciner chaque immigrant sensible.

• **Réalisation naturelle de la condition (iii).**

Il existe plusieurs exemples réalistes pour la réalisation naturelle de cette condition.

Exemple 4.1. R_{0a} peut s'abaisser naturellement en dessous de l'unité suivant le principe bien connu "transmission-blocking immunity" (cf. [25, 38, 62], qui considère que l'immunité réduit la transmission des parasites d'un semi-immun à un moustique. D'où la probabilité de transmission à partir d'un immun semi-immun à un moustique peut être négligée, $\tilde{c}_{av} \sim 0$ permettant de prendre $K_{ev}^{Ra} = K_{av}^{Ra} \sim 0$. Aussi, la probabilité de transmission à partir d'un infectieux semi-immun à un moustique c_{av} peut être très faible à cause de la mémoire immunologique des cellules humains.

Exemple 4.2. Supposons que la plupart des immigrants voyagent sur une longue distance. Supposons également qu'ils quittent une zone où il n'y a pas de paludisme (par exemple une région de l'Europe) et vont dans une zone endémique. Mathématiquement $p \rightarrow 1$. Par conséquent nous aurons $R_{0a} \rightarrow 0 < 1$.

Exemple 4.3. Supposons que le taux d'immigration constant Λ_h est très faible, $s_e^* \rightarrow 1$ et $s_a^* \rightarrow 0$. D'où $R_{0a} < 1$.

Exemple 4.4. Si le taux de natalité des humains à densité dépendante, λ_h , est très élevé de sorte que $\lambda_h \gg \mu_h + 4\mu_{2h}\Lambda_h$ alors $N_h^*/\Lambda_h \rightarrow 0$, $s_a^* \rightarrow 0$ et $s_e^* \rightarrow 1$. Il suit $R_{0a} < 1$.

Comme la réalisation de la condition (iii) est fréquemment obtenue et que les plus vulnérables regroupent essentiellement les non-immuns, nous devons rechercher un contrôle qui s'applique aux non-immuns et ayant une double-action : réduire la morbidité et la mortalité et contribuer à éliminer le paludisme.

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que le paludisme est contrôlable à travers un type d'hôte spécifique dépendant fortement de la zone étudiée.

Simulation numérique

Sommaire

5.1	Introduction	53
5.2	Estimation des paramètres du modèle	53
5.3	Analyse numérique de la bifurcation	57
5.3.1	Bifurcation forward	57
5.3.2	Bifurcation Backward	59
5.4	Comportement général du modèle	59
5.5	Conclusion	62

5.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous analysons numériquement le modèle (2.11) formulé en terme de proportions. Nous commençons par estimer les valeurs des paramètres biologiques collectées dans la littérature au paragraphe 5.2. Ensuite, nous utilisons ces données pour vérifier numériquement les résultats théoriques obtenus dans les Chapitres 3 et 4. Nous terminons en explorant le comportement général du système.

5.2 Estimation des paramètres du modèle

Nous allons collecter un ensemble raisonnable de valeurs pour le modèle (2.11) correspondant à une zone de haute transmission et à une zone de faible transmission. Ces paramètres sont obtenus dans la littérature. La plupart de ces données sont obtenues à partir des modèles développés dans [18, 59, 76, 77].

Données pour le vecteur moustique

ν_v : nous supposons une période latente des moustiques de 11 jours pour la zone de haute transmission et de 12 jours pour la zone de basse transmission.

λ_v : pour les deux zones de transmission, nous supposons un taux de natalité de 130

moustiques femelles adultes par an pour 1000 moustiques femelles.

μ_v : pour les deux zones de transmission, nous choisissons 0.033 pour la partie indépendante du taux de mortalité naturelle des moustiques.

μ_{2v} : pour les deux zones de transmission nous choisissons 8.0×10^{-6} pour la partie dépendante du taux de mortalité naturelle des moustiques.

Ces données sont choisies de sorte que dans ces deux zones étudiées, la densité de la population de moustiques se stabilise à 12125 moustiques pour la zone de haute transmission et de 11975 moustiques pour la zone de basse transmission.

Données pour les paramètres de contacts entre les trois types d'hôtes

Le taux de contacts effectif entre les trois types d'hôtes est le nombre moyen de contacts par unité de temps (le jour ici) qui conduira à l'infection d'un type d'hôte spécifique.

n_a : nous estimons que le nombre moyen de piqûres qu'un moustique fait sur les humains par jour est 0.28 pour la zone de basse transmission et de 0.38 pour la zone de haute transmission.

c_{ve} : nous estimons que la probabilité qu'une piqûre par un moustique infectieux sur un non-immun sensible transfère l'infection est 0.021 pour la zone de basse transmission et 0.07 pour la zone de haute transmission.

c_{va} : nous estimons que la probabilité qu'une piqûre par un moustique infectieux sur un semi-immun sensible transfère l'infection est 0.012 pour la zone de basse transmission et 0.022 pour la zone de haute transmission.

c_{ev} : nous supposons que la probabilité qu'une piqûre par un moustique sensible sur un non-immun infectieux transfère l'infection est de 0.11 pour une zone de basse transmission et de 0.45 pour une zone de haute transmission.

c_{av} : nous supposons que la probabilité qu'une piqûre par un moustique sensible sur un semi-immun infectieux transfère l'infection au moustique est de 0.08 pour une zone de basse transmission et de 0.35 pour une zone de haute transmission.

\tilde{c}_{av} : nous supposons que la probabilité de transmission de l'infection à un moustique sensible à partir d'un immun par piqûre est de $(1/10)c_{av} = 0.008$ pour une zone de basse transmission et de $(1/10)c_{av} = 0.035$ pour une zone de haute transmission.

Données communes aux types d'hôtes non-immun et semi-immun

Λ_h : nous supposons un taux d'immigration de 12 personnes par an.

λ_h : pour les deux zones de transmission, nous supposons un taux de natalité de 40 personnes par an pour 1000 personnes.

μ_{2h} : pour les deux zones, nous supposons que la partie dépendante du taux de mortalité naturelle des humains vaut 3.0×10^{-7} .

μ_h : pour les deux zones, nous supposons que la partie indépendante du taux de mortalité naturelle des humains vaut 1.6×10^{-5} .

p : nous supposons que la probabilité qu'un immigré soit un non-immun est $p = 0.996$ pour la zone de basse transmission et de $p = 0.3$ pour la zone de haute transmission. Par conséquent la probabilité qu'un immigré soit un semi-immun est $(1 - p) = 0.004$ pour la zone de basse transmission et de $(1 - p) = 0.7$ pour la zone de haute transmission. Ces données sont choisies de sorte qu'en l'absence de maladie, la population des semi-immuns se stabilisent à 1 personne et celle des non-immuns se stabilise à 522 personnes pour la zone de basse transmission. Maintenant pour la zone de haute transmission, la population des non-immuns se stabilise à 134 personnes et celle des semi-immuns à 389 personnes. Ainsi, la population totale se stabilise à 523 personnes pour la zone de basse transmission et de 523 personnes pour la zone de haute transmission.

Données pour le type d'hôte non-immun

ν_e : nous supposons une période latente des non-immuns de 10 jours.

α_e : c'est l'un des paramètres le plus important dans notre modèle. En effet les types d'hôtes non-immuns changent de statut et deviennent semi-immuns à vie à ce taux. Il dépend par conséquent de la zone étudiée selon que l'on se trouve dans une zone de haute transmission ou dans une zone de basse transmission. Nous avons supposé que ce taux vaut 0.005 pour la zone de basse transmission et vaut 0.001 pour la zone de haute transmission.

γ_e : taux de mortalité induite par le paludisme diffère d'une région à une autre. Elle dépend des types de médicaments utilisés. Les données disponibles sont relatives aux enfants de moins de 5 ans qui sont généralement les non-immuns dans une zone endémique. Nous choisissons 32.895 décès par an pour 1000 enfants pour la zone de basse transmission et 6.579 décès par an pour 1000 enfants pour la zone de haute transmission.

ρ_e : dans une zone de basse transmission, la plupart des non-immuns guérissent et retournent dans la classe des sensibles (S_e) sans atteindre une certaine immunité, nous supposons que $\rho_e = 0.0083$ pour la zone de basse transmission et $\rho_e = 0.033$ pour la zone de haute transmission.

Les trois paramètres ci-dessus (α_e, γ_e et ρ_e), ont été choisis de sorte que la durée moyenne de la période infectieuse des non-immuns soit égale à 74 jours pour la zone de basse transmission et de 231 jours pour la zone de haute transmission.

Données pour le type d'hôte semi-immun

ν_a : nous supposons une période latente des semi-immuns de 10 jours

α_a : nous supposons une période infectieuse des semi-immuns de 100 jours

β_a : on suppose que la durée moyenne de la période d'immunité d'un semi-immun est de 5 ans dans la zone de basse transmission et de 1 an dans la zone de faible transmission.

Tous ces paramètres estimés sont résumés dans le Tableau 5.1.

TAB. 5.1 – Les paramètres sans dimension sont p , c_{ve} , c_{va} , c_{ev} , c_{av} et \tilde{c}_{av} . Tandis que λ_h , λ_v , ν_e , ν_a , ν_v , α_e , α_a , γ_e , ρ_e , β_a , μ_v , μ_h et n_a ont pour dimension jour^{-1} , Λ_h a pour dimension $\text{humains} \times \text{jour}^{-1}$, μ_{2h} a pour dimension $\text{humains}^{-1} \times \text{jour}^{-1}$ et finalement μ_{2v} est en $\text{moustiques}^{-1} \times \text{jour}^{-1}$.

N°.	Par.	Zone 1	Zone 2	Intervalle
1.	Λ_h	0.033	0.033	0.0027–0.27
2.	λ_h	1.1×10^{-4}	1.1×10^{-4}	$2.7 \times 10^{-5} - 1.4 \times 10^{-4}$
3.	λ_v	0.13	0.13	0.020–0.27
4.	c_{ve}	0.021	0.07	0.01–0.27
5.	c_{va}	0.012	0.022	0.01–0.27
6.	c_{ev}	0.11	0.45	0.072–0.64
7.	c_{av}	0.08	0.35	0.072–0.64
8.	\tilde{c}_{av}	0.008	0.002	0.0072–0.64
9.	ν_e	0.10	0.10	0.067–0.20
10.	ν_a	0.09	0.09	0.067–0.20
11.	ν_v	0.091	0.083	0.029–0.33
12.	α_a	0.01	0.01	0.0014–0.017
13.	α_e	0.005	0.001	0.0014–0.017
14.	γ_e	9.0×10^{-5}	1.8×10^{-5}	$0 - 4.1 \times 10^{-3}$
15.	ρ_e	0.0083	0.033	0.0033–0.0714
16.	β_a	5.5×10^{-4}	2.7×10^{-3}	$1.1 \times 10^{-2} - 5.5 \times 10^{-5}$
17.	μ_h	1.6×10^{-5}	1.6×10^{-5}	$1.0 \times 10^{-6} - 1.0 \times 10^{-3}$
18.	μ_{2h}	3.0×10^{-7}	3.0×10^{-7}	$1.0 \times 10^{-8} - 1.0 \times 10^{-6}$
19.	μ_v	0.033	0.033	0.0010–0.10
20.	μ_{2v}	8.0×10^{-6}	8.0×10^{-6}	$1.0 \times 10^{-6} - 1.0 \times 10^{-3}$
21.	n_a	0.25	0.38	0.13–0.47
22.	p	0.996	0.30	0.0–1.0

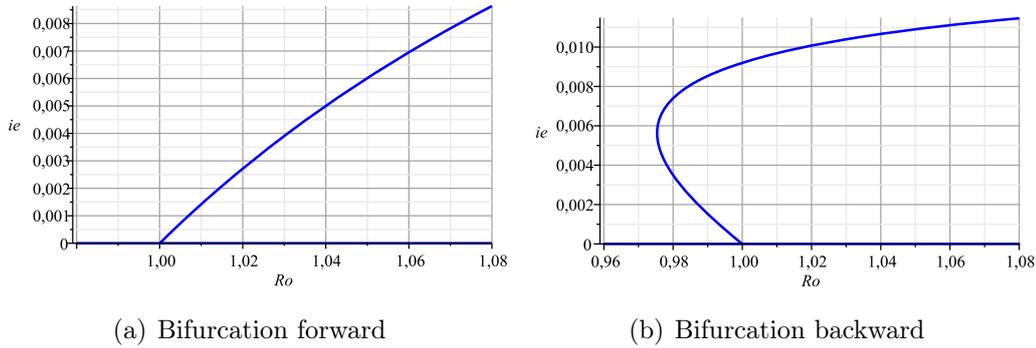


FIG. 5.1 – Diagramme de bifurcation pour le modèle (8) montrant plusieurs états d'équilibre \bar{i}_e pour R_0 variant. Nous avons utilisé les données du Tableau 5.1 (Zone 1) exceptés $\Lambda_h = 0.06, p = 0.5, \gamma_e = 3e - 3$ pour la bifurcation forward et $\Lambda_h = 0.01, p = 0.30$ pour le backward. La simulation a été effectuée par le logiciel Maple.

5.3 Analyse numérique de la bifurcation

Dans ce paragraphe, nous étudions par des exemples les bifurcations à R_0 proche de 1. Pour cela nous évaluons le critère donné dans le paragraphe 3.4.

Pour illustrer l'analyse de la bifurcation, nous allons utiliser les données du Tableau 5.1 (Zone 1) excepté pour les paramètres Λ_h, p, γ_e et n_a . Afin d'évaluer le critère décrit dans le Corollaire 3.1, nous considérons deux cas : dans chaque cas, nous fixons les paramètres Λ_h, p et γ_e . Nous considérons le paramètre de bifurcation $\theta := n_a - n_0$, décrit dans l'Exemple 3.1. Pour la simulation, on réécrit l'équation $F(i_a, i_e) = 0$ sous la forme $\tilde{F}(i_e, R_0) = 0$ puis on résout implicitement cette dernière équation par le logiciel Maple (Maple's implicitplot).

5.3.1 Bifurcation forward

On fixe $\Lambda_h = 0.06, p = 0.5$ et $\gamma_e = 9e - 5$ et on fait varier n_a entre 0.25 et 0.28, R_0 varie entre 0.9628 et 1.078 de sorte que h reste strictement négatif *i.e.* $h \in [-0.7901, -0.4526]$. Ainsi, l'ensemble des valeurs des paramètres décrit une bifurcation forward voir Figure 5.1(a). Pour connaître la dynamique du système (2.11), on fixe $n_a = 0.258$, de sorte que $R_0 = 0.9936 < 1, h = -0.6919 < 0$. Pour une condition initiale $s_e = 0.6880, e_e = 0.0000, e_a = 0.0000, i_e = 0.0051, i_a = 0.0025, r_a = 0.0729, e_v = 0.0015, i_v = 0.0010, N_h = 396, N_v = 12000$, la Figure 5.2(a) montre une extinction de la maladie avec le temps. La Figure 5.2(b) montre que la proportion des semi-immuns et des non-immuns converge vers un équilibre endémique qui est localement et asymptotiquement stable. En constatant tout de même l'élimination de la maladie, il existe toujours un faible taux de semi-immun qui sont des sensibles.

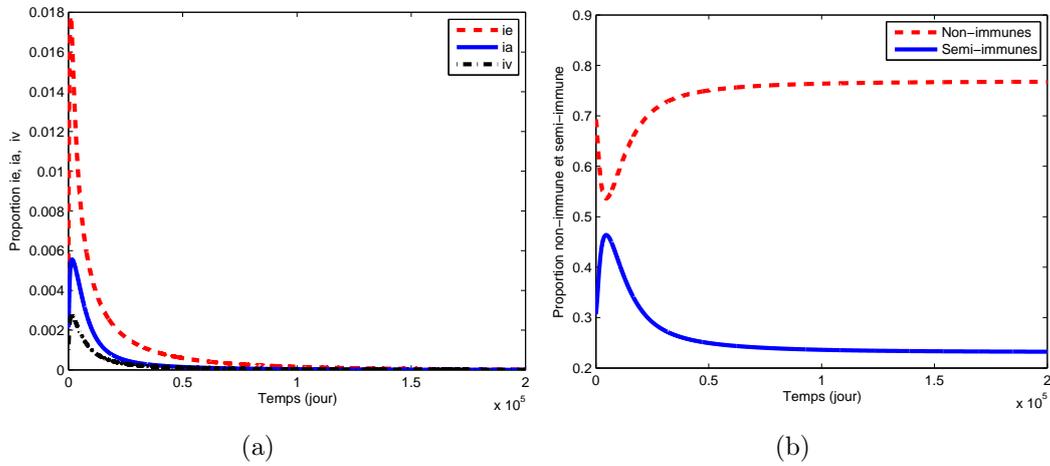


FIG. 5.2 – Dynamique du modèle dans le cas d’une bifurcation forward $h = -0.691 < 0$, $R_0 = 0.9936$. La figure (a) montre la proportion des infectieux et la figure (b) montre le groupe des semi-immuns et des non-immuns. Le système approche l’équilibre sans maladie. La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB. ode45.

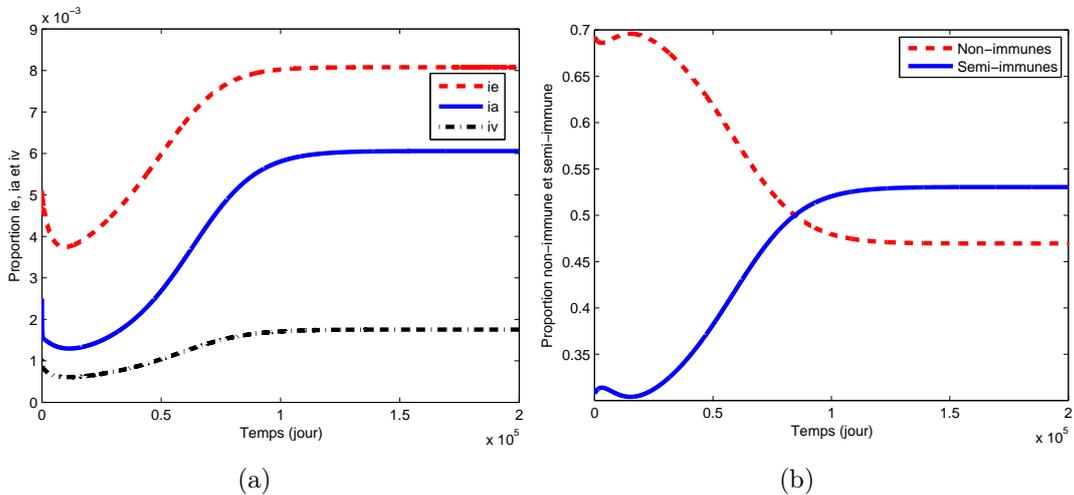


FIG. 5.3 – Dynamique du modèle dans le cas d’une bifurcation backward $h = 1.827 > 0$, $R_0 = 0.9851$. La figure (a) montre la proportion des infectieux et la figure (b) montre le groupe des semi-immuns et des non-immuns. Le système approche l’équilibre endémique donné dans le Tableau 5.2. La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB. ode45.

5.3.2 Bifurcation Backward

On fixe $\Lambda_h = 0.01$, $p = 0.30$, et $\gamma_e = 3e-3$. On fait varier n_a entre 0.210 et 0.230, R_0 varie entre 0.96 et 1.05 de sorte que h reste strictement positif *i.e.* $h \in [1.788, 1.937]$. Les données décrivent une bifurcation backward voir la Figure 5.1(b). Lorsque nous fixons par exemple $n_a = 0.215$ de sorte que $R_0 = 0.9851$ et $h = 1.827 > 0$, nous obtenons deux états d'équilibres endémiques pour \bar{i}_e : un équilibre stable $\bar{i}_e = 0.0081$ et un autre instable $\bar{i}_e = 0.0024$. Pour observer la dynamique du modèle (2.11), on introduit une condition initiale $s_e = 0.6880$, $e_e = 0.0000$, $e_a = 0.0000$, $i_e = 0.0051$, $i_a = 0.0025$, $r_a = 0.0729$, $e_v = 0.0015$, $i_v = 0.0010$, $N_h = 396$, $N_v = 12000$. La simulation montre que le système converge vers la solution stable $\bar{i}_e = 0.0081$ voir Figure 5.3(a). Le Tableau 5.2 résume les valeurs d'équilibre calculées pour toutes les variables. On observe également que la proportion des semi-immuns et des non-immuns atteint au bout d'un temps un équilibre endémique voir Figure 5.3(b). Plus précisément on observe qu' au bout de 100000 jours, 55% des humains sont semi-immuns et 45% sont non-immuns.

TAB. 5.2 – Valeurs d'équilibre obtenues avec les données des paramètres dans le Tableau 5.1 (Zone 1) excepté $\Lambda_h = 0.01$, $n_a = 0.215$ et $p = 0.30$ donnant $R_0 = 0.9851 < 1$.

\bar{s}_e	\bar{s}_a	\bar{e}_e	\bar{e}_a	\bar{i}_e	\bar{i}_a	\bar{r}_a	\bar{N}_h
0.4601	0.2378	0.0013	6.8099e-4	0.0081	0.0061	0.1517	332
\bar{s}_v	\bar{e}_v	\bar{i}_v	\bar{N}_v				
0.9990	0.0025	0.0018	12125				

5.4 Comportement général du modèle

Pour explorer le comportement général du modèle (2.11), premièrement, nous utilisons les paramètres estimés dans le Tableau 5.1 (Zone 2) qui correspondent à une zone de transmission stable (par exemple dans une partie de l'Afrique voir paragraphe 1.5). La Figure 5.4(a) illustre le comportement du modèle (2.11) pour une condition initiale donnée par $s_e = 0.6880$, $e_e = 0.0000$, $e_a = 0.0000$, $i_e = 0.0051$, $i_a = 0.0025$, $r_a = 0.0729$, $e_v = 0.0015$, $i_v = 0.0010$, $N_h = 396$, $N_v = 12000$. La Figure 5.4(b) montre que nous sommes vraiment dans une zone endémique. En effet, on observe la proportion des semi-immuns converger vers 82% des humains par contre la proportion des non-immuns converge vers 18% des humains. Dans cette zone, $R_{0e}, R_{0a} > 1$ et pour éliminer le paludisme, nous devons agir simultanément par un contrôle sur les non-immuns et les semi-immuns ou uniquement sur la population de moustiques. Agir sur les moustiques

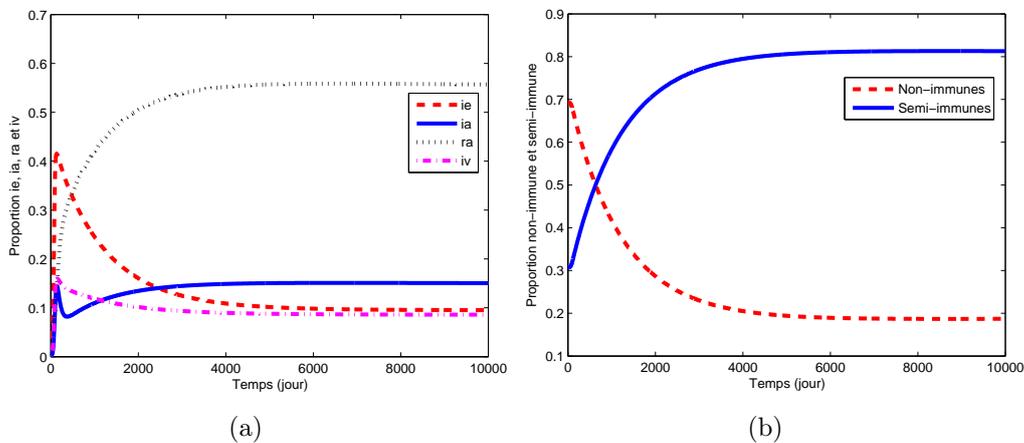


FIG. 5.4 – Une simulation numérique du modèle (2.11). Les deux figures ont été construites avec les données du Tableau 5.1 (Zone 2) donnant $R_{0e} = 2.6229 > 1$, $R_{0a} = 1.4035 > 1$, $R_0 = 2.9748$.

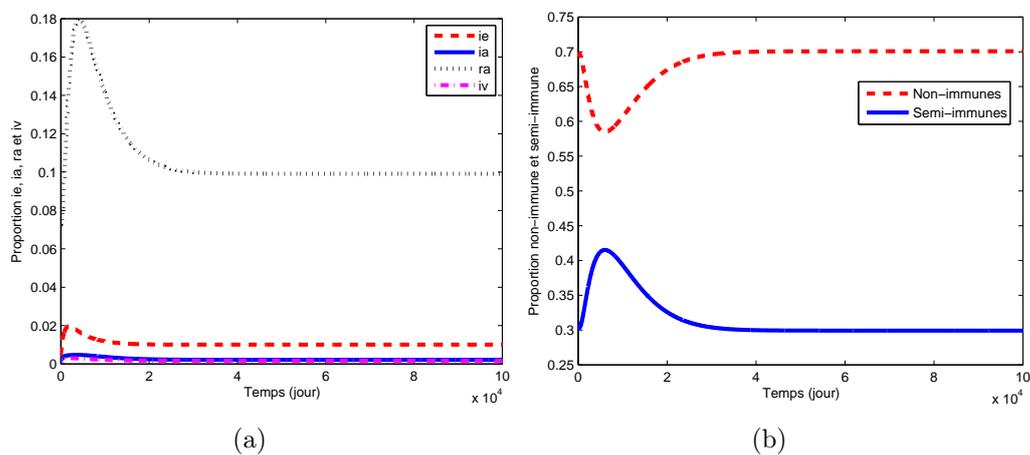


FIG. 5.5 – Une simulation numérique du modèle (2.11). Les deux figures ont été construites avec les données du Tableau 5.1 (Zone 1) donnant $R_{0e} = 1.07 > 1$, $R_{0a} = 0.111 < 1$.

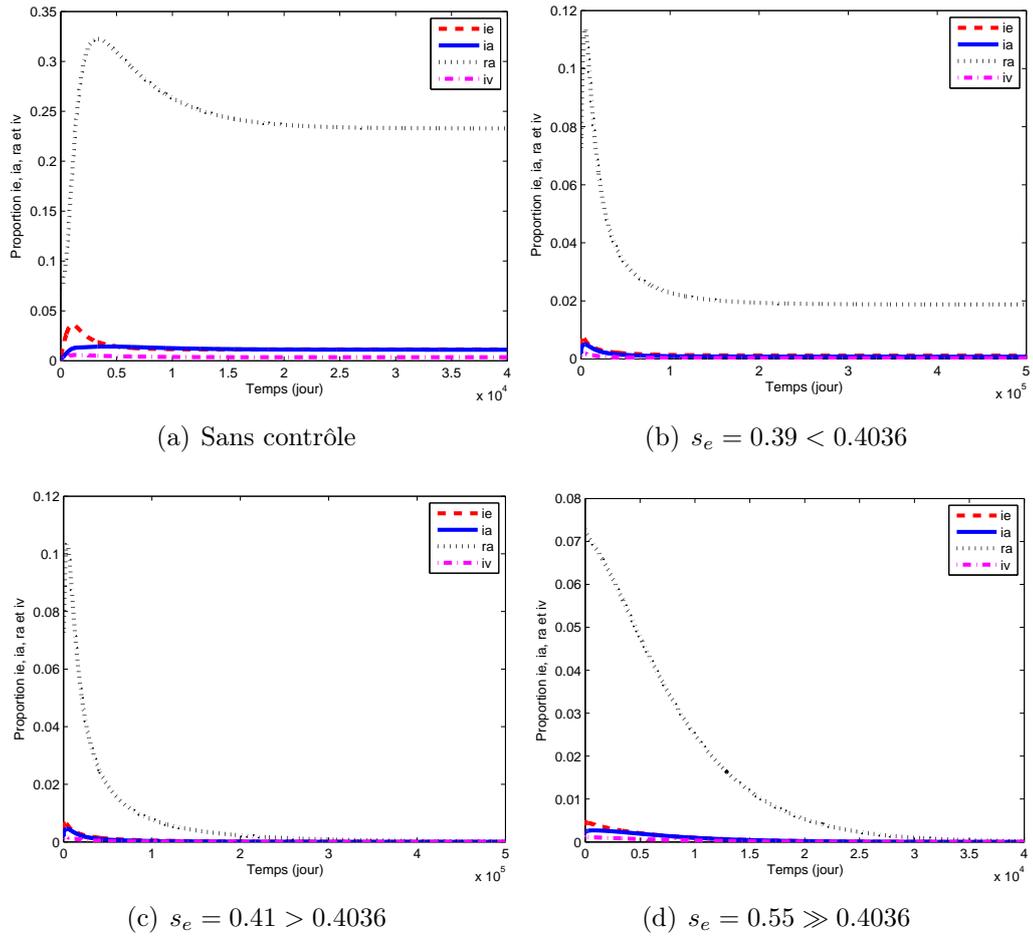


FIG. 5.6 – Une simulation numérique du modèle (2.11). (a) : sans contrôle. Le seuil de contrôle est $1 - 1/T_e = 0.04036$. (b) : contrôle insuffisant. (c) : contrôle légèrement au dessus du seuil. (d) contrôle largement au dessus du seuil.

semble être très difficile puisque $T_v = 8.8494$ et nous devons éliminer constamment 88.70% des moustiques sensibles à la naissance ($1 - 1/T_v = 0.8870$).

En utilisant les données du Tableau 5.1 (Zone 1) excepté $n_e = 0.28$ et $p = 0.1$, on obtient $R_{0e} = 0.9878 < 1$, $R_{0a} = 0.6466 < 1$, mais $R_0 = 1.1806 > 1$, $T_e = 1.6766$, $T_a = 17.18$, $T_v = 1.3937$. Par conséquent la condition (ii) est satisfaite et il est facile de voir que $0 < 1 - 1/T_v < 1/2$. Dans cette zone, la maladie peut être éliminée à travers un seul des trois types d'hôtes spécifiques. Il suffit de protéger soit une proportion des non-immuns sensibles plus grand que 0.4036 ou des semi-immuns sensibles plus grand que 0.9418, ou éliminer une proportion des moustiques plus grand que 0.2825. Ces trois types de contrôle dépendront de la faisabilité et requièrent donc un contrôle optimal.

On décide d'éradiquer la maladie en vaccinant les non-immuns à la naissance. La Figure 5.6(a) montre la dynamique du modèle (2.11) sans contrôle administré. La Figure 5.6(b) montre un contrôle insuffisant. Une proportion $s_e = 0.39 < 0.4036$ des sensibles est protégée. La Figure 5.6(c) montre un contrôle suffisant mais légèrement supérieur au seuil : $s_e = 0.41 > 0.4036$. Par conséquent, il faut une longue période pour éliminer la maladie. La Figure 5.6(d) montre un contrôle largement plus grand que le seuil ($s_e = 0.55 \gg 0.4036$). Dans ce cas la maladie est éliminée sur un temps plus court.

Maintenant, nous utilisons les données du Tableau 5.1 (Zone 1). Dans cette zone, $R_0 = 1.075$, $R_{0e} = 1.0692$ et $R_{0a} = 0.111$. Pour une condition initiale donnée par $s_e = 0.6880$, $e_e = 0.0000$, $e_a = 0.0000$, $i_e = 0.0051$, $i_a = 0.0025$, $r_a = 0.0729$, $e_v = 0.0015$, $i_v = 0.0010$, $N_h = 396$, $N_v = 12000$, la Figure 5.5(b) montre que nous sommes dans une zone de faible transmission où on observe qu'au bout de 100000 jours, les semi-immuns et les non-immuns convergent vers un équilibre endémique : 30% des humains sont semi-immuns et 70% sont non-immuns.

5.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons sélectionné un ensemble raisonnable de données pour notre modèle correspondant à deux zones de transmission : une zone de basse transmission et une zone de haute transmission. Nous avons utilisé ces données pour simuler numériquement le modèle (2.11). Nous avons testé numériquement les résultats théoriques obtenus au Chapitre 3 et 4. Les résultats numériques montrent qu'une bifurcation backward peut se produire dans notre modèle. Nous avons exploré le comportement général du modèle. Il ressort que dans la zone endémique, 82% des humains sont des semi-immuns et 18% des non-immuns. Par contre dans la zone de basse transmission, le modèle montre que 30% des humains sont des semi-immuns et 70% des humains sont non-immuns. Dans le cas où une bifurcation backward s'est produit, on remarque que 55% des humains sont des semi-immunes et 45% sont non-immuns. On a montré numériquement l'effet d'un contrôle de la maladie à travers uniquement la

population des non-immuns dans la cas où $R_{0e}, R_{0a} < 1$ et $R_0 > 1$. On a montré qu'il faut protéger une proportion des non immuns sensibles plus grand que $(1 - 1/T_e)$ pour éliminer la maladie.

Deuxième partie

Modèle de type métapopulation et stratégies de contrôle

Présentation du modèle

Sommaire

6.1	Introduction	67
6.2	Concepts de la théorie des métapopulations	68
6.3	Construction du modèle	69
6.3.1	Patches isolés	69
6.3.2	Patches connectés	73
6.4	Existence locale et globale de solutions	75
6.5	Conclusion	76

6.1 Introduction

Le modèle structuré en statut immunitaire (cf. Chapitre 2-5) n'était pas adapté pour étudier l'impact de l'immigration des immuns sur la propagation spatio-temporelle du paludisme. Pourtant, c'est un modèle qui montre clairement que les semi-immuns représentent 82% des humains vivants dans une zone endémique (voir Figure 5.4(b)) dont 56% des immuns (voir Figure 5.4(a)). Étant donné que les immuns sont légèrement infectieux et ne souffrent pas du paludisme, ils peuvent immigrer (sans contrainte de santé) d'une zone endémique vers une zone non-endémique ou vers une zone sans paludisme (zone où il existe éventuellement des moustiques sensibles). Dans ce chapitre, nous développons un modèle déterministe pour étudier la propagation spatio-temporelle du paludisme par l'intermédiaire de l'immigration des immuns qui constituent un réservoir d'infection. Pour modéliser la dynamique spatio-temporelle du paludisme, nous considérons l'espace comme une variable discrète. Cependant, nous utilisons la théorie des métapopulations décrite par exemple dans [5, 7, 45, 69]. D'une part, nous rappelons que cette théorie est très récente et a été utilisée pour décrire la dynamique spatio-temporelle du paludisme en considérant uniquement la mobilité des moustiques dans [45, 69]. D'autre part, certains auteurs ont tenu compte de l'immigration des humains en utilisant le modèle de Ross-Macdonald comme modèle de base cf. [10, 65]. Non seulement leur modèle ne tient pas compte de l'évolution de la population humaine et de moustiques (car les populations sont supposées constantes) mais ne différencie pas les humains infectieux et immuns. Par conséquent, c'est un modèle

non adapté à l'étude de la propagation spatio-temporelle du paludisme par l'intermédiaire de l'immigration des porteurs sains (immuns). De plus il ne peut pas être utilisé pour prévoir l'évolution du paludisme sur une longue période de temps (puisque que la démographie est négligée). Dans ce présent chapitre, nous commençons par rappeler le concept de la théorie des métapopulations, ensuite, nous terminons par la construction d'un modèle mathématique.

6.2 Concepts de la théorie des métapopulations

Les taches d'habitat (en anglais "habitat patches") sont des zones d'habitat favorables à la vie d'une population donnée. Une métapopulation est un ensemble de populations occupant un réseau de taches d'habitat et connectées les unes des autres par les mouvements d'individus [63]. Le terme "métapopulation" ou "population de population" remonte à Richard Levins (1969,1970) [46, 63] à travers son premier modèle où il décrivait la dynamique des populations d'insectes nuisibles dans les champs. Dans son modèle, une métapopulation est généralement considérée comme un regroupement de petites populations locales occupant un réseau de petites zones d'habitat distribué dans une matrice uniforme d'habitat non exploitable par l'espèce. Des catastrophes locales ou changements démographiques stochastiques peuvent causer la disparition de ces petites populations locales. Une des hypothèses du modèle de Levins est que les taches d'habitat peuvent être occupées ou vacantes. Les modèles plus récents se libèrent de cette hypothèse. Cela a permis de mieux comprendre la variation et la stabilité d'une population locale. Aussi, dans le cadre des processus régionaux, ces modèles plus évolués permettent d'étudier l'impact de la connexion entre les populations locales à travers le processus de dispersion des individus.

De nos jours, il existe différents types de modèles métapopulation cf.[53] :

Modèles patches. Ce sont des modèles où l'environnement est constitué d'un tableau de patches dans deux états possibles : occupé ou vide. Ce type de modèle ignore les attributs des populations locales telle que la densité. Dans la plupart des cas, tous les patches sont supposés être égaux. Ce type de modèle suit dynamiquement la proportion des patches dans chaque état. C'est le cas du modèle de Levins.

Modèles de type métapopulation structuré. Ce sont des modèles qui incluent explicitement la dynamique dans chaque patch (modélisation des variations de la taille de la population locale).

Modèles de type métapopulation spatialement implicite. Ce sont des modèles qui ne tiennent pas compte de la géométrie de l'espace ou la disposition des patches, en supposant qu'ils sont tous uniformément accessibles et connectés.

Modèles de type métapopulation spatialement explicite. Ce sont des modèles qui incluent explicitement l'espace, généralement comme un treillis régulier

de patches. La dispersion est restreinte de sorte que les dynamiques de chaque patch dans le treillis est une fonction de l'état des patches dans son voisinage (e.g cellular automata models).

Modèles de type métapopulation spatialement réaliste. Ces modèles sont spatialement explicites où le treillis des patches caractérise un paysage réel (e.g GIS). Ce treillis préserve la position relative des patches, des zones et d'autres attributs du paysage réel.

Les modèles de type métapopulation spatialement explicite sont devenus très importants dans l'étude de la dynamique spatio-temporelle des maladies transmissibles cf.[5, 7, 45, 69]. Une définition plus pratique concernant les modèles spatialement explicites est donnée dans [4] comme suit :

Définition 1. *Un modèle métapopulation implique des mouvements explicites des individus entre différentes localités.*

Dans le contexte de ce chapitre, une métapopulation est un graphe avec des sommets appelés *patches*. Chaque patch contient un certain nombre de sous-populations reliées par la migration des sous-populations d'un patch à un autre. Chaque sous-population ayant une dynamique explicite dans chaque patch.

6.3 Construction du modèle

6.3.1 Patches isolés

Dans ce paragraphe, on suppose que les patches sont isolés. Afin d'écrire le modèle dans un patch i , $i = 1, \dots, n$, nous adoptons la notation suivante : les indices paires pour représenter les variables humaines et les indices impaires pour représenter les variables moustiques (voir Figure 6.1).

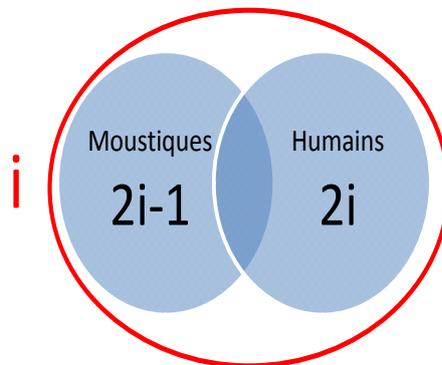


FIG. 6.1 – Interaction entre moustiques et humains dans un patch i , $i = 1, \dots, n$.

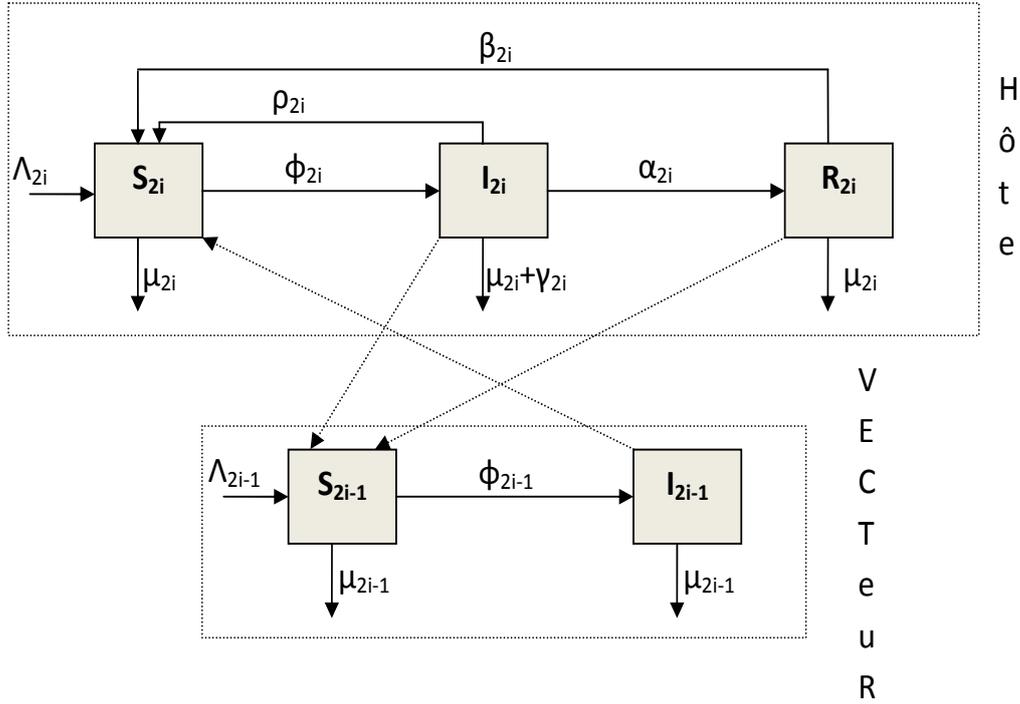


FIG. 6.2 – Schéma mathématique de transmission du paludisme faisant participer l'hôte humain et le vecteur moustique dans un patch i , $i = 1, \dots, n$. Les flèches en pointillés représentent la direction de transmission des humains aux moustiques (à travers la classe des humains infectieux ou des immuns aux moustiques sensibles) ou des moustiques aux humains (à travers les moustiques infectieux aux humains sensibles).

Ceci étant, nous divisons la population humaine en trois sous-classes (voir Figure 6.2) : sensible S_{2i} , infectieux I_{2i} , et immun R_{2i} . Nous notons par

$$N_{2i} = S_{2i}(t) + I_{2i}(t) + R_{2i}(t),$$

la taille totale de la population humaine dans chaque patch i à chaque instant t . Nous divisons la population de moustiques en deux sous-classes : sensible, S_{2i-1} et infectieux, I_{2i-1} . La taille totale de la population de moustiques dans le patch i à chaque instant t est notée par

$$N_{2i-1}(t) = S_{2i-1}(t) + I_{2i-1}(t).$$

Remarque 6.1. La notion de sensible, infectieux, et immun a été donnée dans la Définition 2.1.

Nous noterons par

$$N_h(t) = \sum_{i=1}^n N_{2i}(t) \quad \text{et} \quad N_v(t) = \sum_{i=1}^n N_{2i-1}(t),$$

TAB. 6.1 – Paramètres pour les humains et les moustiques dans chaque patch i , $i = 1, \dots, n$.

Par.	Description biologique
Λ_{2i}	taux de recrutement dans la classe des sensibles
α_{2i}	taux de progression de la classe infectieuse à la classe immun
ρ_{2i}	taux de progression de la classe infectieuse à la classe sensible
β_{2i}	taux de progression de la classe immun à la classe sensible
γ_{2i}	taux de mortalité induite par le paludisme
μ_{2i}	taux de mortalité naturelle

Par.	Description biologique
Λ_{2i-1}	taux de recrutement dans la classe des sensibles
μ_{2i-1}	taux de mortalité naturelle

la taille totale de la population humaine et de moustiques respectivement dans tout le système à chaque instant t .

Pour $i = 1, \dots, n$, nous notons par Φ_{2i} et Φ_{2i-1} la force d'infection des moustiques aux humains et des humains aux moustiques respectivement. Nous supposons que Φ_{2i} et Φ_{2i-1} dépendent des individus dans chaque patch i et non dans un autre patch $j \neq i$. Par conséquent, nous avons

$$\Phi_{2i} := \Phi_{2i}(S_{2i}, S_{2i-1}, I_{2i}, R_{2i}, I_{2i-1}), \quad \text{et} \quad \Phi_{2i-1} := \Phi_{2i-1}(S_{2i}, S_{2i-1}, I_{2i}, R_{2i}, I_{2i-1}).$$

Nous supposons que Φ_{2i} et Φ_{2i-1} vérifient les propriétés (i)–(iii) énoncées ci-dessous.

- (i) $\Phi_{2i} \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}_+^{*2} \times \mathbb{R}_+^3, \mathbb{R}_+)$ et $\Phi_{2i}(S_{2i}, S_{2i-1}, 0, 0, 0) = 0$,
- (ii) $\Phi_{2i-1} \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}_+^{*2} \times \mathbb{R}_+^3, \mathbb{R}_+)$ et $\Phi_{2i-1}(S_{2i}, S_{2i-1}, 0, 0, 0) = 0$,
- (iii) $\frac{\partial \Phi_{2i}}{\partial I_{2i}} \Big|_{(I_{2i}, R_{2i}, I_{2i-1})=0} = \frac{\partial \Phi_{2i}}{\partial R_{2i}} \Big|_{(I_{2i}, R_{2i}, I_{2i-1})=0} = \frac{\partial \Phi_{2i-1}}{\partial I_{2i-1}} \Big|_{(I_{2i}, R_{2i}, I_{2i-1})=0} = 0$.

Les forces d'infections suivantes peuvent être trouvées dans la littérature biologique.

(F1)

$$\Phi_{2i} = \tilde{a}_i \sigma_{2i-1, 2i} \frac{I_{2i-1}}{N_{2i}} \tag{6.1a}$$

$$\Phi_{2i-1} = \tilde{a}_i \left(\sigma_{2i, 2i-1} \frac{I_{2i}}{N_{2i}} + \hat{\sigma}_{2i, 2i-1} \frac{R_{2i}}{N_{2i}} \right). \tag{6.1b}$$

où $\tilde{a}_i, \sigma_{2i-1, 2i}, \sigma_{2i, 2i-1}, \hat{\sigma}_{2i, 2i-1} \in \mathbb{R}_+$. (cf. par exemple [3, 19, 59]).

(F2)

$$\Phi_{2i} = \frac{a_{2i-1}a_{2i}N_{2i-1}}{a_{2i-1}N_{2i-1} + a_{2i}N_{2i}} \cdot \sigma_{2i-1,2i} \frac{I_{2i-1}}{N_{2i-1}} \quad (6.2a)$$

$$\Phi_{2i-1} = \frac{a_{2i-1}a_{2i}N_{2i}}{a_{2i-1}N_{2i-1} + a_{2i}N_{2i}} \cdot \left(\sigma_{2i,2i-1} \frac{I_{2i}}{N_{2i}} + \widehat{\sigma}_{2i,2i-1} \frac{R_{2i}}{N_{2i}} \right). \quad (6.2b)$$

où $a_{2i-1}, a_{2i}, \sigma_{2i-1,2i}, \sigma_{2i,2i-1}, \widehat{\sigma}_{2i,2i-1} \in \mathbb{R}_+$. (cf. [17]).

Il est facile de vérifier que ces forces d'infection ci-dessus vérifient les propriétés (i)-(iii). Dans chaque patch i , les auteurs interprètent les paramètres $\tilde{a}_i, \widehat{\sigma}_{2i,2i-1}, \sigma_{2i-1,2i}, \sigma_{2i,2i-1}, a_{2i}$ et a_{2i-1} comme suit :

$\widehat{\sigma}_{2i,2i-1}$: probabilité qu'une piqûre par un moustique sensible sur un immun transfère l'infection au moustique.

$\sigma_{2i-1,2i}$: probabilité qu'une piqûre par un moustique infectieux sur un humain sensible transfère l'infection à l'humain.

$\sigma_{2i,2i-1}$: probabilité qu'une piqûre par un moustique sensible sur un humain infectieux transfère l'infection au moustique.

a_{2i} : nombre maximum de piqûres qu'un humain peut recevoir par unité de temps.

a_{2i-1} : nombre de fois qu'un moustique voudrait piquer un humain par unité de temps en supposant que l'humain est librement disponible.

\tilde{a}_i : nombre moyen de piqûres que chaque moustique effectue sur les humains par unité de temps.

En faisant un bilan de masse à travers les compartiments dans chaque patch i , $i = 1, \dots, n$, on obtient :

$$\frac{dS_{2i}}{dt} = \Lambda_{2i} + \beta_{2i}R_{2i} + \rho_{2i}I_{2i} - \mu_{2i}S_{2i} - \Phi_{2i}S_{2i}, \quad (6.3a)$$

$$\frac{dI_{2i}}{dt} = \Phi_{2i}S_{2i} - (\alpha_{2i} + \gamma_{2i} + \rho_{2i} + \mu_{2i})I_{2i}, \quad (6.3b)$$

$$\frac{dR_{2i}}{dt} = \alpha_{2i}I_{2i} - (\beta_{2i} + \mu_{2i})R_{2i}, \quad (6.3c)$$

$$\frac{dS_{2i-1}}{dt} = \Lambda_{2i-1} - \mu_{2i-1}S_{2i-1} - \Phi_{2i-1}S_{2i-1}, \quad (6.3d)$$

$$\frac{dI_{2i-1}}{dt} = \Phi_{2i-1}S_{2i-1} - \mu_{2i-1}I_{2i-1}. \quad (6.3e)$$

Les conditions initiales vérifient $S_{2i}(0) > 0, S_{2i-1}(0) > 0$ et $I_{2i}(0) \geq 0, R_{2i}(0) \geq 0$ et $I_{2i-1}(0) \geq 0$ pour tout $i = 1, \dots, n$.

En additionnant les équations (6.3a)-(6.3c) (resp. (6.3d)-(6.3e)), on obtient la dynamique de la population humaine (resp. de moustiques) pour $i = 1, \dots, n$:

$$\frac{dN_{2i}}{dt} = \Lambda_{2i} - \mu_{2i}N_{2i} - \gamma_{2i}I_{2i} \quad (6.4a)$$

$$\frac{dN_{2i-1}}{dt} = \Lambda_{2i-1} - \mu_{2i-1}N_{2i-1}. \quad (6.4b)$$

Remarque 6.2. *On remarque que si les deux populations sont indemnes de la maladie (i.e. $\gamma_{2i} = 0$, $i = 1, \dots, n$), la dynamique des deux populations est à densité indépendante. De nos jours, ce type de dynamique est largement utilisé dans la littérature biologique. En particulier, dans [19], Chiyaka et al. ont utilisé une dynamique similaire pour modéliser la dynamique de la population humaine et de moustiques. Pour toute condition initiale $N_{2i}(0)$, et $N_{2i-1}(0)$, nous avons*

$$N_{2i}(t) = \frac{\Lambda_{2i}}{\mu_{2i}} (1 - e^{-\mu_{2i}t}) + N_{2i}(0)e^{-\mu_{2i}t}$$

et

$$N_{2i-1}(t) = \frac{\Lambda_{2i-1}}{\mu_{2i-1}} (1 - e^{-\mu_{2i-1}t}) + N_{2i-1}(0)e^{-\mu_{2i-1}t}.$$

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

$$N_{2i}(t) \rightarrow \frac{\Lambda_{2i}}{\mu_{2i}} \quad \text{et} \quad N_{2i-1}(t) \rightarrow \frac{\Lambda_{2i-1}}{\mu_{2i-1}}.$$

Remarque 6.3. *Dans chaque patch i , $i = 1, \dots, n$, le modèle 6.3 est une simplification du modèle (2.5) en vue de rendre moins complexe son analyse mathématique. Cela ne change pas l'objectif de notre étude puisque nous nous intéresserons à la mobilité des immuns. Le premier modèle montre que dans une zone endémique les immuns représentent plus 56% des humains (voir Figure 5.4(a)). Des résultats similaires peuvent être trouvés dans [17, 19, 59].*

6.3.2 Patches connectés

Maintenant, on suppose que les humains peuvent se déplacer d'un patch i à un patch j , pour tout $i, j = 1, \dots, n$ voir Figure 6.3. Comme les moustiques ne peuvent explorer que quelques kilomètres dans leur vie, nous négligeons l'immigration des moustiques. Nous supposons que les humains ne changent pas de statut pendant le voyage. Cela signifie que la durée du voyage est très faible par rapport à la période d'incubation. Soit

$$m_{ij}^{\pi}, \quad \pi = S, I, R$$

le taux de voyage constant des humains d'un patch j à un patch i pour tout $i \neq j$. Soit

$$M^{\pi} = [m_{ij}^{\pi}]_{1 \leq i, j \leq n}, \quad \pi = S, I, R$$

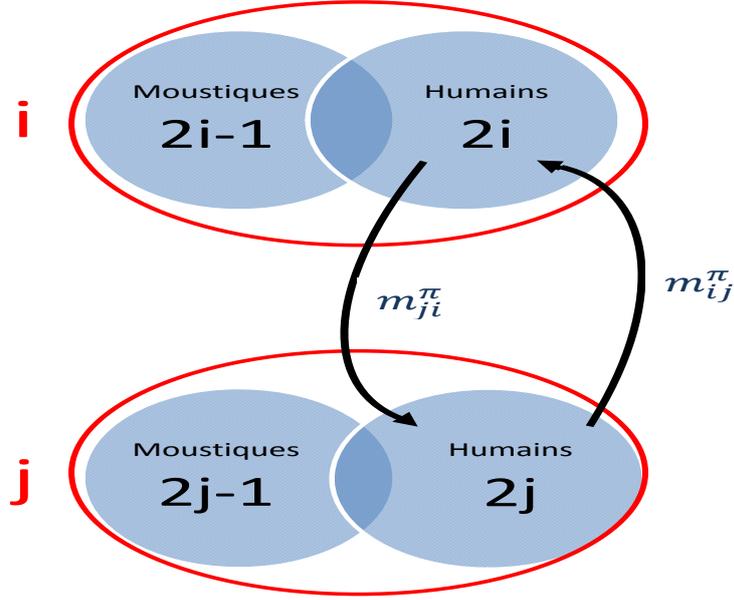


FIG. 6.3 – Interaction entre deux patches i et j où $\pi = S, I, R$.

les matrices de voyage. Nous supposons que les matrices M^π , $\pi = S, R$ sont irréductibles et

$$m_{ii}^\pi = 0, \pi = S, I, R; \quad i = 1, \dots, n.$$

On pourra trouver par exemple dans [5, 7], d'avantage de détails sur la modélisation de ce type de mobilité. Le Tableau (6.1) résume les paramètres utilisés dans le modèle ainsi que leur description biologique. Maintenant nous écrivons le modèle décrivant la propagation spatio-temporelle du paludisme. Pour tout $i = 1, \dots, n$, nous avons

$$\frac{dS_{2i}}{dt} = \Lambda_{2i} + \beta_{2i}R_{2i} + \rho_{2i}I_{2i} - \mu_{2i}S_{2i} - \Phi_{2i}S_{2i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^S S_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^S S_{2i}, \quad (6.5a)$$

$$\frac{dI_{2i}}{dt} = \Phi_{2i}S_{2i} - (\alpha_{2i} + \gamma_{2i} + \rho_{2i} + \mu_{2i})I_{2i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^I I_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^I I_{2i}, \quad (6.5b)$$

$$\frac{dR_{2i}}{dt} = \alpha_{2i}I_{2i} - (\beta_{2i} + \mu_{2i})R_{2i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^R R_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^R R_{2i}, \quad (6.5c)$$

$$\frac{dS_{2i-1}}{dt} = \Lambda_{2i-1} - \mu_{2i-1}S_{2i-1} - \Phi_{2i-1}S_{2i-1}, \quad (6.5d)$$

$$\frac{dI_{2i-1}}{dt} = \Phi_{2i-1}S_{2i-1} - \mu_{2i-1}I_{2i-1}. \quad (6.5e)$$

Dans tout ce qui suivra, nous noterons par $\varepsilon_{2i} = \alpha_{2i} + \gamma_{2i} + \rho_{2i} + \mu_{2i}$ et $\delta_{2i} = \beta_{2i} + \mu_{2i}$ pour simplifier les notations. Les conditions initiales vérifient $S_{2i}(0) > 0$, $S_{2i-1}(0) > 0$ et $I_{2i}(0) \geq 0$, $R_{2i}(0) \geq 0$ et $I_{2i-1}(0) \geq 0$ pour $i = 1, \dots, n$.

En additionnant les équations (6.5a)-(6.5c) (resp. (6.5d)-(6.5e)) on obtient la dynamique de la population humaine (resp. de moustiques) pour $i = 1, \dots, n$:

$$\frac{dN_{2i}}{dt} = \Lambda_{2i} - \mu_{2i}N_{2i} - \gamma_{2i}I_{2i} + \sum_{\pi=S,I,R} \left(\sum_{j=1}^n m_{ij}^{\pi} \pi_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^{\pi} \pi_{2i} \right), \quad (6.6a)$$

$$\frac{dN_{2i-1}}{dt} = \Lambda_{2i-1} - \mu_{2i-1}N_{2i-1}. \quad (6.6b)$$

Remarque 6.4. *Remarquons que les matrices de mobilité que nous avons utilisé ne sont pas appropriées pour décrire le mouvement des humains à courte durée. Par contre elles sont appropriées aux mouvements à longue durée (la migration des humains). La principale différence réside sur le lieu de résidence des individus : dans le cadre de notre modèle, les humains déplacés s'identifient aux humains dans le patch d'arrivée. Mais dans le cas des mouvements à courte durée où les humains peuvent se déplacer entre des patches, un modèle approprié est d'identifier les humains déplacés par le patch dans lequel ils sont nés (cf. [4, 5, 7]).*

6.4 Existence locale et globale de solutions

Soit $\Omega = \mathbb{R}_+^{*2n} \times \mathbb{R}_+^{3n}$ et nous notons $(S, I)^T$ un point de Ω où $S = (S_2, S_1, \dots, S_{2n}, S_{2n-1})$ et $I = (I_2, R_2, I_1, \dots, I_{2n}, R_{2n}, I_{2n-1})$. Ainsi, nous réécrivons le système (6.5) sous une forme compacte suivante :

$$dS/dt = \Psi_1(S, I), \quad (6.7a)$$

$$dI/dt = \Psi_2(S, I). \quad (6.7b)$$

Maintenant, nous obtenons aisément le résultat suivant qui garantira l'existence globale de solutions pour le modèle (6.5).

Théorème 6.1. *Pour chaque condition initiale $(S(0), I(0))$ dans Ω . Le système (6.5) possède une unique solution $(S(t), I(t))$ qui reste dans Ω . De plus, la taille totale de la population humaine, $N_h(t)$ (resp. de moustiques, $N_v(t)$) est bornée pour tout temps $t \geq 0$.*

Démonstration. L'existence locale ainsi que l'unicité des solutions découlent directement de la régularité de la fonction $\Psi := (\Psi_1, \Psi_2)$ qui est de classe C^1 dans Ω . Il est facile de voir que $\Psi_1(0, I) > 0$ et $\Psi_2(S, 0) \geq 0$. Par conséquent, Ω est positivement invariant pour le semi-flot engendré par Ψ . Nous montrons maintenant que les solutions sont bornées. A partir de l'équation (6.6a),

$$dN_h/dt = \sum_{i=1}^n (\Lambda_{2i} - \mu_{2i}N_{2i} - \gamma_{2i}I_{2i}) + \sum_{i=1}^n \left[\sum_{\pi=S,I,R} \left(\sum_{j=1}^n m_{ij}^{\pi} \pi_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^{\pi} \pi_{2i} \right) \right]$$

De simples calculs montrent que l'expression suivante :

$$\sum_{i=1}^n \left[\sum_{\pi=S,I,R} \left(\sum_{j=1}^n m_{ij}^{\pi} \pi_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^{\pi} \pi_{2i} \right) \right] = 0.$$

Comme $I_{2i} < N_{2i}$, alors

$$\sum_{i=1}^n \Lambda_{2i} - \sum_{i=1}^n (\mu_{2i} + \gamma_{2i}) N_{2i} \leq dN_h/dt \leq \sum_{i=1}^n \Lambda_{2i} - \sum_{i=1}^n \mu_{2i} N_{2i}.$$

Il suit

$$\sum_{i=1}^n \Lambda_{2i} - \max_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i} + \gamma_{2i} \} N_h \leq dN_h/dt \leq \sum_{i=1}^n \Lambda_{2i} - \min_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i} \} N_h.$$

Nous pouvons conclure que pour tout $t \geq 0$,

$$\min \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{2i}}{\max_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i} + \gamma_{2i} \}}, N_h(0) \right\} \leq N_h(t) \leq \max \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{2i}}{\max_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i} \}}, N_h(0) \right\}.$$

En raisonnant de la même façon que précédemment, nous montrons à partir de l'équation (6.6b) que

$$\sum_{i=1}^n \Lambda_{2i-1} - \max_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i-1} \} N_v \leq dN_v/dt \leq \sum_{i=1}^n \Lambda_{2i-1} - \min_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i-1} \} N_v$$

et que pour tout $t \geq 0$,

$$\min \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{2i-1}}{\max_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i-1} \}}, N_v(0) \right\} \leq N_v(t) \leq \max \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n \Lambda_{2i-1}}{\min_{1 \leq i \leq n} \{ \mu_{2i-1} \}}, N_v(0) \right\}.$$

Ceci termine la démonstration du Théorème 6.1. □

6.5 Conclusion

Nous avons développé un modèle mathématique déterministe de type métapopulation pour décrire la propagation spatiale du paludisme. Nous avons subdivisé l'espace en n régions géographiques appelées patches. Ensuite nous avons modélisé dans chaque patch la dynamique de transmission du paludisme entre les humains et les moustiques. La dynamique de transmission du paludisme entre tous ces patches a été modélisée en supposant uniquement le voyage des humains et non des moustiques. Nous avons terminé ce chapitre en établissant que le modèle ainsi développé était bien posé du point de vue mathématique et épidémiologique.

Analyse mathématique

Sommaire

7.1	Introduction	77
7.2	État d'équilibre sans maladie	77
7.3	Nombre de reproduction R_0	78
7.3.1	Cas général : n patches connectés	78
7.3.2	Stabilité de l'équilibre sans maladie	80
7.3.3	Structure de l'opérateur de la prochaine génération	81
7.3.4	Cas particuliers	84
7.4	Equilibre endémique et analyse de la bifurcation à $R_0 = 1$	86
7.4.1	Cas de n patches non connectés	86
7.4.2	Cas de n patches connectés	90
7.5	Conclusion	91

7.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous allons dans un premier temps montrer que le modèle (6.5) formulé au chapitre précédent admet un unique état d'équilibre sans maladie. Ensuite, nous allons étudier la stabilité de cet état d'équilibre. Nous terminerons ce chapitre en étudiant l'existence d'équilibres endémiques.

7.2 État d'équilibre sans maladie

Nous rappelons qu'un état d'équilibre sans maladie est une solution stationnaire du système (6.5) dans laquelle il n'y a pas de maladie dans tous les patches. Cela correspond à une solution du système $\Psi_1(S, 0) = \Psi_2(S, 0) = 0$. Si nous notons par

$$\begin{aligned}
 S_h^* &= (S_2^*, S_4^*, \dots, S_{2n}^*)^T, & S_v^* &= (S_1^*, S_3^*, \dots, S_{2n-1}^*)^T, \\
 \Lambda_h &= (\Lambda_2, \Lambda_4, \dots, \Lambda_{2n})^T, & \Lambda_v &= (\Lambda_1, \Lambda_3, \dots, \Lambda_{2n-1})^T, \\
 G_h &= \text{diag}\left(\sum_{j=1}^n m_{ji}^S + \mu_{2i}\right) - M^S, & G_v &= \text{diag}(\mu_{2i-1}), \quad i = 1 \dots n,
 \end{aligned}$$

nous pouvons énoncer ce résultat suivant :

Théorème 7.1. *Le système (6.5) 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 $S_v^* = G_v^{-1}\Lambda_v$ et $S_h^* = G_h^{-1}\Lambda_h$.*

Démonstration. Soit $(S^*, 0)$ un équilibre sans maladie pour le modèle (6.5). $(S^*, 0)$ vérifie l'équation d'équilibre $\Psi_1(S^*, 0) = \Psi_2(S^*, 0) = 0$ à partir de l'équation (7.8). Par conséquent, nous obtenons le système d'équations suivant $\Lambda_{2i} - \mu_{2i}S_{2i}^* + \sum_{j=1}^n m_{ij}^S S_{2j}^* - \sum_{j=1}^n m_{ji}^S S_{2i}^* = 0$ et $\Lambda_{2i-1} - \mu_{2i-1}S_{2i-1}^* = 0$, $i = 1, \dots, n$. Nous réécrivons le système ci-dessus sous une forme compacte

$$\Lambda_h - G_h S_h^* = 0, \quad (7.1a)$$

$$\Lambda_v - G_v S_v^* = 0. \quad (7.1b)$$

En résolvant l'équation (7.1b), nous obtenons

$$S_v^* = G_v^{-1}\Lambda_v = (\Lambda_1/\mu_1, \Lambda_3/\mu_3, \dots, \Lambda_{2n-1}/\mu_{2n-1}) > 0$$

car $\mu_{2i-1}, \Lambda_{2i-1} > 0$ pour tout $i = 1, \dots, n$. Il reste à résoudre l'équation (7.1a). Pour cela, nous commençons à rappeler que la matrice M^S est supposée être irréductible. Observons que G_h a ses éléments hors diagonale négatifs et la somme de chacune de ses colonnes est strictement positive (la colonne j a pour somme $\mu_{2j} > 0$, $j = 1, \dots, n$). On déduit que G_h est une M -matrice non singulière cf. Théorème A.1. Ainsi, puisque $\Lambda_h > 0$, à partir des résultats sur la théorie des M -matrices énoncés dans [15, Chap. 6, Theorem 2.7], $G_h^{-1} > 0$. D'où $G_h^{-1}\Lambda_h > 0$. Par suite, il existe une unique solution pour l'équation (7.1a) donnée par $S_h^* = G_h^{-1}\Lambda_h$. On peut maintenant conclure qu'il existe un unique état d'équilibre sans maladie $(S^*, 0)$ dans Ω pour le système (6.5). \square

7.3 Nombre de reproduction R_0

7.3.1 Cas général : n patches connectés

Dans ce paragraphe, nous utilisons la méthode décrite dans [72] et présentée en annexe A.2 pour calculer R_0 . Nous rappelons que la variable infectée I vérifie $dI/dt = \Psi_2(S, I)$ à partir de l'équation (7.8b). Pour un S donné, nous réécrivons Ψ_2 sous la forme $\Psi_2(S, I) = \mathcal{F}(I) - \mathcal{V}(I)$ où $\mathcal{F}(I)$ est la fonction traduisant l'entrée de nouvelle infection dans le système et $\mathcal{V}(I)$ est la fonction traduisant toutes les sorties (mort ou guérison). Soit $F = D\mathcal{F}|_{(S^*, 0)}$ (resp. $V = D\mathcal{V}|_{(S^*, 0)}$) la matrice jacobienne de $\mathcal{V}(I)$ (resp. $\mathcal{F}(I)$) évaluée au point d'équilibre sans maladie, $(S^*, 0)$. Ici, nous avons posé

$$\mathcal{F} = (\Phi_2 S_2, 0, \Phi_1 S_1, \dots, \Phi_{2n} S_{2n}, 0, \Phi_{2n-1} S_{2n-1})^T$$

et

$$\mathcal{V} = - \begin{bmatrix} -\varepsilon_2 I_2 + \sum_{j=1}^n m_{1j}^I I_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{j1}^I I_2 \\ \alpha_2 I_2 - \delta_2 R_2 + \sum_{j=1}^n m_{1j}^R R_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{j1}^R R_2 \\ -\mu_1 I_1 \\ \vdots \\ -\varepsilon_{2n} I_{2n} + \sum_{j=1}^n m_{nj}^I I_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{jn}^I I_{2n} \\ \alpha_{2n} I_{2n} - \delta_{2n} R_{2n} + \sum_{j=1}^n m_{nj}^R R_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{jn}^R R_{2n} \\ -\mu_{2n-1} I_{2n-1} \end{bmatrix}.$$

Nous pouvons facilement vérifier que les fonctions \mathcal{F} et \mathcal{V} définies ci-dessus vérifient les hypothèses (A1)-(A5) décrites en Annexe A.2. Suivant [72], la matrice FV^{-1} est bien définie et se nomme matrice de la prochaine génération.

Rappelons que $\Phi_{2i} := \Phi_{2i}(S_{2i}, S_{2i-1}, I_{2i}, R_{2i}, I_{2i-1})$ et $\Phi_{2i-1} := \Phi_{2i-1}(S_{2i}, S_{2i-1}, I_{2i}, R_{2i}, I_{2i-1})$. Ce qui implique

$$\partial\Phi_{2i}/\partial I_{2j} = \partial\Phi_{2i}/\partial R_{2j} = \partial\Phi_{2i}/\partial I_{2j-1} = 0 \quad \text{si } j \neq i$$

et

$$\partial\Phi_{2i-1}/\partial I_{2j} = \partial\Phi_{2i-1}/\partial R_{2j} = \partial\Phi_{2i-1}/\partial I_{2j-1} = 0 \quad \text{si } j \neq i.$$

Maintenant, nous adoptons la notation suivante :

$$\Phi_{2i}^{I_{2i-1}} = \frac{\partial\Phi_{2i}}{\partial I_{2i-1}} \Big|_{(S^*, 0)},$$

$$\Phi_{2i-1}^{I_{2i}} = \frac{\partial\Phi_{2i-1}}{\partial I_{2i}} \Big|_{(S^*, 0)}$$

et

$$\Phi_{2i-1}^{R_{2i}} = \frac{\partial\Phi_{2i-1}}{\partial R_{2i}} \Big|_{(S^*, 0)}.$$

Les calculs montrent que les matrices F et V sont des $3n \times 3n$ matrices que nous réécrivons par block sous la forme d'une $n \times n$ matrice de 3×3 sous-matrices comme suit :

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

$$F_{ii} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \Phi_{2i}^{I_{2i-1}} S_{2i}^* \\ 0 & 0 & 0 \\ \Phi_{2i-1}^{I_{2i}} S_{2i-1}^* & \Phi_{2i-1}^{R_{2i}} S_{2i-1}^* & 0 \end{bmatrix}$$

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

$$V_{ij} = \begin{bmatrix} -m_{ij}^I & 0 & 0 \\ 0 & -m_{ij}^R & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{si } i \neq j \quad \text{et}$$

$$V_{ii} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{2i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^I & 0 & 0 \\ -\alpha_{2i} & \delta_{2i} + \sum_{j=1}^n m_{ji}^R & 0 \\ 0 & 0 & \mu_{2i-1} \end{bmatrix}.$$

Rappelons que R_0 est défini par le rayon spectral de la matrice FV^{-1} (cf. Annexe A.2).

7.3.2 Stabilité de l'équilibre sans maladie

La stabilité locale de l'équilibre sans maladie $(S^*, 0)$ est gouvernée par le nombre de reproduction R_0 .

Théorème 7.2. *Si $R_0 < 1$ alors le point, $(S^*, 0)$ est localement asymptotiquement stable tandis que pour $R_0 > 1$ il est instable.*

La preuve de ce théorème découle directement du théorème énoncé dans [72, Theorem 2]. En effet les matrices F et V sont définies de sorte que toutes les valeurs propres de la matrice $F - V$ ont des parties réelles négatives lorsque $R_0 < 1$.

La stabilité globale de la DFE, $(S^*, 0)$, est reliée aux propriétés des forces d'infection. Le théorème suivant donne une condition suffisante pour que l'équilibre sans maladie soit globalement asymptotiquement stable.

Théorème 7.3. *Supposons que pour tout $i, i = 1, \dots, n$, les inégalités suivantes soient satisfaites :*

$$\Phi_{2i} S_{2i} \leq \Phi_{2i}^{I_{2i-1}} N_{2i}^* I_{2i} \quad (7.2a)$$

$$\Phi_{2i-1} S_{2i-1} \leq \Phi_{2i-1}^{I_{2i}} N_{2i-1}^* I_{2i} + \Phi_{2i-1}^{R_{2i}} N_{2i-1}^* R_{2i}. \quad (7.2b)$$

Si $R_0 < 1$, alors le point d'équilibre sans maladie, $(S^, 0)$ pour le modèle (6.5) est globalement asymptotiquement stable et instable pour $R_0 > 1$.*

Démonstration. Supposons que les forces d'infection Φ_{2i} et Φ_{2i-1} vérifient l'équation (7.2), pour tout $i, i = 1, \dots, n$. Par conséquent à partir de l'équation (6.5b)-(6.5c) et (6.5e), l'inégalité suivante est satisfaite

$$\frac{dI_{2i}}{dt} \leq \Phi_{2i}^{I_{2i-1}} N_{2i}^* I_{2i} - (\alpha_{2i} + \gamma_{2i} + \rho_{2i} + \mu_{2i}) I_{2i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^I I_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^I I_{2i}, \quad (7.3a)$$

$$\frac{dR_{2i}}{dt} \leq \alpha_{2i} I_{2i} - (\beta_{2i} + \mu_{2i}) R_{2i} + \sum_{j=1}^n m_{ij}^R R_{2j} - \sum_{j=1}^n m_{ji}^R R_{2i}, \quad (7.3b)$$

$$\frac{dI_{2i-1}}{dt} \leq \Phi_{2i-1}^{I_{2i}} N_{2i-1}^* I_{2i} + \Phi_{2i-1}^{R_{2i}} N_{2i-1}^* R_{2i} - \mu_{2i-1} I_{2i-1}. \quad (7.3c)$$

Lorsque $R_0 < 1$, nous montrerons que le vecteur $I(t) := (I_2, R_2, I_1, \dots, I_{2n}, R_{2n}, I_{2n})^T \rightarrow 0$ lorsque $t \rightarrow \infty$. Pour cela, nous utilisons le principe de comparaison. Remarquons que l'inégalité 7.3 peut se réécrire sous une forme compacte $dI/dt \leq (F - V)I$ où F et V sont définies dans le paragraphe précédent. Le système de comparaison est $dy/dt = (F - V)y$ avec pour condition initiale $y(0) = I(0)$. A partir du résultat dans [72, Theorem 2], toutes les valeurs propres de $F - V$ ont des parties réelles négatives lorsque $R_0 < 1$. Il suit, $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = 0$. Par comparaison, $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$. \square

Le corollaire immédiat de ce théorème ci-dessus est que si nous utilisons les forces d'infection **(F1)** et **(F2)** définies dans le chapitre précédent section 6.3, il suffit que la mortalité induite γ_{2i} soit nulle pour $i = 1, \dots, n$, pour que l'inégalité (7.2) soit satisfaite. Mais pour $\gamma_{2i} \neq 0$, $i = 1, \dots, n$, le point $(S^*, 0)$, n'est pas toujours globalement asymptotiquement stable et une bifurcation backward peut se produire même dans le cas d'un seul patch (voir la section 7.4).

7.3.3 Structure de l'opérateur de la prochaine génération

Nous savons que l'élément (l, s) de FV^{-1} est interprété comme étant le nombre de nouvelles infections dans le compartiment l généré par un seul moustique ou humain infecté premièrement introduit dans le compartiment s voir [72] ou Annexe A.2. Maintenant, nous simplifions les notations en posant

$$K := FV^{-1}$$

et nous notons par (K_{ij}) le bloc (i, j) de taille 3×3 de la matrice K . Cela signifie que pour $1 \leq i, j \leq n$,

$$K_{i,j} = \begin{bmatrix} (I_{2i} \leftrightarrow I_{2j}) & (I_{2i} \leftrightarrow R_{2j}) & (I_{2i} \leftrightarrow I_{2j-1}) \\ (R_{2i} \leftrightarrow I_{2j}) & (R_{2i} \leftrightarrow R_{2j}) & (R_{2i} \leftrightarrow I_{2j-1}) \\ (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2j}) & (I_{2i-1} \leftrightarrow R_{2j}) & (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2j-1}) \end{bmatrix}$$

où la notation $Y \leftrightarrow X$ indique que les individus du compartiment X infectent les individus venant du compartiment Y . La matrice $K_{i,j}$ décrit la *prochaine génération* de l'infection des moustiques et des humains dans le patch i produit par les moustiques et les humains dans le patch j .

Pour obtenir explicitement K , il suffit de connaître l'inverse de la matrice V qui est d'ordre $3n$. Mais nous n'avons pas une expression explicite de cette matrice. Connaître la structure de K serait très utile puisqu'elle nous permettra de mieux comprendre comment l'infection se propage. Le résultat suivant nous donne sa structure.

Théorème 7.4. *Les éléments de la matrice de la prochaine génération K prennent la forme suivante, pour $i, j = 1, \dots, n$,*

$$K_{i,j} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2j}) & (I_{2i-1} \leftrightarrow R_{2j}) & 0 \end{bmatrix} \text{ si } i \neq j, \quad (7.4a)$$

$$K_{i,i} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & (I_{2i} \leftrightarrow I_{2i-1}) \\ 0 & 0 & 0 \\ (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2i}) & (I_{2i-1} \leftrightarrow R_{2i}) & 0 \end{bmatrix}. \quad (7.4b)$$

Pour démontrer ce théorème, nous avons besoin de définir les ensembles suivants : Soient \mathcal{J} et \mathcal{H} des matrices de $\mathcal{M}_3(\mathbb{R})$ définies par

$$J(a, b, c, d) = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ b & c & 0 \\ 0 & 0 & d \end{bmatrix}, (a, b, c, d) \in \mathbb{R}^4$$

et

$$H(a, b, c) = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ b & c & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, (a, b, c) \in \mathbb{R}^3.$$

Les ensembles \mathcal{J} et \mathcal{H} vérifient les propriétés suivantes :

(P1) $\mathbb{I}_3 = J(1, 0, 1, 1) \in \mathcal{J}$.

(P2) Les ensembles \mathcal{J} et \mathcal{H} sont stables par addition et par multiplication.

(P3) Pour tout $(J, H) \in \mathcal{J} \times \mathcal{H}$, $J \cdot H = H \cdot J \in \mathcal{H}$, $J + H \in \mathcal{J}$.

Les propriétés **(P2)**-**(P3)** sont obtenues par de simples calculs.

Nous posons

$$\mathcal{G} = \{G \in \mathcal{M}_{3n}(\mathbb{R}) : G_{ls} \in \mathcal{H} \text{ si } l \neq s \text{ et } G_{ll} \in \mathcal{J}\}, \quad (7.5a)$$

$$U(\mathcal{G}) = \mathcal{G} \cap GL_{3n}(\mathbb{R}). \quad (7.5b)$$

Nous pouvons énoncer le résultat suivant :

Lemme 7.1. *L'ensemble \mathcal{G} forme un 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 inversible $GL_{3n}(\mathbb{R})$.*

Démonstration. La deuxième assertion suit directement à partir de la première. Par conséquent, nous montrons seulement la première. Il est facile de voir que $\mathbb{I}_{3n} \in \mathcal{G}$ à partir de la propriété **(P1)** et \mathcal{G} est stable par combinaison linéaire en utilisant les propriétés **(P2)**-**(P3)**. Finalement, il reste à vérifier que le produit de deux éléments de \mathcal{G} est aussi un élément de \mathcal{G} . Soit $A = (A_{ls})_{1 \leq l, s \leq n}$ et $B = (B_{ls})_{1 \leq l, s \leq n}$ deux éléments

de \mathcal{G} i.e. $A_{ls}, B_{ls} \in \mathcal{H}$ pour tout $l \neq s$ et $A_{ll}, B_{ll} \in \mathcal{J}$. Soit $C = (C_{ls})_{1 \leq l, s \leq n}$ le produit des matrices A et B . Vérifions que la matrice C est un élément de \mathcal{G} .

Premièrement, nous montrons que pour tout $l = 1, \dots, n$, $C_{ll} \in \mathcal{K}$. Par définition, pour tout l, s , $C_{ls} = \sum_{k=1}^n A_{lk} \cdot B_{ks}$. Par conséquent $C_{ll} = \sum_{k=1, k \neq l}^n A_{lk} \cdot B_{kl} + A_{ll} \cdot B_{ll}$. Il est clair que pour $k \neq l$, $A_{lk}, B_{kl} \in \mathcal{H}$. De plus, en utilisant la propriété **(P2)**, $A_{lk} \cdot B_{kl} \in \mathcal{H}$ et $\sum_{k=1, k \neq l}^n A_{lk} \cdot B_{kl} \in \mathcal{H}$. Comme $A_{ll}, B_{ll} \in \mathcal{J}$, alors $A_{ll} \cdot B_{ll} \in \mathcal{J}$. Il suit $C_{ll} \in \mathcal{J}$ à partir de la propriété **(P3)**.

Maintenant, pour tout $l \neq s$, nous montrons que $C_{ls} = \sum_{k=1}^n A_{lk} \cdot B_{ks} \in \mathcal{H}$. Si $k = l$, (resp. $k = s$) alors $A_{ll} \cdot B_{ls} \in \mathcal{H}$ (resp. $A_{ls} \cdot B_{ss} \in \mathcal{H}$) utilisant la propriété **(P3)**. Si $k \neq s$ et $k \neq l$ alors $A_{lk} \cdot B_{ks} \in \mathcal{H}$ à partir de la propriété **(P2)**. On conclut que $C_{ls} \in \mathcal{H}$ pour tout $l \neq s$. □

Maintenant nous pouvons démontrer le Théorème 7.1 en utilisant le Lemme 7.1.

Démonstration. Nous commençons par rappeler que la matrice de la prochaine génération est définie par $K := FV^{-1}$. Remarquons que la matrice V est un élément de $U(\mathcal{G})$. Il suit, l'inverse V^{-1} reste dans l'ensemble $U(\mathcal{G})$ à partir du Lemme 7.1. Nous pouvons conclure la preuve du Théorème 7.1 par de simples calculs du produit FV^{-1} . □

Le résultat du Théorème 7.1 était prévisible. En effet, dans un patch donné, les infections secondaires ne peuvent pas survenir à partir d'une transmission directe de l'infection entre humains ou entre moustiques. Elles découlent uniquement à partir de la transmission humain-moustique ou moustique-humain, aussi bien que la transmission inter-patch entre humain et moustique lorsque les humains infectieux et immuns voyagent.

Corollaire 7.1. *Soit \mathbb{K} une $n \times n$ matrice par block de 2×2 matrice dont ses éléments sont extraits des éléments de la matrice K , définie pour $i, j = 1, \dots, n$ par :*

$$\mathbb{K}_{i,j} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2j}) & 0 \end{bmatrix} si \quad i \neq j, \quad (7.6a)$$

$$\mathbb{K}_{i,i} = \begin{bmatrix} 0 & (I_{2i} \leftrightarrow I_{2i-1}) \\ (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2i}) & 0 \end{bmatrix}. \quad (7.6b)$$

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

$$P_K(\lambda) = (-\lambda)^n P_{\mathbb{K}}(\lambda) \quad (7.7)$$

La démonstration de ce corollaire découle de la multilinéarité du déterminant. Nous pouvons facilement montrer que

$$\det(K - \lambda \mathbb{I}_{3n}) = (-1)^{2n^2} (-\lambda)^n \det(\mathbb{K} - \lambda \mathbb{I}_{2n}) = (-\lambda)^n P_{\mathbb{K}}(\lambda)$$

pour tout $n \geq 1$.

Le Corollaire 7.1 montre que les valeurs propres non-nulles de la matrice de la prochaine génération K sont égales à celles de la matrice \mathbb{K} . Par conséquent ces deux matrices ont le même rayon spectrale. Pour définir R_0 , nous utilisons la matrice \mathbb{K} à la place de la matrice K et plus précisément $R_0 = \rho(\mathbb{K})$.

Maintenant, pour simplifier les notations, nous posons pour $1 \leq i, j \leq n$,

$$k_{2j,2i-1} = (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2j}), \quad (7.8a)$$

$$k_{2i,2i-1} = (I_{2i-1} \leftrightarrow I_{2i}), \quad (7.8b)$$

$$k_{2i-1,2i} = (I_{2i} \leftrightarrow I_{2i-1}). \quad (7.8c)$$

Chaque élément de \mathbb{K} a une interprétation épidémiologique. Remarquons que notre modèle considère $2n$ types d'hôtes où il existe dans chaque patch i , deux types d'hôtes : humains indicés par $2i$ et les moustiques indicés par $2i - 1$ pour $i = 1, \dots, n$. Les éléments k_{rs} de \mathbb{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 sensible.

7.3.4 Cas particuliers

7.3.4.1 Patches isolés

On suppose que les patches sont isolés les uns des autres dans ce paragraphe. A partir du Théorème 7.1, on obtient

$$S_v^* = \left(\frac{\Lambda_1}{\mu_1}, \dots, \frac{\Lambda_{2n-1}}{\mu_{2n-1}} \right) \quad \text{et} \quad S_h^* = \left(\frac{\Lambda_2}{\mu_2}, \dots, \frac{\Lambda_{2n}}{\mu_{2n}} \right).$$

Si nous notons par R_{0i} le nombre de reproduction dans chaque patch i , alors

$$R_{0i} = \sqrt{k_{2i-1,2i} k_{2i,2i-1}}, \quad (7.9)$$

où l'on a posé

$$k_{2i-1,2i} = \Phi_{2i}^{I_{2i-1}} \frac{\Lambda_{2i}}{\mu_{2i}} \frac{1}{\mu_{2i-1}}, \quad (7.10a)$$

$$k_{2i,2i-1} = \Phi_{2i-1}^{I_{2i}} \frac{\Lambda_{2i-1}}{\mu_{2i-1}} \frac{1}{\varepsilon_{2i}} + \Phi_{2i-1}^{R_{2i}} \frac{\Lambda_{2i-1}}{\mu_{2i-1}} \frac{\alpha_{2i}}{\varepsilon_{2i}} \frac{1}{\delta_{2i}}. \quad (7.10b)$$

Par conséquent, pour le système complet, on obtient que R_0 est défini par :

$$R_0 = \max_{1 \leq i \leq n} R_{0i}. \quad (7.11)$$

Ce résultat ne signifie pas que la maladie devient persistante dans tous les patches lorsque $R_0 > 1$. Puisque les patches sont déconnectés, le comportement dans un patch donné est déterminé par la valeur du nombre de reproduction R_{0i} dans ce patch. En fait pour obtenir un équilibre sans maladie instable dans le sens classique, on a besoin que $\min_{1 \leq i \leq n} R_{0i} > 1$. D'autre part, si $R_0 < 1$, alors tous les patches sont sans maladies.

7.3.4.2 Deux patches connectés

Dans ce paragraphe, nous considérons que le système se réduit à deux patches, connectés par la migration des humains. Nous évaluons la matrice de la prochaine génération \mathbb{K} comme suit :

$$\mathbb{K} = \begin{bmatrix} 0 & k_{12} & 0 & 0 \\ k_{21} & 0 & k_{23} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{34} \\ k_{41} & 0 & k_{43} & 0 \end{bmatrix}.$$

Par conséquent,

$$R_0 = \sqrt{\frac{1}{2}(k_{21}k_{12} + k_{43}k_{34} + \sqrt{(k_{21}k_{12} - k_{43}k_{34})^2 + 4k_{41}k_{12}k_{23}k_{34}})} \quad (7.12)$$

où

$$\begin{aligned} k_{12} &= \frac{\Phi_2^{I_1}}{\mu_1} S_2^*, \\ k_{21} &= \frac{\Phi_1^{I_2} S_1^* (\varepsilon_4 + m_{12}^I)}{\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2} + \frac{\Phi_1^{R_2} S_1^* [\alpha_2 (\varepsilon_4 \delta_4 + m_{12}^I \delta_4 + m_{12}^R \varepsilon_4 + m_{12}^R m_{12}^I) + m_{12}^R m_{21}^I \alpha_4]}{(\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2) (\delta_4 \delta_2 + \delta_4 m_{21}^R + m_{12}^R \delta_2)}, \\ k_{23} &= \frac{\Phi_1^{I_2} S_1^* m_{12}^I}{\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2} + \frac{\Phi_1^{R_2} S_1^* (\alpha_2 m_{12}^I \delta_4 + m_{12}^R \alpha_4 \varepsilon_2 + m_{12}^R m_{21}^I \alpha_4 + m_{12}^R \alpha_2 m_{12}^I)}{(\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2) (\delta_4 \delta_2 + \delta_4 m_{21}^R + m_{12}^R \delta_2)}, \\ k_{41} &= \frac{\Phi_3^{I_4} S_3^* m_{21}^I}{\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2} + \frac{\Phi_3^{R_4} S_3^* (m_{21}^R \alpha_2 \varepsilon_4 + m_{21}^R \alpha_2 m_{12}^I + m_{21}^I \alpha_4 \delta_2 + \alpha_4 m_{21}^I m_{21}^R)}{(\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2) (\delta_4 \delta_2 + \delta_4 m_{21}^R + m_{12}^R \delta_2)}, \\ k_{34} &= \frac{\Phi_4^{I_3}}{\mu_3} S_4^*, \\ k_{43} &= \frac{\Phi_3^{I_4} S_3^* (\varepsilon_2 + m_{21}^I)}{\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2} + \frac{\Phi_3^{R_4} S_3^* [\alpha_4 (\delta_2 \varepsilon_2 + m_{21}^I \delta_2 + m_{21}^R \varepsilon_2 + m_{21}^I m_{21}^R) + m_{21}^R m_{12}^I \alpha_2]}{(\varepsilon_4 \varepsilon_2 + \varepsilon_4 m_{21}^I + m_{12}^I \varepsilon_2) (\delta_4 \delta_2 + \delta_4 m_{21}^R + m_{12}^R \delta_2)}. \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} S_1^* &= \frac{\Lambda_1}{\mu_1}, \quad S_3^* = \frac{\Lambda_3}{\mu_3}, \\ S_2^* &= \frac{\mu_4 \Lambda_2 + (\Lambda_4 + \Lambda_2) m_{12}^S}{\mu_2 \mu_4 + \mu_2 m_{12}^S + \mu_4 m_{21}^S} \quad \text{et} \quad S_4^* = \frac{\mu_2 \Lambda_4 + (\Lambda_4 + \Lambda_2) m_{21}^S}{\mu_2 \mu_4 + \mu_2 m_{12}^S + \mu_4 m_{21}^S}. \end{aligned}$$

7.4 Equilibre endémique et analyse de la bifurcation à $R_0 = 1$

Dans cette section, nous étudions l'existence d'équilibres endémiques pour le modèle 6.5. Pour cela nous utilisons les deux forces d'infections **(F1)** et **(F2)** définies par les équations (6.1) et (6.2) respectivement. Nous commençons par un seul patch. Puis on essaie d'étendre le résultat pour n patches, $n > 1$.

7.4.1 Cas de n patches non connectés

Lorsque les patches ne sont pas connectés, ils sont indépendants. Nous pouvons donc analyser le patch 1. L'analyse des autres est similaire, il suffit de changer les indices. Dans le patch 1, le système 6.5 combiné avec le système 6.6 s'écrit :

$$\frac{dS_2}{dt} = \Lambda_2 + \beta_2 R_2 + \rho_2 I_2 - \mu_2 S_2 - \Phi_2 S_2, \quad (7.13a)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \Phi_2 S_2 - \varepsilon_2 I_2, \quad (7.13b)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = \alpha_2 I_2 - \delta_2 R_2, \quad (7.13c)$$

$$\frac{dS_1}{dt} = \Lambda_1 - \mu_1 S_1 - \Phi_1 S_1, \quad (7.13d)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \Phi_1 S_1 - \mu_1 I_1. \quad (7.13e)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \Lambda_2 - \mu_2 N_2 - \gamma_2 I_2 \quad (7.13f)$$

$$\frac{dN_1}{dt} = \Lambda_1 - \mu_1 N_1. \quad (7.13g)$$

où nous avons posé $\varepsilon_2 = \alpha_2 + \gamma_2 + \rho_2 + \mu_2$ et $\delta_2 = \beta_2 + \mu_2$ pour simplifier les notations.

Nous allons nous intéresser surtout à l'existence d'équilibre endémique pour $R_0 < 1$. Nous commençons par réécrire les forces d'infection **(F1)** et **(F2)** sous une forme générale :

$$\Phi_2 = \Theta(N_2, N_1) \cdot \sigma_{12} I_1$$

et

$$\Phi_1 = \Theta(N_2, N_1) \cdot (\sigma_{21} I_2 + \widehat{\sigma}_{21} R_2)$$

avec

$$\Theta(N_2, N_1) = \tilde{a}_1 / N_2$$

pour la force d'infection **(F1)** et

$$\Theta(N_2, N_1) = a_1 a_2 / (a_1 N_1 + a_2 N_2)$$

pour la force d'infection **(F2)**, $\tilde{a}_1, a_1, a_2, \sigma_{12}, \sigma_{21}, \hat{\sigma}_{21} \in \mathbb{R}_+$.

Soit $(\bar{S}_2, \bar{I}_2, \bar{R}_2, \bar{S}_1, \bar{I}_1, \bar{N}_2, \bar{N}_1)$ un équilibre endémique pour le modèle (7.13). Nous exprimons \bar{N}_2 en fonction de \bar{I}_2 . En utilisant l'équation (7.13f),

$$\bar{N}_2(\bar{I}_2) = \frac{\Lambda_2}{\mu_2} - \frac{\gamma_2}{\mu_2} \bar{I}_2. \quad (7.14)$$

Remarquons que $\bar{N}_2(\bar{I}_2) > 0$ si et seulement si $\bar{I}_2 < \frac{\Lambda_2}{\gamma_2}$. Comme $\bar{I}_2 < \bar{N}_2(\bar{I}_2)$ alors $\bar{I}_2 < \frac{\Lambda_2}{\gamma_2 + \mu_2}$. Par conséquent

$$0 \leq \bar{I}_2 < \min \left\{ \frac{\Lambda_2}{\gamma_2}, \frac{\Lambda_2}{\gamma_2 + \mu_2} \right\} = \frac{\Lambda_2}{\gamma_2 + \mu_2}. \quad (7.15)$$

Il est facile de voir que \bar{N}_2 est une fonction décroissante de \bar{I}_2 car

$$d\bar{N}_2/d\bar{I}_2 = -\gamma_2/\mu_2 < 0.$$

Il suit $\bar{N}_2(\frac{\Lambda_2}{\gamma_2 + \mu_2}) < \bar{N}_2(\bar{I}_2) \leq \bar{N}_2(0)$ donnant l'inégalité suivante

$$\frac{\Lambda_2}{\gamma_2 + \mu_2} < \bar{N}_2(\bar{I}_2) \leq \frac{\Lambda_2}{\mu_2}.$$

A partir de l'équation (7.13g),

$$\bar{N}_1(\bar{I}_2) = N_1^* = \frac{\Lambda_1}{\mu_1}. \quad (7.16)$$

Maintenant, pour exprimer $\bar{S}_2, \bar{R}_2, \bar{S}_1$ et \bar{I}_1 en fonction de \bar{I}_2 , nous avons besoin d'écrire Θ sous une forme générale en fonction de \bar{I}_2 comme suit :

$$\Theta(\bar{N}_2, \bar{N}_1) = \frac{b}{c - d\bar{I}_2}, b, c > 0, d \geq 0 \quad (7.17)$$

où nous avons posé

$$b = a_1 a_2, c = a_1 \frac{\Lambda_1}{\mu_1} + a_2 \frac{\Lambda_2}{\mu_2}, d = a_2 \frac{\gamma_2}{\mu_2} \quad \text{pour} \quad \Theta(\bar{N}_2, \bar{N}_1) = \frac{a_1 a_2}{a_1 \bar{N}_1 + a_2 \bar{N}_2}$$

et

$$b = \tilde{a}_1, c = \frac{\Lambda_2}{\mu_2}, d = \frac{\gamma_2}{\mu_2} \quad \text{pour} \quad \Theta(\bar{N}_2, \bar{N}_1) = \frac{\tilde{a}_1}{\bar{N}_2}.$$

Avec les notations ci-dessus, il est facile de voir que $\Phi_2^{I_1} = \frac{b}{c} \sigma_{12}$, $\Phi_1^{I_2} = \frac{b}{c} \sigma_{21}$ et $\Phi_1^{R_2} = \frac{b}{c} \hat{\sigma}_{21}$. Il suit :

$$k_{12} = \frac{b}{c} \frac{\Lambda_2}{\mu_2} \frac{1}{\mu_1}, \quad k_{21} = \frac{b}{c} \frac{\Lambda_1}{\mu_1} \frac{1}{\varepsilon_2} \left(\sigma_{21} + \hat{\sigma}_{21} \frac{\alpha_2}{\delta_2} \right) \quad \text{donnant} \quad R_0^2 = k_{12} k_{21}.$$

En faisant des manipulations algébriques sur les équations d'équilibre, nous obtenons :

$$\bar{S}_2(\bar{I}_2) = \frac{\Lambda_2}{\mu_2} - \frac{(\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)}{\mu_2\delta_2}\bar{I}_2, \quad (7.18a)$$

$$\bar{R}_2(\bar{I}_2) = \frac{\alpha_2}{\delta_2}\bar{I}_2, \quad (7.18b)$$

$$\bar{S}_1(\bar{I}_2) = \frac{\Lambda_1}{\mu_1} - \frac{\varepsilon_2\delta_2\mu_2(c - d\bar{I}_2)\bar{I}_2}{b\sigma_{12}(\Lambda_2\delta_2 - (\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)\bar{I}_2)}, \quad (7.18c)$$

$$\bar{I}_1(\bar{I}_2) = \frac{\varepsilon_2\delta_2\mu_2(c - d\bar{I}_2)\bar{I}_2}{b\sigma_{12}(\Lambda_2\delta_2 - (\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)\bar{I}_2)} \quad (7.18d)$$

et \bar{I}_2 vérifie l'équation suivante :

$$\bar{I}_2[(\zeta_1 R_0^2 - d^2)\bar{I}_2^2 + (2cd - \zeta_0 R_0^2)\bar{I}_2 + c^2(R_0^2 - 1)] = 0. \quad (7.19)$$

avec

$$\zeta_1 = \frac{\varepsilon_2 cd}{\Lambda_1 k_{12}} > 0, \quad (7.20a)$$

$$\zeta_0 = \frac{c^2 \varepsilon_2}{\Lambda_1 k_{12}} + \frac{c^2(\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)}{\Lambda_2\delta_2} > 0. \quad (7.20b)$$

Maintenant, nous allons rechercher des conditions sur \bar{I}_2 pour lesquelles $(\bar{S}_2(\bar{I}_2), \bar{S}_1(\bar{I}_2), \bar{I}_2, \bar{R}_2(\bar{I}_2), \bar{I}_1(\bar{I}_2))$ reste dans l'ensemble $\Omega = (\mathbb{R}_+ \setminus \{0\})^2 \times \mathbb{R}_+^3$ afin d'obtenir des solutions ayant un sens biologique.

De l'équation (7.18a), $\bar{S}_2(\bar{I}_2) > 0$ pour tout $\bar{I}_2 < \Lambda_2\delta_2/(\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)$. En combinant cette dernière inégalité et l'équation (7.15), nous trouvons que

$$0 \leq \bar{I}_2 < \min \left\{ \frac{\Lambda_2\delta_2}{\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2}, \frac{\Lambda_2}{\gamma_2 + \mu_2} \right\} = \frac{\Lambda_2\delta_2}{\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2}. \quad (7.21)$$

A partir de l'équation (7.18d), nous pouvons facilement vérifier que si

$$\bar{I}_2 \in [0, M_{in}[\cup]M_{ax}, \infty[,$$

alors $\bar{I}_1(\bar{I}_2) \geq 0$ ou nous avons noté

$$M_{in} = \min \left\{ \frac{c}{d}, \frac{\Lambda_2\delta_2}{\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2} \right\} \quad \text{and} \quad M_{ax} = \max \left\{ \frac{c}{d}, \frac{\Lambda_2\delta_2}{\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2} \right\}.$$

En tenant compte de l'équation (7.21), $\bar{S}_2(\bar{I}_2) > 0$, $\bar{R}_2(\bar{I}_2) \geq 0$ et $\bar{I}_1(\bar{I}_2) \geq 0$ pour tout

$$\bar{I}_2 \in ([0, M_{in}[\cup]M_{ax}, \infty[) \cap \left[0, \frac{\Lambda_2\delta_2}{\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2} \right[= [0, M_{in}[. \quad (7.22)$$

Enfin, nous utilisons l'équation (7.18c) pour trouver des conditions sur \bar{I}_2 pour lesquelles $\bar{S}_2(\bar{I}_2)$ reste strictement positif. Remarquons que $\bar{S}_2(\bar{I}_2) > 0$ si

$$\frac{\Lambda_1[b\sigma_{12}(\Lambda_2\delta_2 - (\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)\bar{I}_2)] - \mu_1\varepsilon_2\delta_2\mu_2(c - d\bar{I}_2)\bar{I}_2}{\mu_1b\sigma_{12}(\Lambda_2\delta_2 - (\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)\bar{I}_2)} > 0$$

Observons que le dénominateur de l'inégalité ci-dessus est strictement positif pour $\bar{I}_2 \in [0, M_{in}[$. Par conséquent, $\bar{S}_2(\bar{I}_2) > 0$ si

$$\Lambda_1[b\sigma_{12}(\Lambda_2\delta_2 - (\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2)\bar{I}_2)] - \mu_1\varepsilon_2\delta_2\mu_2(c - d\bar{I}_2)\bar{I}_2 = A_0 - A_1\bar{I}_2 + A_1\bar{I}_2^2 > 0 \quad (7.23)$$

où $A_0 = \Lambda_1b\sigma_{12}\Lambda_2\delta_2 > 0$, $A_1 = \Lambda_1b\sigma_{12}(\gamma_2\delta_2 + \mu_2\delta_2 + \alpha_2\mu_2) + \mu_1\varepsilon_2\delta_2\mu_2c > 0$ and $A_2 = \mu_1\varepsilon_2\delta_2\mu_2d > 0$. Si nous notons par \mathcal{D} la solution de l'équation (7.23), alors

$$(\bar{S}_2(\bar{I}_2), \bar{S}_1(\bar{I}_2), \bar{I}_2, \bar{R}_2(\bar{I}_2), \bar{I}_1(\bar{I}_2)) \in \Omega = (\mathbb{R}_+ \setminus \{0\})^2 \times \mathbb{R}_+^3 \quad \text{si } \bar{I}_2 \in \mathcal{D} \cap [0, M_{in}[. \quad (7.24)$$

Pour terminer, nous devons prouver que l'ensemble $\mathcal{D} \cap [0, M_{in}[$ est non vide. Commençons à remarquer que les coefficients A_0, A_1 , et A_3 sont strictement positifs. Il suit : Si $A_1^2 - 4A_0A_2 \leq 0$ alors $A_0 - A_1\bar{I}_2 + A_1\bar{I}_2^2 > 0$ pour tout \bar{I}_2 et $\mathcal{D} = \mathbb{R}$. Par suite, $\mathcal{D} \cap [0, M_{in}[= [0, M_{in}[$.

Si $A_1^2 - 4A_0A_2 > 0$ alors les deux solutions de l'équation $A_0 - A_1\bar{I}_2 + A_1\bar{I}_2^2 = 0$ sont strictement positives. En notant par \bar{I}_2^1 et \bar{I}_2^2 ces deux solutions de sorte que $\bar{I}_2^1 < \bar{I}_2^2$, on déduit que $\mathcal{D} =] - \infty, \bar{I}_2^1[\cup]\bar{I}_2^2, +\infty[$. On conclue que l'ensemble $\mathcal{D} \cap [0, M_{in}[= ([0, \bar{I}_2^1[\cup]\bar{I}_2^2, +\infty[) \cap [0, M_{in}[$ est non vide.

$\bar{I}_2 = 0 \in \mathcal{D} \cap [0, M_{in}[$ correspond à l'équilibre sans maladie.

A partir de maintenant, supposons que $\bar{I}_2 \neq 0$ et considérons l'équation suivante en \bar{I}_2 :

$$(\zeta_1 R_0^2 - d^2)\bar{I}_2^2 + (2cd - \zeta_0 R_0^2)\bar{I}_2 + c^2(R_0^2 - 1) = 0. \quad (7.25)$$

Si $\gamma_2 = 0$ alors $d = 0$ et

$$\bar{I}_2 = \frac{c^2(R_0^2 - 1)}{\zeta_0 R_0^2}. \quad (7.26)$$

Si $R_0 < 1$ alors il n'y a pas de solution positive pour l'équation (7.25) et l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable (cf. Théorème 7.3).

Si $R_0 > 1$ il existe une unique solution positive pour l'équation (7.25). Pour s'assurer d'obtenir des solutions dans l'ensemble $\mathcal{D} \cap]0, M_{in}[$, il faut que R_0 soit légèrement supérieur à 1.

Maintenant, supposons que $\gamma_2 \neq 0$ et posons

$$\Delta = (\zeta_2^2 - 4c^2\zeta_1)R_0^4 - 4c(d\zeta_0 - cd^2 - c\zeta_1)R_0^2,$$

et

$$T_c = \frac{4c(cd^2 + c\zeta_1 - d\zeta_0)}{4c^2\zeta_1 - \zeta_0^2}. \quad (7.27)$$

Introduisons les conditions suivantes :

(C1) $\zeta_0^2 > 4c^2\zeta_1$ et $d\zeta_0 < c(d^2 + \zeta_1)$.

(C2) $\zeta_0^2 > 4c^2\zeta_1$ et $d\zeta_0 > c(d^2 + \zeta_1)$ et $R_0^2 \geq T_c$.

(C3) $\zeta_0^2 < 4c^2\zeta_1$ et $d\zeta_0 < c(d^2 + \zeta_1)$ et $R_0^2 \leq T_c$.

Il est facile de voir que si une des conditions (C1)-(C3) est satisfaite, alors $\Delta \geq 0$. Sinon, $\Delta < 0$ et il n'y a pas de solutions pour l'équation (7.25). Pour discuter sur l'existence de solutions positives pour l'équation (7.25) en \bar{I}_2 lorsque $R_0 < 1$, nous énonçons la proposition suivante :

Proposition 7.1. *Supposons que la condition (C2) est satisfaite et posons $R_c^2 = T_c$.*

(i) *Si $R_c < R_0 < 1$ et $\max\{\frac{\zeta_1}{d^2}, \frac{\zeta_0}{2cd}\} < 1$, alors il existe deux solutions positives pour l'équation (7.25).*

(ii) *Si $R_c = R_0 < 1$ et $\max\{\frac{\zeta_1}{d^2}, \frac{\zeta_0}{2cd}\} < 1$, alors il existe une unique solution positive pour l'équation (7.25).*

(iii) *Si $R_0 < R_c < 1$ alors l'équation (7.25) n'a pas de solution positive.*

Démonstration. Si la condition (C2) est vérifiée, alors $\Delta \geq 0$. Puisque $R_c \leq R_0$ à partir de la condition (C2). Quand $R_c < R_0 < 1$ alors $\Delta > 0$ et l'inégalité $\max\{\frac{\zeta_1}{d^2}, \frac{\zeta_0}{2cd}\} < 1$ est une condition suffisante pour que $(\zeta_1 R_0^2 - d^2) < 0$ et $(2cd - \zeta_0 R_0^2) > 0$. D'où il existe deux solutions strictement positives et (i) est vrai. Quand $R_c = R_0 < 1$ alors $\Delta = 0$ et l'inégalité $\max\{\frac{\zeta_1}{d^2}, \frac{\zeta_0}{2cd}\} < 1$ assure la stricte positivité de l'unique solution et (ii) est vrai. Maintenant, lorsque $R_0 < R_c < 1$ alors $\Delta < 0$ et (iii) est aussi vrai. \square

La proposition 7.1, nous donne des conditions pour obtenir des solutions positives pour l'équation (7.25) en \bar{I}_2 . Pour obtenir des solutions ayant un sens biologique pour le modèle (7.13) c'est-à-dire $(\bar{S}_2(\bar{I}_2), \bar{S}_1(\bar{I}_2), \bar{I}_2, \bar{R}_2(\bar{I}_2), \bar{I}_1(\bar{I}_2)) \in \Omega = (\mathbb{R}_+ \setminus \{0\})^2 \times \mathbb{R}_+^3$, il faudrait ajouter la condition supplémentaire : $\bar{I}_2 \in \mathcal{D} \cap]0, M_{in}[$.

Biologiquement, lorsque $R_0 > 1$, nous devons nous attendre à ce que $\Delta \geq 0$ de sorte qu'il existe au moins un équilibre endémique pour le modèle (7.13). Mais la complexité des coefficients de l'équation (7.25) ne nous permet pas de montrer ce résultat.

7.4.2 Cas de n patches connectés

On a vu au paragraphe précédent que si $\gamma_{2i} \neq 0$, $i = 1, \dots, n$, une bifurcation backward peut se produire dans notre modèle même pour un seul patch. Cela signifie que plusieurs états d'équilibre peuvent exister même lorsque $R_0 < 1$. Dans ce paragraphe nous montrons que nous pouvons étendre ce résultat pour n patches en considérant une faible migration.

Considérons le modèle (6.5) à l'état d'équilibre. Soit $\bar{x} = (S, I)$ un équilibre du modèle et $M = (M^S, M^I, M^R)$ le vecteur matrice de migration. Nous réécrivons le modèle (6.5) à l'état d'équilibre en fonction de M et de x sous la forme

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

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 $R_0(0) < 1$ où nous avons indiqué explicitement la dépendance de R_0 par rapport à M . Maintenant si les patches sont connectés, avec de faibles migrations de sorte que $R_0(M) < 1$, alors,

$$\text{Si } \frac{\partial \Psi}{\partial x} \Big|_{(0, x_0)} \text{ est inversible,}$$

on peut conclure l'existence d'un équilibre endémique en utilisant le théorème des fonctions implicites. Nous donnerons un exemple numérique au Chapitre 9. En utilisant le même raisonnement, on montre aisément l'existence d'équilibres endémiques pour $R_0(M) > 1$ (M assez petit).

7.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que le modèle (6.5) admet un unique équilibre sans maladie noté $(S^*, 0)$. Nous avons utilisé l'approche par l'opérateur de la prochaine génération pour définir le nombre de reproduction R_0 qui est défini comme le rayon spectral de cet opérateur. Le nombre de reproduction ainsi défini gouverne la stabilité locale de $(S^*, 0)$. La complexité du système ne nous a pas permis d'obtenir explicitement cet opérateur. Mais nous avons montré théoriquement que cet opérateur avait une structure particulière. Ensuite, nous avons redéfini un autre opérateur dérivé du premier et ayant un sens épidémiologique et dont le rayon spectral reste inchangé. En utilisant des forces d'infection trouvées dans la littérature biologique, nous avons établi que le modèle à un seul patch peut exhiber une bifurcation backward. Nous avons étendu ce résultat pour n patches avec de faibles migrations des humains à l'aide de résultats de perturbation.

Réservoir d'infection et stratégie de contrôle

Sommaire

8.1	Introduction	93
8.2	Nombre de reproduction type T	94
8.3	Identification de réservoirs d'infection	94
8.3.1	Contrôle par la population humaine	94
8.3.2	Contrôle par la population de moustiques	95
8.3.3	Condition suffisante pour qu'un patch soit un réservoir d'infection	95
8.3.4	Cas de patches isolés	96
8.4	Applications	96
8.4.1	Mouvement d'une zone endémique vers une zone non-endémique	96
8.4.2	Mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine	97
8.5	Conclusion	99

8.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous utilisons la matrice de la prochaine génération \mathbb{K} présentée au Chapitre 7 pour identifier les réservoirs d'infection due à la migration des humains. Nous rappelons que si nous utilisons directement la quantité R_0 pour contrôler le paludisme, nous avons besoin de diriger le contrôle simultanément dans l'ensemble des types d'hôtes dans chaque patch pour réduire R_0 en dessous de R_c ($R_c = 1$ s'il n'y a pas de bifurcation backward). Un contrôle de ce type est très difficile et coûteux. Il serait plus efficace de diriger un contrôle sur une sous population spécifique et/ou des patches. Un ou plusieurs type(s) d'hôte(s) peut (peuvent) constituer un réservoir d'infection. Nous avons donc besoin de les identifier d'abord. Cela nous permettra de proposer des stratégies optimales en orientant un contrôle uniquement vers ces réservoirs spécifiques pour éradiquer la maladie. Pour se fixer les idées, nous rappelons que notre modèle (6.5) comporte n patches et $2n$ types d'hôtes que nous pouvons représenter par l'ensemble $\{1, 2, \dots, 2n\}$. Nous noterons par $J_v = \{1, 3, \dots, 2n - 1\}$,

l'ensemble de tous les types d'hôtes moustiques et par $J_h = \{2, 4, \dots, 2n\}$, l'ensemble de tous les types d'hôtes humains.

8.2 Nombre de reproduction type T

Soit J un sous ensemble de l'ensemble des types d'hôtes $\{1, 2, \dots, 2n\}$. La question est de savoir si nous pouvons éradiquer le paludisme en dirigeant un contrôle sur ce sous ensemble J . En utilisant une technique décrite dans [64], la quantité seuil utilisée est $T_J = \rho(M_J)$ où

$$M_J = E'_J \mathbb{K} (\mathbb{I}_{2n} - (\mathbb{I}_{2n} - \mathbb{P}_J) \mathbb{K})^{-1} E_J$$

avec E_J et \mathbb{P}_J sont $(2n) \times \text{cardinal}(J)$ et $(2n) \times (2n)$ matrice de projection satisfaisant $(E_J)_{jj} = (\mathbb{P}_J)_{jj} = 1$ pour $j \in J$. $(E_J)_{jj} = (\mathbb{P}_J)_{jj} = 0$ sinon.

En particulier, Si $J = \{i\} \subset \{1, 2, \dots, i, \dots, 2n\}$, alors T_i est appelé "nombre de reproduction type" spécifique à l'hôte i pour tout $i = 1, \dots, 2n$, (cf. Annexe A.3 pour les détails pour $J = \{1\}$). Dans [31, 64] il a été montré que T_J peut être utilisé comme une quantité seuil si $\rho((\mathbb{I}_{2n} - \mathbb{P}_J) \mathbb{K}) < 1$. Cela signifie que si T_J est bien définie, réduire T_J en dessous de 1 est suffisant pour réduire R_0 en dessous de 1, en orientant seulement un contrôle au sous ensemble J de l'ensemble $\{1, 2, \dots, 2n\}$ des types d'hôtes.

Cette supposition est valable lorsque le point d'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable lorsque $R_0 < 1$. Sinon, dans le cas de la présence d'une bifurcation backward, s'il existe un seuil critique R_c dans lequel, il n'existe pas d'équilibre endémique pour $R_0 < R_c < 1$, alors nous redéfinissons M_J (cf. équation (A.3) en Annexe A.3 pour $J = \{1\}$) comme suit :

$$M_J = E'_J (R_c^{-1} \mathbb{K}) [\mathbb{I}_{2n} - (\mathbb{I}_{2n} - \mathbb{P}_J) (R_c^{-1} \mathbb{K})]^{-1} E_J.$$

M_J est bien défini si $\rho((\mathbb{I}_{2n} - \mathbb{P}_J) R_c^{-1} \mathbb{K}) < 1$.

Remarque 8.1. *Il est très difficile d'identifier un sous ensemble J satisfaisant à la condition $\rho((\mathbb{I}_{2n} - \mathbb{P}_J) R_c^{-1} \mathbb{K}) < 1$. Cela est due au fait que notre modèle comporte $2n$ types hôtes et par conséquent, il existe $2^{2n} - 1$ sous ensembles J . L'identification doit donc être associée par une observation biologique.*

8.3 Identification de réservoirs d'infection

Dans cette section, on simplifie les calculs en prenant $R_c = 1$.

8.3.1 Contrôle par la population humaine

L'objet de ce paragraphe est de montrer qu'un contrôle uniquement dirigé sur la population humaine et permettant d'éradiquer le paludisme est théoriquement

réalisable. En effet, nous savons que les humains sont représentés par l'ensemble $J_h = \{2, 4, \dots, 2n\}$. Les calculs montrent que M_{J_h} est défini par

$$M_{J_h} := [k_{2i,2j-1}k_{2j-1,2j}]_{1 \leq i,j \leq n} \quad (8.1)$$

Pour simplifier les notations nous posons

$$\mathcal{R}_{2i,2j} = k_{2i,2j-1}k_{2j-1,2j}. \quad (8.2)$$

On remarque que $\rho((\mathbb{I}_{2n} - \mathbb{P}_{J_h})\mathbb{K}) = 0 < 1$. Par conséquent $T_{J_h} < 1 \iff R_0 < 1$. Il suit T_{J_h} peut être utilisé comme une quantité seuil pour tout le système.

Chaque élément $\mathcal{R}_{2i,2j}$ est interprété comme le nombre attendu d'humains infectés de type, $2j$, généré par un seul humain infecté de type, $2i$, introduit dans la population des $2n$ types d'hôtes complètement sensible.

8.3.2 Contrôle par la population de moustiques

Le paludisme peut être également contrôlé en utilisant uniquement la population de moustiques¹. En effet, on sait que $J_v = \{1, 3, \dots, 2n-1\}$. Les calculs montrent que

$$M_{J_v} := [k_{2i-1,2i}k_{2i,2j-1}]_{1 \leq i,j \leq n}. \quad (8.3)$$

On pose alors

$$\mathcal{R}_{2i-1,2j-1} = k_{2i-1,2i}k_{2i,2j-1}. \quad (8.4)$$

De la même façon les calculs montrent que $\rho((\mathbb{I}_{2n} - \mathbb{P}_{J_v})\mathbb{K}) = 0 < 1$.

Chaque élément $\mathcal{R}_{2i-1,2j-1}$ est interprété comme le nombre attendu de moustiques infectés de type, $2j-1$, généré par un seul moustique infecté de type, $2i-1$, introduit dans la population des $2n$ types d'hôtes complètement sensibles.

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

Observons que les matrices M_{J_h} et M_{J_v} ont la même diagonale. Nous pouvons montrer que les matrices M_{J_h} et M_{J_v} ont les mêmes valeurs propres et donc $T_{J_h} = T_{J_v}$. Remarquons que la matrice M_{J_h} est une matrice non-négative. Si nous posons $\mathbb{D} = \text{diag}(\mathcal{R}_{2l,2l}) = \text{diag}(\mathcal{R}_{2l-1,2l-1}), l = 1, \dots, n$, alors $\mathbb{D} \leq M_{J_h}$ et donc $\rho(\mathbb{D}) \leq \rho(M_{J_h})$. Par conséquent l'inégalité suivante est satisfaite.

$$\max_{1 \leq l \leq n} \mathcal{R}_{2l,2l} \leq T_{J_h}. \quad (8.5)$$

A partir de l'équation (8.5), lorsque $T_{J_h} < 1$ alors $\max_{1 \leq l \leq n} \mathcal{R}_{2l,2l} < 1$. Il suit si $\min_{1 \leq l \leq n} \mathcal{R}_{2l,2l} \geq 1$ alors $T_{J_h} \geq 1$. Ce dernier résultat signifie que s'il existe un patch $l \in \{1, 2, \dots, n\}$ tel que $\mathcal{R}_{2l,2l} \geq 1$, alors le patch l peut-être considéré comme un réservoir d'infection.

¹Biologiquement si tous les moustiques sont éliminés, il n'y aurait plus de maladie.

8.3.4 Cas de patches isolés

Si les patches ne sont pas connectés pour tout $i = 1, \dots, n$, alors nous avons

$$T_{2i} = T_{2i-1} = \mathcal{R}_{2i-1,2i-1} = \mathcal{R}_{2i,2i} = R_{0i}^2, \quad (8.6)$$

où R_{0i}^2 donne le nombre d'*humains* infectés par un seul *humain* infectés durant sa période d'infection dans une population complètement sensible. R_{0i}^2 est la définition du nombre de reproduction originalement utilisée pour le paludisme (cf. par exemple [3, 52, 59]). Par contre R_{0i} donne le nombre d'*humains ou moustiques* infectés par un seul *humain ou moustique* infecté durant sa période entière d'infection, dans une population d'*humains et moustiques* entièrement sensibles.

8.4 Applications

Dans cette Section, nous donnons deux exemples d'application de notre modèle. Ces deux exemples seront illustrés numériquement au Chapitre 9. On simplifie les calculs en prenant $R_c = 1$.

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

L'étude de la transmission du paludisme entre une zone endémique vers une zone non-endémique peut être menée en utilisant deux patches. Nous évaluons $M_{2,4}$ comme suit :

$$M_{2,4} = \begin{bmatrix} k_{21}k_{12} & k_{23}k_{34} \\ k_{41}k_{12} & k_{43}k_{34} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathcal{R}_{22} & \mathcal{R}_{24} \\ \mathcal{R}_{42} & \mathcal{R}_{44} \end{bmatrix}.$$

Les calculs montrent que

$$T_{24} = \frac{1}{2}(\mathcal{R}_{22} + \mathcal{R}_{44} + \sqrt{(\mathcal{R}_{22} - \mathcal{R}_{44})^2 + 4\mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{24}}) = R_0^2, \quad (8.7a)$$

$$T_2 = \mathcal{R}_{22} + \frac{\mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{24}}{1 - \mathcal{R}_{44}} \quad \text{et} \quad \rho((\mathbb{I}_4 - \mathbb{P}_2)\mathbb{K}) = \mathcal{R}_{44}, \quad (8.7b)$$

$$T_4 = \mathcal{R}_{44} + \frac{\mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{24}}{1 - \mathcal{R}_{22}} \quad \text{et} \quad \rho((\mathbb{I}_4 - \mathbb{P}_4)\mathbb{K}) = \mathcal{R}_{22}. \quad (8.7c)$$

Par exemple si le patch 1 est la zone non-endémique, alors $\mathcal{R}_{22} < 1$. Il suit que T_4 sera bien définie et qu'une proportion $S_4 > 1 - 1/T_4$ de sensibles de type 4 a besoin d'être protégée afin d'éradiquer la maladie dans les deux patches.

8.4.2 Mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine

De nos jours, l'urbanisation rapide joue un rôle très important dans la migration des hommes particulièrement d'une zone rurale vers une zone urbaine à la recherche d'emplois. Par exemple, l'urbanisation concerne environ 40% des Africains [36]. Des études très récentes menées au sein de l'IRD montrent clairement que la destruction des gîtes larvaires due à l'urbanisation est un facteur clé pour la réduction du paludisme dans les villes cf. [36]. Ainsi, deux effets opposés sont observés : un effet favorable caractérisé par une diminution de l'incidence du paludisme dans les villes et un effet défavorable caractérisé par une diminution de la proportion des immuns dans la population. Par conséquent, une nette augmentation du paludisme chronique pourrait être fréquemment enregistrée dans les villes. Voilà pourquoi certains auteurs affirment que "le paludisme urbain est le paludisme de demain" voir par exemple dans [14].

Nous utilisons notre modèle pour étudier l'impact de ce type de mouvement sur la transmission du paludisme.

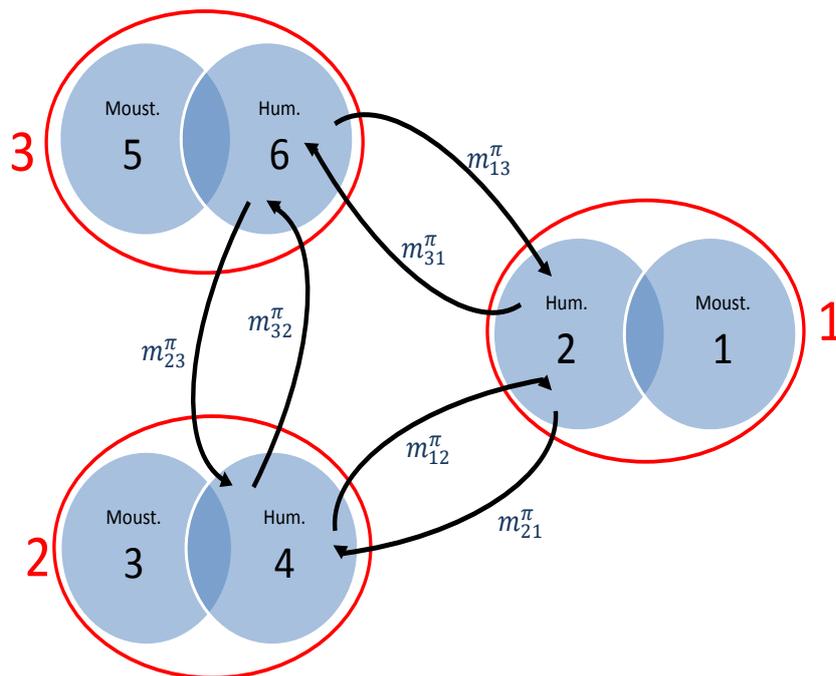


FIG. 8.1 – Trois patches

Pour simplifier, nous considérons trois patches ($n = 3$ cf. Figure 8.1) où le patch 1 représente une ville et les patches 2 et 3 représentent des villages.

Nous formons alors la matrice de la prochaine génération

$$\mathbb{K} = \begin{bmatrix} 0 & k_{12} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{21} & 0 & k_{23} & 0 & k_{25} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{34} & 0 & 0 \\ k_{41} & 0 & k_{43} & 0 & k_{45} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{56} \\ k_{61} & 0 & k_{63} & 0 & k_{65} & 0 \end{bmatrix}.$$

Nous allons uniquement nous intéresser au contrôle du paludisme à travers la population humaine. On sait que $J_h = \{2, 4, 6\}$ et le nombre de combinaison possible parmi les types d'hôtes pour éliminer la maladie est $2^3 - 1 = 7$ qui sont $2, 4, 6, \{2, 4\}, \{2, 6\}, \{4, 6\}$ et $\{2, 4, 6\}$. Pour contrôler la maladie, on commence à calculer T_2, T_4 et T_6 . Si aucune de ces quantités n'est bien définie, on calcule $T_{\{2,4\}}, T_{\{2,6\}}$ et $T_{\{4,6\}}$. Si aucune de ces quantités n'est bien définie, on évalue $T_{\{2,4,6\}} = \rho(M_{2,4,6})$ qui est toujours bien définie.

$$M_{2,4,6} = \begin{bmatrix} k_{21}k_{12} & k_{23}k_{34} & k_{25}k_{56} \\ k_{41}k_{12} & k_{43}k_{34} & k_{45}k_{56} \\ k_{61}k_{12} & k_{63}k_{34} & k_{65}k_{56} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathcal{R}_{22} & \mathcal{R}_{24} & \mathcal{R}_{26} \\ \mathcal{R}_{42} & \mathcal{R}_{44} & \mathcal{R}_{46} \\ \mathcal{R}_{62} & \mathcal{R}_{64} & \mathcal{R}_{66} \end{bmatrix}.$$

Par exemple, le contrôle du paludisme à travers un village (patch 1 ou 2) nous amène à évaluer T_4 ou T_6 . Les calculs montrent que

$$T_4 = \mathcal{R}_{44} + \frac{\mathcal{R}_{42}(\mathcal{R}_{24} + \mathcal{R}_{26}\mathcal{R}_{64} - \mathcal{R}_{24}\mathcal{R}_{66})}{(1 - \mathcal{R}_{22})(1 - \mathcal{R}_{66}) - \mathcal{R}_{62}\mathcal{R}_{26}} + \frac{\mathcal{R}_{46}(\mathcal{R}_{64} + \mathcal{R}_{62}\mathcal{R}_{24} - \mathcal{R}_{64}\mathcal{R}_{22})}{(1 - \mathcal{R}_{22})(1 - \mathcal{R}_{66}) - \mathcal{R}_{62}\mathcal{R}_{26}} \quad (8.8)$$

et le réservoir d'infection autre que le type d'hôte 4 est donné par

$$\rho((\mathbb{I}_6 - \mathbb{P}_4)\mathbb{K}) = \frac{1}{2}(\mathcal{R}_{22} + \mathcal{R}_{66} + \sqrt{(\mathcal{R}_{22} - \mathcal{R}_{66})^2 + 4\mathcal{R}_{62}\mathcal{R}_{26}}).$$

Si $\rho((\mathbb{I}_6 - \mathbb{P}_4)\mathbb{K}) < 1$, alors T_4 est bien définie et il suffit de protéger une proportion $s_4 > 1 - 1/T_4$ des humains de type 4 avec le temps pour éliminer le paludisme dans les trois patches.

De façon similaire, on obtient

$$T_6 = \mathcal{R}_{66} + \frac{\mathcal{R}_{62}(\mathcal{R}_{26} + \mathcal{R}_{24}\mathcal{R}_{46} - \mathcal{R}_{26}\mathcal{R}_{44})}{(1 - \mathcal{R}_{22})(1 - \mathcal{R}_{44}) - \mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{24}} + \frac{\mathcal{R}_{64}(\mathcal{R}_{46} + \mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{26} - \mathcal{R}_{46}\mathcal{R}_{22})}{(1 - \mathcal{R}_{22})(1 - \mathcal{R}_{44}) - \mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{24}} \quad (8.9)$$

et le réservoir d'infection autre que le type d'hôte 6 est donné par

$$\rho((\mathbb{I}_6 - \mathbb{P}_6)\mathbb{K}) = \frac{1}{2}(\mathcal{R}_{22} + \mathcal{R}_{44} + \sqrt{(\mathcal{R}_{22} - \mathcal{R}_{44})^2 + 4\mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{24}}).$$

Ainsi, nous devons protéger une proportion $s_6 > 1 - 1/T_6$ des humains de type 6 pour éliminer la maladie avec le temps lorsque $\rho((\mathbb{I}_6 - \mathbb{P}_6)\mathbb{K}) < 1$.

Maintenant, supposons que $\min\{\rho((\mathbb{I}_6 - \mathbb{P}_6)\mathbb{K}), \rho((\mathbb{I}_6 - \mathbb{P}_4)\mathbb{K})\} \geq 1$ alors T_4 et T_6 ne sont pas bien définies et nous ne pouvons pas éliminer la maladie à travers un des types d'hôtes humains dans les villages. Pour contrôler la maladie simultanément à travers les humains (2 et 4) dans les deux villages, nous évaluons $M_{4,6}$ définie par

$$M_{4,6} = \begin{bmatrix} \frac{\mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{24}}{1 - \mathcal{R}_{22}} + \mathcal{R}_{44} & \frac{\mathcal{R}_{42}\mathcal{R}_{26}}{1 - \mathcal{R}_{22}} + \mathcal{R}_{46} \\ \frac{\mathcal{R}_{62}\mathcal{R}_{24}}{1 - \mathcal{R}_{22}} + \mathcal{R}_{64} & \frac{\mathcal{R}_{62}\mathcal{R}_{26}}{1 - \mathcal{R}_{22}} + \mathcal{R}_{66} \end{bmatrix}.$$

Il suit $T_{4,6} = \rho(M_{4,6})$ et le réservoir d'infection autre que le type d'hôte 4 et 6 est

$$\rho((\mathbb{I}_6 - \mathbb{P}_{4,6})\mathbb{K}) = \mathcal{R}_{22}.$$

Dans les villes, la population humaine est généralement protégée par plusieurs stratégies de contrôle (utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, traitement prophylactique intermittent...) qui pourrait abaisser naturellement \mathcal{R}_{22} en dessous de 1. Par conséquent la quantité $T_{4,6}$ peut être utilisée comme un seuil pour contrôler le paludisme dans les trois patches. Nous avons donc besoin de contrôler simultanément le paludisme à travers les humains dans les deux villages.

8.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons utilisé une technique développée dans [31, 64] pour identifier les réservoirs d'infection pour notre modèle formulé au Chapitre 7. Cela nous a permis d'étudier l'impact du mouvement des humains d'une zone endémique vers une zone sans maladie ou non-endémique, puis le mouvement des humains d'une zone rurale vers une zone urbaine. L'impact d'autres types de mouvement humains peut être de la même façon analysé par notre modèle. A ce niveau, il pourrait être intéressant de collecter des informations sur la démographie et les mouvements humains d'une région donnée. En effet, la méthode développée dans ce chapitre pourrait permettre de fournir un logiciel capable d'identifier les différents réservoirs d'infections et de fournir des stratégies de contrôle ciblées afin d'éradiquer le paludisme dans une région donnée.

Simulation numérique

Sommaire

9.1	Introduction	101
9.2	Simulation du mouvement entre zone endémique et zone non-endémique	101
9.3	Simulation du mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine	103
9.4	Analyse numérique de la bifurcation	108
9.5	Conclusion	110

9.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous allons analyser numériquement le modèle (6.5). En particulier, nous allons nous intéresser à l'analyse numérique du mouvement humain entre une zone endémique et une zone non-endémique, le mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine et enfin la bifurcation. Pour cela, nous collectons un ensemble raisonnable de données pour les paramètres du modèle correspondant à trois zones de transmission. La plupart de ces données sont obtenues à partir des modèles développés dans [18, 59, 76, 77]. Nous utilisons la force d'infection (**F2**) donnée au paragraphe 6.3 pour la simulation.

9.2 Simulation du mouvement entre zone endémique et zone non-endémique

Dans ce paragraphe, nous considérons le voyage entre une zone endémique et une zone sans maladie. La zone endémique peut-être vue comme une ville d'une région de l'Afrique et la zone sans maladie peut être une ville de l'Amérique du sud ou de l'Asie (voyage intercontinental entre deux villes) ou un nouveau territoire (colonisation de nouveaux territoires par des camps de réfugiés,...). Nous utilisons les données du Tableau 9.1 exceptées pour $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-5}$ pour le patch 1 et $\Lambda_4 = 3, \Lambda_3 = 2000$ pour le patch 2. L'équilibre sans maladie est représenté dans le Tableau 9.2. Les calculs

TAB. 9.1 – Valeurs trouvées dans la littérature

Patch 1	patch 2	Patch 3	Sources
$\beta_2 = 2.7 \times 10^{-3}$	$\beta_4 = 5.5 \times 10^{-4}$	$\beta_6 = 5.5 \times 10^{-4}$	[59, 76]
$\gamma_2 \in [0, 9.0 \times 10^{-4}]$	$\gamma_4 = 9.0 \times 10^{-5}$	$\gamma_6 = 7.3 \times 10^{-5}$	[59, 76]
$\mu_2 = 4.5 \times 10^{-5}$	$\mu_4 = 6.08 \times 10^{-5}$	$\mu_6 = 6.08 \times 10^{-5}$	[59, 76]
$\alpha_2 = 0.0035$	$\alpha_4 = 0.0035$	$\alpha_6 = 0.0035$	[59, 76]
$\rho_2 = 0.0083$	$\rho_4 = 0.035$	$\rho_6 = 0.0335$	[59]
$\Lambda_2 = 4.0$	$\Lambda_4 = 0.5$	$\Lambda_6 = 0.3$	Estimé
$\Lambda_1 = 700$	$\Lambda_3 = 500$	$\Lambda_5 = 600$	Estimé
$\mu_1 = 0.04$	$\mu_3 = 0.04$	$\mu_5 = 0.04$	Estimé
$a_1 = 0.6$	$a_3 = 0.70$	$a_5 = 0.50$	[76]
$a_2 = 6.0$	$a_4 = 19.0$	$a_6 = 19.0$	[76]
$\sigma_{12} = 0.022$	$\sigma_{34} = 0.022$	$\sigma_{56} = 0.022$	[59, 76]
$\sigma_{21} = 0.24$	$\sigma_{43} = 0.48$	$\sigma_{65} = 0.48$	[59, 76]
$\hat{\sigma}_{21} = 0.024$	$\hat{\sigma}_{43} = 0.048$	$\hat{\sigma}_{65} = 0.048$	[59, 76]
$\tilde{a}_1 \in [0.13, 0.47]$	$\tilde{a}_2 \in [0.13, 0.47]$	$\tilde{a}_3 \in [0.13, 0.47]$	[59]

TAB. 9.2 – Équilibres sans maladie.

Sans migration		Avec migration	
Patch 1	Patch 2	Patch 1	Patch 2
$S_2^* = 88889$	$S_4^* = 49342$	$S_2^* = 96549$	$S_4^* = 43673$
$I_2^* = 0.000$	$I_4^* = 0.000$	$I_2^* = 0.000$	$I_4^* = 0.000$
$R_2^* = 0.000$	$R_4^* = 0.000$	$R_2^* = 0.000$	$R_4^* = 0.000$
$S_1^* = 17500$	$S_3^* = 50000$	$S_1^* = 17500$	$S_3^* = 50000$
$I_1^* = 0.000$	$I_3^* = 0.000$	$I_1^* = 0.000$	$I_3^* = 0.000$

9.3. Simulation du mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine 103

montrent que $\mathcal{R}_{22} = 0.855827$ et $\mathcal{R}_{44} = 4.957824$ donnant $R_0 = 2.226617$. La valeur de \mathcal{R}_{22} montre que le patch 1 est une zone sans maladie tandis que le patch 2 est une zone endémique. Pour observer l'impact de l'immigration des humains de la ville 2 à la ville 1 sans maladie, nous choisissons $m_{12}^S = 0.00003$, $m_{21}^S = 0.00001$, $m_{12}^R = 0.000054$, $m_{21}^R = 0.00001$, $m_{12}^I = (1/100)m_{12}^R$, $m_{21}^I = (1/100)m_{21}^R$ de sorte que le taux d'immigration varie de 0.197 immigrant pour 1000 personnes par an à 19.7 immigrant pour 1000 personnes par an. Lorsque les villes sont connectées par la migration, l'équilibre sans maladie est représenté dans le Tableau 9.2. En évaluant $M_{2,4}$, on obtient

$$M_{2,4} = \begin{bmatrix} 0.790038 & 0.0014050 \\ 0.019290 & 5.3855430 \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad R_0 = 2.693479.$$

Dans le patch 1, la Figure (9.1a) montre l'absence du paludisme lorsqu'il n'y a pas de voyage des humains et l'apparition du paludisme due au voyage, voir la Figure (9.1b). Dans le patch 2, la Figure (9.1c) montre que la maladie est endémique dans le cas où il n'y a pas de migration et une légère diminution des immuns dans le patch 2 due à la migration, voir la Figure (9.1d). Remarquons que $\mathcal{R}_{22} = 0.790038 < 1$. Par conséquent, on peut contrôler le paludisme à travers les humains dans le patch 2 en évaluant $T_4 = 5.385672$ et $1 - 1/T_4 = 0.814322$. Nous utilisons un contrôle réduisant linéairement le nombre de sensibles de type 4. Nous commençons par protéger une proportion $s_4 = 0.75 < 0.814322$ avec le temps, les Figures (9.2a) - (9.2c) montrent clairement l'endémicité du paludisme dans les patches 1 et 2. Maintenant, nous protégeons une proportion $s_4 = 0.82 > 0.814322$ avec le temps, les Figures (9.2b) et (9.2d) montrent que la maladie disparaît respectivement dans les patches 2 et 4. Remarquons que dans l'exemple ci-dessus, il n'y a pas de bifurcation backward.

9.3 Simulation du mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine

Dans ce paragraphe nous utilisons des données réalistes pour étudier numériquement l'impact du paludisme rural sur le paludisme urbain. Nous considérons trois patches. Le patch 1 est supposé être une ville et les patches 2 et 3 sont assimilés à des villages. Nous choisissons

$$M^R = \begin{bmatrix} 0 & m_{12}^R & m_{13}^R \\ m_{21}^R & 0 & m_{23}^R \\ m_{31}^R & m_{32}^R & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0.07 & 0.08 \\ 0.02 & 0 & 0.000001 \\ 0.01 & 0.000001 & 0 \end{bmatrix}$$

de sorte que le flux de la mobilité humaine des villages à la ville soit élevé. Nous utilisons les données du Tableau (9.1) exceptés $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-5}$. Nous savons que dans une zone endémique, les immuns regroupent généralement les humains de plus de 5

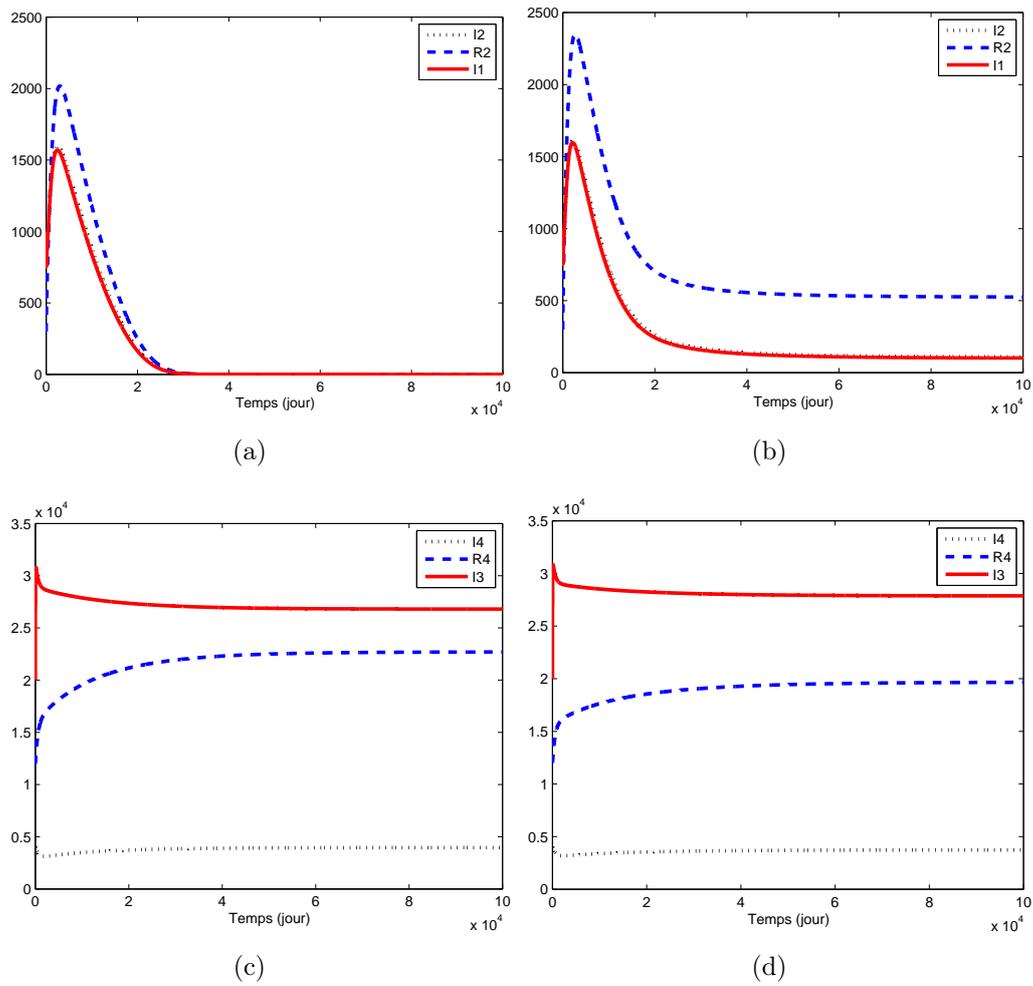


FIG. 9.1 – Simulation numérique du modèle (6.5). (a) et (c) : sans migration des humains. (b) et (d) : migration des humains sans contrôle administré dans la population humaine et de moustiques.

9.3. Simulation du mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine

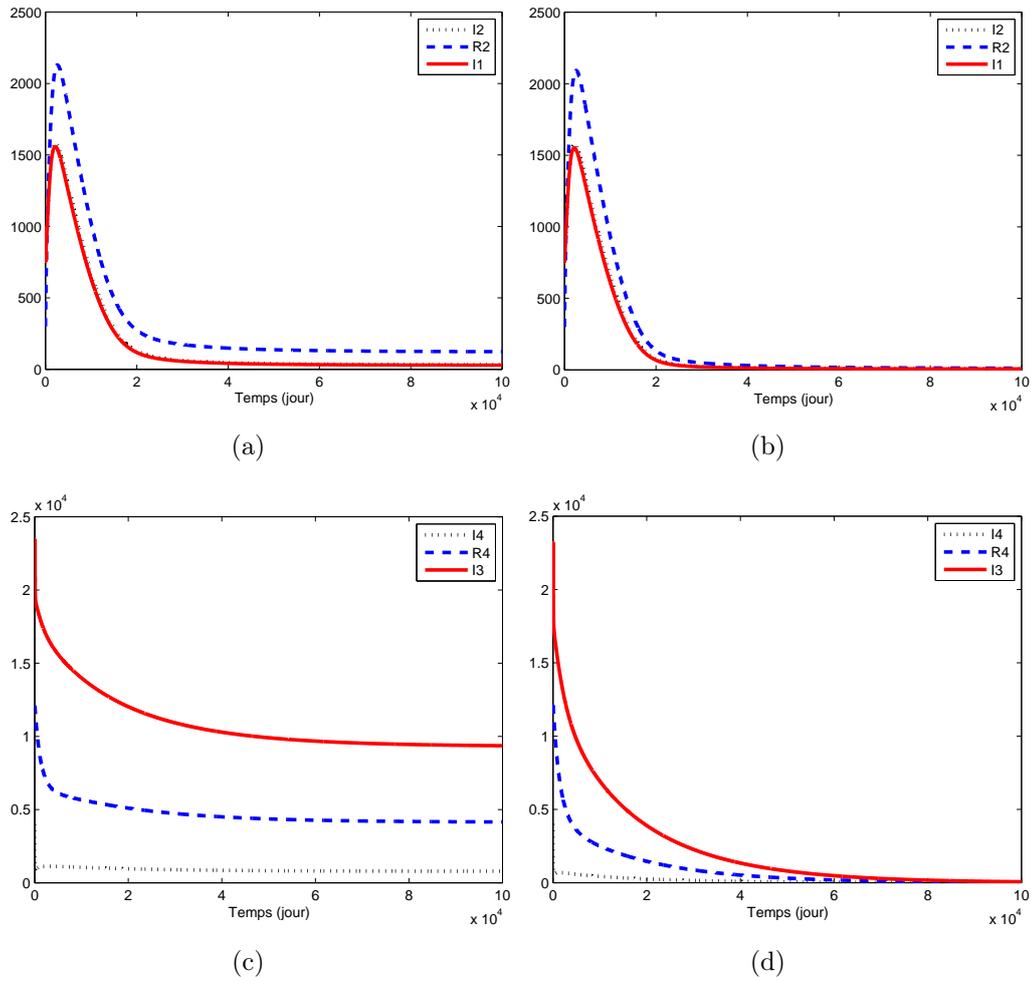


FIG. 9.2 – Simulation numérique du modèle (6.5) prenant en compte la migration des humains. (a) et (c) : une proportion $s_4 = 0.75 < 1 - 1/T_4 = 0.814322$ est protégée avec le temps. (b) et (d) : une proportion $s_4 = 0.82 > 1 - 1/T_4 = 0.814322$ est protégée avec le temps.

TAB. 9.3 – Équilibres endémiques dans les trois patches connectés

Patch 1	Patch 2	Patch 3
$\bar{S}_2 = 86252$	$\bar{S}_4 = 2834$	$\bar{S}_6 = 16985$
$\bar{I}_2 = 1374$	$\bar{I}_4 = 1739$	$\bar{I}_6 = 933$
$\bar{R}_2 = 4722$	$\bar{R}_4 = 755$	$\bar{R}_6 = 1212$
$\bar{S}_1 = 16345$	$\bar{S}_3 = 3440$	$\bar{S}_5 = 11329$
$\bar{I}_1 = 1154$	$\bar{I}_3 = 9060$	$\bar{I}_5 = 3671$

ans cf. [37, 70, 71, 29]. Comme l'immigration concerne en majorité les humains de plus de 15 ans, nous avons choisi un taux d'immigration très faible des sensibles. De même, nous prenons $M^S = (1/100)M^R$ puisque la plupart des humains infectieux souffrent du paludisme et ne voyagent généralement pas pendant la période infectieuse. Par conséquent, nous prenons $M^I = (1/100)M^R$ et nous obtenons $R_0 = 3.864$.

Les Figures (9.3b-9.5b) montrent que le système (avec les patches connectés) approche l'équilibre endémique donnée par le Tableau 9.3.

Les Figures (9.3-9.5) montrent clairement que l'immigration des immuns maintient la maladie dans les autres patches. Mais comme nous avons utilisé une très faible migration des humains sensibles et infectieux, on peut conclure que l'immigration des immuns peut induire une épidémie d'un patch à un autre.

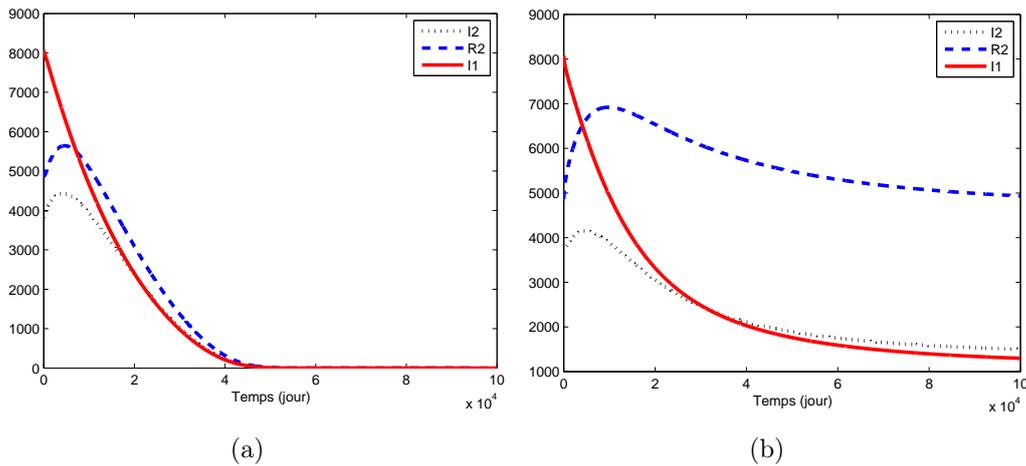


FIG. 9.3 – Une simulation numérique du modèle (6.5) utilisant les données du Tableau 9.1. (a) Sans migration des humains donnant $R_{01}^2 = T_1 = T_2 = 0.85 < 1$. (b) Migration des humains immuns et sensibles.

9.3. Simulation du mouvement d'une zone rurale vers une zone urbaine

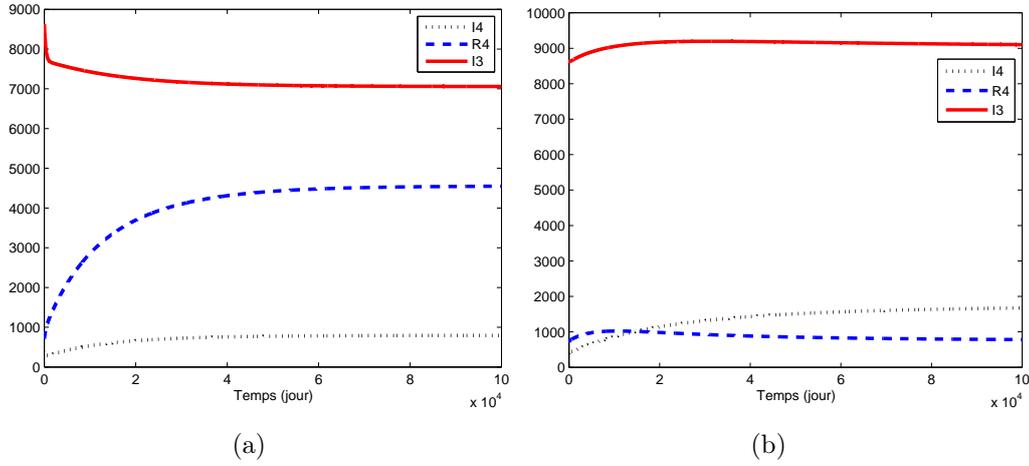


FIG. 9.4 – Une simulation numérique du modèle (6.5) utilisant les données du Tableau 9.1. (a) : sans migration des humains donnant $R_{02}^2 = T_3 = T_4 = 7.176$. (b) : migration des immuns et sensibles.

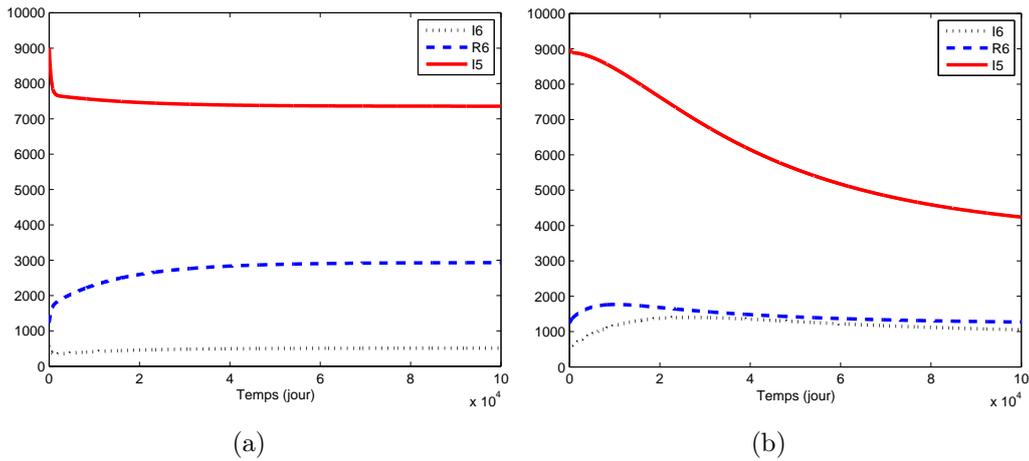


FIG. 9.5 – Une simulation numérique du modèle (6.5). (a) : sans migration des humains donnant $R_{03}^2 = T_5 = T_6 = 7.286$. (b) migration des immuns et sensibles.

$$M_{246} = \begin{bmatrix} 0.949 & 3.513 \times 10^{-5} & 2.673 \times 10^{-5} \\ 16.498 \times 10^{-5} & 3.864 & 4.390 \times 10^{-7} \\ 15.022 \times 10^{-5} & 5.254 \times 10^{-7} & 8.395 \end{bmatrix}.$$

Il est clair que $\mathcal{R}_{22} = 0.949 < 1$. Par conséquent $M_{4,6}$ est bien définie et s'écrit comme suit :

$$M_{46} = \begin{bmatrix} 3.864 & 5.268 \times 10^{-7} \\ 6.305 \times 10^{-7} & 8.395 \end{bmatrix}.$$

Il suit que la quantité $T_{4,6} = T_{2,4,6} = 8.395$ peut être utilisée comme un seuil.

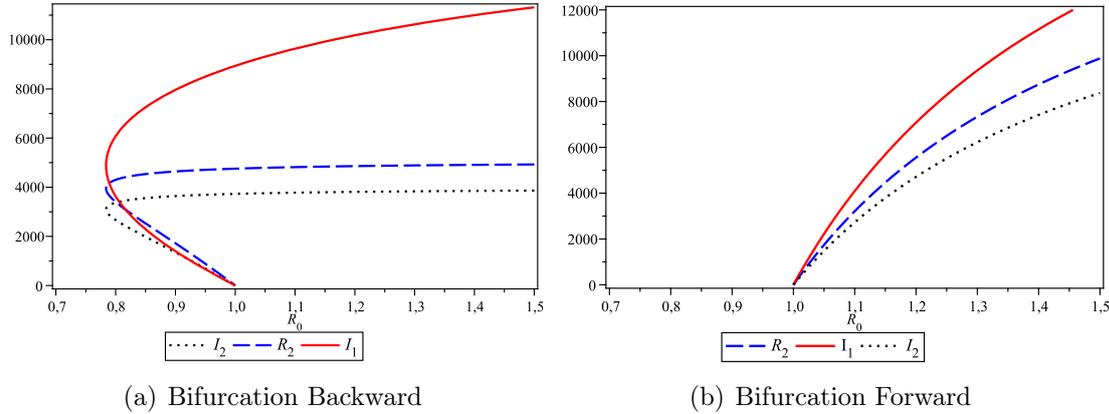


FIG. 9.6 – Diagramme de bifurcation du modèle (6.5) pour un patch montrant plusieurs équilibres endémiques pour des valeurs variées de R_0 . Nous avons utilisé les données du Tableau 9.1 (Zone 1) exceptées $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-3}$ pour la bifurcation backward et pour la bifurcation forward, $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-5}$

9.4 Analyse numérique de la bifurcation

Premièrement, nous considérons un patch et nous utilisons les données du patch 1 Tableau (9.1). Si nous fixons $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-4}$, le modèle vérifie la proposition (7.1) et nous pouvons nous attendre à l'existence d'un équilibre endémique. La Figure (9.6) confirme ce résultat. La Figure (9.6a) (respectivement (9.6b)) montre que si nous fixons $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-3}$ (respectivement $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-5}$) et pour des valeurs variées de a_1 de sorte que R_0 varie entre 0.7 et 1.5, une bifurcation backward (respectivement une bifurcation forward) se produit à $R_0 = 1$.

Maintenant, nous étendons le résultat de bifurcation pour les trois patches en considérant de faibles migrations. Pour simplifier, nous considérons que les trois patches sont identiques en utilisant les données du patch 1 pour les trois patches exceptés $\gamma_2 = \gamma_4 = \gamma_6 = 9.0 \times 10^{-4}$, de sorte que si les trois patches sont déconnectés, il existe un équilibre endémique pour $R_{01} = R_{02} = R_{03} = 0.7956 < 1$. Si les patches sont connectés, nous choisissons

$$M^R = \frac{1}{100} \begin{bmatrix} 0 & 0.07 & 0.08 \\ 0.02 & 0 & 0.000001 \\ 0.01 & 0.000001 & 0 \end{bmatrix}, \quad M^I = \frac{1}{100} M^R \quad \text{et} \quad M^S = \frac{1}{100} M^R$$

Après des calculs, nous obtenons $R_0 = 0.8708 < 1$. Les Figures (9.7a) et (9.7b) montrent les classes infectées (dans le patch 1) approchant un équilibre endémique (qui est localement asymptotiquement stable) avec et sans migration respectivement. Un résultat similaire peut être obtenu en utilisant la force d'infection (**F1**) et avec les mêmes données exceptées a_1, a_2 et pour des valeurs variées de \tilde{a}_1 .

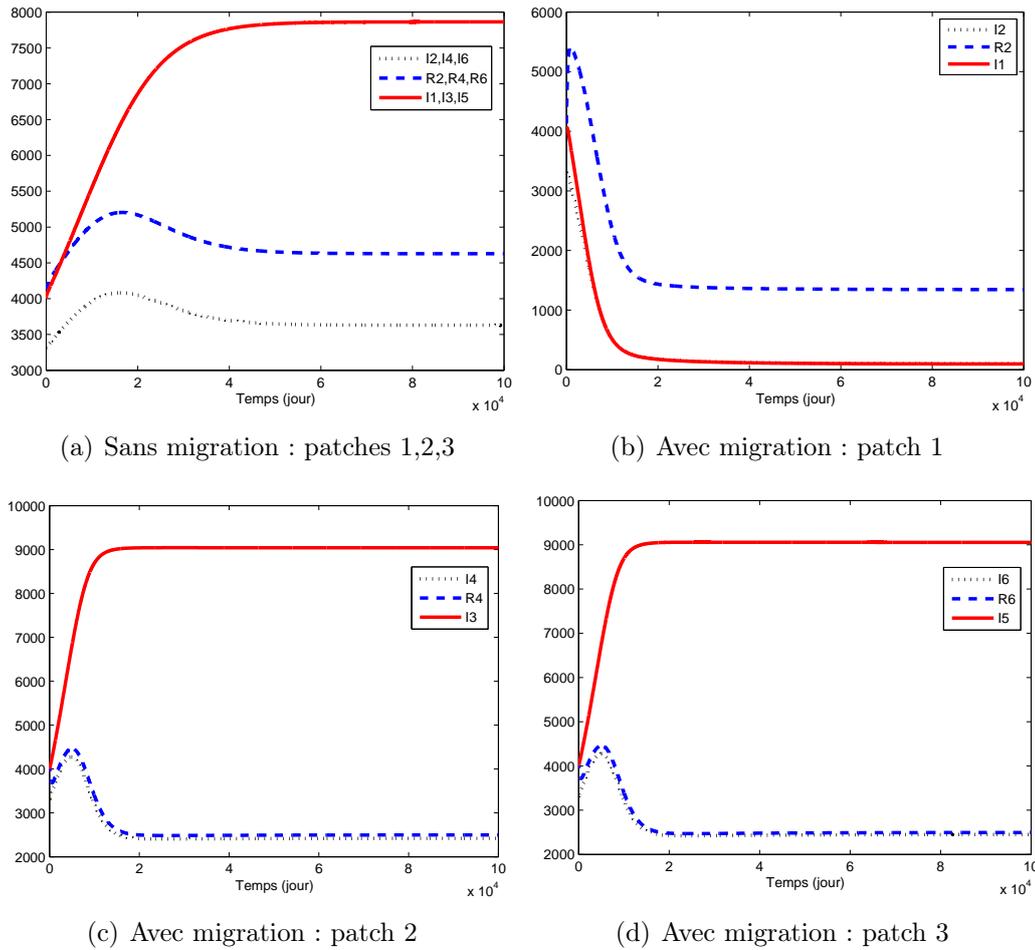


FIG. 9.7 – Simulation du modèle (6.5) donnant une bifurcation backward. (a) patches identiques sans migration des humains donnant $R_{01} = R_{02} = R_{03} = 0.7959 < 1$. (b), (c) et (d) : Patches connectés avec de faibles migrations de sorte que $R_0 = 0.8708 < 1$.

9.5 Conclusion

En testant numériquement le modèle (6.5) avec des données réalistes, on note l'impact de la migration des porteurs sains sur la propagation spatiale du paludisme. Nous avons également testé la possibilité d'un contrôle de la maladie à travers un type d'hôte spécifique. Les résultats obtenus montrent clairement qu'identifier les réservoirs d'infection avant d'administrer un contrôle est très utile pour minimiser les moyens financiers.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

Dans le cadre de cette thèse, nous avons commencé par présenter la problématique du paludisme suivi de la biologie du paludisme. Cela a permis de mettre en évidence l'interaction entre les deux espèces d'hôtes (humains et moustiques) et le parasite, le phénomène de l'immunité acquise, la répartition spatiale ainsi que les perspectives de la mise en place de candidats vaccins contre le paludisme. C'est ainsi que nous avons pu identifier deux éléments déterminants et négligés par les modèles précédents : la considération d'un seul type d'hôte dans la population humaine et la négligence de la migration des porteurs asymptotiques de parasites. Pour tenir compte de ces hypothèses, nous avons formulé et analysé deux modèles mathématiques déterministes pour décrire la dynamique de transmission du paludisme : un modèle structuré en statut immunitaire débouchant sur un modèle de type métapopulation présenté respectivement dans les Parties I et II.

- *Dans la partie I*, nous avons formulé un modèle structuré en statut immunitaire. Nous avons divisé l'hôte humain en deux grands types : le premier appelé "**non-immun**" regroupe tous les humains qui n'ont jamais acquis une certaine immunité contre le paludisme et le second appelé "**semi-immun**" regroupe ceux qui ont au moins acquis une certaine immunité même s'ils l'ont perdue. Les types non-immuns sont subdivisés en trois classes : sensibles, latents et infectieux. Par contre, les types semi-immuns sont subdivisés en quatre classes : sensibles, latents, infectieux et immuns. L'hôte moustique a été subdivisé en trois classes : sensibles, latents et infectieux. Nous avons décrit la dynamique de transmission du paludisme entre les trois types d'hôtes par un système de dix équations différentielles ordinaires (ODEs). Puis nous avons montré que le modèle ainsi défini est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé dans un domaine Ω .

Nous avons montré que le modèle admet un unique état d'équilibre sans maladie, x_{dfe} . Ensuite, on a établi que la stabilité locale du point, x_{dfe} , est gouvernée par le nombre de reproduction, R_0 que nous avons explicitement obtenu. Nous avons défini un poids de transmission *semi-immun-moustiques-semi-immun* par, R_{0a} , et un poids de transmission *non-immun-moustiques-non-immun* par, R_{0e} de sorte que R_0 soit défini comme la racine carrée de la somme des carrés de ces poids de transmission. La complexité du modèle ne nous a pas permis d'obtenir explicitement des états d'équilibres endémiques mais nous avons donné un critère assurant l'existence d'équilibres endémiques pour R_0 proche de 1 dépendant d'un paramètre h que nous avons explicitement obtenu. Pour $h < 0$, il existe des équilibres endémiques proches du point, x_{dfe} , uniquement pour $R_0 > 1$. Par contre pour $h > 0$, il existe plusieurs états d'équilibres endémiques proches du point, x_{dfe} , même lorsque $R_0 < 1$. On parle de bifurcation forward et backward respectivement.

Nous avons étudié la possibilité de contrôler le paludisme par l'intermédiaire de

chacun des trois types d'hôtes (semi-immuns, non-immuns ou moustiques). Pour cela, nous avons formulé le nombre de reproduction spécifique à chaque type d'hôte. Notre modèle suggère que, dans une zone de faible transmission (ou à transmission intermédiaire) du paludisme où $R_{0e}, R_{0a} < 1$ et $R_0 > 1$ il suffit d'appliquer un contrôle à un hôte spécifique pour éliminer le paludisme. Dans une zone de forte transmission dans laquelle la plupart des immigrants qui y entrent arrivent d'une zone sans paludisme, le paludisme peut être éliminé par l'intermédiaire des hôtes non-immuns. De la même façon, dans une zone endémique où le taux d'immigration constant, Λ_h , est très faible et où le taux de natalité, λ_h , est très élevé, le paludisme peut être toujours contrôlé par les non-immuns. La plupart des épidémies de paludisme se produisent dans les zones où la transmission est très différente d'année en année (zones instables). Dans ces zones, si Λ_h est très faible, le paludisme peut être éliminé par l'utilisation de vaccins (de préférence un vaccin bloquant la transmission) ou en protégeant chaque immigrant sensible (semi-immun ou non-immun) accédant dans ces zones. Sur la base de notre analyse, nous concluons que, si un vaccin ou une simple action de prévention était disponible, nous devons rechercher d'abord le type d'hôte spécifique à contrôler afin d'éliminer le paludisme dans l'ensemble des trois types d'hôtes. Dans les zones où nous ne pouvons pas diriger un contrôle à travers les non-immuns ou les semi-immuns, notre modèle montre clairement que nous pouvons toujours éliminer le paludisme par le contrôle des moustiques. C'est un résultat évident et bien connu. Il est souvent plus facile à dire qu'à faire. La raison est que l'élimination des moustiques reste difficile dans les zones où la densité de moustiques est très élevée. Même si cette mesure était réalisable, elle est très coûteuse. En revanche, dans une zone avec une intensité de transmission relativement faible, le paludisme peut être éradiqué avec succès par le biais d'un contrôle de la densité de moustiques. L'exemple typique est en Europe où l'application à grande échelle de mesures de contrôle du vecteur a fortement réduit la transmission du paludisme.

Au Chapitre 4, nous avons montré par des exemples précis que la condition $R_{0a} < R_c$ et $R_{0e} > R_c$ s'obtient naturellement dans la plupart des zones (basse, intermédiaire et haute) de transmission du paludisme. Cela signifie qu'il suffit de diriger un contrôle sur les types d'hôtes non-immuns ou moustiques pour éradiquer le paludisme. Les non-immuns étant essentiellement les plus vulnérables, nous devons rechercher un type de contrôle qui s'applique à cette catégorie de la population et ayant une double-action : réduire la morbidité, la mortalité et ainsi contribuer à éliminer le paludisme avec le temps. Le vaccin contre les stades pré-érythrocytaires (cf. Figure 1.3) qui est en cours d'expérimentation serait le bienvenu. Son application dans la population des non-immuns pourrait non seulement aider à éradiquer la maladie mais contribuera à diminuer l'incidence des accès palustres ainsi que des formes graves du paludisme.

En sélectionnant un ensemble raisonnable de valeurs pour les paramètres du modèle, on a montré numériquement qu'une bifurcation backward est possible dans ce modèle (2.5). Par conséquent, abaisser R_0 en dessous de 1 n'est pas toujours suffisant

pour éliminer la maladie. De plus, même si la maladie a déjà été éliminée dans une région donnée, un petit changement écologique suffit pour rétablir le paludisme au sein des trois types d'hôtes. Pour palier à cela, nous devons abaisser R_0 de sorte qu'il entre dans un domaine où le point, x_{df_e} , est globalement asymptotiquement stable.

- *Limites* : le modèle structuré en statut immunitaire n'est pas adapté pour étudier l'impact de l'immigration des immuns sur la propagation spatio-temporelle du paludisme. Pourtant, c'est un modèle qui montre clairement que les semi-immuns représentent 82% des humains vivants dans une zone endémique (voir Figure 5.4(b)) dont 56% des immuns (voir Figure 5.4(a)). Comme les semi-immuns sont légèrement infectieux et ne souffrent pas du paludisme, ils peuvent immigrer (sans contrainte de santé) d'une zone endémique vers une zone non-endémique ou vers une zone sans paludisme (zone où il existe éventuellement des moustiques sensibles). C'est ce qui nous a motivé à construire un second modèle qui tient compte de ces facteurs.

- *Dans la partie II*, nous avons construit un modèle de type métapopulation en vue de décrire la dynamique spatio-temporelle du paludisme. Nous avons subdivisé l'espace en n régions géographiques appelées patches. Dans chaque patch i , $i = 1, \dots, n$, nous avons simplifié le modèle structuré en statut immunitaire mais nous avons mis en évidence les immuns qui représentent les porteurs asymptotiques. C'est ainsi que la population humaine a été subdivisée en trois classes : sensibles, infectieux et immuns. Nous avons aussi subdivisé la population de moustiques en deux classes : sensibles et infectieux. Nous avons d'abord modélisé la transmission du paludisme entre humains et moustiques dans un patch i par un système de 5 équations différentielles ordinaires. Ensuite nous avons considéré la migration des humains d'un patch à un autre. Cela nous a conduit à réécrire un modèle de transmission pour l'ensemble des patches par un système de $5n$ équations différentielles ordinaires. Nous avons montré que le modèle ainsi défini est mathématiquement et épidémiologiquement bien posé. Pour décrire qualitativement le comportement dynamique des trajectoires, nous avons commencé par établir que le modèle admet un unique point d'équilibre sans maladie (où la maladie est absente dans tous les patches). La stabilité locale de ce point est gouvernée par le nombre de reproduction R_0 qui est lui même défini comme étant le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération des infections. Nous avons également montré que pour des forces d'infection spécifiques, le point d'équilibre sans maladie n'est pas toujours globalement asymptotiquement stable. Nous avons illustré ce résultat par une analyse de la bifurcation sur un patch isolé. On a pu montrer théoriquement qu'une bifurcation backward peut se produire dans notre modèle. Ensuite, nous avons étendu théoriquement et numériquement ce résultat pour n patches en utilisant de faibles matrices de migration. La matrice de la prochaine génération n'a pas été obtenue explicitement lorsque le nombre de patches devient élevé, mais sa structure a été théoriquement obtenue. En étudiant cette structure et en gardant à l'esprit que notre modèle comporte n patches et $2n$ types d'hôtes, nous avons pu

étudier la possibilité de contrôler le paludisme à travers un ou plusieurs types d'hôtes dans un ou plusieurs patches. Cela a permis de donner des conditions suffisantes pour qu'un patch soit considéré comme réservoir d'infection. Ensuite, nous avons proposé une technique pour identifier tous les réservoirs d'infection dans tous les patches. Ayant identifié ces réservoirs d'infection, nous avons discuté de l'effort requis pour le contrôle du paludisme.

En application, nous avons analysé théoriquement l'impact du paludisme rural sur le paludisme urbain, le mouvement entre une zone endémique et une zone non-endémique ou une zone sans maladie. En utilisant des données réalistes, nous avons simulé numériquement ces types de mouvements. Cela nous a permis d'affirmer que la mobilité des porteurs sains (immuns) constitue une source de transmission du paludisme d'une zone à une autre.

La mise au point de vaccins bloquant la transmission (cf. Figure 1.3) permettra d'empêcher la fécondation du parasite dans l'estomac de l'anophèle et de bloquer son développement. Ces types de vaccins qui ne visent pas à protéger l'individu vacciné mais à limiter la transmission des parasites de l'homme au vecteur et du vecteur à l'homme seront efficaces s'ils sont administrés à chaque voyageur immun en vue de bloquer la propagation spatiale et de circonscrire les épidémies.

A l'issue de cette thèse, nous pouvons proposer un algorithme aux décideurs en matière de santé publique :

1. Collection de données sur le terrain : [démographies](#), [epidemiologies](#) et sur les [flux migratoires](#).
2. Calcul de l'opérateur M_{J_h} .
3. Identification des réservoirs d'infections spatiales.
4. Calculs des efforts requis pour le contrôle.
5. Appliquer un vaccin ou un traitement préventif ou un autre type de stratégie de contrôle aux populations cibles.

Perspectives

- Nous démarrons par les perspectives découlant du modèle structuré en statut immunitaire.

(a) Le taux de passage des non-immuns aux semi-immuns, α_e , est l'un des paramètres les plus importants dans notre modèle. Il n'est pas réaliste de le considérer constant. Il doit dépendre non-linéairement de la force d'infection, k_e et d'autres facteurs. Nous aimerions modéliser ce paramètre afin d'obtenir un modèle plus réaliste.

(b) Comme nous avons simplifié le modèle en considérant un taux d'immigration dans la classe des sensibles, nous voudrions considérer un taux d'immigration distribué dans toutes les classes. Cela nous fournira un modèle plus réaliste pour l'étude de la propagation du paludisme.

(c) Les effets environnementaux varient selon les saisons (la température, l'humidité, etc.) et affectent plusieurs paramètres importants (taux de natalité et de mortalité du vecteur moustique etc.). Nous pouvons modéliser ces effets en considérant que ces paramètres sont des fonctions périodiques du temps et ainsi incorporer la dynamique saisonnière des vecteurs de l'épidémie.

- Nous terminons par les perspectives découlant du modèle de type métapopulation. Nous avons simplifié le modèle de transmission du paludisme dans chaque patch en vue d'obtenir un modèle moins complexe. Dans nos futurs travaux, nous voudrions considérer dans chaque patch i , $i = 1, \dots, n$ un modèle structuré en statut immunitaire comme le modèle (2.5). Cela nous fournira un modèle qui prend en compte $3n$ types d'hôtes au lieu de $2n$ types d'hôtes. Nous pensons qu'un tel modèle permettra de simuler avec une grande précision la dynamique spatio-temporelle du paludisme.

Ce travail pourrait faire l'objet d'un logiciel permettant de fournir des informations importantes en matière de santé publique.

Quelques méthodes et notes en mathématiques

Sommaire

A.1	Quelques notes en mathématiques	119
A.2	Méthode de Van den Driessche et Watmough pour le calcul de R_0	120
A.3	Nombre de reproduction type T	121
A.3.1	Description de la méthode	121
A.3.2	S -contrôle	122
A.3.3	Adaptation de la méthode : cas d'une bifurcation Backward	122

A.1 Quelques notes en mathématiques

Définition 2. Une matrice $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est dite réductible s'il existe une matrice de permutation P_σ telle que

$$P_\sigma^{-1}AP_\sigma = \begin{bmatrix} B & 0 \\ C & D \end{bmatrix}$$

où $B \in \mathcal{M}_p(\mathbb{R})$ avec $1 \leq p \leq n - 1$.

Une matrice non réductible est dite irréductible.

Remarquons que si tous les éléments non diagonaux de A sont non nuls, alors A est irréductible.

Définition 3. 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 :

$$s(A) = \max_{1 \leq i \leq n} \mathcal{R}_e(\lambda_i).$$

Définition 4. [15, Page. 133]

Une matrice $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est dite M -matrice (resp. M -matrice non-singulière) s'il existe $k > 0$ et $B = b_{ij} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ avec $b_{ij} \geq 0 \forall i, j$ tels que $A = kI - B$ et $k \geq \rho(B)$ (resp. $A = kI - B$ et $k > \rho(B)$). I étant la matrice identité d'ordre n .

Théorème A.1. [15, Page. 137]

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ ayant ses éléments non diagonaux négatifs ($a_{ij} \leq 0$ pour tout $i \neq j$). Si la somme des éléments de chaque colonne de A est positive, alors A est une M -matrice non-singulière.

A.2 Méthode de Van den Driessche et Watmough pour le calcul de R_0

Nous présentons brièvement la méthode développée par Van den Driessche et Watmough [72] pour le calcul de R_0 .

Considérons une épidémie modélisée par un système d'équations différentielles ordinaires de la forme :

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

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

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

l'ensemble de tous les états sans maladie.

Soient $\mathcal{F}_i(x)$ le taux d'apparition de nouveaux cas d'infections dans le compartiment i , $\mathcal{V}_i^+(x)$ le taux de transfert (entrant) des individus dans le compartiment i et $\mathcal{V}_i^-(x)$ le taux de transfert (sortant) des individus hors du compartiment i . Chaque fonction est supposée être au moins deux fois différentiable par rapport à la variable x . En posant $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$, le système (A.1) se met sous la forme suivante : $dx/dt = \mathcal{F}(x) - \mathcal{V}(x)$. Les fonctions $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^-$ sont supposées vérifier les hypothèses (A1), ..., (A5) décrites ci-dessous :

(A1) : si $x \geq 0$, alors $\mathcal{F}_i(x), \mathcal{V}_i^+(x), \mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

(A2) : si $x_i = 0$, alors $\mathcal{V}_i^- = 0$. En particulier, si $x \in \mathbf{X}_s$ alors $\mathcal{V}_i^- = 0$ pour $i = 1, \dots, m$

(A3) : $\mathcal{F}_i(0) = 0$ pour $i > m$.

(A4) : si $x \in \mathbf{X}_s$, alors $\mathcal{F}_i(x) = \mathcal{V}_i^+(x) = 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

(A5) : si $\mathcal{F}(x) = 0$ alors toutes les valeurs propres de la matrice jacobienne $Df(x_0)$ ont des parties réelles négatives 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 définies par :

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

sont telles que : F est non négative et V est inversible.

La matrice FV^{-1} est appelée *opérateur de la prochaine génération*. L'élément (i, k) de FV^{-1} est interprété comme le nombre de nouvelles infections attendues dans le compartiment i produit par l'individu infecté présenté originellement dans le compartiment k . Dans cette méthode, R_0 est défini par le rayon spectral de l'opérateur de la prochaine génération (ie. $R_0 = \rho(FV^{-1})$).

Théorème A.2. [72, Theorem 2]

Sous les conditions (A1)-(A5), si $R_0 < 1$ alors le point, x_0 est localement asymptotiquement stable par contre si $R_0 > 1$, alors x_0 est instable.

A.3 Nombre de reproduction type T

On suppose qu'il existe n types d'hôtes distincts. Soit K la matrice de la prochaine génération dont l'élément $K_{sr}, r, s = 1, \dots, n$ de K représente le nombre attendu de cas secondaire d'hôtes de type s produit par un seul hôte primaire infecté de type r dans une population complètement sensible.

A.3.1 Description de la méthode

Nous décrivons la méthode développée par Roberts and Heesterbeek (cf. [31, 64]), pour calculer le nombre de reproduction type T_1 . Dans une population complètement sensible, on introduit un seul infecté de type 1. Le but est d'appliquer la matrice K pour déterminer le nombre prévu d'hôtes infectés de tous types à la prochaine génération des infections générées par l'individu de type 1. En notant E_1 le vecteur unité de première composante 1 et les autres nuls, P_1 la $n \times n$ matrice de projection $(P_1)_{11} = 1$ et $(P_1)_{ij} = 0$ pour $i \neq 1$ ou $j \neq 1$ et E_1' la transposée de E_1 , (ie. $E_1'P_1 = E_1'$). Le vecteur KE_1 représente la deuxième génération des infectés. Maintenant, on recherche les types d'hôtes infectés excepté le type 1. Tandis que P_1KE_1 représente le nombre de nouveaux infectés de type 1, $(I - P_1)KE_1$ correspond aux nouveaux infectés pour les autres types $2, \dots, n$. On réitère le processus et $P_1KP_1KE_1$ correspond au nombre d'infecté de type 1 à la troisième génération alors que $(I - P_1)K(I - P_1)KE_1$ représente les hôtes infectés de type $2, \dots, n$. Si on répète le processus pour plusieurs générations en particulier à la $(j + 1)^{\text{ème}}$ génération d'infection, on aura $E_1'K((I - P_1)K)^{j-1}E_1$ hôtes infectés prévus de type 1 découlant du cycle de transmission sans faire participer le type d'hôte 1 dans la transmission intermédiaire. D'où le nombre attendu d'individus infectés de type 1, généré par un seul individu infecté de type 1 sera $T_1 = E_1'ME_1$ où

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

Si $\rho((I - P_l)K) < 1$, alors la somme converge vers $T_1 = E_1'K(I - (I - P_1)K)^{-1}E_1$.

A.3.2 S -contrôle

C'est un contrôle réduisant la proportion de sensibles de type 1 qui sont disponibles pour la transmission d'un infecté de type 1 à tous les autres types dans la population (exemple d'une vaccination, isolation, traitement préventif,...). En choisissant v comme le contrôle effort requis, la méthode consiste à remplacer les éléments K_{1j} de la première colonne de la matrice K par $(1 - v)K_{1j}$ pour tout $j = 1, \dots, n$ avec $0 \leq v \leq 1$ ce qui permet d'obtenir une matrice de la prochaine génération K_v correspondant à un nombre de reproduction type $T_v = (1 - v)T_1$. Et l'effort requis dans le type 1 pour éliminer une épidémie dans toute la population satisfait $T_v < 1$. Toute l'épidémie est prévenue par le S -contrôle de type 1 si et seulement si

$$v > 1 - 1/T_1. \quad (\text{A.2})$$

A.3.3 Adaptation de la méthode : cas d'une bifurcation Backward

Pour un modèle comportant une bifurcation backward, alors réduire R_0 en dessous de 1 n'est pas suffisant pour éradiquer la maladie. Il faut réduire R_0 jusqu'à ce qu'il entre dans un domaine où la DFE est globalement asymptotiquement stable (GAS). Supposons qu'il existe R_c tel que pour $R_0 < R_c < 1$, la DFE est GAS. Il découle que $R_c^{-1}R_0 < 1$. Comme $R_0 = \rho(K)$, alors on a l'équivalence $R_c^{-1}\rho(K) < 1 \Leftrightarrow \rho(R_c^{-1}K) < 1$. $R_c^{-1}K$ est la nouvelle matrice de la prochaine génération à considérer. Les éléments de $R_c^{-1}K$ s'interprètent de la même façon que ceux de K . On redéfinit T_1 en fonction de $R_c^{-1}K$ en remplaçant simplement K par $R_c^{-1}K$. Pour cela, la somme $\sum_{j=0}^{\infty} ((I - P_l)R_c^{-1}K)^j$ converge si $\rho((I - P_l)R_c^{-1}K) < 1$, (i.e. $\rho((I - P_l)K) < R_c < 1$) et

$$T_1 = E_1'(R_c^{-1}K) [I - (I - P_1)(R_c^{-1}K)]^{-1} E_1. \quad (\text{A.3})$$

Liste des tableaux

2.1	Paramètres pour le vecteur moustique	20
2.2	Paramètres de contact entre non-immuns, semi-immuns et moustiques .	20
2.3	Paramètres communs aux types d'hôtes non-immuns et semi-immuns .	20
2.4	Paramètres pour le type d'hôte non-immun	21
2.5	Paramètres pour le type d'hôte semi-immun	21
5.1	Les paramètres sans dimension sont $p, c_{ve}, c_{va}, c_{ev}, c_{av}$ et \tilde{c}_{av} . Tandis que $\lambda_h, \lambda_v, \nu_e, \nu_v, \alpha_e, \alpha_a, \gamma_e, \rho_e, \beta_a, \mu_v, \mu_h$ et n_a ont pour dimension jour^{-1} , Λ_h a pour dimension humains $\times\text{jour}^{-1}$, μ_{2h} a pour dimension humains $^{-1}\times\text{jour}^{-1}$ et finalement μ_{2v} est en moustiques $^{-1}\times\text{jour}^{-1}$	56
5.2	Valeurs d'équilibre obtenues avec les données des paramètres dans le Tableau 5.1 (Zone 1) excepté $\Lambda_h = 0.01, n_a = 0.215$ et $p = 0.30$ donnant $R_0 = 0.9851 < 1$	59
6.1	Paramètres pour les humains et les moustiques dans chaque patch $i, i = 1, \dots, n$	71
9.1	Valeurs trouvées dans la littérature	102
9.2	Équilibres sans maladie.	102
9.3	Équilibres endémiques dans les trois patches connectés	106

Table des figures

1.1	Cycle de vie du parasite chez le moustique et chez l'Homme. Source Encarta 2008 [48].	8
1.2	La situation du paludisme dans le monde. Source [28].	11
1.3	Cycle des plasmodies humains et antigènes candidats vaccins [49].	13
2.1	Une représentation compartimentale du modèle mathématique de transmission du paludisme. Les flèches en pointillés indiquent la direction de l'infection : d'un moustique infectieux vers un sensible semi-immun ou non-immun. Ensuite d'un humain (semi-immun infectieux, semi-immun immun, non-immun infectieux) vers un moustique sensible.	19
5.1	Diagramme de bifurcation pour le modèle (8) montrant plusieurs états d'équilibre \bar{i}_e pour R_0 variant. Nous avons utilisé les données du Tableau 5.1 (Zone 1) exceptés $\Lambda_h = 0.06, p = 0.5, \gamma_e = 3e - 3$ pour la bifurcation forward et $\Lambda_h = 0.01, p = 0.30$ pour le backward. La simulation a été effectuée par le logiciel Maple.	57
5.2	Dynamique du modèle dans le cas d'une bifurcation forward $h = -0.691 < 0, R_0 = 0.9936$. La figure (a) montre la proportion des infectieux et la figure (b) montre le groupe des semi-immuns et des non-immuns. Le système approche l'équilibre sans maladie. La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB. ode45.	58
5.3	Dynamique du modèle dans le cas d'une bifurcation backward $h = 1.827 > 0, R_0 = 0.9851$. La figure (a) montre la proportion des infectieux et la figure (b) montre le groupe des semi-immuns et des non-immuns. Le système approche l'équilibre endémique donné dans le Tableau 5.2. La simulation a été réalisée avec le logiciel MATLAB. ode45.	58
5.4	Une simulation numérique du modèle (2.11). Les deux figures ont été construites avec les données du Tableau 5.1 (Zone 2) donnant $R_{0e} = 2.6229 > 1, R_{0a} = 1.4035 > 1, R_0 = 2.9748$	60
5.5	Une simulation numérique du modèle (2.11). Les deux figures ont été construites avec les données du Tableau 5.1 (Zone 1) donnant $R_{0e} = 1.07 > 1, R_{0a} = 0.111 < 1$	60
5.6	Une simulation numérique du modèle (2.11). (a) : sans contrôle. Le seuil de contrôle est $1 - 1/T_e = 0.04036$. (b) : contrôle insuffisant. (c) : contrôle légèrement au dessus du seuil. (d) contrôle largement au dessus du seuil.	61
6.1	Interaction entre moustiques et humains dans un patch $i, i = 1, \dots, n$	69

6.2	Schéma mathématique de transmission du paludisme faisant participer l'hôte humain et le vecteur moustique dans un patch i , $i = 1, \dots, n$. Les flèches en pointillés représentent la direction de transmission des humains aux moustiques (à travers la classe des humains infectieux ou des immuns aux moustiques sensibles) ou des moustiques aux humains (à travers les moustiques infectieux aux humains sensibles).	70
6.3	Interaction entre deux patches i et j où $\pi = S, I, R$	74
8.1	Trois patches	97
9.1	Simulation numérique du modèle (6.5). (a) et (c) : sans migration des humains. (b) et (d) : migration des humains sans contrôle administré dans la population humaine et de moustiques.	104
9.2	Simulation numérique du modèle (6.5) prenant en compte la migration des humains. (a) et (c) : une proportion $s_4 = 0.75 < 1 - 1/T_4 = 0.814322$ est protégée avec le temps. (b) et (d) : une proportion $s_4 = 0.82 > 1 - 1/T_4 = 0.814322$ est protégée avec le temps.	105
9.3	Une simulation numérique du modèle (6.5) utilisant les données du Tableau 9.1. (a) Sans migration des humains donnant $R_{01}^2 = T_1 = T_2 = 0.85 < 1$. (b) Migration des humains immuns et sensibles.	106
9.4	Une simulation numérique du modèle (6.5) utilisant les données du Tableau 9.1. (a) : sans migration des humains donnant $R_{02}^2 = T_3 = T_4 = 7.176$. (b) : migration des immuns et sensibles.	107
9.5	Une simulation numérique du modèle (6.5). (a) : sans migration des humains donnant $R_{03}^2 = T_5 = T_6 = 7.286$. (b) migration des immuns et sensibles.	107
9.6	Diagramme de bifurcation du modèle (6.5) pour un patch montrant plusieurs équilibres endémiques pour des valeurs variées de R_0 . Nous avons utilisé les données du Tableau 9.1 (Zone 1) exceptées $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-3}$ pour la bifurcation backward et pour la bifurcation forward, $\gamma_2 = 9.0 \times 10^{-5}$	108
9.7	Simulation du modèle (6.5) donnant une bifurcation backward. (a) patches identiques sans migration des humains donnant $R_{01} = R_{02} = R_{03} = 0.7959 < 1$. (b), (c) et (d) : Patches connectés avec de faibles migrations de sorte que $R_0 = 0.8708 < 1$	109

Bibliographie

- [1] S.J. Allen, A. O'Donnell, N.D.E. Alexander, M.P. Alpers, T.E.A. Peto, J.B. Clegg and D.J. Weatherall, α^+ -*Thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), pp. 14736–4741. 11
- [2] E. Andersen, T.R. Jones, Purnomo, S. Masbar, I. Wiady, S. Tirtolusumo, M.J. Bangs, Y. Charoenvit, S. Gunawan and S.L. Hoffman, *Assessment of age-dependent immunity to malaria in transmigrants*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 56 (1997), pp. 647–649. 18
- [3] R.M. Anderson and R.M. May, *Infectious diseases of humans : dynamics and control*, Oxford University Press, Oxford, 1991. 71, 96
- [4] J. Arino, *Diseases in metapopulation*, Online : <http://www.math.ualberta.ca/~irl/summer-school/lecture-notes/meta.pdf>. 69, 75
- [5] J. Arino, J.R. Davis, D. Hartley, R. Jordan, J.M. Miller, and P. van den Driessche, *A multi-species epidemic model with spatial dynamics*, Math. Med. and Biol., 22 (2005), pp. 129–142. 4, 67, 69, 74, 75
- [6] J. Arino, A. Ducrot and P. Zongo, *Metapopulation modelling for malaria epidemics and control strategy*. En préparation. 5
- [7] J. Arino and P. Van den Driessche, *A multi-city epidemic model*, Math. Population Studies, 10 (2003), pp. 175–193. 4, 67, 69, 74, 75
- [8] J.L. Aron, *Mathematical modeling of immunity to malaria*, Math. Biosci. 90 (1988), pp. 385–396. 3, 10
- [9] J.L. Aron and R.M. May, *The population dynamics of malaria, in The population dynamics of infectious disease : theory and applications*, R. M. Anderson, ed., Chapman and Hall, London, (1982), pp. 139–179. 10
- [10] P. Auger, E. Kouokam, G. Sallet, M. Tchuenté, B. Tsanou, *The Ross-Macdonald model in a patchy environment*, Math. Biosci. 216 (2008) pp. 123–131. 4, 67
- [11] N. Bacaër and C. Sokhna, *A reaction-diffusion system modeling the spread of resistance to an antimalarial drug*, Math. Biosci. and Engrg. 2 (2005), pp. 227–238. 3, 4
- [12] N.J.T. Bailey, *The mathematical theory of infectious diseases and its application*, Griffin, London, 1975. 3, 10
- [13] M.J. Barcus, Krisin, I.R.F. Elyazar, H. Marwoto, T.L. Richie, H. Basri, I. Wiady, D. J. Fryauff, J. D. Maguire, M. J. Bangs, J. K. Baird, *Primary infection by Plasmodium falciparum or P. vivax in a cohort of Javanese migrants to Indonesian Papua*, Ann Trop Med Parasitol. 97 (2003), pp. 565–574. 18

- [14] D. Baudon, F.J. Louis, G. Martet. *En Afrique, le paludisme urbain est le paludisme de demain*, Med. Trop. 56 (1996), pp. 323–325. 11, 97
- [15] A. Berman, R.J. Plemmons, *Non-negative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic, New York (1979). 78, 120
- [16] P.B. Bloland, H.A. Williams, *Malaria control during mass population movements and natural disasters*, National Academies Press (2003) 13
- [17] N. Chitnis, J.M. Cushing and J.M. Hyman, *Bifurcation Analysis of a Mathematical Model for Malaria Transmission*, SIAM J. Appl. Math. 67 (2006) pp. 24–45. 4, 44, 72, 73
- [18] 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*, Bull. Math. Biol., DOI 10.1007/s11538-008-9299-0, (2008) 4, 21, 53, 101
- [19] C. Chiyaka, W. Garira, S. Dube, *Transmission model of endemic human malaria in a partially immune population*, Math. Comput. Modell. 46 (2007) 806–822. 4, 71, 73
- [20] C. Chiyaka, J.M. Tchuenche, W. Garira, S. Dube, *A mathematical analysis of the effects of control strategies on the transmission dynamics of malaria*, Appl. Math. and Comput. 195 (2008) 641–662 3
- [21] P. Deloron and C. Chougnet, *Is immunity to malaria really short-lived ?*, Parasitology Today, 8 (1992), pp. 375–378. 10
- [22] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek and J.A.J. Metz, *Mathematical epidemiology of infectious diseases : model building, analysis and interpretation*, New york : Wiley (2000) 31, 32
- [23] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek and J.A.J. Metz, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol. 28 (1990), pp. 365–382. 31, 32, 34
- [24] K. Dietz, L. Molineaux, and A. Thomas, *A malaria model tested in the African savannah*, Bull. World Health Organ., 50 (1974), pp. 347–357. 3
- [25] C.J. Drakeley, J.T. Bousema, N.I.J. Akim, K. Teelen, W. Roeffen, A.H. Lensen, M. Bolmer, W. Eling and R.W. Sauerwein, *Transmission-reducing immunity is inversely related to age in plasmodium falciparum gametocyte carriers*. Parasite Immunol., 28 (2006), pp. 185–190. 10, 24, 52
- [26] A. Ducrot, S. B. Sirima, B. Somé and P. Zongo, *A mathematical model for malaria involving differential susceptibility, exposedness and infectivity of human host* J. Biol. Dynamics, A paraître. 4, 5
- [27] J. Dushoff, W. Huang, C. Castillo-Chavez, *Backwards bifurcations and catastrophe in simple models of fatal diseases*, J. Math. Biol., 36 (1998), pp. 227–248. 37, 42

- [28] Faire reculer le paludisme. *Qu'est-ce que le paludisme?* online : <http://www.rbm.who.int/cmc-upload/0/000/015/372/infosheet1-fr.pdf>. 3, 11, 125
- [29] M. L. Gatton and Q. Cheng, *Modeling the Development of Acquired Clinical Immunity to Plasmodium falciparum Malaria*, Am. Soc. for Microbio. Vol. 72, No. 11 (2004) pp. 6538–6545. 106
- [30] K. Hadeler, P. Van den Driessche, *Backward bifurcation in epidemic control*, Math. Biosci. 146 (1997), pp. 15–35. 44
- [31] J.A.P. Heesterbeek and M.G. Roberts, *The type-reproduction number T in models for infectious disease control*, Math. Biosci. 206 (2007), pp. 3–7. 48, 49, 94, 99, 121
- [32] J.M. Heffernan, R.J. Smith and L.M. Wahl, *Perspectives on the basic reproductive ratio*, J. R. Soc. Interface doi :10.1098/rsif.2005.0042 31
- [33] 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-B53 and resistance to severe malaria*. Nature 360 (1992), pp. 434–439. 11
- [34] W. Huang, K.L. Cooke, C. Castillo-Chavez, *Stability and bifurcation for a multiple-group model for the dynamics of HIV/AIDS transmission*, SIAM J. Appl. Math. 52 (1992), pp. 835–834. 44
- [35] J.M. Hyman and J. Li, *An intuitive formulation for the reproductive number for the spread of diseases in heterogeneous populations*, Math. Biosci., 167 (2000), pp. 65–86. 32
- [36] Institut de Recherche pour le Développement (IRD) dossiers, *L'éradication du paludisme dans les villes d'Afrique : un futur possible?* (2008), online : <http://www.ird.fr/fr/actualites/dossiers/palu/palu-ville.pdf> 97
- [37] E. Kalipeni, *Determinants of infant mortality in Malawi : a spatial perspective*, Social Science and Medicine, 37 (1993), pp. 183–198. 10, 18, 106
- [38] D.C. Kaslow, *Transmission – blocking immunity against malaria and other vector-borne diseases*, Curr. Opin. Immunol. 3 (1993), pp. 557–565. 10, 24, 52
- [39] W.O. Kermack and A.G. McKendrick, *A contribution to the mathematical theory of epidemic of epidemics*, Proc. R. Soc. 115 (1927), pp. 700–721. 31
- [40] S. M. Kinyanjui, P. Bull, C. I. Newbold, and K. Marsh, *Kinetics of antibody responses to Plasmodium falciparum-infected erythrocyte variant surface antigens*, J. Infectious Diseases, 187 (2003), pp. 667–674 10
- [41] J.C. Koella and R. Antia, *Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance*, Malar. J., 2 (2003) 3. 3

- [42] J.C. Koella and C. Boëte, *A model for the coevolution of immunity and immune evasion in vector-borne disease with implications for the epidemiology of malaria*, *The American Naturalist*, 161 (2003), pp. 698–707. 3
- [43] C.M. Kribs-Zaleta and M. Martcheva, *Vaccination strategies and backward bifurcation in an age-since-infection structured model*, *Math. Biosci.* 177&178 (2002), pp. 317–332. 44
- [44] C.M. Kribs-Zaleta, J.X. Velasco-Hernández, *A simple vaccination model with multiple endemic states*, *Math. Biosci.* 164 (2000), pp. 183–201. 44
- [45] A. Le Menach, F. E. McKenzie, A. Flahault and D. L. Smith, *The unexpected importance of mosquito oviposition behaviour for malaria : non-productive larval habitats can be sources for malaria transmission*, *Malar. J.* (2005), pp. 1-11. 4, 67, 69
- [46] R. Levins. *Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control*. *Bull. Entom. Soc. Am.* 15 (1969) pp. 237-240 68
- [47] J. Li, R.M. Welch, U.S. Nair, T.L. Sever, D.E. Irwin, C. Cordon-Rosales, and N. Padilla, *Dynamic malaria models with environmental changes*, in *Proceedings Thirty-Fourth Southeastern Symposium on System Theory*, Huntsville, AL. USA, (2002), pp. 396–400. 3
- [48] Life Cycle of the Malaria Parasite, (2008) online :http://encarta.msn.com/media/481500041_761553247_-1_1/life_cycle_of_the_malaria_parasite.html 8, 125
- [49] Life Cycle of the Malaria Parasite with vaccines, (2008) online : <http://www.malariavaccine.org/malvac-lifecycle.php> 13, 125
- [50] L.F. López, F.A.B. Coutinho, M.N. Burattini, E. Massad, *Threshold conditions for infection persistence in complex host-vectors interactions*. *C. R. Biol.* 325 (2002), pp. 1073-1084. 32
- [51] C.P. MacCormack, *The human host as active agent in malaria epidemiology*, *Trop. Med. Parasitol.* 38 (1987), pp. 233–235. 11
- [52] G. Macdonald, *The epidemiology and control of malaria*, Oxford University Press, London, 1957. 3, 31, 48, 96
- [53] P. A. Marquet, *Metapopulations* , *The Earth system : Biological and ecological dimensions of global environmental change*, Vol. 2 (2002) pp. 411-420. 68
- [54] K. Marsh and R.W. Snow, *Host-parasite interaction and morbidity in malaria endemic areas*, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 352 (1997), pp. 1385–1394. 18
- [55] M. Martcheva, H.R. Thieme, *Progression age enhanced backward bifurcation in an epidemic model with superinfection*, *J. Math. Biol.* 46 (2003), 385–424. 44
- [56] W. McGuire, A.V.S. Hill, C.E.M. Allsopp, B.M. Greenwood and D. Kwiatkowski, *Variation in the TNF α -promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria*, *Nature* 371 (1994), pp. 508–511. 11

- [57] D. Modiano, G. Luoni, B. S. Sirima, J. Simporé, F. Verra, A. Konaté, E. Rastrelli, A. Olivieri, C. Calissano, G. M. Paganotti, L. D'Urbano, I. Sanou, A. Sawadogo, G. Modiano and M. Coluzzi. *Haemoglobin C protects against clinical Plasmodium falciparum malaria*, Nature 414 (2001), pp. 305–308. 11
- [58] G.A. Ngwa *Modelling the dynamics of endemic malaria in growing populations*, Discrete and Contin. Dyn. Syst. Ser. B, 4 (2004), pp. 1173–1202. 3, 48
- [59] G.A. Ngwa and W.S. Shu *A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito populations*, Math. and Comput. Modell., 32 (2000), pp. 747–763. 3, 4, 21, 24, 48, 53, 71, 73, 96, 101, 102
- [60] W.P. O'Meara, D.L. Smith, F.E. McKenzie, *Potential Impact of Intermittent Preventive Treatment (IPT) on Spread of Drug-Resistant Malaria*, PLoS Med., 3 (2006), pp. 633–642. 3
- [61] D. Payne, B. Grab, R.E. Fontaine and J.H.G. Hempler, *Impact of control measures on malaria transmission and general mortality*, Bull. World Health Organ., 54 (1976) pp. 369–377. 18
- [62] T. Ponnudurai, G.J. van Gemert, T. Bensink, A.H.W. Lensen and J.H.E.T. Meuwissen, *Transmission blockade of Plasmodium falciparum : its variability with gametocyte numbers and concentration of antibody*, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 81 (1987), pp. 491–493. 10, 24, 52
- [63] R.E. Ricklefs, G.L. Miller, *Ecologie De Boeck 4^{me} éd. américaine* (2005) 68
- [64] M.G. Roberts and J.A.P. Heesterbeek, *A new method to estimate the effort required to control an infectious disease*, Proc. R. Soc. London, B 270 (2003) 1359. 48, 49, 94, 99, 121
- [65] D.J. Rodriguez, L. Torres-Sorando, *Models of infectious diseases in spatially heterogeneous environments*, Bull. Math. Biol. 63 (2001) 547–571 4, 67
- [66] C. Rogier, E. Orlandi-Pradines, T. Fusaï, B. Pradines, S. Briolant, L. Almeras *Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité*, Méd. maladies infectieuses 36 (2006) pp. 414–422. 12
- [67] R. Ross, *The prevention of malaria*, John Murray, London, 1911. 3, 31, 48
- [68] S. Ruan, D. Xiaob, J. C. Beierc, *On the Delayed Ross-Macdonald Model for Malaria Transmission*, Bull. Math. Biol. 70 (2008) 1098–1114. 3
- [69] D.L. Smith, J. Dushoff, F.E. Mckenzie *The risk of a mosquito-borne infection in a heterogeneous environnemnt*, Plos Biol., 2 (2005), pp. 1957–1964. 4, 67, 69
- [70] T.A. Smith, R. Leuenberger, C. Lengeler, *Child mortality and malaria transmission intensity in Africa*, Trends in Parasitol., 17 (2001), pp. 145–149. 10, 18, 106
- [71] A.W. Taylor-Robinson, *A model of development of acquired immunity to malaria in humans living under endemic conditions*, School of Biol., University of Leeds, UK, Vol. 58, No 2, (2002) pp. 148–156. 106

-
- [72] P. Van den Driessche and J. Watmough, *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Math. Biosci. 180 (2002), pp. 29–48. 31, 32, 36, 44, 78, 79, 80, 81, 120, 121
- [73] P.F. Verhulst, *Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement*, Corresp. math. phys. 10 (1838) pp. 113-121. 23
- [74] Wikipédia, online : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>. 3
- [75] World Health Report, 2005, online : <http://www.who.int/whr/2005/en/>. 3, 18
- [76] 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. 3, 53, 101, 102
- [77] 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. 3, 53, 101
- [78] J. Zhou and H. W. Hethcote, *Population size dependent incidence in models for diseases without immunity*, J. math. Biol. 32 (1994), pp. 809–834. 23

Modélisation mathématique de la dynamique de transmission du paludisme

Résumé : Le but principal de cette thèse est de développer un modèle mathématiques déterministes pour décrire la dynamique de transmission du paludisme. Dans une première partie, nous formulons un modèle qui considère deux types d'hôtes dans la population humaine. Le premier appelé "non-immun" regroupant tous les humains qui n'ont jamais acquis une immunité contre le paludisme et le second appelé "semi-immun" regroupe ceux qui ont au moins acquis une certaine immunité même s'ils l'ont perdue. Les non-immuns sont subdivisés en sensibles, latents et infectieux et les semi-immuns sont subdivisés en sensibles, latents, infectieux et immuns. Nous obtenons une formule explicite du nombre de reproduction, R_0 qui a été défini comme la racine carré de la somme des carrés du poids de transmission *semi-immun-moustique-non-immun*, R_{0a} , et du poids de transmission *non-immun-moustique-non-immun*, R_{0e} .

Ainsi, nous étudions l'existence d'équilibre endémique en utilisant l'analyse de la bifurcation. Nous donnons un simple critère pour l'obtention d'équilibre lorsque R_0 rencontre 1 pour la bifurcation forward et backward. Nous explorons la possibilité de contrôle du paludisme à travers un sous-groupe spécifique tels que les non-immuns, semi-immuns ou les moustiques. Dans une deuxième partie, nous formulons un modèle pour étudier la propagation spatio-temporelle du paludisme en utilisant la théorie des métapopulations. Ainsi, nous subdivisons l'espace en n petites régions géographiques appelées patches. Dans chaque patch i , $i = 1, \dots, n$, nous simplifions le premier modèle mais en mettant en évidence les immuns qui représentent les porteurs asymptotiques. Ainsi, nous divisons la population humaine en trois classes : sensibles, infectieux et immuns. Nous subdivisons aussi la population de moustiques en deux classes : sensibles et infectieux. La propagation du paludisme d'un patch à un autre à travers la mobilité des humains est modélisée par un système de $5n$ équations différentielles ordinaires. Nous analysons le modèle en identifiant les réservoirs d'infection spatiale et étudions par la suite la transmission du paludisme due aux mouvements des humains d'une zone rurale vers une zone urbaine, la colonisation de nouveaux territoires et le voyage intercontinental. Ce dernier modèle nous permet de proposer un algorithme de contrôle du paludisme aux décideurs en matière de santé publique.

Mots clés : Paludisme, Nombre de reproduction, Nombre de reproduction type, Analyse de la bifurcation, métapopulation.

Mathematical modeling of the dynamic of malaria transmission

Abstract : The main purpose of this thesis is to formulate a deterministic mathematical models for the transmission of malaria. In a first part, we formulate a model that considers two host types in the human population. The first type is called "non-immune" comprising all humans who have never acquired immunity against malaria and the second type is called "semi-immune". Non-immune are divided into sensible, exposed and infectious and semi-immune are divided into sensible, exposed, infectious and immune. We obtain an explicit formula for the reproductive number, R_0 which is the square root of the sum of the square of the weight of the transmission *semi-immune-mosquito-semi-immune*, R_{0a} , and the weight of the transmission *non-immune-mosquito-non-immune*, R_{0e} . Then we study the existence of endemic equilibria by using bifurcation analysis. We give a simple criterion when R_0 crosses one for forward and backward bifurcation. We explore the possibility of a control for malaria through a specific sub-group such as non-immune or semi-immune or mosquitoes. In a second part, we formulate a model to study the spatial spread of malaria using metapopulation theory. Thus, we subdivide the space into n small geographical regions, the so-called patches. In each patch i , $i = 1, \dots, n$ we simplify the first model by dividing the human population into three subclasses : sensible, infectious and immune. We also subdivide the mosquito population into two classes : sensible and infectious. We model the spread of malaria between the n patches via the migration of humans by a system of $5n$ differential equations ordinary. We analyse the model by identifying the spatial infection reservoir. We use this model to analysis malaria transmission due to the movement of humain from rural into urban areas, colonization of new territory, intercontinental travel and rural malaria.

Keywords : Malaria ; Reproductive number ; Type-reproduction number ; Bifurcation analysis, Metapopulation.
